
**ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ
ΠΕΙΡΑΙΩΣ**



**ΤΜΗΜΑ ΟΙΚΟΝΟΜΙΚΗΣ
ΕΠΙΣΤΗΜΗΣ**

**ΠΡΟΓΡΑΜΜΑ ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΩΝ ΣΠΟΥΔΩΝ
«ΟΙΚΟΝΟΜΙΚΑ και ΔΙΟΙΚΗΣΗ της ΥΓΕΙΑΣ»**

**ΑΝΑΛΥΣΗ ΤΗΣ ΚΛΙΝΙΚΗΣ ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΙΚΟΤΗΤΑΣ ΚΑΙ ΤΗΣ
ΟΙΚΟΝΟΜΙΚΗΣ ΑΠΟΔΟΤΙΚΟΤΗΤΑΣ ΤΩΝ ΘΕΡΑΠΕΥΤΙΚΩΝ ΠΡΟΣΕΓΓΙΣΕΩΝ
ΓΙΑ ΤΟ ΠΡΟΧΩΡΗΜΕΝΟ ΜΕΛΑΝΩΜΑ**

Σταθακόπουλου Πιπίτσα

Διπλωματική Εργασία υποβληθείσα στο Τμήμα Οικονομικής Επιστήμης του
Πανεπιστημίου Πειραιώς για την απόκτηση Μεταπτυχιακού Διπλώματος Ειδίκευσης
στα Οικονομικά και Διοίκηση της Υγείας.

Πειραιάς, 2025



**ΠΡΟΓΡΑΜΜΑ ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΩΝ ΣΠΟΥΔΩΝ
«ΟΙΚΟΝΟΜΙΚΑ και ΔΙΟΙΚΗΣΗ της ΥΓΕΙΑΣ»**

**Ανάλυση της κλινικής αποτελεσματικότητας και της οικονομικής
αποδοτικότητας των θεραπευτικών προσεγγίσεων για το προχωρημένο
μελάνωμα**

Σταθακοπούλου Πιπίτσα, Α.Μ.: ΟΔΥ/2131

Επιβλέπων: Ράικου Μαρία/Καθηγήτρια/Τμήμα Οικονομικής Επιστήμης/
Πανεπιστήμιο Πειραιώς

Διπλωματική Εργασία υποβληθείσα στο Τμήμα Οικονομικής επιστήμης του
Πανεπιστημίου Πειραιώς για την απόκτηση Μεταπτυχιακού Διπλώματος Ειδίκευσης
στα Οικονομικά και Διοίκηση της Υγείας

Πειραιάς, 2025

UNIVERSITY of PIRAEUS



**DEPARTMENT of
ECONOMICS**

M.Sc. in Health Economics and Management

An analysis of the clinical effectiveness and cost-effectiveness of the therapeutic approaches for advanced melanoma

STATHAKOPOULOU PIPITSA

Master Thesis submitted to the Department of Economics of the University of Piraeus in partial fulfillment of the requirements for the degree of M.Sc. in Health Economics and Management

Piraeus, 2025

ΒΕΒΑΙΩΣΗ ΕΚΠΟΝΗΣΗΣ ΔΙΠΛΩΜΑΤΙΚΗΣ ΕΡΓΑΣΙΑΣ

«Δηλώνω υπεύθυνα ότι το έργο που εκπονήθηκε και παρουσιάζεται στην υποβαλλόμενη διπλωματική εργασία, έχει γραφτεί από εμένα αποκλειστικά στο σύνολό της. Δεν έχει υποβληθεί ούτε έχει εγκριθεί στο πλαίσιο κάποιου άλλου μεταπτυχιακού προγράμματος ή προπτυχιακού τίτλου σπουδών, ούτε είναι εργασία ή τμήμα εργασίας ακαδημαϊκού ή επαγγελματικού χαρακτήρα.

Δηλώνω επίσης ότι αναφέρονται καταλλήλως στο σύνολό τους οι πηγές στις οποίες ανέτρεξα για την εκπόνηση της συγκεκριμένης εργασίας. Παράβαση της ανωτέρω ακαδημαϊκής μου ευθύνης αποτελεί ουσιώδη λόγο για την ανάκληση του πτυχίου μου».

Σταθακοπούλου Πιπίτσα

Υπογραφή Μεταπτυχιακού Φοιτητή

Αφιερωμένο στην οικογένειά μου

ΕΥΧΑΡΙΣΤΙΕΣ

Για την ολοκλήρωση της διπλωματικής μου εργασίας στα πλαίσια του μεταπτυχιακού προγράμματος του Πανεπιστημίου Πειραιά, “Οικονομικά και διοίκηση της υγείας”, θα ήθελα να ευχαριστήσω την επιβλέπουσα καθηγήτριά μου κα. Ράϊκου Μαρία, για την εξαιρετική συνεργασία και την επιστημονική καθοδήγησή της.

Επίσης, θα ήθελα να ευχαριστήσω την οικογένειά μου για τη στήριξη, την κατανόησή και τη βοήθειά τους καθ’ όλη τη διάρκεια περάτωσης των μεταπτυχιακών μου σπουδών.

ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΑ

Συντομογραφίες.....	9
Κατάλογος Πινάκων.....	10
Κατάλογος Διαγραμμάτων.....	10
Περίληψη.....	11
Abstract.....	14
Κεφάλαιο 1^ο : Τα οικονομικά της Υγείας.....	16
Κεφάλαιο 2^ο : Περιγραφή της νόσου.....	22
2.1: Παθοφυσιολογία και μηχανισμός.....	22
2.2: Επιδημιολογία.....	28
2.3: Παράγοντες κινδύνου.....	31
2.4: Ταξινόμηση μελανώματος και κλινικά χαρακτηριστικά.....	32
2.5: Ιστοπαθολογική κατηγοριοποίηση.....	35
2.6: Γενετική κατηγοριοποίηση.....	39
Κεφάλαιο 3^ο : Προσυμπτωματικός έλεγχος και κλινική διάγνωση.....	42
3.1: Αξιολόγηση και παρακολούθηση μελανώματος.....	42
3.2: Διάγνωση.....	43
Κεφάλαιο 4^ο : Ο συνδυασμός ιστολογίας και μοριακής διάγνωσης του μελανώματος.....	47
4.1: Η χρήση της ανοσοϊστοχημείας στη διάγνωση του μελανώματος	48
Κεφάλαιο 5^ο : Διαχείριση της νόσου.....	53
5.1: Αρχική θεραπεία: Χειρουργική αφαίρεση και δειγματοληψία λεμφαδένων...53	
5.2: Ακτινοβολία.....	53
5.3: Χημειοθεραπευτικές προσεγγίσεις.....	54
5.4: Η ανοσολογική ανταπόκριση στο μελάνωμα και ο ρόλος των ανοσοθεραπειών...56	
5.4.1: Ipilimumab.....	65
5.4.2: Nivolumab.....	65
5.4.3: Pembrolizumab.....	66

5.4.4: Αναστολή BRAF και ενεργοποιημένης από μιτογόνο πρωτεϊνικής κινάσης (MEK).....	66
--	----

Κεφάλαιο 6° : Κλινική αποτελεσματικότητα των θεραπευτικών προσεγγίσεων.....68

6.1: Συμπληρωματική θεραπεία.....	68
6.2: Προχωρημένη θεραπεία.....	70
6.2.1: Εστιασμένη θεραπεία για το προχωρημένο μελάνωμα.....	70
6.2.2: Αποκλεισμός σημείου ελέγχου σε προχωρημένο μελάνωμα.....	70
6.3: Συμπεράσματα.....	76

Κεφάλαιο 7° : Μεθοδολογία.....78

7.1: Σχεδιασμός της έρευνας.....	78
7.2: Ανάλυση της κλινικής αποτελεσματικότητας.....	78
7.3: Συμπεράσματα από την ανάλυση των αποτελεσμάτων των κλινικών μελετών....	93
7.4: Ανάλυση της οικονομικής αποδοτικότητας.....	96
7.5: Συμπεράσματα από την ανάλυση των μελετών κόστους-αποτελεσματικότητας.....	102

Κεφάλαιο 8° : Συμπεράσματα.....104

Βιβλιογραφία.....107

Συντομογραφίες

AKT	Πρωτεϊνική κινάση
APC	Αντιγονοπαρουσιαστικά κύτταρα
ATP	Τριφωσφορική αδενοσίνη
BRAFV600E	B-Raf πρωτο-ογκογονίδιο σερίνη/θρεονινο-κινάση (Val600Glu)
CC	Κυτταροτοξική Χημειοθεραπεία
CDK	Εξαρτώμενη από κυκλίνη κινάση
CDKN2A	Αναστολέας κινάσης από κυκλίνη 2A
CNS	Κεντρικό νευρικό σύστημα
ERK	Εξωκυτταρική κινάση ρυθμιζόμενη με σήμα
FDA	Οργανισμός τροφίμων και φαρμάκων
HTA	Αξιολόγηση τεχνολογίας υγείας
IFNR	Υποδοχέας ιντερφερόνης
IFNγ	Ιντερφερόνη
MAPK	Ενεργοποιημένη από μιτογόνο πρωτεΐνη κινάσης
MDM2	Ομόλογο ποντικού double-minute-2
MHC	Μείζον σύμπλεγμα ιστοσυμβατότητας
mTOR	Θηλαστικού-στόχου-ραπαμυκίνη
NF1	Νευροϊβρωμίνη 1
PD-1	Προγραμματισμένη πρωτεΐνη κυτταρικού θανάτου 1
PDK1	Εξαρτώμενη από φωσφοϊνοσιτιδίο πρωτεϊνική κινάση
PD-L1	Προγραμματισμένος συνδέτης κυτταρικού θανάτου 1
PFS	Μέσος όρος επιβίωσης χωρίς εξέλιξη
PI3K	Φωσφοϊνοσιτιδική-3-κινάση
PIP	Φωσφατιδυλινοσιτόλη φωσφορική
pRB	Πρωτεΐνη αμφιβληστροβλαστώματος
PTEN	Ομόλογο φωσφορικού και τενσίνης
RTK	Υποδοχέας κινάσης τυροσίνης
STAT1	Τροποποιητής σήματος και ενεργοποιητής μεταγραφής 1
TERT	Ανάστροφη μεταγραφάση της τελομεράσης
AKT	Πρωτεϊνική κινάση B
MEK	Ενεργοποιημένη από μιτογόνο κινάση

Κατάλογος Πινάκων

Πίνακας 2.1 Ταξινόμηση TNM σύμφωνα με την Αμερικανική Μικτή Επιτροπή για τον Καρκίνο όγδοη έκδοση, 2017.....	36
Πίνακας 2.2 Ομάδα παθολογικού σταδίου σύμφωνα με την Αμερικανική Μικτή Επιτροπή για τον Καρκίνο όγδοη έκδοση, 2017.....	37
Πίνακας 7.1 Πίνακας αποτελεσμάτων κλινικών μελετών.....	79
Πίνακας 7.2 Πίνακας αποτελεσμάτων κλινικών μελετών κόστους-αποτελεσματικότητας.....	96

Κατάλογος Εικόνων

Εικόνα 2.1 Επιλεγμένα βασικά μονοπάτια σηματοδότησης και θεραπευτικοί στόχοι στο μελάνωμα.....	27
Εικόνα 2.2 Εκτιμώμενη τυποποιημένη για την ηλικία παγκόσμια συχνότητα εμφάνισης δερματικού μελανώματος τόσο σε άνδρες όσο και σε γυναίκες το 2012(GLOBOCAN).....	29
Εικόνα 2.3 Τάσεις στην τυποποιημένη για την ηλικία επίπτωση δερματικού μελανώματος για άνδρες και γυναίκες σε επιλεγμένες χώρες.....	29
Εικόνα 2.4 Οζώδες μελάνωμα - μη μελαγχρωματικός ερυθηματώδης όζος.....	33
Εικόνα 2.5 Κακόηθες μελάνωμα φακοειδούς μορφής - ακανόνιστα όρια, εμφάνιση κηλίδας με χρωματική διακύμανση.....	34
Εικόνα 2.6 Κακόηθες μελάνωμα των άκρων με ζελατινώδη εξέλκωση, οζώδης βλάβη.....	35
Εικόνα 2.7 Κατανομή ενεργοποιητικών μεταλλάξεων σε διαφορετικούς υποτύπους μελανώματος.....	40
Εικόνα 5.1 Η ανοσολογική απόκριση ως μέρος της θεραπείας του μελανώματος.....	62

ΑΝΑΛΥΣΗ ΤΗΣ ΚΛΙΝΙΚΗΣ ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΙΚΟΤΗΤΑΣ ΚΑΙ ΤΗΣ ΟΙΚΟΝΟΜΙΚΗΣ ΑΠΟΔΟΤΙΚΟΤΗΤΑΣ ΤΩΝ ΘΕΡΑΠΕΥΤΙΚΩΝ ΠΡΟΣΕΓΓΙΣΕΩΝ ΓΙΑ ΤΟ ΠΡΟΧΩΡΗΜΕΝΟ ΜΕΛΑΝΩΜΑ

ΣΗΜΑΝΤΙΚΟΙ ΟΡΟΙ : μελάνωμα, οικονομική αξιολόγηση, κόστος-αποτελεσματικότητα, ICER, ανοσοθεραπεία, συνολική επιβίωση, QALYs, RCTs

Περίληψη

Το μελάνωμα είναι η πιο επιθετική και θανατηφόρα μορφή καρκίνου του δέρματος, που αντιπροσωπεύει περίπου το 1% όλων των κακοήθων όγκων, αλλά ευθύνεται για την πλειονότητα των θανάτων που σχετίζονται με καρκίνο του δέρματος. Οι τρέχουσες θεραπευτικές προσεγγίσεις περιλαμβάνουν χειρουργική εκτομή, χημειοθεραπεία, ακτινοβολία, ανοσοθεραπεία, βιοχημειοθεραπεία και στοχευμένη θεραπεία. Η στιγμή εμφάνισης του μελανώματος, η υγεία του ασθενούς, το στάδιο (I-IV) και η θέση του όγκου μπορεί να καθορίσουν τη θεραπευτική στρατηγική. Η εμφάνιση των ανοσοθεραπειών έχει φέρει επανάσταση στη διαχείριση ασθενών με προχωρημένο μελάνωμα. Μια ποικιλία νέων και εξελισσόμενων ανοσοθεραπευτικών παραγόντων έχουν αποφέρει πολλά υποσχόμενες κλινικές αποκρίσεις σε ένα φάσμα μεταστατικού μελανώματος με δυσμενή κίνδυνο. Οι κλινικές δοκιμές αναστολέων BRAF έχουν ορίσει ένα νέο παράδειγμα για τη θεραπεία του μελανώματος, επιτρέποντας στοχευμένη θεραπεία με βάση το μεταλλακτικό προφίλ του όγκου.

Η παρούσα μελέτη αποτελεί συστηματική ανασκόπηση της υπάρχουσας βιβλιογραφίας σχετικά με τις διαθέσιμες θεραπείες για το προχωρημένο μελάνωμα. Μέσω αναζήτησης στη βάση δεδομένων PubMed, το ερευνητικό μου ενδιαφέρον εστιάστηκε στην αξιολόγηση της κλινικής αποτελεσματικότητας και της οικονομικής αποδοτικότητας των διαθέσιμων θεραπευτικών επιλογών για το μελάνωμα. Τρία φάρμακα αναστολείς του ανοσοποιητικού σημείου ελέγχου έχουν λάβει έγκριση για τη θεραπεία του μελανώματος: το ipilimumab, ένα αντίσωμα anti-CTLA-4, καθώς και το nivolumab και το pembrolizumab, και τα δύο αντισώματα κατά του PD-1. Για τις

μεταλλάξεις ενεργοποιητή BRAF που υπάρχουν σε περίπου 50% των προχωρημένων μελανωμάτων, η θεραπευτική αντιμετώπιση βασίζεται στην χρήση αναστολέων BRAF/MEK, όπως οι συνδυασμοί dabrafenib και trametinib, encorafenib με binimetinib και vemurafenib με cobimetinib. Η συγκεκριμένη βιβλιογραφική επισκόπηση περιελάμβανε την εφαρμογή συγκεκριμένων κριτηρίων συμπερίληψης και αποκλεισμού. Τα κύρια ερευνητικά ερωτήματα αφορούσαν την αποτελεσματικότητα, τις ανεπιθύμητες ενέργειες και την οικονομική βιωσιμότητα των φαρμάκων. Σύμφωνα με τα αποτελέσματα, ορισμένοι συνδυασμοί θεραπειών, όπως ο συνδυασμός nivolumab-ipilimumab, παρουσίασαν βελτιωμένη συνολική επιβίωση σε σύγκριση με τις μονοθεραπείες. Σε όρους κλινικής αποτελεσματικότητας και οικονομικής αποδοτικότητας, φαίνεται ότι ο συνδυασμός nivolumab-ipilimumab για το προχωρημένο μελάνωμα υπερτερεί σε σχέση με όλες τις διαθέσιμες θεραπείες. Αν και παρουσιάζει πολλές ανεπιθύμητες ενέργειες, θεωρείται θεραπεία πρώτης επιλογής για το προχωρημένο, μεταστατικό μελάνωμα. Σε κάθε περίπτωση, η κατάλληλη θεραπεία για τον πάσχοντα πρέπει να γίνεται εξατομικευμένα με βάση το προφίλ υγείας του κάθε ασθενή, το υγειονομικό σύστημα περίθαλψης και την ανταπόκριση στην θεραπεία. Η μελέτη καταλήγει στο συμπέρασμα ότι η επιλογή θεραπείας για το προχωρημένο μελάνωμα θα πρέπει να βασίζεται σε ισορροπία μεταξύ αποτελεσματικότητας, προφίλ ασφάλειας και κόστους- αποτελεσματικότητας.

Σκοπός: Ο σκοπός της παρούσας μελέτης κόστους-αποτελεσματικότητας μεταξύ θεραπευτικών προσεγγίσεων είναι να αξιολογηθεί ποιο φάρμακο προσφέρει το καλύτερο αποτέλεσμα σε σχέση με το κόστος του. Δηλαδή, συγκρίνει δύο ή περισσότερες θεραπευτικές επιλογές για να προσδιορίσει ποια παρέχει το μεγαλύτερο όφελος για τους πόρους που δαπανώνται, με σκοπό την αναζήτηση της βέλτιστης στρατηγικής διαχείρισης της νόσου.

Μέθοδος : Η μελέτη ακολουθεί τη μεθοδολογία της συστηματικής ανασκόπησης με δεδομένα που συλλέχθηκαν από τη βάση PubMed για την χρονική περίοδο 2017-2024. Η έρευνα επικεντρώθηκε σε τυχαιοποιημένες κλινικές δοκιμές (RCTs) και αναλύσεις κόστους- αποτελεσματικότητας. Εφαρμόστηκαν κριτήρια συμπερίληψης και αποκλεισμού για την επιλογή των πιο σχετικών μελετών.

Αποτελέσματα-Συμπεράσματα: Ο συνδυασμός nivolumab-ipilimumab εμφανίζει ελαφρώς καλύτερα ποσοστά συνολικής επιβίωσης (OS) και επιβίωσης χωρίς υποτροπή

(PFS) σε σχέση με τις μονοθεραπείες, αλλά έχει πολύ περισσότερες ανεπιθύμητες ενέργειες, όπως είναι και το αναμενόμενο. Η οικονομική αποδοτικότητα των θεραπειών ανέδειξε το συνδυασμό nivolumab-ipilimumab ως την πρώτη επιλογή για το προχωρημένο μελάνωμα. Η θεραπεία nivolumab-ipilimumab εκτιμάται ότι είναι μια θεραπεία που παρατείνει τη ζωή και είναι οικονομικά αποδοτική σε σύγκριση με όλες τις άλλες θεραπείες στις ΗΠΑ. Η θεραπεία με nivolumab έρχεται δεύτερη σε οικονομική αποδοτικότητα ενώ η θεραπεία με pembrolizumab έρχεται τρίτη σε σειρά. Σε ασθενείς με προχωρημένο μελάνωμα με μετάλλαξη BRAF, συνιστανται ο συνδυασμός nivolumab-ipilimumab και εν συνεχεία ο συνδυασμός dabrafenib και trametinib, με τον τελευταίο να είναι ο πιο οικονομικά αποδοτικός σε σχέση με τους άλλους συνδυασμούς αναστολέων BRAF/MEK.

AN ANALYSIS OF THE CLINICAL EFFECTIVENESS AND COST-EFFECTIVENESS OF THE THERAPEUTIC APPROACHES FOR ADVANCED MELANOMA

KEYWORDS : melanoma, economic evaluation, cost-effectiveness, ICER, immunotherapy, overall survival, QALYs, RCTs

Abstract

Melanoma is the most aggressive and deadly form of skin cancer, accounting for approximately 1% of all malignant tumors but accounting for the majority of skin cancer-related deaths. Current treatment approaches include surgical resection, chemotherapy, radiation, immunotherapy, biochemotherapy, and targeted therapy. The timing of melanoma onset, patient health, stage (I-IV), and tumor location may determine the treatment strategy. The advent of immunotherapies has revolutionized the management of patients with advanced melanoma. A variety of new and evolving immunotherapeutic agents have yielded promising clinical responses across a spectrum of metastatic melanoma with adverse risk. Clinical trials of BRAF inhibitors have defined a new paradigm for melanoma treatment, allowing targeted therapy based on the mutational profile of the tumor.

This study is a systematic review of the existing literature on available treatments for advanced melanoma. Through a search of the PubMed database, my research interest focused on evaluating the clinical efficacy and cost-effectiveness of available treatment options for melanoma. Three immune checkpoint inhibitors have been approved for the treatment of melanoma: ipilimumab, an anti-CTLA-4 antibody, and nivolumab and pembrolizumab, both anti-PD-1 antibodies. For BRAF activating mutations present in approximately 50% of advanced melanomas, treatment is based on the use of BRAF/MEK inhibitors, such as the combinations of dabrafenib and trametinib, encorafenib with binimetinib, and vemurafenib with cobimetinib. This literature review included the application of specific inclusion and exclusion criteria. The main research questions concerned the efficacy, side effects and economic viability of the drugs.

According to the results, some combination therapies, such as the nivolumab-ipilimumab combination, showed improved overall survival compared to monotherapies. In terms of clinical efficacy and economic efficiency, it seems that the nivolumab-ipilimumab combination for advanced melanoma is superior to all available treatments. Although it has many side effects, it is considered a first-line treatment for advanced, metastatic melanoma. In any case, the appropriate treatment for the patient should be individualized based on each patient's health profile, the healthcare system and the response to treatment. The study concludes that the choice of treatment for advanced melanoma should be based on a balance between efficacy, safety profile and cost-effectiveness.

Purpose: The purpose of this cost-effectiveness study between therapeutic approaches is to evaluate which drug offers the best outcome in relation to its cost. That is, it compares two or more therapeutic options to determine which one provides the greatest benefit for the resources spent, with the aim of searching for the optimal disease management strategy.

Method: The study follows the methodology of systematic review with data collected from the PubMed database for the period 2017-2024. The research focused on randomized clinical trials (RCTs) and cost-effectiveness analyses. Inclusion and exclusion criteria were applied to select the most relevant studies.

Results-Conclusions: The nivolumab-ipilimumab combination shows slightly better overall survival (OS) and relapse-free survival (PFS) rates compared to monotherapies, but has much more adverse effects, as expected. The cost-effectiveness of the treatments has highlighted the nivolumab-ipilimumab combination as the first choice for advanced melanoma. Nivolumab-ipilimumab therapy is estimated to be a life-prolonging and cost-effective treatment compared to all other treatments in the US. Nivolumab therapy comes second in cost-effectiveness, while pembrolizumab therapy comes third in line. In patients with advanced melanoma with a BRAF mutation, the nivolumab-ipilimumab combination is recommended, followed by the dabrafenib and trametinib combination, with the latter being the most cost-effective compared to the other BRAF/MEK inhibitor combinations.

Κεφάλαιο 1^ο: Τα οικονομικά της υγείας

Στην τρέχουσα κοινωνία μας, αναγνωρίζουμε ότι υπάρχει σημαντική διαφορά μεταξύ των ατόμων και κατανοούμε ότι οι ανισότητες στην υγεία και οι ευκαιρίες για μια ικανοποιητική ζωή συνδέονται στενά με τις ανισότητες στα χρήματα. Ανακύπτει ένα δίλημμα: προκειμένου να βελτιωθούν τα αποτελέσματα για την υγεία για τους πλέον αδύναμους πολίτες της κοινωνίας, πρέπει να θυσιάσουμε τον παραδοσιακό μας δυτικό στόχο και να μεγιστοποιήσουμε τα οφέλη για την υγεία.

Το Εθνικό Ινστιτούτο Υγείας και Αριστείας Φροντίδας (NICE) στο Ηνωμένο Βασίλειο ακολουθεί μια μέθοδο τεχνικής αξιολόγησης που βασίζεται στην προϋπόθεση της μεγιστοποίησης του οφέλους για την υγεία. Η NICE αναθεώρησε τον "Οδηγό για τις μεθόδους αξιολόγησης τεχνολογίας" το 2013 (National Institute for Health and Care Excellence (NICE), 2013). Η νέα έκδοση δεν αφορά άμεσα τη δημόσια υγεία. Ωστόσο, η καθοδήγηση παραμένει συνεπής με την προηγούμενη έκδοση όσον αφορά τη στάση της στις οικονομικές αξιολογήσεις. Η σχέση κόστους-αποτελεσματικότητας, ιδιαίτερα η ανάλυση κόστους-χρησιμότητας, είναι η προτιμώμενη προσέγγιση. Οι εκτιμήσεις του κόστους ανά Έτος Προσαρμοσμένης Ποιότητας Ζωής (QALY) προτιμώνται και αξιολογούνται με βάση το κριτήριο των 20.000-30.000 £. Αυτό υποστηρίζεται από την έμφαση που δίνει το Ινστιτούτο στη βελτιστοποίηση των οφελών για την υγεία.

Τρεις μελέτες στον τομέα των οικονομικών της υγείας έχουν αναδειχθεί ως επιδράσεις στη διαμόρφωση της κατανόησης των οικονομικών της δημόσιας υγείας. Στο δημοσιευμένο άρθρο (Kelly et al. (2004)), εντοπίστηκαν περισσότερες δυσκολίες στη χρήση τεχνικών οικονομικής αξιολόγησης για πρωτοβουλίες δημόσιας υγείας σε σύγκριση με την αξιολόγηση κλινικών θεραπειών. Αυτές οι προκλήσεις περιλαμβάνουν τόσο πολλαπλά όσο και μεμονωμένα αποτελέσματα, τον αντίκτυπο της αλλαγής της ατομικής συμπεριφοράς στην επιτυχή υιοθέτηση των παρεμβάσεων, την πρόκληση της δημιουργίας αιτίου και αποτελέσματος λόγω της πολύπλοκης φύσης των παρεμβάσεων δημόσιας υγείας και τη σημαντική κοινωνική διαφοροποίηση που εμπλέκεται στις παρεμβάσεις στη δημόσια υγεία. Η δημοσίευση (Weatherly et al. (2009)) παρείχε άλλους παράγοντες που οι οικονομολόγοι υγείας θα πρέπει να συμπεριλάβουν στις αξιολογήσεις τους για τις παρεμβάσεις στη δημόσια υγεία. Αυτές οι εκτιμήσεις περιλαμβάνουν την αναγκαιότητα εναλλακτικών μεθόδων λόγω της περιορισμένης διαθεσιμότητας τυχαιοποιημένων ελεγχόμενων δοκιμών, την αξιολόγηση διαφόρων αποτελεσμάτων πέρα από τα Προσαρμοσμένα Έτη Ζωής

Ποιότητας (QALYs), την εξέταση του κόστους και των συνεπειών που μπορεί να συνεπάγονται ευρύτερα πλεονεκτήματα και επιδράσεις και συγκέντρωση στη δικαιοσύνη. Οι Payne et al. (2012) πρότεινε ότι ορισμένες παρεμβάσεις στη δημόσια υγεία μπορούν να ταξινομηθούν ως «σύνθετες» παρεμβάσεις, οι οποίες απαιτούν τη μέτρηση ενός ευρύτερου φάσματος αποτελεσμάτων αντί να επικεντρώνονται μόνο στα QALY. Πρότειναν ότι η θεωρία ικανοτήτων θα μπορούσε να είναι μια χρήσιμη προσέγγιση για την αποτύπωση αυτών των ευρύτερων οφελών. Αυτές οι τρεις δημοσιεύσεις εξετάζουν και επικρίνουν συγκεκριμένα το συμβατικό σύνολο τεχνικών που χρησιμοποιούνται για την οικονομική αξιολόγηση των πρωτοβουλιών Δημόσιας Υγείας (2013).

Στο Ηνωμένο Βασίλειο, ο Derek Wanless προέτρεψε τους οικονομολόγους της υγείας να χρησιμοποιήσουν τις τεχνικές οικονομικής αξιολόγησης στον τομέα της δημόσιας υγείας. Το Κέντρο Αριστείας Δημόσιας Υγείας NICE προέτρεψε πρόσφατα τους οικονομολόγους της υγείας να υιοθετήσουν μια ευρύτερη προοπτική για το πώς τα οικονομικά, ως θεμελιώδης τομέας, μπορούν να βοηθήσουν στην υποστήριξη για τη λήψη αποφάσεων με σκοπό την δίκαιη κατανομή πόρων στη Δημόσια Υγεία. Αυτή η πρωτοβουλία προωθήθηκε για την οικονομία της υγείας του πληθυσμού, που έλαβε χώρα στη Γλασκώβη τον Μάιο του 2012. Χρηματοδοτήθηκε από το Συμβούλιο Ιατρικής Έρευνας (MRC) Population Health Sciences Research Network (PHSRN). Παρά τη συμφωνία μεταξύ των συγγραφέων που αναφέρθηκαν, ότι το QALY ως μονάδα αποτίμησης, είναι ανεπαρκές σε ένα πλαίσιο δημόσιας υγείας, οι Owen et al. (2011) αναφέρουν ότι αρκετές πρωτοβουλίες δημόσιας υγείας είναι, στην πραγματικότητα, οικονομικά αποδοτικές, και πέφτουν σημαντικά κάτω από το όριο NICE των 20.000-30.000£ ανά QALY. Υπάρχει μια αξιοσημείωτη αύξηση του ενδιαφέροντος και της ζήτησης, οι πρωτοβουλίες δημόσιας υγείας να είναι οικονομικά επωφελείς, οδηγώντας την κυβέρνηση, την τοπική κυβέρνηση και το NHS να διερευνήσουν την ανάλυση απόδοσης της επένδυσης ως εναλλακτική λύση στην ανάλυση κόστους-αποτελεσματικότητας.

Από την έρευνά τους, οι Edwards et al (2013) κατέδειξαν ότι υπάρχει έλλειψη πληροφοριών σε αυτόν τον τομέα, ιδιαίτερα σε σύγκριση με την οικονομική αξιολόγηση των θεραπειών. Το πεδίο των οικονομικών αξιολογήσεων των πρωτοβουλιών για τη δημόσια υγεία βρίσκεται ακόμη στα αρχικά του στάδια, αλλά η υπάρχουσα έρευνα υπογραμμίζει τα κύρια μεθοδολογικά εμπόδια που θα συναντούσαν

οι αναλυτές κατά την εκτέλεση αυτών των αξιολογήσεων. Το κεντρικό μοτίβο, που παρουσιάζεται με συνέπεια, είναι ο συνολικός χαρακτήρας των πρωτοβουλιών για τη δημόσια υγεία. Οι σύνθετες παρεμβάσεις στη δημόσια υγεία περιλαμβάνουν εγγενώς μεγαλύτερο κοινωνικό και περιβαλλοντικό κόστος και οφέλη σε σύγκριση με τις κλινικές θεραπείες.

Κατά συνέπεια, είναι σημαντικό να λαμβάνεται υπόψη μια ευρύτερη ποικιλία αποτελεσμάτων πέρα από την εστίαση μόνο στα Προσαρμοσμένα στην Ποιότητα Έτη Ζωής (QALYs) (Byford et al, 2003). Ο επιπολασμός¹ της εξω-προνοιακής υγείας φαίνεται στο κύριο θέμα της πλειονότητας των κατευθυντήριων γραμμών που περιλαμβάνονται στη μελέτη. Τα στοιχεία από τη βιβλιογραφία δείχνουν ξεκάθαρα ότι ο στόχος της μεγιστοποίησης των συνολικών ετών ζωής προσαρμοσμένης στην ποιότητα (QALYs) είναι ανεπαρκής όταν πρόκειται για πρωτοβουλίες δημόσιας υγείας.

Υπάρχουν δύο εξηγήσεις για αυτό. Οι αρχικές προσπάθειες δημόσιας υγείας πρέπει να αντιμετωπίζουν ζητήματα ισότητας, ένα επαναλαμβανόμενο θέμα στην έρευνα. Στο βαθμό που αυτή η δήλωση είναι ακριβής, υπάρχει ένας συμβιβασμός μεταξύ της συμβατικής δυτικής αντίληψης της μεγιστοποίησης της χρησιμότητας και της εμφάνισης ανησυχιών για την ισότητα. Οι Payne et al. (2012) προτείνουν τη χρήση της θεωρίας ικανότητας του Sen (1985) για να συμπεριληφθούν ζητήματα δικαιοσύνης στην οικονομική ανάλυση των πρωτοβουλιών δημόσιας υγείας. Αυτό συμβαίνει επειδή η θεωρία ικανοτήτων λαμβάνει υπόψη την κατανομή των ικανοτήτων σε όλη την κοινωνία.

1: Στην επιδημιολογία, ο επιπολασμός είναι η αναλογία ενός συγκεκριμένου πληθυσμού που διαπιστώνεται ότι επηρεάζεται από μια ιατρική κατάσταση (συνήθως μια ασθένεια ή έναν παράγοντα κινδύνου όπως το κάπνισμα ή τη μη χρήση της ζώνης ασφαλείας).

Επιπλέον, καθώς ο σύμβουλος δημόσιας υγείας είναι πιο πρακτικός από τις κλινικές παρεμβάσεις, είναι σκόπιμο να χρησιμοποιούνται εναλλακτικές μετρήσεις έκβασης, όπως τα έτη ζωής που αποκτήθηκαν και οι περιπτώσεις που προλαμβάνονται επιπλέον των QALY. Ενώ το επιχείρημα για την εξέταση παραγόντων πέρα από τα QALY είναι επιτακτικό, είναι σημαντικό να αναγνωριστεί ότι τα QALY και το τυποποιημένο μέτρο τους προσφέρουν πράγματι ένα χρήσιμο μέσο για τον προσδιορισμό της σχέσης

κόστους-αποτελεσματικότητας των παρεμβάσεων στη δημόσια υγεία σε σχέση με τα όρια NICE.

Στο Ηνωμένο Βασίλειο, τα οικονομικά της υγείας στη δεκαετία του 1960 εμφανίστηκαν ως εξειδικευμένο πεδίο στα οικονομικά της δημόσιας πολιτικής. Αυτή η εξέλιξη προκλήθηκε από την Εθνική Υπηρεσία Υγείας (NHS), η οποία προσπάθησε να αντιμετωπίσει τις προκλήσεις κατανομής πόρων στο πλαίσιο της θεραπείας που βασίζεται σε στοιχεία. Κατά τις δεκαετίες του 1990 και του 2000, τα οικονομικά της υγείας συνέχισαν να βασίζονται σε ένα «ιατρικό μοντέλο» υγειονομικής περίθαλψης, το οποίο έδινε έμφαση στην τυποποίηση των μεθοδολογιών αξιολόγησης. Ωστόσο, υπήρξε μια στροφή στα παραδείγματα προς την προτεραιότητα στην «οικονομία της υγείας» αντί της οικονομίας των υπηρεσιών υγείας. Αυτή η τάση συνεχίστηκε με τα χρόνια, με αυξανόμενο ενδιαφέρον για τη χρήση μεθοδολογιών οικονομικής αξιολόγησης για την αξιολόγηση της αποτελεσματικότητας των μέτρων δημόσιας υγείας. Θα μπορούσε να υποστηριχθεί ότι αυτό προήλθε από τη μελέτη Wanless του 2004 και την αυξανόμενη αναγνώριση των επιβαρύνσεων στο NHS που προκαλούνται από αποφάσεις σχετικά με τον τρόπο ζωής.

Πρόσφατοι μελετητές (Kelly et al. (2004) και Payne et al., (2012)) έχουν υποστηρίξει ότι οι οικονομολόγοι της υγείας πρέπει να αξιολογήσουν ένα ολοκληρωμένο σύνολο μέτρων. Τονίζουν επίσης την ανάγκη να ληφθούν υπόψη οι προοπτικές των ενδιαφερομένων και να αναγνωριστούν οι πιθανές επιπτώσεις στην αναγκαιότητα αντιμετώπισης των ανισοτήτων στον τομέα της υγείας. Σε αυτή τη συζήτηση, προτείνουμε ότι η οικονομία της υγείας έχει επιστρέψει στα αρχικά της θεμέλια στον τομέα της οικονομίας της δημόσιας πολιτικής. Μπορεί να είναι επωφελές για εμάς να εξετάσουμε αυτήν την ευρύτερη προοπτική κατά την εξέταση των οικονομικών της δημόσιας υγείας. Η συμπερίληψη θα πρέπει να περιλαμβάνει τη θεωρία ικανότητας, τη συμπεριφορική οικονομική θεωρία και μερικές φορές να επιστρέφει σε πιο ευνοϊκές έννοιες. Είναι σημαντικό να τονιστεί ότι η δημόσια υγεία περιλαμβάνει διάφορες πτυχές όπως το περιβάλλον, τη δημόσια πολιτική, τη διαχείριση μολυσματικών ασθενειών, τον προσυμπτωματικό έλεγχο, την προώθηση της αλλαγής συμπεριφοράς που σχετίζεται με την κατανάλωση και τις επιλογές του τρόπου ζωής και την υποστήριξη των κυβερνητικών κανονισμών για τη δημιουργία μιας κοινωνίας που προάγει τη βελτίωση της υγείας.

Υπάρχει μεγαλύτερος όγκος εργασίας για τις οικονομικές αξιολογήσεις των παρεμβάσεων δημόσιας υγείας που στοχεύουν άτομα, σε σύγκριση με τα πιθανά υψηλότερα οφέλη που μπορούν να επιτευχθούν μέσω της περιβαλλοντικής ή νομοθετικής προσαρμογής (Chokshi & Farley, 2012). Η κυρίαρχη θεωρητική άποψη στην κατευθυντήρια γραμμή είναι ότι τα QALY είναι ανεπαρκή ως μοναδικός δείκτης μέτρησης για την αξιολόγηση του αντίκτυπου των μέτρων δημόσιας υγείας. Αυτό συμβαίνει επειδή δεν περιλαμβάνουν επαρκώς το ευρύ φάσμα πιθανών οφελών για ένα άτομο, την οικογένειά του, την κοινότητα και την κοινωνία στο σύνολό της. Ωστόσο, τα πλεονεκτήματα της χρήσης ενός παγκοσμίως αναγνωρισμένου εργαλείου όπως το Έτος Ζωής Προσαρμοσμένης Ποιότητας (QALY) φαίνονται από τους Owen et al., οι οποίοι μεταφέρουν ένα συναρπαστικό μήνυμα ότι αρκετές πρωτοβουλίες δημόσιας υγείας είναι, στην πραγματικότητα, οικονομικά αποδοτικές, πέφτοντας πολύ κάτω από το όριο της NICE των 20.000-30.000 £ ανά QALY. Το επιχείρημα δεν θα παρουσιαζόταν σωστά χωρίς τη χρήση του Quality-Adjusted Life Years (QALYs).

Οι υποστηρικτές μιας προσέγγισης κοινωνικής απόδοσης επένδυσης (SROI), που προέρχεται από την ευημερία, φαίνεται να έχουν αγνοήσει τις τέσσερις δεκαετίες κατά τις οποίες οι οικονομολόγοι της υγείας αγωνίστηκαν να ποσοτικοποιήσουν τη χρηματική αξία των αποτελεσμάτων υγείας. Τι κάνει αυτό το έργο πιο διαχειρίσιμο σε ένα περιβάλλον δημόσιας υγείας σε σύγκριση με ένα κλινικό; Μπορούμε να προβλέψουμε ότι τα μέτρα δημόσιας υγείας θα οδηγήσουν σε εξοικονόμηση κόστους;

Η μέθοδος SROI ενισχύει την αυξανόμενη ανάγκη στην εμπειρία μας για πρωτοβουλίες δημόσιας υγείας για να αποδείξουν την ικανότητά τους να παρέχουν μακροπρόθεσμη εξοικονόμηση κόστους για την κοινωνία. Είναι ενδιαφέρον το γεγονός ότι η προσδοκία "επένδυση για εξοικονόμηση" δεν εφαρμόζεται συχνά σε επιλογές χρηματοδότησης για χειρουργικές θεραπείες ή νέα φάρμακα. Σύμφωνα με τους Woolf et al. (2010), είναι σημαντικό να γίνει διάκριση μεταξύ της μέτρησης των άμεσων επιπτώσεων μιας παρέμβασης στη δημόσια υγεία, όπως ο αριθμός των ατόμων που διέκοψαν το κάπνισμα ως απάντηση σε μια συγκεκριμένη παρέμβαση, και τα ευρύτερα, μακροπρόθεσμα κοινωνικά οφέλη από τη μείωση των ποσοστών καπνίσματος και τα οικονομικά πλεονεκτήματα που συνδέονται με αυτό. Σύμφωνα με τους Woolf et al. (2010), είναι σημαντικό να αξιολογηθεί η σχέση κόστους-αποτελεσματικότητας μιας παρέμβασης πρόληψης για τη δημόσια υγεία με παρόμοιο τρόπο όπως μια κλινική παρέμβαση. Αυτό σημαίνει ότι λαμβάνονται υπόψη τα πιθανά ευρύτερα οφέλη της

παρέμβασης, αντί να περιμένουμε αποκλειστικά να εξοικονομήσει κόστος. Με αυτόν τον τρόπο, διασφαλίζει τη δίκαιη κατανομή των πόρων μεταξύ της δημόσιας υγείας και των κλινικών παρεμβάσεων.

Η λίστα ελέγχου των παραμέτρων που παρέχεται, επηρεάστηκε από τους Drummond et al. (2005), σε μια λίστα ελέγχου για μια ισχυρή οικονομική αξιολόγηση, καθώς και τις δικές τους εμπειρίες στην ανάπτυξη, διεξαγωγή και αναφορά οικονομικών αξιολογήσεων σε συνδυασμό με δοκιμές παρέμβασης στη δημόσια υγεία. Τα σύνολα κατευθυντήριων γραμμών που εξετάστηκαν σε αυτήν την έρευνα παρέχουν μια ποικιλία πλαισίων για την πραγματοποίηση οικονομικών αξιολογήσεων πρωτοβουλιών δημόσιας υγείας (Edwards et al, 2013).

Κεφάλαιο 2^ο : Περιγραφή της νόσου

2.1: Παθοφυσιολογία και μηχανισμός

Τα μελανοκύτταρα, που βρίσκονται στο βασικό επίπεδο της επιδερμίδας, είναι υπεύθυνα για την παραγωγή μελανίνης, μιας χρωστικής ουσίας που απορροφά την υπεριώδη ακτινοβολία (UV). Η επιδερμίδα έχει πολύ μικρό αριθμό μελανοκυττάρων, αποτελώντας μειοψηφικό κυτταρικό πληθυσμό. Συγκεκριμένα, υπάρχουν γύρω στα 1500 μελανοκύτταρα ανά τετραγωνικό χιλιοστό. Αυτά τα μελανοκύτταρα έχουν χαμηλό ρυθμό διαίρεσης, που εμφανίζεται λιγότερο από δύο φορές το χρόνο.

Τα κερατινοκύτταρα ανταποκρίνονται στο υπεριώδες φως παράγοντας ορμόνη διέγερσης α-μελανοκυττάρων (α-MSH), η οποία αλληλεπιδρά με τον υποδοχέα μελανοκορτίνης 1 (MC1R) στα μελανοκύτταρα, ξεκινώντας επομένως τη διαδικασία σχηματισμού μελανίνης. Στη συνέχεια, τα μελανοκύτταρα διευκολύνουν τη μεταφορά της μελανίνης σε γειτονικά κερατινοκύτταρα με επιμήκεις προεξοχές που εκτείνονται στο γειτονικό κυτταρικό περιβάλλον (Davis et al, 2019).

Τα κερατινοκύτταρα που εκτίθενται στο ηλιακό φως υφίστανται συσσώρευση μελανίνης, μια διαδικασία που παρέχει προστασία στους πυρήνες τους από τις καρκινογόνες επιπτώσεις της υπεριώδους ακτινοβολίας (UV). Κατά τη διαδικασία ωρίμανσης των κερατινοκυττάρων, βιώνουν ένα φαινόμενο γνωστό ως κερατινοποίηση, το οποίο τελικά οδηγεί στον πυρήνα τους και τον επακόλουθο κυτταρικό θάνατο. Κατά συνέπεια, η επιδερμίδα προστατεύεται από τη συνδυασμένη παρουσία της χρωστικής μελανίνης μέσα στα κερατινοκύτταρα και μιας κεράτινης στιβάδας που αποτελείται από νεκρά κερατινοκύτταρα, τα οποία λειτουργούν ως προστατευτικός φραγμός για τα υποκείμενα βιώσιμα κύτταρα (Seiberg, 2001).

Τα μελανοκύτταρα δημιουργούν δύο διακριτούς τύπους μελανίνης: την ευμελανίνη, η οποία εκδηλώνεται ως μαύρη ή καφέ χρωστική ουσία και τη φαιομελανίνη, η οποία εμφανίζεται ως κόκκινη ή κίτρινη χρωστική ουσία. Το χρώμα του δέρματος καθορίζεται από την αναλογία ευμελανίνης προς φαιομελανίνη που υπάρχει στο δέρμα, παρά από την ποσότητα των μελανοκυττάρων, η οποία παραμένει σε μεγάλο βαθμό σταθερή σε διαφορετικούς τύπους δέρματος.

Η ευμελανίνη με υψηλότερη συγκέντρωση μελάγχρωσης χρησιμεύει ως πιο αποτελεσματικό φράγμα έναντι της υπεριώδους ακτινοβολίας (UV), με αποτέλεσμα τη μειωμένη ευαισθησία στον καρκίνο του δέρματος σε άτομα με πιο σκούρες αποχρώσεις του δέρματος. Η φαιομελανίνη όχι μόνο παρέχει ένα μειωμένο επίπεδο άμυνας έναντι της υπεριώδους ακτινοβολίας (UV), αλλά η σύνθεσή της δημιουργεί επίσης ουσίες που είναι γνωστές ως καρκινογόνες (Morgan et al, 2013). Η έρευνα έχει δείξει ότι η φαιομελανίνη έχει αυξημένη ικανότητα να παράγει αντιδραστικά οξειδωτικά είδη (ROS) ως απόκριση στην έκθεση στην υπεριώδη ακτινοβολία Α (UV-A), με αποτέλεσμα αυξημένη βλάβη στο DNA (Israeli, 2012). Άτομα με χλωμό δέρμα που δεν έχει την ικανότητα να μαυρίζει, ξανθά ή κόκκινα μαλλιά και ανοιχτόχρωμα μάτια έχουν σημαντικά αυξημένο κίνδυνο να αναπτύξουν μελάνωμα σε σύγκριση με τον γενικό πληθυσμό (Robles-Espinoza et al, 2016).

Η ρύθμιση της μελάγχρωσης στο δέρμα, τα μαλλιά και τα μάτια επηρεάζεται, σε κάποιο βαθμό, από τον υποδοχέα μελανοκορτίνης 1 (MC1R). Το επίπεδο δραστηριότητας του MC1R προσδιορίζεται από πολυμορφισμούς στο γονίδιο MC1R. Η παρουσία ορισμένων παραλλαγών στο γονίδιο MC1R σχετίζεται με μειωμένη λειτουργικότητα του MC1R, η οποία στη συνέχεια οδηγεί στην επικράτηση της κόκκινης/κίτρινης χρωστικής φαιομελανίνης, του χλωμού δέρματος που δεν έχει την ικανότητα να μαυρίζει και των ανοιχτόχρωμων ματιών και μαλλιών (Shain & Bastian, 2016). Το γονίδιο MC1R, όταν βρίσκεται σε πλήρως λειτουργική κατάσταση, προάγει τη σύνθεση της ευμελανίνης σε μαύρες ή καφέ αποχρώσεις. Τα άτομα με λιγότερες λειτουργικές παραλλαγές του γονιδίου MC1R τείνουν να συγκεντρώνουν μεγαλύτερο αριθμό μεταλλάξεων ως αποτέλεσμα της αυξημένης έκθεσης των πυρήνων των κυττάρων τους σε βλάβες από την υπεριώδη ακτινοβολία (UV). Η εμφάνιση κακοηθειών του δέρματος μπορεί να αποδοθεί στη συσσώρευση μεταλλάξεων σε περιοχές του γονιδιώματος που είναι ιδιαίτερα ευαίσθητες.

Το μελάνωμα, ένα ογκολογικό νεόπλασμα που προέρχεται από μελανοκύτταρα, είναι μια πολύ ασυνήθιστη πάθηση, που ταλαιπωρεί μόλις 22,1 άτομα ανά 100.000 στις Ηνωμένες Πολιτείες (τα στοιχεία για τον καρκίνο προέρχονται από το Κέντρο Ελέγχου και Πρόληψης Νοσημάτων). Ωστόσο, είναι σημαντικό να αναγνωρίσουμε ότι αυτή η συγκεκριμένη πάθηση έχει σημαντικό ποσοστό θνησιμότητας, συμβάλλοντας στο 75% περίπου των θανάτων που σχετίζονται με καρκίνο του δέρματος, αλλά αποτελούν

λιγότερο από το 4% των αναφερόμενων περιπτώσεων αυτής της πάθησης (Davis et al, 2019).

Τέλος, είναι σημαντικό να σημειωθεί ότι ο επιπολασμός της νόσου σταδίου II είναι διπλάσιος από εκείνον της νόσου σταδίου III. Περίπου το 7% των νεοδιαγνωσθέντων περιπτώσεων μελανώματος εμπίπτουν στο στάδιο IIB ή IIC, υποδηλώνοντας όγκους που χαρακτηρίζονται από σημαντικό πάχος ή/και εξέλκωση, ωστόσο δεν παρουσιάζουν καμία συμμετοχή των λεμφαδένων (Pokleponic & Luke, 2020)). Το ποσοστό ειδικής επιβίωσης για το μελάνωμα (MSS) για άτομα που έχουν διαγνωστεί με όγκους σταδίου IIB-IIC ποικίλλει από 75% έως 83% κατά τη διάρκεια μιας περιόδου 10 ετών. Το ποσοστό 5ετούς συνολικής επιβίωσης (MSS) για ασθενείς που έχουν διαγνωστεί με όγκους T4b (κατηγοριοποίηση με πάχος μεγαλύτερο από 4mm με εξέλκωση) είναι 82%, ποσοστό συγκρίσιμο με το 5ετές MSS που παρατηρείται σε ασθενείς με καρκίνο N1 (με μετάσταση και επομένως σταδίου III) (Gershenwald et al, 2017). Οι ασθενείς που έχουν διαγνωστεί με νόσο σταδίου IIB-IIC αντιμετωπίζουν σημαντικό κίνδυνο υποτροπής. Μια ολοκληρωμένη μελέτη έδειξε κίνδυνο υποτροπής 20–30% μέσα σε μια περίοδο 2 ετών (Egger et al, 2016). Επιπλέον, μια μεγάλη γερμανική κοόρτη ανέφερε ποσοστό 10ετούς επιβίωσης χωρίς υποτροπή (RFS) 33–49% για ασθενείς σταδίου IIC και 56% για ασθενείς σταδίου IIB (Garbe et al, 2022). Αυτά τα ευρήματα υπογραμμίζουν την επείγουσα απαίτηση για την ανάπτυξη αποτελεσματικών προληπτικών θεραπειών.

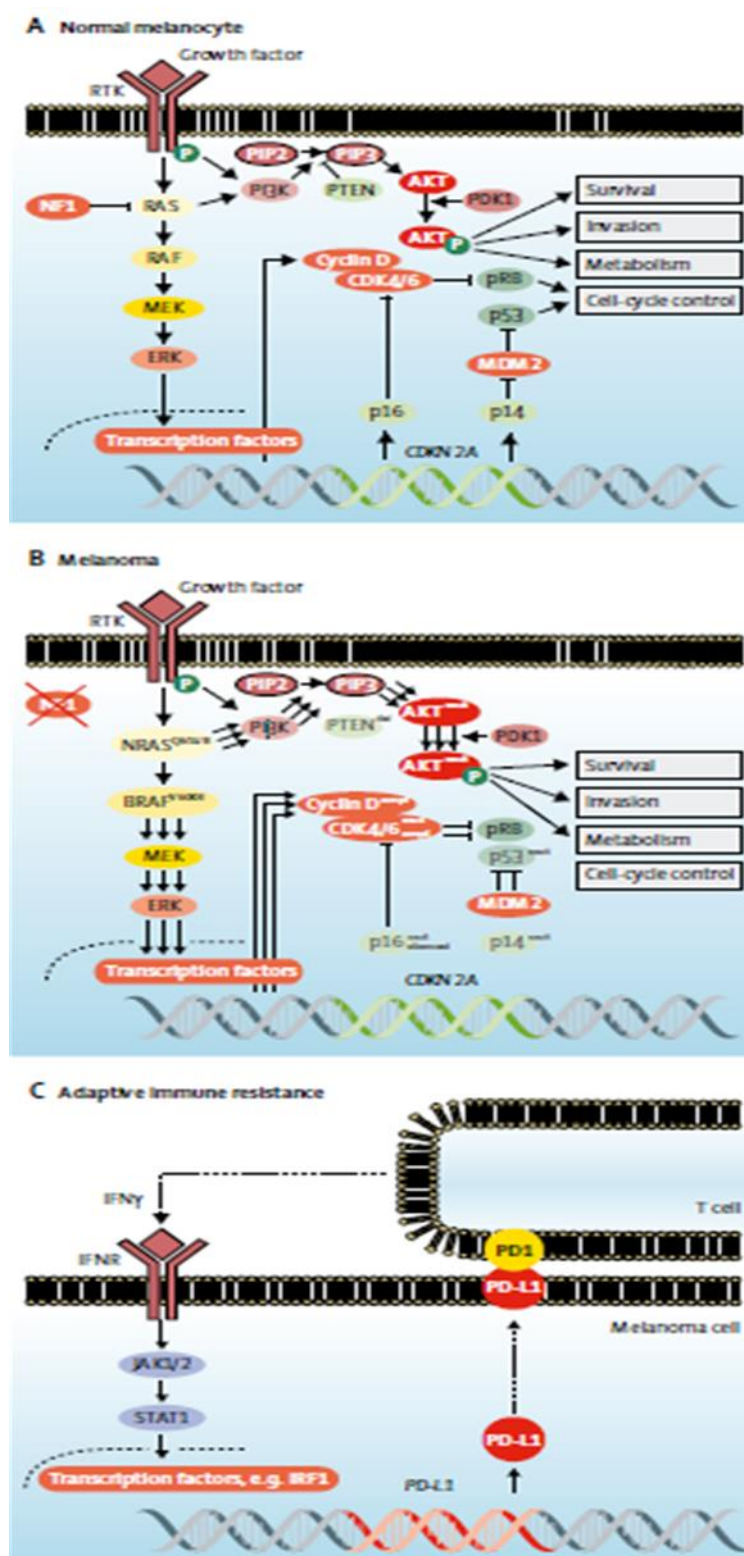
Η επιβλαβής αλλαγή των μελανοκυττάρων σε εξαπλούμενο μελάνωμα προκύπτει από μια διαδικασία που περιλαμβάνει μια περίπλοκη αλληλεπίδραση εξωτερικών και εσωτερικών παραγόντων, μαζί με παράγοντες που σχετίζονται με τον όγκο και το ανοσοποιητικό σύστημα. Ενώ τα μελανοκύτταρα σπάνια διαιρούνται (λιγότερο από δύο φορές ετησίως) (Jimbow et al 1975), ο ρυθμός πολλαπλασιασμού αυξάνεται σταθερά καθώς αναπτύσσονται μελανοκυτταρικά νεοπλάσματα με την πάροδο του χρόνου, μια εξέλιξη που χαρακτηρίζεται από μια συνεχή αύξηση των σημειακών μεταλλάξεων και των αλλοιώσεων του αριθμού αντιγράφων (Shain et al 2015). Οι αναλύσεις γενετικού τοπίου έδειξαν ότι τα δερματικά μελάνωματα παρουσιάζουν ένα σημαντικό αυξημένο φορτίο μετάλλαξης (πάνω από 10 μεταλλάξεις ανά μεγαβάση) και διαθέτουν σημαντικό αριθμό μεταλλάξεων υπερϊώδους αιτιολογίας, συμπεριλαμβανομένων των μεταπτώσεων κυτοσίνης→θυμίνης (C→T) (που προκύπτουν από το υπερϊώδες B) και τις μεταβάσεις γουανίνης→θυμίνης (G→T) (που

αποδίδονται στο υπερίωδες A) (Alexandrov et al 2013, Hodis et al 2012, Berger et al 2012). Ενώ πολλές μεταλλάξεις που παίζουν σημαντικό ρόλο στο μελάνωμα πιστεύεται ότι προέρχονται από την άμεση μεταλλαξιογόνο επίδραση της υπερίωδους ακτινοβολίας B και της υπερίωδους A (Hodis et al 2012, , Berger et al 2012, Krauthammer et al 2012, Cancer Genome Atlas Network 2015), υπάρχουν επίσης έμμεσες επιδράσεις. Για παράδειγμα, η βιοχημική αλληλεπίδραση του υπερίωδους A με τη μελανίνη (Noonan et al 2012) οδηγεί στην παραγωγή ελεύθερων ριζών, οι οποίες μπορούν να συμβάλουν σε μεταλλάξεις και σε γενετικές ανωμαλίες (Bastian 2014).

Με τρόπο παρόμοιο με άλλους τύπους καρκίνου, η εξέλιξη στο μελάνωμα περιλαμβάνει ένα σταδιακό γενετικό πλαίσιο που οδηγεί στην επίμονη ενεργοποίηση ογκογόνων οδών σηματοδότησης. Η κοινώς παρατηρούμενη ενεργοποιούμενη μετάλλαξη BRAF^{v600} (Val600) είναι μια χαρακτηριστική πτυχή της καλοήθους ανάπτυξης των σπίλων. Περαιτέρω εξέλιξη σε ενδιάμεσες βλάβες σε μελανώματα *in situ* (μη επεμβατικός τύπος καρκίνου του δέρματος που αποτελείται από μελανοκύτταρα), που απαιτεί πρόσθετες μεταλλάξεις, όπως μεταλλάξεις στον προαγωγέα της αναστροφής μεταγραφάσης της τελομεράσης (TERT). Για να αποκτηθούν επεμβατικές ικανότητες, είναι απαραίτητες πρόσθετες μεταλλάξεις σε γονίδια που ρυθμίζουν τον κυτταρικό κύκλο (όπως αναστολέας κίνησης-εξαρτώμενος από κυκλίνη 2A [CDKN2A]) ή σε εκείνες που εμπλέκονται στην αναδιαμόρφωση της χρωματίνης (πλούσιος σε AT τομέας αλληλεπίδρασης [ARID]1A, ARID1B, ARID2).

Τέλος, η εξέλιξη του μεταστατικού μελανώματος συνδέεται με μεταλλάξεις στο ομόλογο φωσφατάσης και τενσίνης (PTEN) ή της πρωτεΐνης όγκου p53 (TP53) (Shain et al 2015, Hodis et al 2012, Cancer Genome Atlas Network 2015, Jakob et al 2012). Σε επίπεδο πρωτεϊνών, αυτές οι γενετικές αλλαγές έχουν ως αποτέλεσμα μια αμοιβαία υπερδιέγερση των επηρεαζόμενων κυτταρικών μονοπατιών, κυρίως της οδού ενεργοποιημένης από μιτογόνο πρωτεΐνης-κίνησης (MAPK) και της φωσφοϊνοσιτιδικής-3-κίνησης (PI3K), της κίνησης πρωτεΐνης-B (AKT), της PTEN, και μηχανιστικού-στόχου-ραπαμυκίνης (mTOR). Τα κύτταρα του μελανώματος έχουν την ικανότητα να διαφεύγουν της ανίχνευσης από το ανοσοποιητικό σύστημα, όπως ενισχύοντας τα σημεία ελέγχου του ανοσοποιητικού που κανονικά ρυθμίζουν τις ανοσολογικές αποκρίσεις του σώματος, όπως αυτές που ενεργοποιούνται κατά τις ιογενείς λοιμώξεις. Η οδός ιντερφερόνης, Janus-κίνησης (JAK) και ο μετατροπέας σήματος και ενεργοποιητής μεταγραφής (STAT) διαδραματίζει κρίσιμο ρόλο στη

ρύθμιση του ανοσοποιητικού σημείου ελέγχου του προγραμματισμένου θανάτου-πρωτεΐνης-1 (PD-1) (Εικόνα 2.1).



Εικόνα 2.1: Επιλεγμένα βασικά μονοπάτια σηματοδότησης και θεραπευτικοί στόχοι στο μελάνωμα ²

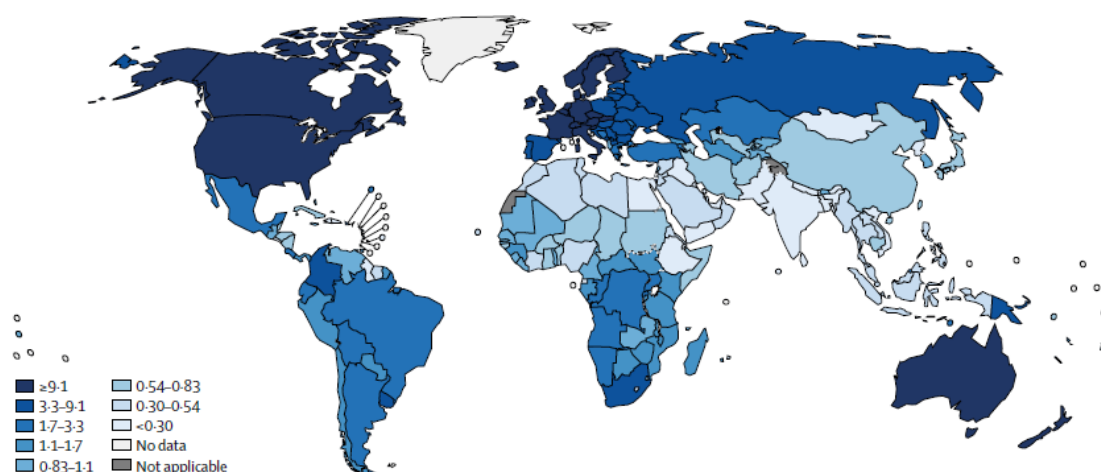
2: (Α) Η σηματοδότηση MAPK, PI3K-AKT και η ρύθμιση του κυτταρικού κύκλου υπό κανονικές συνθήκες επιτρέπουν τον ισορροπημένο έλεγχο των βασικών κυτταρικών λειτουργιών. (Β) Στα μελανώματα, οι γενετικές αλλοιώσεις οδηγούν σε ενεργοποίηση της συστατικής οδού με απώλεια της κυτταρικής ομοιόστασης. (Γ) Το ανοσοποιητικό σημείο ελέγχου PD-1-PD-L1 ρυθμίζεται κυρίως από τη σηματοδότηση ιντερφερόνης-γ.

Όταν τα T κύτταρα αναγνωρίζουν τα αντιγόνα όγκου, οι απελευθερωμένες ιντερφερόνες εκκινούν το μονοπάτι JAK-STAT, οδηγώντας στην έκφραση των προσδεμάτων PD-1 PD-L1 και PD-L2 στις κυτταρικές επιφάνειες του μελανώματος. Η αλληλεπίδραση του PD-L1 και του PD-L2 με το PD-1 έχει ως αποτέλεσμα τη μείωση της λειτουργίας του τελεστή των T-κυττάρων και παρεμποδίζει την ανοσοαπόκριση έναντι των όγκων (προσαρμοστική ανοσοαντίσταση) (Garcia-Diaz et al 2017). Πρόσθετοι μηχανισμοί που καταστέλλουν τις ανοσολογικές αποκρίσεις περιλαμβάνουν τη μείωση των δεικτών που σχετίζονται με τον όγκο και του μείζονος συμπλέγματος ιστοσυμβατότητας κατηγορίας 1, μαζί με την απελευθέρωση ανασταλτικών ουσιών όπως ο αυξητικός παράγοντας όγκου β (Umansky, Sevko 2012).

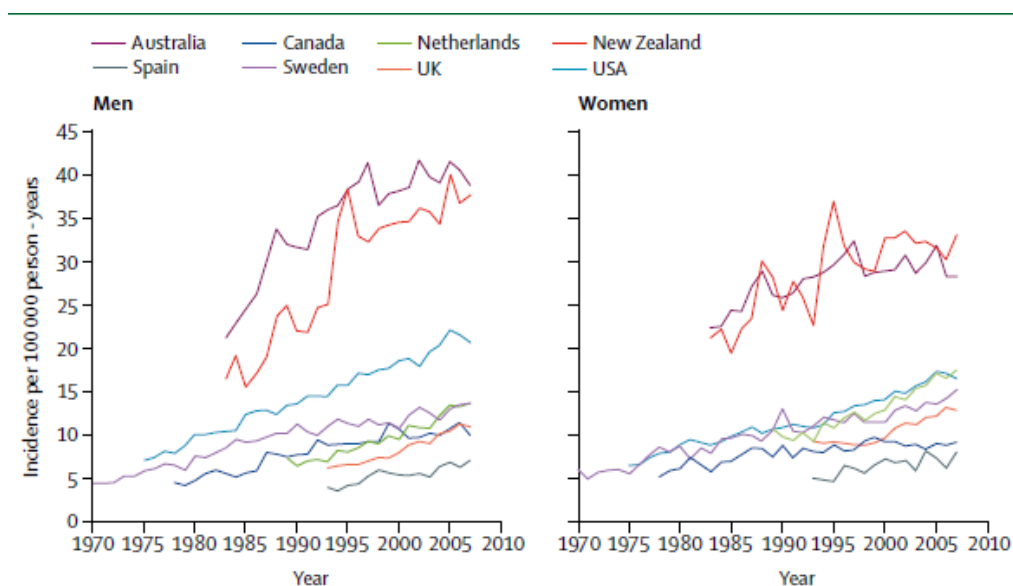
2.2 : Επιδημιολογία

Ο καρκίνος του δέρματος ευθύνεται για περίπου 232.100 (1,7%) όλων των νεοδιαγνωσθέντων πρωτοπαθών κακοήθων καρκίνων παγκοσμίως, εξαιρουμένου του μη μελανωματικού καρκίνου του δέρματος. Επιπλέον, το δερματικό μελάνωμα ευθύνεται για περίπου 55.500 θανάτους που σχετίζονται με καρκίνο ετησίως (0,7% όλων των θανάτων που σχετίζονται με καρκίνο). Τα ποσοστά επίπτωσης και θνησιμότητας του δερματικού μελανώματος ποικίλλουν σημαντικά μεταξύ των χωρών. Το 2012, η τυποποιημένη βάσει ηλικίας επίπτωση του δερματικού μελανώματος κυμαινόταν από 0,2 ανά 100.000 ανθρωποέτη³ στη νοτιοανατολική Ασία έως 7,7 ανά 100.000 ανθρωποέτη στην Αμερική. Η Νέα Ζηλανδία και η Αυστραλία είχαν τα μεγαλύτερα περιστατικά (35,8 και 34,9 ανά 100.000 ανθρωποέτη, αντίστοιχα). Η επίπτωση ήταν 10,2 ανά 100.000 ανθρωποέτη στην ΕΕ και 13,8 ανά 100.000 ανθρωποέτη στη Βόρεια Αμερική (Εικόνα 2.2) (International Agency for Research on Cancer, WHO 2012). Από τις αρχές της δεκαετίας του 1970, ο επιπολασμός του δερματικού μελανώματος έχει αυξηθεί σε πληθυσμούς κυρίως ανοιχτόχρωμου δέρματος (Εικόνα 2.3) (International Agency for Research on Cancer, WHO 2014).

3: Το “ανθρωποέτος” (person-year στα αγγλικά) είναι ένας όρος που χρησιμοποιείται συχνά στην επιδημιολογία και στην στατιστική για να περιγράψει την επίπτωση ενός ιατρικού γεγονότος, δηλαδή τον ρυθμό εμφάνισης νέων περιπτώσεων ή γεγονότων σε μια καθορισμένη χρονική περίοδο για τον πληθυσμό που βρίσκεται σε κίνδυνο για τις περιπτώσεις ή τα γεγονότα αυτά. Ένα ανθρωποέτος αντιστοιχεί σε έναν χρόνο παρακολούθησης ενός ατόμου. Αν, για παράδειγμα, παρακολουθούμε 10 άτομα για έναν χρόνο, τότε έχουμε 10 ανθρωποέτη. Αν όμως παρακολουθούμε 5 άτομα για δύο χρόνια, τότε πάλι έχουμε 10 ανθρωποέτη (5 άτομα x 2 χρόνια).



Εικόνα 2.2: Εκτιμώμενη τυποποιημένη για την ηλικία παγκόσμια συχνότητα εμφάνισης δερματικού μελανώματος τόσο σε άνδρες όσο και σε γυναίκες το 2012. Τα δεδομένα προέρχονται από το GLOBOCAN 2012 (International Agency for Research on Cancer, WHO 2012)



Εικόνα 2.3: Τάσεις στην τυποποιημένη για την ηλικία επίπτωση δερματικού μελανώματος για άνδρες και γυναίκες σε επιλεγμένες χώρες, 1970–2007. Όλα τα ποσοστά είναι τυποποιημένα ανάλογα με την ηλικία (παγκόσμιος τυπικός πληθυσμός) και εκφράζονται ως ο αριθμός των περιπτώσεων ανά 100.000 άτομα-έτη. Τα δεδομένα προέρχονται από το CI5 (International Agency for Research on Cancer, WHO 2014).

Από το 1982 έως το 2011, αναλύσεις ηλικιακής κοόρτης⁴ της συχνότητας εμφάνισης μελανώματος στην Αυστραλία, τη Νέα Ζηλανδία, τη Νορβηγία, τη Σουηδία, το Ηνωμένο Βασίλειο και τον λευκό πληθυσμό των ΗΠΑ αποκάλυψαν ότι η επίπτωση

αυξήθηκε κατά περίπου 3% ετησίως. Στη Νορβηγία, τη Σουηδία, το Ηνωμένο Βασίλειο και τις ΗΠΑ, η επίπτωση αναμένεται να συνεχίσει να αυξάνεται μέχρι τουλάχιστον το 2025. Αν και η συχνότητα του μελανώματος στη Νέα Ζηλανδία είναι επί του παρόντος σε άνοδο, αναμένεται ότι θα μειωθεί τα επόμενα πέντε χρόνια. Από το 2005, η συχνότητα εμφάνισης μειώνεται στην Αυστραλία. Αυτή η μείωση μπορεί να αποδοθεί στην ενισχυμένη πρωτογενή πρόληψη και τον εξελισσόμενο τρόπο ζωής, καθώς τα άτομα είναι πλέον πιο διατεθειμένα να παραμείνουν σε εσωτερικούς χώρους από ό,τι στο παρελθόν (Whiteman et al 2016). Το 2017, το δερματικό μελάνωμα ήταν η πέμπτη πιο διαδεδομένη κακοήθεια στους άνδρες και η έκτη πιο διαδεδομένη στις γυναίκες στις Ηνωμένες Πολιτείες, με εξαίρεση το βασικοκυτταρικό και ακανθοκυτταρικό καρκίνωμα του δέρματος (Siegel et al 2017).

4: Η μελέτη κοόρτης είναι ένα είδος μελέτης παρατήρησης η οποία περιγράφει μια ομάδα ατόμων που έχουν ένα κοινό χαρακτηριστικό (π.χ. κάπνισμα ή υψηλά επίπεδα χοληστερόλης στο αίμα) ή στις ζωές των οποίων έχει συμβεί ένα κοινό γεγονός, όπως έτος γέννησης (σειρά γέννησης) ή αποφοίτηση (σειρά αποφοίτησης). Είναι ένα από τα σημαντικότερα είδη μελετών στις επιστήμες υγείας και στις κοινωνικές επιστήμες και ιδίως στην επιδημιολογία.

Τα εκτιμώμενα τυποποιημένα για την ηλικία ποσοστά θνησιμότητας του δερματικού μελανώματος το 2012 κυμαίνονταν από 0,1 ανά 100.000 ανθρωποέτη στη Νοτιοανατολική Ασία έως 1,5 ανά 100.000 ανθρωποέτη στην Ε.Ε. Η Αυστραλία (4,0 ανά 100.000 ανθρωποέτη) και η Νέα Ζηλανδία (4,7 ανά 100.000 ανθρωποέτη) παρουσίασαν τα μεγαλύτερα ποσοστά θνησιμότητας (International Agency for Research on Cancer, WHO 2012). Το εκτιμώμενο ποσοστό θανάτων που προκλήθηκαν από δερματικό μελάνωμα μεταξύ όλων των θανάτων από καρκίνο του δέρματος στις Ηνωμένες Πολιτείες το 2017 ήταν 72%, εξαιρουμένου του βασικοκυτταρικού και του ακανθοκυτταρικού καρκινώματος του δέρματος (Siegel et al 2017). Η 5ετής τυποποιημένη σχετική επιβίωση για το δερματικό μελάνωμα που διαγνώστηκε το 2000 έως το 2007 στην Ευρώπη κυμαινόταν από 74,3% στην Ανατολική Ευρώπη έως 87,7% στη Βόρεια Ευρώπη.

Τα υψηλότερα ποσοστά σχετικής επιβίωσης παρατηρήθηκαν στη Βόρεια Ιρλανδία (90,7%) και στην Ελβετία (90,4%), ενώ τα χαμηλότερα ποσοστά παρατηρήθηκαν στη

Βουλγαρία (49,6%) και στην Πολωνία (61,5%). Η σχετική επιβίωση των ασθενών μειώθηκε καθώς γερνούσαν και ήταν υψηλότερη στις γυναίκες από ότι στους άνδρες (Crocetti et al). Το 5ετές ποσοστό σχετικής επιβίωσης στις Ηνωμένες Πολιτείες είναι 92%, χωρίς τυποποίηση ηλικίας. Υπάρχει 98% ποσοστό σχετικής 5ετούς επιβίωσης για το πρωτογενές μελάνωμα χωρίς συμμετοχή λεμφαδένων και 90% σχετικό ποσοστό 5ετούς επιβίωσης για το μελάνωμα σταδίου 1 και σταδίου 2 (Miller et al 2016).

2.3: Παράγοντες κινδύνου

Αναγνωρισμένοι παράγοντες κινδύνου για το μελάνωμα περιλαμβάνουν :

- την έκθεση στην υπεριώδη ακτινοβολία από το ηλιακό φως και τα προκύπτοντα ηλιακά εγκαύματα (Gandini et al 2011),
- το μαύρισμα σε εσωτερικούς χώρους (ιδιαίτερα πριν από την ηλικία των 35 ετών) (Boniol et al 2012),
- την ύπαρξη μελανοκυτταρικών ή δυσπλαστικών τράχων (Berwick et al 2009),
- ένα προσωπικό ιστορικό δερματικού μελανώματος (van der Leest et al 2015)
- φαινοτυπικά χαρακτηριστικά όπως το χρώμα του δέρματος και την τάση για πανάδες (Berwick et al 2009) και
- κοινωνικοοικονομική κατάσταση (Jiang et al 2015).

Μια ολοκληρωμένη ανάλυση 34 πρωτοκόλλων από 20 έθνη σχετικά με την αναγνώριση, τον έλεγχο και την παρακολούθηση ατόμων με αυξημένο κίνδυνο για πρωτοπαθές δερματικό μελάνωμα έδειξε ότι αξιόλογοι παράγοντες κινδύνου που δικαιολογούν τον έλεγχο ή την επιτήρηση περιλαμβάνουν πολυάριθμους μελανοκυτταρικούς σπίλους, δυσπλαστικούς σπίλους, μαζί με προσωπικά και οικογενειακά ιστορικά μελανώματος (Watts et al 2015). Οι γενετικές αλλοιώσεις αντιπροσωπεύουν μόνο ένα μικρό κλάσμα των περιπτώσεων μελανώματος. Άτομα με προσωπικό ιστορικό πολλαπλών περιπτώσεων μελανώματος, πολυάριθμοι συγγενείς σε μια πλευρά της οικογένειας που έχουν προσβληθεί από μελάνωμα, ένα μέλος της οικογένειας με πολλαπλές εμφανίσεις μελανώματος ή ένα μέλος της οικογένειας που έχει εμφανίσει τόσο μελάνωμα όσο και καρκίνο του παγκρέατος μπορεί να δείχνουν κληρονομική γονιδιακή μετάλλαξη (Badenas et al 2012, American Cancer Society 2018).

Όσον αφορά την έκθεση στην υπεριώδη ακτινοβολία ως τον κύριο παράγοντα κινδύνου για το δερματικό μελάνωμα, τόσο τα μοριακά όσο και τα επιδημιολογικά δεδομένα παρέχουν υποστήριξη για δύο ξεχωριστούς αιτιολογικούς μηχανισμούς (Armstrong, Cust 1977):

- Η πρώιμη έκθεση στον ήλιο και η ευαισθησία στους σπύλους, επηρεασμένη από μεμονωμένους παράγοντες και σποραδική έκθεση στον ήλιο, συχνά οδηγεί σε μια οδό που σχετίζεται με το πρωτο-ογκογονίδιο B-Raf κινάση σερίνης/θρεονίνης. Αυτή η οδός χαρακτηρίζεται από το νεαρό της ηλικίας κατά τη διάγνωση, έλλειψη χρόνιας βλάβης του δέρματος από τον ήλιο, επιφανειακά εξαπλωμένο μελάνωμα και εμφάνιση μελανώματος στον κορμό.
- Η παρατεταμένη έκθεση στο ηλιακό φως οδηγεί σε μια συγκεκριμένη οδό που σχετίζεται με μακροπρόθεσμες επιδράσεις, που χαρακτηρίζονται από μεταλλάξεις στην GTPase του πρωτο-ογκογονιδίου NRAS και δεν δείχνει καμία συσχέτιση με τον αριθμό των σπύλων ή τα υπολείμματα σπύλων.

2.4: Ταξινόμηση μελανώματος και κλινικά χαρακτηριστικά

Κατά τη δερματοσκοπική αξιολόγηση του κακοήθους μελανώματος, τρία κύρια χαρακτηριστικά παίζουν κρίσιμο ρόλο στη διάκριση μεταξύ καλοήθων και κακοήθων μορφών: η ασυμμετρία, ένα άτυπο δίκτυο χρωστικών και η παρουσία μπλε-λευκών εστιών (Akta et al 2016).

Οι τέσσερις ταξινομήσεις του δερματικού μελανώματος, που καθορίζονται από κλινικά και παθολογικά χαρακτηριστικά, περιλαμβάνουν το **επιφανειακό εξαπλούμενο μελάνωμα**, το **οζώδες μελάνωμα**, το **φακοειδές μελάνωμα** και το **ακραίο φακοειδές μελάνωμα (ALM)**. Αρχικά, ορίστηκαν τέσσερις τύποι μελανώματος με βάση την εντόπισή τους. Ωστόσο, μια ταξινόμηση που εστιάζει σε πρωτεύοντα κλινικά χαρακτηριστικά ως μονοφασικό και διφασικό έχει αποδειχθεί πιο πρακτική. Το αρχικό στάδιο, που αναφέρεται ως φάση ακτινικής ανάπτυξης του όγκου (περίοδος *in situ*), διαδέχεται η φάση κάθετης ανάπτυξης (διηθητική περίοδος) όπου τα νεοπλασματικά κύτταρα διασχίζουν τη δερμοεπιδερμική συμβολή και διασπείρονται στο θηλώδες χόριο (Baykal, Polat Ekinici 2015). Το οζώδες μελάνωμα αναγνωρίζεται ως αυτό που

δεν έχει φάση ακτινικής ανάπτυξης και εμφανίζει μόνο μια κάθετη φάση ανάπτυξης (Parlak et al 2014).

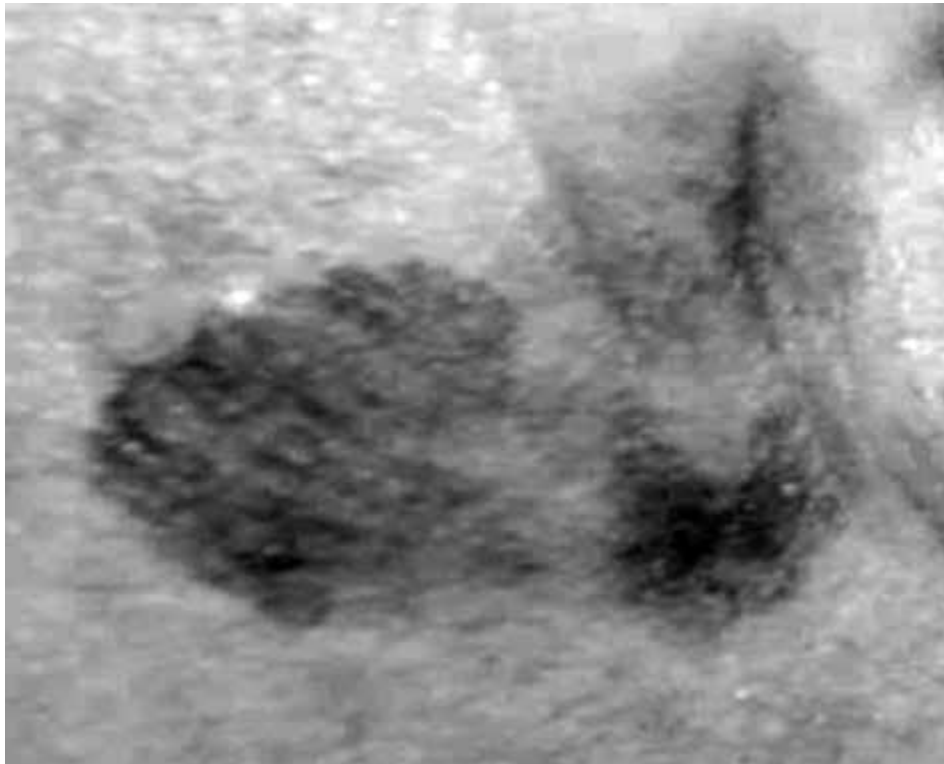
Ο πιο διαδεδομένος υποτύπος κακοήθους μελανώματος, που χαρακτηρίζεται από επιφανειακή εξάπλωση, βρίσκεται κυρίως σε άτομα με ανοιχτόχρωμο δέρμα, αποτελώντας το 70% όλων των περιπτώσεων κακοήθους μελανώματος. Οι περιοχές του σώματος που δέχονται τα υψηλότερα επίπεδα σποραδικής ηλιακής ακτινοβολίας είναι το στήθος των ανδρών και τα πόδια των γυναικών. Η βλάβη ξεκινά ως απλή κηλίδα ή κηλίδα που χαρακτηρίζεται από ασυμμετρία, διακυμάνσεις στο χρώμα και ακανόνιστο περίγραμμα, και τελικά εξελίσσεται σε βλατίδα ή οζίδιο (Duman 2014). Αυτή η συγκεκριμένη μορφή μελανώματος παρουσιάζει την υψηλότερη πιθανότητα να προκύψει από προηγούμενους μελανοκυτταρικούς σπίλους (Parlak et al 2014).

Το οζώδες κακόηθες μελάνωμα αντιπροσωπεύει τον δεύτερο πιο συχνό υποτύπο κακοήθους μελανώματος μεταξύ ατόμων με ανοιχτόχρωμο δέρμα, αποτελώντας το 15-30% όλων των περιπτώσεων κακοήθους μελανώματος (Duman 2014). Συνήθως εντοπίζεται στις περιοχές της κεφαλής και του λαιμού και συνήθως εμφανίζεται ως μια ταχέως αυξανόμενη μάζα. Το ένα τρίτο των οζωδών μελανωμάτων είναι χωρίς χρωστική ουσία (Εικόνα 2.4) (Özbek, Filiz 2002).



Εικόνα 2.4: Οζώδες μελάνωμα - μη μελαγχρωματικός ερυθηματώδης όζος (McCourt et al 2014).

Το κακόηθες μελάνωμα φακοειδούς μορφής αντιπροσωπεύει λιγότερο από το 15% όλων των κακόηθων μελανωμάτων που σχετίζονται με το δέρμα και παρατηρείται κυρίως σε ηλικιωμένα άτομα. Εμφανίζεται με μεγαλύτερη συχνότητα στις γυναίκες σε σύγκριση με τους άνδρες. Το μελάνωμα εμφανίζει εντοπισμένη ανάπτυξη και σταδιακή εξέλιξη, χαρακτηριζόμενο ως ο λιγότερο επιθετικός τύπος μελανώματος (McCourt et al 2014). Παρουσιάζεται ως μια κηλίδα με καφέ-μαύρη απόχρωση, παρουσιάζοντας διακυμάνσεις στο χρώμα και ασυμμετρία (McCourt et al 2014). Αυτός ο τύπος μελανώματος παρουσιάζει την πιο ευνοϊκή πρόγνωση. Η σωρευτική επίδραση της υπεριώδους (UV) ακτινοβολίας συμβάλλει σημαντικά στις υποκείμενες αιτίες του. Η διάρκεια του σταδίου *in situ*, και συγκεκριμένα η φάση ακτινικής ανάπτυξης, είναι σημαντικά εκτεταμένη, κυμαινόμενη από 5 έως 20 χρόνια (Εικόνα 2.5) (Parlak et al 2014).



Εικόνα 2.5: Κακόηθες μελάνωμα φακοειδούς μορφής - ακανόνιστα όρια, εμφάνιση κηλίδας με χρωματική διακύμανση (McCourt et al 2014).

Το κακόηθες φακοειδές μελάνωμα των άκρων αντιπροσωπεύει το 5-10% των κακόηθων μελανωμάτων που σχετίζονται με το δέρμα και δεν σχετίζεται με την έκθεση σε υπεριώδη ακτινοβολία (Duman 2014). Γενικά παρουσιάζει διακυμάνσεις στο χρώμα, έχει ανομοιόμορφα όρια, εμφανίζει ασυμμετρία και εμφανίζεται ως κηλίδα

που μπορεί να κυμαίνεται από καφέ έως μαύρο. Αυτός ο τύπος μελανώματος βρίσκεται στις παλαμοπελματιαίες και υπονύχιες περιοχές. Τα συνήθη κλινικά ευρήματα περιλαμβάνουν την εμφάνιση καφέ ή μαύρων ζωνών στο νύχι, τη δυστροφία του νυχιού και το σημείο Hutchinson (Akta et al 2016). Κατά τη φάση της κάθετης επέκτασης, το νεόπλασμα διευρύνεται, με αποτέλεσμα ελκώδεις μάζες που είναι επιρρεπείς σε αιμορραγία. Όταν εντοπίζεται στο νύχι, συνήθως εκδηλώνεται στον αντίχειρα ή στο μεγάλο δάχτυλο των ποδιών (Εικόνα 2.6) (Parlak et al 2014).



Εικόνα 2.6: Κακόηθες μελάνωμα των άκρων με ζελατινώδη εξέλκωση, οξώδης βλάβη (Ünal 2018)

Το δεσμοπλαστικό μελάνωμα αντιπροσωπεύει μια σπάνια και επιθετική παραλλαγή κακοήθους μελανώματος (Parlak et al 2014). Αυτή η ασυνήθιστη παραλλαγή χαρακτηρίζεται από ατρακτοειδή κύτταρα που περιβάλλονται από ένα ινοκολλαγόνο στρώμα, εμφανίζοντας ιστολογική αφθονία δεσμοπλασίας. Συχνά χωρίς συμπτώματα, εμφανίζεται κλινικά ως οζίδιο χωρίς χρώση (Yilmaz et al 2017).

2.5: Ιστοπαθολογική κατηγοριοποίηση

Το μελάνωμα εντοπίζεται μέσω ιστοπαθολογικής εξέτασης, με επιλογές θεραπείας που γίνονται σύμφωνα με την ιστολογική ταξινόμηση και την εκτίμηση κινδύνου. Η ταξινόμηση καθορίζεται από το πάχος του όγκου (στάδιο T, σταδιοποίηση Breslow), τη συμμετοχή των λεμφαδένων (στάδιο N) και την παρουσία μετάστασης (στάδιο M). Τα περισσότερα μελανώματα εντοπίζονται πριν από την εμφάνιση λεμφαδένων ή

απομακρυσμένων μεταστάσεων (στάδιο N0 και M0) (Balch et al 2009, Gershenwald et al 2017). Ο Breslow (1970) αναφέρει ότι ο βασικός παράγοντας για την αξιολόγηση της πρόγνωσης και της επακόλουθης θεραπείας, η οποία περιλαμβάνει τα απαραίτητα όρια ασφαλείας και τη βιοψία του φρουρού λεμφαδένα, είναι το πάχος του όγκου. Το έλκος χρησιμεύει ως ένας σημαντικός ιστοπαθολογικός δείκτης που συνδέεται ανεξάρτητα με τη δυσμενή έκβαση και περιλαμβάνεται επίσης στο στάδιο T (Πίνακας 2.1) (Balch et al 2009, Gershenwald et al 2017).

Πίνακας 2.1: Ταξινόμηση TNM σύμφωνα με την Αμερικανική Μικτή Επιτροπή για τον Καρκίνο όγδον έκδοση, 2017 (Gershenwald et al 2017).

T κατηγοριοποίηση	
<i>T1</i>	
A	πάχος < 0,8 mm χωρίς έλκος
B	πάχος 0,8-1 mm (ή <0,8mm με εξέλκωση)
<i>T2</i>	
A	πάχος> 1-2mm χωρίς έλκος
B	πάχος> 1-2mm με εξέλκωση
<i>T3</i>	
A	πάχος> 2-4mm χωρίς έλκος
B	πάχος> 2-4mm με εξέλκωση
<i>T4</i>	
A	πάχος>4 χωρίς έλκος
B	πάχος>4 με εξέλκωση
N κατηγοριοποίηση	
<i>N0</i>	Δεν επηρεάζονται περιφερειακοί λεμφαδένες
<i>N1a-c</i>	Προσβάλλεται ένας λεμφαδένας, μικρομετάσταση ή μακρο-μετάσταση, ή μετάσταση κατά τη διέλευση ή δορυφορική μετάσταση
<i>N2a-c</i>	Δύο έως τρεις λεμφαδένες επηρεάζονται ή τουλάχιστον ένας λεμφαδένας επηρεάζεται και μετάσταση κατά τη μετάβαση ή δορυφορική μετάσταση
<i>N3a-c</i>	τουλάχιστον τέσσερις προσβεβλημένοι λεμφαδένες ή τουλάχιστον δύο προσβεβλημένοι λεμφαδένες
M κατηγοριοποίηση	
<i>M0</i>	Δεν υπάρχουν ενδείξεις απομακρυσμένης μετάστασης
<i>M1</i>	
a	Απομακρυσμένη μετάσταση στο δέρμα

b	Απομακρυσμένη μετάσταση στον πνεύμονα
c	Απομακρυσμένη μετάσταση εκτός CNS
d	Μετάσταση στο CNS

Πίνακας 2.2: Ομάδα παθολογικού σταδίου σύμφωνα με την Αμερικανική Μικτή Επιτροπή για τον Καρκίνο όγδοη έκδοση, 2017 (Gershenwald et al 2017).

	T κατηγοριοποίηση	N κατηγοριοποίηση	M κατηγοριοποίηση
Στάδιο 0	Tis	N0	M0
Στάδιο 1A	T1a ή T1b	N0	M0
Στάδιο 1B	T2a	N0	M0
Στάδιο 2A	T2b T3Aa	N0	M0
Στάδιο 2B	T3b T4a T4b	N0	M0
Στάδιο 2C	T0	N1b and N1c	M0
Στάδιο 3A	T1a-b T2a	N1a of N2a	M0
Στάδιο 3B	T0	N2b, N2c, N3b, or N3c	M0
Στάδιο 3B	T1a–b to T2a	N1b–c or N2b	M0
Στάδιο 3B	T2b–T3a	N1a–N2b	M0
Στάδιο 3C	T1a–T3a	N2c or N3a–c	M0
Στάδιο 3C	T3b–T4a	Any N ≥N1	M0
Στάδιο 3C	T4b	N1a–N2c	M0
Στάδιο 3D	T4b	N3a–c	M0
Στάδιο 4	Κάθε Tα και Tis	Κάθε Tα και Tis	M1

Σύμφωνα με τους Rebecca et al (2013), ο Clark (1966) εισήγαγε μια μεθοδολογία για την αξιολόγηση του μελανώματος λαμβάνοντας υπόψη την έκταση της διείσδυσης των κυττάρων του μελανώματος στο χόριο και στο υποδόριο λίπος. Ο Clark κατηγοριοποίησε το δέρμα σε διακριτά ανατομικά διαμερίσματα με βάση τα ιστολογικά χαρακτηριστικά. Καθώς τα κύτταρα μελανώματος προχωρούσαν σε κάθε διαμέρισμα, που αναφέρονται ως «επίπεδα Clark», η πιθανότητα για απομακρυσμένη μετάσταση θεωρητικά κλιμακώθηκε.

Στο Στάδιο 1, η παρουσία των κυττάρων μελανώματος περιορίζεται στην επιδερμίδα, γνωστό και ως μελάνωμα in situ.

Στο Στάδιο 2, υπάρχει μια διήθηση μεμονωμένων κυττάρων ή μικρών συστάδων κυττάρων μελανώματος στο θηλώδες χόριο.

Στο Στάδιο 3, η διήθηση των κυττάρων μελανώματος μέσα στο θηλώδες χόριο χαρακτηρίζεται από την ουσιαστική παρουσία τους και την επακόλουθη επέκτασή τους.

Στο Στάδιο 4 αναφέρεται στην εισβολή κυττάρων στο δικτυωτό χόριο.

Στο Στάδιο 5 αναφέρεται στην εισβολή στο υποδόριο λίπος (Scoyler et al, 2011).

Ωστόσο, το 1970, ο Alexander Breslow ανέπτυξε ανεξάρτητα μια πιο ακριβή μέθοδο για την ταξινόμηση του μελανώματος με βάση το μετρούμενο βάθος της εισβολής, η οποία καταγράφει με ακρίβεια το πάχος του όγκου. Το σύστημα ταξινόμησης του Breslow, γνωστό ως Breslow's depth, χρησιμοποιεί το βάθος εισβολής σε χιλιοστά και όχι το βάθος που καθορίζεται από τα ανατομικά διαμερίσματα, τα οποία μπορεί να ποικίλουν σε πάχος σε διαφορετικές ανατομικές τοποθεσίες. Επιπλέον, ο Breslow αρχικά κατηγοριοποίησε το μελάνωμα σε πέντε στάδια (Davis et al, 2019).

Στάδιο I: ≤ 0.75 millimetres

Στάδιο II: 0.76 minus 1.5 millimetres.

Στάδιο III 1.51-2.25 mm.

Στάδιο IV 2.26 to 3.0 mm.

Στάδιο V 3.0 mm.

Η ταξινόμηση του μελανώματος από την Αμερικανική Μικτή Επιτροπή για τον Καρκίνο αναθεωρήθηκε στην όγδοη έκδοσή της το 2017 (Grob et al 2018). Ιστοπαθολογικά, οι μιτωτικές μετρήσεις δεν είναι πλέον σημαντικές για σταδιοποίηση και το βάθος του όγκου προσεγγίζεται στα δέκατα των χιλιοστών. Η πρόβλεψη για τη μακροζωία του ασθενούς, ειδικά στο πλαίσιο των σταδίων μελανώματος χαμηλού κινδύνου, έχει δει βελτιώσεις (πίνακας 2.2). Οι όγκοι κατηγοριοποιούνται λιγότερο συχνά ως στάδιο 2 και πιο συχνά ως στάδιο 3 (Grob et al 2018). Η ενίσχυση των στρατηγικών θεραπείας, ιδιαίτερα μέσω πιο αποτελεσματικών συμπληρωματικών θεραπειών, είναι πιθανό να οδηγήσει σε πρόσθετη πρόοδο στα ποσοστά επιβίωσης ειδικά για το μελάνωμα στο μέλλον.

Όπως προαναφέρθηκε μπορούν να αναγνωριστούν διάφοροι ιστολογικοί υποτύποι μελανώματος, όπως μελάνωμα με επιφανειακή εξάπλωση, οζώδες, φακοειδές ακραίο και φακοκακοήθες μελάνωμα (de Vries et al 2006). Ωστόσο, οι τύποι έχουν μικρότερη σημασία για τον προσδιορισμό της πρόγνωσης και της επακόλουθης θεραπείας.

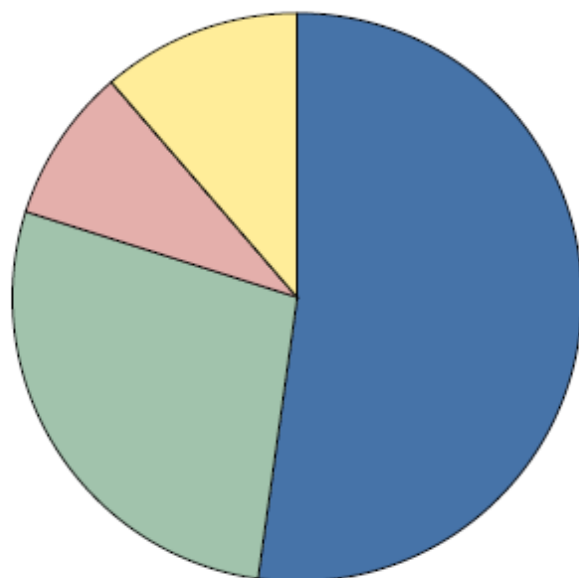
2.6: Γενετική κατηγοριοποίηση

Τα τελευταία δέκα χρόνια οδήγησαν σε μια ολοκληρωμένη κατανόηση των γενετικών θεμελίων του μελανώματος (Cancer Genome Atlas Network 2015, Hayward et al 2017, Lawrence et al 2013). Η πρόοδος της ασθένειας συνδέεται με τη συσσώρευση γενετικών αλλαγών. Οι καλοήθεις σπίλοι συχνά περιέχουν μόνο μία μόνο ενεργοποιητική μετάλλαξη, κυρίως το BRAF^{V600E} (δηλαδή, Val600Glu). Πρόσθετα συμβάντα όπως μεταλλάξεις προαγωγέα TERT ή απώλειες CDKN2A εντοπίζονται συχνά σε οριακές βλάβες και διάφορες γονιδιακές αλλοιώσεις παρατηρούνται στο μελάνωμα (Shain et al 2015).

Η ανάλυση που διεξήχθη από το The Cancer Genome Atlas (2015) σε μια σημαντική ομάδα δειγμάτων ιστού μελανώματος χρησιμοποίησε σύγχρονες μοριακές τεχνικές και βιοπληροφορικούς αλγόριθμους για τον εντοπισμό τεσσάρων διαφορετικών γενετικών υποτύπων μελανώματος που βασίζονται στην ενεργοποίηση γονιδιακών μεταλλάξεων (Εικόνα 2.7). Οι υποτύποι περιλαμβάνουν τα **μεταλλαγμένα μελανώματα BRAF**, που αντιπροσωπεύουν περίπου το 50% των περιπτώσεων, τα **μεταλλαγμένα μελανώματα N-Ras, K-Ras και H-Ras**, που αποτελούν περίπου το 25%, τα **μεταλλαγμένα μελανώματα NF1**, που αντιπροσωπεύουν περίπου το 15% και **τριπλού άγριου τύπου μελανώματα**, που αποτελούν περίπου το 10% του συνόλου των περιπτώσεων (Cancer Genome Atlas Network 2015). Άλλες κοινές γενετικές αλλαγές περιλαμβάνουν την ενεργοποίηση μεταλλάξεων στον υποκινητή TERT (Huang et al 2013, Horn et al 2013, Griewank et al 2014), οι οποίες είναι παρούσες στο 30-80% των μελανωμάτων. Επιπλέον, πολλοί βασικοί ρυθμιστές της κυτταρικής ανάπτυξης τροποποιούνται συχνά, όπως τα CDKN2A, PTEN, TP53 και ARID2 (Cancer Genome Atlas Network 2015, Hayward et al 2017).

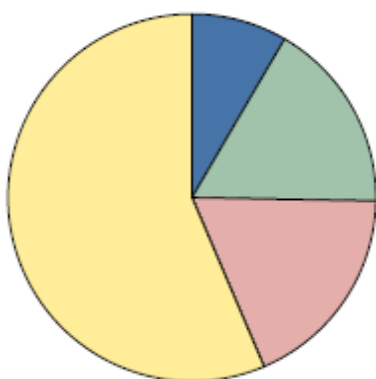
■ BRAF ■ Ras ■ NF1 ■ Wild-type or other ■ GNAQ ■ GNA11

Cutaneous



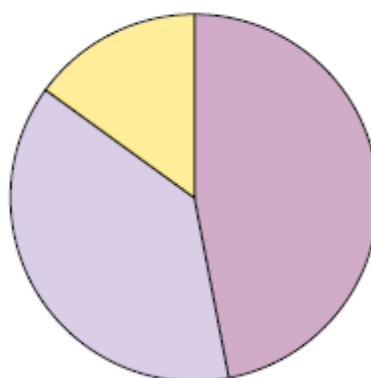
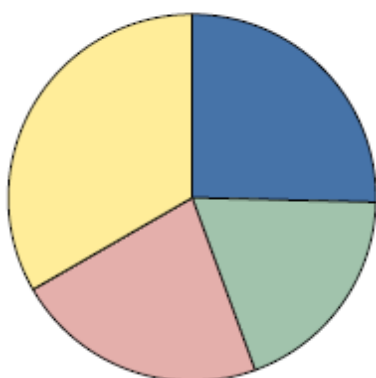
Acral

Mucosal



Conjunctival

Uveal



Εικόνα 2.7: Κατανομή ενεργοποιητικών μεταλλάξεων σε διαφορετικούς υποτύπους μελανώματος⁵

5: Γενετική ταξινόμηση με κατανομή τύπων όγκων σύμφωνα με την ενεργοποίηση γονιδιακής μετάλλαξης. Εμφανίζονται μεταλλάξεις με συχνότητα μεγαλύτερη από 5%. Οι συχνότητες είναι όπως αναφέρονται για το δερματικό (Noonan et al 2012), ακραίο (de Vries et al 2006), βλεννογόνο (Krauthammer et al 2015), επιπεφυκότα (Brunner et al 2013) και ραγοειδές μελάνωμα (Griewank et al 2013, Koopmans et al 2013, Van Raamsdonk et al 2010, Daniels et al 2012).

Η εμφάνιση μεταλλάξεων και παραλλαγών στον αριθμό των αντιγράφων διαφέρει σημαντικά ανάλογα με τον τύπο του μελανώματος. Οι μεταλλάξεις BRAF, οι οποίες εμφανίζονται στο 50-60% των δερματικών μελανωμάτων, αναπτύσσονται σε δέρμα με μέτρια βλάβη από τον ήλιο (Curtin et al 2005). Οι μεταλλάξεις BRAF είναι ασυνήθιστες, ωστόσο εμφανίζονται συχνά σε μελανώματα που αναπτύσσονται σε δέρμα που έχει υποστεί σημαντική βλάβη από τον ήλιο (Wiesner et al 2015), καθώς και σε βλεννογονικές (Cosgarea et al 2017) και ακραίες θέσεις (Moon et al 2018). Τα μελανώματα του άκρου και του βλεννογόνου που δεν εκτίθενται στο υπεριώδες φως εμφανίζουν σημαντικά λιγότερες μεταλλάξεις, ωστόσο παρουσιάζουν υψηλότερη συχνότητα χρωμοσωμικών αλλοιώσεων (Curtin et al 2005).

Κεφάλαιο 3^ο: Προσυμπτωματικός έλεγχος και κλινική διάγνωση

3.1: Αξιολόγηση και παρακολούθηση μελανώματος

Άτομα που διατρέχουν υψηλότερο κίνδυνο για μελάνωμα, όπως αυτά με ανοιχτόχρωμο δέρμα, πολυάριθμους άτυπους σπίλους ή οικογενειακό ιστορικό της πάθησης, θα πρέπει να υποβάλλονται σε τακτικές εξετάσεις. Οι πληθυσμοί και οι μέθοδοι για τον προσυμπτωματικό έλεγχο διαφέρουν από χώρα σε χώρα και συχνά, δεν υπάρχουν διαθέσιμες ακριβείς κατευθυντήριες γραμμές. Συνήθως, η αξιολόγηση για το μελάνωμα περιλαμβάνει μια ολοκληρωμένη αξιολόγηση του δέρματος που συμπληρώνεται από δερματοσκόπηση ή εναλλακτικές μεθόδους απεικόνισης, με τις δύο διαδικασίες να πραγματοποιούνται από εξειδικευμένο επαγγελματία. Ο προσυμπτωματικός έλεγχος τυπικά δεν περιορίζεται σε έναν συγκεκριμένο τύπο δερματικής πάθησης και είναι επωφελής για την έγκαιρη αναγνώριση διαφόρων μορφών καρκίνου του δέρματος, συμπεριλαμβανομένης της χρήσης βιοψίας και ιστοπαθολογικής αξιολόγησης όταν υπάρχουν σχετικές βλάβες. Ένα πλεονέκτημα των συνεπών αξιολογήσεων για τον καρκίνο του δέρματος είναι ότι μπορούν να οδηγήσουν στον εντοπισμό μελανωμάτων σε μικρότερα βάθη εισβολής σε σύγκριση με αυτά που εντοπίζονται από άτομα ή άλλους φροντιστές (Epstein et al 1999). Ωστόσο, έχει προταθεί ότι οι συχνές αξιολογήσεις μπορεί να έχουν ως αποτέλεσμα τον εντοπισμό λεπτών μελανωμάτων (Welch et al 2005), που μπορεί να μην επηρεάζουν τα αποτελέσματα των ασθενών (Stang et al 2018). Κατά συνέπεια, η εφαρμογή προγραμμάτων προσυμπτωματικού ελέγχου για τον καρκίνο του δέρματος ποικίλλει από χώρα σε χώρα. Για παράδειγμα, στη Γερμανία, συνιστάται τα άτομα άνω των 35 ετών να υποβάλλονται σε τακτικούς προληπτικούς ελέγχους (Katalinic et al 2009), ενώ στις Η.Π.Α., τέτοιες παρεμβάσεις συνήθως δεν συνιστώνται (US Preventive Services Task Force 2009).

Πολυάριθμα κλινικά πρωτόκολλα υποδεικνύουν ότι τα άτομα με αυξημένο κίνδυνο για μελάνωμα θα πρέπει να υποβάλλονται σε συνεχή παρακολούθηση για να αυξηθούν τα ποσοστά επιβίωσης μέσω της έγκαιρης αναγνώρισης και να ελαχιστοποιηθούν οι αδικαιολόγητες χειρουργικές επεμβάσεις. Τα ευρήματα από μια αυστραλιανή μελέτη που αξιολόγησε την προσαρμοσμένη παρακολούθηση του δέρματος έναντι των τυπικών δερματικών ελέγχων υποδεικνύουν μεγαλύτερη πιθανότητα εντοπισμού

μελανωμάτων σε πρώιμο στάδιο, μαζί με μειωμένα έξοδα ανά ασθενή για την προσαρμοσμένη μέθοδο (Watts et al 2015, Watts et al 2017).

3.2: Διάγνωση

Η πλειονότητα των μελανωμάτων υψηλού κινδύνου μπορεί εύκολα να εντοπιστεί και να διαγνωστεί μέσω οπτικής εξέτασης από εξειδικευμένο επαγγελματία λόγω της διακριτής μελάγχρωσης και των μορφολογικών χαρακτηριστικών τους. Ωστόσο, για λεπτά ή μη μελάνωματα, οι υποστηρικτικές τεχνικές απεικόνισης έχουν δείξει βελτίωση στη διαγνωστική ακρίβεια. Η πιο συχνά χρησιμοποιούμενη μέθοδος είναι η δερματοσκόπηση, η οποία αναφέρεται και ως μικροσκοπία επιφωταύγειας. Αυτή η τεχνική χρησιμοποιεί μια φορητή οπτική συσκευή εξοπλισμένη με πηγή φωτός για την εξέταση δερματικών βλαβών χωρίς παρεμβολές από επιφανειακές αντανάκλασεις. Η εφαρμογή της δερματοσκόπησης απαιτεί σημαντική εκπαίδευση. Ωστόσο, όταν χρησιμοποιείται σωστά, αυτή η τεχνική βελτιώνει σημαντικά τον εντοπισμό διαφορούμενων ή αβέβαιων βλαβών που μπορεί να είναι ενδεικτικές του μελάνωματος (Vestergaard et al 2008). Αυτή η απλή μέθοδος μπορεί επίσης να βελτιωθεί με μια ψηφιακή συσκευή, επιτρέποντας την αποθήκευση και σύγκριση εικόνων δερματοσκόπησης με την πάροδο του χρόνου (ψηφιακή δερματοσκόπηση βίντεο). Αυτή η προσέγγιση έχει αποδείξει αποτελεσματικότητα στην ελαχιστοποίηση αδικαιολόγητων χειρουργικών επεμβάσεων για καλοήθεις παθήσεις και στον εντοπισμό μελανωμάτων που παρουσιάζουν ασυνήθιστα χαρακτηριστικά (Tromme et al 2012, Haenssle et al 2006). Άλλες τεχνικές απεικόνισης, όπως η συνεστιακή μικροσκοπία λείζερ με ανάκλαση in-vivo (Guitera et al 2009), η πολυφασματική ψηφιακή ανάλυση με τη βοήθεια υπολογιστή (Monheit et al 2011) και η φασματοσκοπία ηλεκτρικής σύνθετης αντίστασης (Malvey et al 2014) είναι διαθέσιμες για να βοηθήσουν στη διαφοροποίηση του μελάνωματος και των προδρόμων του από καλοήθεις βλάβες. Συνήθως, περίπου το 70% των μελανωμάτων αναγνωρίζονται με ακρίβεια μέσω κλινικής εξέτασης από ειδικό. Η χρήση δερματοσκόπησης μπορεί να αυξήσει αυτό το ποσοστό ανίχνευσης έως και 90%. Περίπου το 10% των μελανωμάτων μπορεί να μην αναγνωρίζεται σταθερά με αυτές τις τεχνικές.

Η εισαγωγή μη επεμβατικών τεχνολογιών απεικόνισης για την ανίχνευση μελανώματος έχει διευκολυνθεί από πρόσφατες τεχνικές ανακαλύψεις. Ένας αριθμός εφαρμογών smartphone, συμπεριλαμβανομένων των SkinVision, UMSkinCheck και MoleScope, έχουν δημιουργηθεί με επιδιωκόμενους στόχους τη βελτίωση της προσβασιμότητας, την παροχή οικονομικά αποδοτικού ελέγχου και τελικά τη βελτίωση των ποσοστών έγκαιρης ανίχνευσης για τους ασθενείς. Ωστόσο, πολυάριθμες μελέτες έχουν αποδείξει τη συχνή ανακρίβεια αυτών των εφαρμογών. Για παράδειγμα, μια μελέτη αποκάλυψε ότι το 75% των αιτήσεων αναγνώρισε εσφαλμένα περισσότερο από το 30% των μελανωμάτων ως βλάβες χαμηλού κινδύνου. Αν και αυτές οι εφαρμογές έχουν τη δυνατότητα να είναι πολύτιμες για τη διάγνωση του μελανώματος εφόσον βελτιωθεί η ακρίβειά τους και εφαρμοστεί αυστηρή ρυθμιστική εποπτεία, οι ειδικοί προειδοποιούν να μην βασίζονται σε αυτές στην τρέχουσα κατάστασή τους. Αυτή η προσοχή προκύπτει από την πιθανότητα ότι οι ασθενείς μπορεί να υποστούν βλάβη από μια ψευδή αίσθηση ασφάλειας, που οδηγεί σε καθυστερημένη διάγνωση. Με τη συνεχή πρόοδο και την αυξημένη αξιοπιστία της τεχνολογίας, αυτές οι εφαρμογές έχουν τη δυνατότητα να χρησιμεύσουν ως εξαιρετικά αποτελεσματικά εργαλεία για τη διάγνωση του μελανώματος. Ωστόσο, είναι ζωτικής σημασίας για τους χρήστες να ασκούν προσεκτική διακριτικότητα στην επιλογή αυτών των προγραμμάτων για να διασφαλίσουν την αποτελεσματικότητά τους, δεδομένης της τρέχουσας κατάστασης ανάπτυξης (Davis et al, 2019).

Πρόσθετες τεχνολογίες απεικόνισης έχουν αναπτυχθεί για να συμπληρώσουν τον οπτικό έλεγχο σε κλινική χρήση. Ο σκοπός αυτών των συσκευών είναι να βοηθήσουν τους γιατρούς να λαμβάνουν τεκμηριωμένες αποφάσεις σχετικά με την ανάγκη βιοψιών για βλάβες που είναι ασαφείς ή αβέβαιες. Δύο συσκευές, το MelaFind και το SIAscope (φασματοφωτομετρική ενδοδερμική ανάλυση), χρησιμοποιούν ορατό και υπέρυθρο φως (~400 nm έως ~1000 nm) για να απεικονίσουν τις βλάβες και να δώσουν πληροφορίες για να βοηθήσουν τους κλινικούς ιατρούς να αποφασίσουν εάν η βιοψία είναι απαραίτητη (Emery et al, 2010).

Το MelaFind είναι ένα πλήρως αυτόματο διαγνωστικό σύστημα που αναπτύχθηκε το 2010. Χρησιμοποιεί φως για να απεικονίσει δερματικές βλάβες έως και 2,5 mm βάθος και παρέχει πληροφορίες για τη μορφολογική αποδιοργάνωση των κυττάρων σε μια βλάβη που μπορεί να βοηθήσει τους κλινικούς ιατρούς να αποφασίσουν εάν μια βλάβη

πρέπει να υποβληθεί σε βιοψία για να αποκλειστεί το μελάνωμα (Monheit et al, 2011). Μελέτες έχουν δείξει ότι η χρήση του MelaFind έχει ως αποτέλεσμα πιο ακριβείς αποφάσεις βιοψίας (Farberg et al., 2017). Μια μελέτη που διεξήχθη το 2017, στην οποία 160 πιστοποιημένοι δερματολόγοι ανέλυσαν 25 μελανώματα και 25 καλοήθεις σπίλους με ή χωρίς πολυφασματική ψηφιακή ανάλυση δερματικών αλλοιώσεων. Οι ερευνητές διαπίστωσαν ότι η αξιολόγηση με το MelaFind αύξησε την ευαισθησία στη βιοψία από 76% μετά από κλινική αξιολόγηση μόνο σε 92%, αύξησε την ειδικότητα από 52% σε 79% και αύξησε τη συνολική ακρίβεια της βιοψίας από 64% σε 86%. Αν και αυτά τα αποτελέσματα είναι ενθαρρυντικά, πολλές ασφαλιστικές εταιρείες δεν καλύπτουν τη χρήση του MelaFind, καθώς θεωρούν ότι είναι πειραματική, και έτσι οι ασθενείς πρέπει να πληρώσουν για τη διαδικασία από την τσέπη τους, γεγονός που μπορεί να αποτρέψει τους ασθενείς από το να συμφωνήσουν στη χρήση της. Καθώς η βελτίωση της τεχνολογίας πολυφασματικής απεικόνισης προχωρά και η ικανότητά της να παρέχει εξοικονόμηση κόστους μέσω της χρήσης στοχευμένων πρακτικών βιοψίας γίνεται πιο εμφανής, υπάρχει πιθανότητα να ενσωματωθεί στην τακτική κλινική χρήση.

Η ανάπτυξη του SIAscope, ενός gadget παρόμοιου με το MelaFind, έγινε το 2002. Η συσκευή έχει τη δυνατότητα να μετράει τα επίπεδα κολλαγόνου, αίματος και μελανίνης (Claridge et al, 2017) και παρέχει πληροφορίες για τον εντοπισμό της μελανίνης εντός της επιδερμίδας καθώς συλλαμβάνει εικόνες του αγγειακού δικτύου και της χρωστικής σύνθεσης μιας βλάβης. Προηγούμενες επαναλήψεις της συσκευής παρουσίασαν κάποια προβλήματα ευαισθησίας, με ευαισθησία 82,7% και ειδικότητα 80,1%. Αυτές οι τιμές είναι συγκρίσιμες με την ευαισθησία και την ειδικότητα που παρατηρείται στη δερματοσκόπηση, μια τεχνική οπτικής εξέτασης με χρήση μεγεθυντικού φακού χειρός, όπως εκτελείται από έμπειρους δερματοπαθολόγους. Υπήρξε σκεπτικισμός μεταξύ των κλινικών γιατρών σχετικά με την αποτελεσματικότητα της χρήσης αυτής της συσκευής για την ανίχνευση και τη διάγνωση του μελανώματος, οδηγώντας σε αμφιβολίες σχετικά με τη συνολική χρησιμότητά της. Ωστόσο, μπορεί να αποδειχθεί πολύτιμο εργαλείο για την ενίσχυση των διαγνωστικών ικανοτήτων των ιατρών πρωτοβάθμιας περίθαλψης, ειδικά εκείνων που εργάζονται σε αγροτικές περιοχές όπου η εξειδικευμένη δερματολογική εμπειρογνωμοσύνη δεν είναι άμεσα διαθέσιμη (Davis et al, 2019).

Μόλις γίνει η ιστοπαθολογική διάγνωση ενός διηθητικού μελανώματος, είναι απαραίτητο να διεξαχθεί ενδελεχής ψηλάφηση και υπερηχογραφική εξέταση των λεμφαδένων της περιοχής πριν από τυχόν πρόσθετες χειρουργικές επεμβάσεις για να αποκλειστεί η ορατή λεμφογενής μεταστατική εξάπλωση. Εάν υπάρχει οποιαδήποτε ένδειξη μετάστασης ή για άτομα με πρωτοπαθείς όγκους υψηλού κινδύνου που παρουσιάζουν ελάχιστο βάθος εισβολής 4 mm, είναι απαραίτητο να πραγματοποιηθεί ακτινογραφία με αξονική τομογραφία ή μαγνητική τομογραφία για να αποκλειστεί η μακρινή μεταστατική εξάπλωση.

Κεφάλαιο 4^ο: Ο συνδυασμός ιστολογίας και μοριακής διάγνωσης του μελανώματος

Παρά τις πρόσφατες μοριακές εξελίξεις στον χαρακτηρισμό του μελανώματος, η διάγνωση μιας μελανοκυτταρικής δερματικής βλάβης βασίζεται ουσιαστικά στη συγχώνευση διαφόρων ιστολογικών κριτηρίων με κλινικά συμπτώματα. Τα γενικά μορφολογικά κριτήρια για την ατυπία συχνά συναντούν διαφωνίες και ετερογένεια μεταξύ των παρατηρητών, ιδιαίτερα σε μη συμβατικές βλάβες (Piepkorn, et al 2019). Ο Παγκόσμιος Οργανισμός Υγείας (WHO) αναγνωρίζει αυτά τα ζητήματα και ενσωματώνει τις καθιερωμένες μοριακές οδούς στην πιο πρόσφατη ταξινόμηση του WHO για τους μελανοκυτταρικούς όγκους, καθιερώνοντας την έννοια των «ενδιάμεσων» βλαβών. Μια πρόσφατη ανάλυση έδειξε ότι η πολυδιάστατη ταξινόμηση υποδηλώνει ότι ο διαχωρισμός των μελανοκυτταρικών όγκων ως καλοήθεις ή κακοήθεις μπορεί να μην είναι πλέον κατάλληλη (Ferrara, Argenziano 2021).

Ο WHO (2018) προσδιορίζει εννέα κατηγορίες ή οδούς που συμβάλλουν στο μελάνωμα, καθεμία από τις οποίες σχετίζεται με διακριτά γενετικά αίτια. Επιπλέον, **τα μελανώματα μπορούν να κατηγοριοποιηθούν σε τρεις κύριες υποομάδες με βάση την έκταση της CSD (Cumulative Sun Damage)**. Η κυρίαρχη κατηγορία περιλαμβάνει μελανώματα που συνδέονται με χαμηλό CSD ή επιφανειακή εξάπλωση, που συνήθως εμφανίζονται στον κορμό και στις εγγύς περιοχές των άκρων. Η κυρίαρχη μοριακή αλλοίωση σε αυτά τα μελανώματα είναι η μετάλλαξη BRAFV600E (Hayward et al 2017). Επιπλέον, οι μεταλλάξεις του προαγωγέα TERT και οι μεταλλάξεις CDKN2A υπάρχουν στην πλειονότητα των περιπτώσεων.

Το PTEN και το TP53 ανιχνεύονται συχνά σε προχωρημένα νεοπλάσματα. Το Lentigo maligna και τα δεσμοπλαστικά μελανώματα ταξινομούνται ως καρκίνοι που συνδέονται με αυξημένο CSD. Αυτά τα μελανώματα αναπτύσσονται σε δέρμα που έχει υποστεί σοβαρή βλάβη από τον ήλιο, όπως στο πρόσωπο ή στα χέρια, και επηρεάζουν κυρίως ηλικιωμένα άτομα. Σε μοριακό επίπεδο, παρουσιάζουν συχνά σημαντικό φορτίο μετάλλαξης και μπορεί να περιέχουν μεταβολές NRAS, BRAF non-V600E ή NF1. Σε αυτά τα μελανώματα παρατηρούνται συνήθως μεταλλάξεις στον προαγωγέα TERT και CDKN2A, ενώ σε ένα ποσοστό των περιπτώσεων υπάρχουν μεταλλάξεις KIT. Η ποσότητα των μεταλλάξεων κλιμακώνεται με τον βαθμό CSD και τα δεσμοπλαστικά μελανώματα έχουν το μεγαλύτερο φορτίο μετάλλαξης όγκου.

Η ταξινόμηση των μελανωμάτων «χαμηλής έως μη έκθεσης στην υπεριώδη ακτινοβολία/CSD» περιλαμβάνει μελανώματα Spitz, μελανώματα βλεννογόνων, μελανώματα που προέρχονται από συγγενείς σπίλους και μπλε σπίλους, καθώς και μελανώματα ραγοειδούς. Αυτά τα μελανώματα σπάνια διαθέτουν μεταλλάξεις BRAF, NRAS ή NF1 (WHO 2018). Μια υποομάδα μελανωμάτων βλεννογόνου μπορεί να έχει μεταλλάξεις KIT, συμπεριλαμβανομένων γονιδιακών ενισχύσεων και δομικών αναδιατάξεων, που αφορούν κυρίως το γονίδιο CCND1 και το SF3B1. Τα μελανώματα Spitz έχουν μια ξεχωριστή ογκογόνο οδό σηματοδότησης που σχετίζεται με συγχωνεύσεις κινάσης τυροσίνης ή κινάσης σερίνης-θρεονίνης, ενώ τα μελανώματα του μπλε σπίλου ορίζονται από μεταλλάξεις GNA11 ή GNAQ (Hayward et al 2017).

Για να μετριάσουν οι διαγνωστικές ασάφειες και να διατηρηθεί μια διαγνωστική μεθοδολογία ευθυγραμμισμένη με την ταξινόμηση του WHO (2018), η ιστολογική αξιολόγηση **πρέπει να συμπληρωθεί με θεμελιώδη ανοσοϊστοχημεία (IHC) και μοριακές αναλύσεις**. Πρόσφατες οδηγίες από την Ευρωπαϊκή Εταιρεία Παθολογίας, τον Ευρωπαϊκό Οργανισμό Έρευνας και Θεραπείας του Καρκίνου και την EURACAN για τη διάγνωση ενδιάμεσων μελανοκυτταρικών πολλαπλασιασμών και παραλλαγών μελανώματος, υποδεικνύουν ότι τα περισσότερα παθολογικά εργαστήρια πρέπει να διεξάγουν θεμελιώδεις ανοσοϊστοχημικές εξετάσεις, συμπεριλαμβανομένων των HMB-45, SOX10, MITF, MART1, MI-17, BAP1, β-κατενίνη, PRAME και τουλάχιστον μία μοριακή ανάλυση για τον εντοπισμό μεταλλάξεων BRAF κωδικονίου 600 και NRAS (Ferrara, Argenziano 2021). Πολύπλοκες περιπτώσεις που απαιτούν περαιτέρω έρευνες θα πρέπει να αξιολογούνται σε εξειδικευμένες εγκαταστάσεις παραπομπής, όπου τα εργαστήρια μπορούν να εξακριβώσουν υψηλότερο βαθμό συγκεκριμένης βλάβης ή να εντοπίσουν μοριακούς στόχους που μπορεί να ωφεληθούν από τη στοχευμένη θεραπεία.

4.1: Η χρήση της ανοσοϊστοχημείας στη διάγνωση του μελανώματος

Οι κλινικοί δείκτες είναι αντικειμενικοί και μετρήσιμοι δείκτες που χρησιμοποιούνται στην κλινική πράξη για την αξιολόγηση της παρουσίας, της σοβαρότητας ή της εξέλιξης μιας νόσου. Ανεξάρτητα από τη συγκεκριμένη τεχνική που χρησιμοποιείται για την ανίχνευση, η διάγνωση του μελανώματος απαιτεί τον εντοπισμό μιας βλάβης που παρουσιάζει κλινική ατυπία, ακολουθούμενη από βιοψία που εκτελείται από

εξειδικευμένο επαγγελματία υγείας. Μετά τη βιοψία μιας βλάβης, διεξάγεται μικροσκοπική μελέτη. Η διάγνωση του μελανώματος συχνά περιλαμβάνει την αξιολόγηση ορισμένων κλασικών ιστολογικών χαρακτηριστικών από παθολόγους που έχουν λάβει εξειδικευμένη εκπαίδευση. Ωστόσο, θα πρέπει να σημειωθεί ότι το μελάνωμα είναι μια ποικιλόμορφη ασθένεια και ορισμένες παραλλαγές στην ιστολογία του μπορεί να μην είναι εύκολα αναγνωρίσιμες μόνο μέσω της συμβατικής εξέτασης αιματοξυλίνης και ηωσίνης (H&E) (Blokhin et al, 2013). Επιπλέον, υπάρχουν πολυάριθμες ιστολογικές απομιμήσεις του μελανώματος, γεγονός που καθιστά δύσκολη τη διαφοροποίηση μεταξύ γνήσιων περιπτώσεων μελανώματος και αυτών των μιμήσεων (Le Guellec et al, 2017).

Υπό το πρίσμα της βελτιωμένης κατανόησης των μοριακών μηχανισμών στους οποίους βασίζεται η μελανογένεση, οι ερευνητές και οι κλινικοί γιατροί έχουν στραφεί σε μοριακούς βιοδείκτες για να βοηθήσουν στην αναγνώριση του μελανώματος. Η ανοσοϊστοχημεία (IHC) έχει αναδειχθεί ως πολύτιμο εργαλείο στην ερμηνεία πολύπλοκων περιπτώσεων και είναι η πιο συχνά χρησιμοποιούμενη βοηθητική τεχνική από παθολόγους για τη διάγνωση του μελανώματος. Αυτή η δημοτικότητα μπορεί να αποδοθεί στην ευρεία διαθεσιμότητά του, το σχετικά χαμηλό κόστος και την αξιοπιστία του (Kim & Meehan, 2017). Ως εκ τούτου, δεν είναι απροσδόκητο ότι έχει σημειωθεί σημαντική αύξηση στη χρήση της ανοσοϊστοχημείας (IHC) ως διαγνωστικού εργαλείου για το μελάνωμα τις τελευταίες δύο δεκαετίες. Στο πλαίσιο του μελανώματος, δύο κύριες κατηγορίες βιοδεικτών χρησιμοποιούνται συνήθως για διαγνωστικούς και προγνωστικούς σκοπούς: α. οι μελανοκυτταρικοί δείκτες και β. οι δείκτες πολλαπλασιασμού (Nicolaou et al, 2004).

Οι μελανοκυτταρικοί δείκτες εξυπηρετούν τον σκοπό της αναγνώρισης της προέλευσης μιας διαφορούμενης βλάβης, που τυπικά περιλαμβάνει πρωτεΐνες που εμπλέκονται στη σύνθεση μελανίνης, τη βιογένεση μελανοσωμάτων ή τη διαφοροποίηση των μελανοκυττάρων. Από την άλλη πλευρά, οι πολλαπλασιαστικοί δείκτες χρησιμοποιούνται για την αξιολόγηση της δραστηριότητας του κυτταρικού κύκλου εντός μιας βλάβης (Compton et al, 2015). Επί του παρόντος, ο προσδιορισμός του πολλαπλασιασμού του όγκου επιτυγχάνεται κυρίως μέσω της ποσοτικοποίησης των μιτωτικών μορφών (μίτωση ανά τετραγωνικό χιλιοστό). Ωστόσο, πρόσφατες έρευνες έχουν δείξει ότι η ανοσοϊστοχημική (IHC) ανίχνευση των πολλαπλασιαστικών δεικτών

μπορεί να χρησιμεύσει ως αξιόπιστος δείκτης της πολλαπλασιαστικής δραστηριότητας, με σημαντικές προγνωστικές επιπτώσεις (Nasr & El-Zammar, 2008).

Η χρήση της ανοσοϊστοχημείας (IHC) έχει αποκτήσει σημασία ακόμη και στα συστήματα σταδιοποίησης. Στην 7η έκδοση των κατευθυντήριων γραμμών της Αμερικανικής Μικτής Επιτροπής για τον Καρκίνο (AJCC), η ανοσοϊστοχημεία (IHC) προτάθηκε ως μέσο αξιολόγησης των λεμφαδένων φρουρών όταν τα καρκινικά κύτταρα δεν ήταν οπτικά ανιχνεύσιμα χρησιμοποιώντας χρώση αιματοξυλίνης και ηωσίνης (H&E). Αυτή η προσέγγιση έχει αποδειχθεί ότι ενισχύει την ταυτοποίηση μικρομεταστάσεων. Από την άλλη πλευρά, υπάρχουν διαθέσιμοι διάφοροι μελανοκυτταρικοί δείκτες που προσφέρουν ισχυρές ενδείξεις για την προέλευση των μελανοκυτταρικών κυττάρων και, όταν χρησιμοποιούνται στο κατάλληλο πλαίσιο, βοηθούν στη διάγνωση του μελανώματος.

Το Melan-A και το MART-1 είναι ένα ζεύγος αντισωμάτων που έχουν αναπτυχθεί για να στοχεύουν ένα κοινό αντιγόνο γνωστό ως αντιγόνο μελανώματος που αναγνωρίζεται από τα T-κύτταρα. Το MelanA/MART-1 είναι ένας ιδιαίτερα χρησιμοποιούμενος βιοδείκτης στον τομέα του μελανώματος λόγω της ανώτερης ευαισθησίας του σε σύγκριση με το HMB-45 στην ανίχνευση μελανώματος (Nielsen et al, 2011). Το HMB-45, ένα ακρωνύμιο του Human Melanoma Black, είναι ένα αντίσωμα που προσδιορίζει συγκεκριμένα το μελανοκυτταρικό αντιγόνο gp100, που αναφέρεται επίσης ως Pmel 17 (Hudson & Smoller, 1999.). Το Gp100 εμπλέκεται σε διάφορες διεργασίες, συμπεριλαμβανομένου του πολυμερισμού μελανίνης, της βιογένεσης μελανοσωμάτων και της μελανογένεσης (Stefanaki et al, 2017). Το Melan-A/MART-1 και το HMB-45 παρουσιάζουν αξιοσημείωτα υψηλή ειδικότητα, καθώς η έκφρασή τους παρατηρείται κυρίως σε μελανοκυτταρικούς όγκους (Pitcovski et al, 2017). Η επιλογή ενός μελανοκυτταρικού δείκτη για την αξιολόγηση μιας μελανοκυτταρικής βλάβης εξαρτάται από την επιθυμητή έκβαση. Οι ευαίσθητοι δείκτες όπως η πρωτεΐνη S100 και το Sox10 είναι πολύτιμοι όταν οι παθολόγοι στοχεύουν να εντοπίσουν πιθανά μελανοκυτταρικά νεοπλάσματα (αν και μη μελανοκυτταρικά νεοπλάσματα μπορεί επίσης να ανιχνευθούν χρησιμοποιώντας αυτές τις κηλίδες). Αντίθετα, ειδικοί δείκτες είναι πλεονεκτικοί για την καθιέρωση μιας αδιαμφισβήτητης μελανοκυτταρικής προέλευσης (αν και ορισμένοι μελανοκυτταρικοί όγκοι μπορεί να μην ανιχνευθούν μόνο χρησιμοποιώντας αυτούς τους δείκτες). Στην

ιδανική περίπτωση, ένας μελανοκυτταρικός δείκτης θα πρέπει να έχει τόσο υψηλή ευαισθησία όσο και ειδικότητα.

Οι μελανοκυτταρικοί δείκτες παρουσιάζουν ορισμένους περιορισμούς, ιδιαίτερα στην τάση τους να βάφουν όλα τα μελανοκύτταρα αδιάκριτα. Κατά συνέπεια, η χρησιμότητά τους στη διαφοροποίηση μεταξύ μελανώματος και καλοήθους μελανοκυτταρικού πολλαπλασιασμού είναι περιορισμένη. Επιπλέον, συγκεκριμένοι τύποι μελανώματος, όπως τα δεσμοπλαστικά μελανώματα, συχνά δεν εκφράζουν τους πιο διακριτούς μελανοκυτταρικούς δείκτες. Αυτή η ανεπάρκεια μπορεί να οδηγήσει σε λανθασμένες αρνητικές διαγνώσεις εκτός εάν χρησιμοποιηθούν πιο ευαίσθητοι δείκτες.

Οι προγνωστικοί δείκτες αναφέρονται σε ορισμένους βιολογικούς ή κλινικούς παράγοντες που χρησιμοποιούνται για την πρόβλεψη της πιθανής έκβασης ή εξέλιξης μιας νόσου. Οι δείκτες πολλαπλασιασμού χρησιμοποιούνται για την εξακρίβωση του κυτταρικού αριθμού κατά τη διάρκεια του κυτταρικού κύκλου εντός μιας συγκεκριμένης βλάβης, όπου οι καλοήθεις μελανοκυτταρικοί όγκοι αναμένεται να παρουσιάζουν χαμηλούς πολλαπλασιαστικούς δείκτες, ενώ οι κακοήθεις όγκοι προβλέπεται να παρουσιάζουν υψηλούς πολλαπλασιαστικούς δείκτες. Ο πιο συχνά χρησιμοποιούμενος δείκτης πολλαπλασιασμού για το μελάνωμα είναι η Ki-67, μια πρωτεΐνη που εμπλέκεται στη ριβοσωμική μεταγραφή, η έκφραση της οποίας σχετίζεται με τον πολλαπλασιασμό των κυττάρων και είναι πολύ αυξημένη στα πιο επιθετικά μελανώματα (Kucher et al, 2004). Το 1997 εισήχθη η φωσφοιστόνη H3 (PHH3), (Ladstein et al, 2010), μια τροποποίηση ιστόνης που σχετίζεται με συμπίκνωση χρωματίνης στην όψιμη φάση G2/M του κυτταρικού κύκλου και επομένως είναι πιο ειδική στην ανίχνευση κυττάρων που υφίστανται πράγματι μίτωση, προσφέροντας μεγαλύτερη ακρίβεια στην διάγνωση (Kucher et al, 2004). Η χρήση της PHH3 για διαγνωστικούς και προγνωστικούς σκοπούς έχει διερευνηθεί σε πολλούς καρκίνους και έχει αποδειχθεί χρήσιμη στη διάκριση των μελανωμάτων από τους καλοήθεις σπίλους, αν και δεν είναι σημαντικά καλύτερος προγνωστικός δείκτης από το Ki-67 (Chorny et al, 2013). Τόσο το Ki-67 όσο και το PHH3 έχει αποδειχθεί ότι παρέχουν ορισμένες περιορισμένες ανεξάρτητες προγνωστικές πληροφορίες για το μελάνωμα, αν και η χρήση τους δεν επιβάλλεται επί του παρόντος στην αναφορά μελανώματος ούτε η χρήση τους επηρεάζει τη σταδιοποίηση. Ωστόσο, ένα σημαντικό μειονέκτημα που σχετίζεται με τη χρήση πολλαπλασιαστικών δεικτών είναι η

περιορισμένη εκλεκτικότητά τους έναντι των μελανοκυττάρων. Σε περιπτώσεις όπου οι όγκοι παρουσιάζουν σημαντική διήθηση ανοσοκυττάρων που υφίστανται ενεργά μίτωση, η αξιολόγηση του πολλαπλασιασμού με χρήση αυτών των δεικτών μπορεί να οδηγήσει σε υπερεκτίμηση. Αυτό το φαινόμενο έχει παρατηρηθεί σε διάφορες μελέτες.

Αναφορικά με το μελάνωμα, είναι προφανές ότι ένας ιδανικός διαγνωστικός ή προγνωστικός βιοδείκτης παραμένει άπιαστος. Η ετερογένεια του μελανώματος καθιστά απίθανο τον εντοπισμό ενός μοναχικού βιοδείκτη για διαγνωστικούς σκοπούς, καθιστώντας αναγκαία τη χρήση πάνελ σε προβολές ανοσοϊστοχημείας (IHC). Η χρήση πολλαπλών βιοδεικτών μπορεί να μετριάσει τους περιορισμούς που σχετίζονται με μεμονωμένους βιοδείκτες. Κατά συνέπεια, οι συνεχείς ερευνητικές προσπάθειες στοχεύουν στον εντοπισμό νέων βιοδεικτών για το μελάνωμα.

Οι ορολογικοί προγνωστικοί βιοδείκτες είναι βιολογικοί δείκτες που μπορούν να μετρηθούν στο αίμα και να χρησιμοποιηθούν για την πρόβλεψη της μελλοντικής πορείας ή έκβασης μιας ασθένειας ή κατάστασης. Οι δοκιμασίες ανοσοϊστοχημείας (IHC) χρησιμοποιούνται για τον εντοπισμό βιοδεικτών που είτε εκφράζονται μέσα στα καρκινικά κύτταρα είτε υπάρχουν στην επιφάνειά τους. Ωστόσο, αξίζει να σημειωθεί ότι ορισμένοι βιοδείκτες μπορεί να βρεθούν και στον ορό των ασθενών. Η γαλακτική αφυδρογονάση (LDH) θεωρείται ότι είναι ένας ισχυρός ανεξάρτητος προγνωστικός παράγοντας για το κακοήθες μελάνωμα. Η LDH παίζει κρίσιμο ρόλο στη διευκόλυνση της μετατροπής του πυροσταφυλικού σε γαλακτικό υπό αναερόβιες συνθήκες, όπως αυτές που παρατηρούνται στο μικροπεριβάλλον του όγκου όταν μειώνονται τα επίπεδα οξυγόνου. Σύμφωνα με το σύστημα σταδιοποίησης του μελανώματος 8η έκδοση AJCC, η παρουσία αυξημένης γαλακτικής αφυδρογονάσης (LDH) αναγνωρίζεται ως δυσμενής προγνωστικός παράγοντας για άτομα που έχουν διαγνωστεί με μελάνωμα σταδίου IV. Αυτός ο βιοδείκτης είναι ενδεικτικός μειωμένης πιθανότητας επιβίωσης (Palmer et al, 2011).

Κεφάλαιο 5^ο : Διαχείριση της νόσου

Το μελάνωμα παρουσιάζει μια ποικιλία θεραπευτικών προσεγγίσεων. Ορισμένες θεραπείες είναι καθιερωμένα πρωτόκολλα, ενώ άλλες βρίσκονται στη φάση κλινικών δοκιμών. Επί του παρόντος, χρησιμοποιούνται διάφορες θεραπευτικές μέθοδοι όπως χειρουργικές επεμβάσεις, χημικές θεραπείες, ανοσολογικές θεραπείες και ακτινοθεραπείες. Η επιλογή της θεραπευτικής προσέγγισης εξαρτάται από τον συγκεκριμένο τύπο και την εξέλιξη του μελανώματος (Burmeister et al 2012).

5.1: Αρχική θεραπεία: χειρουργική αφαίρεση και δειγματοληψία λεμφαδένων

Η κύρια θεραπευτική προσέγγιση για το εντοπισμένο μελάνωμα περιλαμβάνει τη χειρουργική εκτομή του όγκου και του παρακείμενου υγιούς ιστού. Σε περιπτώσεις όπου το πάχος του όγκου υπερβαίνει τα 0,8 mm ή είναι μικρότερο από αυτό αλλά παρουσιάζει εξέλκωση (στάδιο pT1b ή υψηλότερο), πραγματοποιείται βιοψία φρουρού λεμφαδένα. Εάν εντοπιστούν κύτταρα μελανώματος στους φρουρούς λεμφαδένες, επιπλέον λεμφαδένες στη γύρω περιοχή μπορεί να αφαιρεθούν χειρουργικά. Σε ορισμένα σενάρια, η εκτομή μεταστατικών όγκων με χειρουργική επέμβαση μπορεί να είναι εφικτή. Ωστόσο, είναι σημαντικό να σημειωθεί ότι η χειρουργική θεραπεία για μεταστατική ασθένεια δεν έχει σκοπό να προσφέρει θεραπεία και θα απαιτηθούν περαιτέρω θεραπευτικές προσεγγίσεις.

5.2: Ακτινοβολία

Η ακτινοθεραπεία χρησιμοποιεί ακτίνες X υψηλής ενέργειας και διάφορες μορφές ακτινοβολίας για την εξάλειψη των κυττάρων ή την αναστολή του πολλαπλασιασμού τους. Η εφαρμογή της ακτινοθεραπείας, είτε χορηγείται εσωτερικά είτε εξωτερικά, καθορίζεται από τον συγκεκριμένο τύπο και την εξέλιξη του καρκίνου. Η ακτινοθεραπεία μπορεί επίσης να χρησιμεύσει για την ανακούφιση των συμπτωμάτων και να προσφέρει παρηγορητική φροντίδα (PDQ Adult Treatment Editorial Board 2002).

Η ακτινοθεραπεία χρησιμεύει ως κρίσιμη παρέμβαση για ασθενείς με υποτροπιάζον ή μεταστατικό μελάνωμα που χρειάζονται εντοπισμένη αντιμετώπιση. Μια

τυχαιοποιημένη ελεγχόμενη μελέτη που περιελάμβανε 250 ασθενείς χρησιμοποίησε επικουρική ακτινοθεραπεία για θεραπευτικούς σκοπούς (Burmeister et al 2012). Η εφαρμογή συμπληρωματικής ακτινοθεραπείας μετά από χειρουργική εκτομή κατέδειξε αξιοσημείωτη μείωση στην υποτροπή του μελανώματος μεταξύ της ομάδας που έλαβε ακτινοθεραπεία, σε αντίθεση με την ομάδα ελέγχου που δεν υποβλήθηκε σε αυτήν τη θεραπεία. Παρ' όλα αυτά, δεν παρατηρήθηκε σημαντική διακύμανση στην επιβίωση χωρίς υποτροπή και στα συνολικά ποσοστά επιβίωσης (Burmeister et al 2012, Henderson et al 2015).

Πολλαπλές έρευνες έχουν διερευνήσει την εφαρμογή φαρμάκων ανταγωνιστών CTLA-4 και PD-1 σε συνδυασμό με ακτινοθεραπεία. Μια μελέτη έδειξε ότι η ταυτόχρονη εφαρμογή ακτινοθεραπείας και ipilimumab αύξησε τα ποσοστά επιβίωσης σε άτομα με εγκεφαλική μετάσταση. Μια διαφορετική έρευνα έδειξε ότι ο συνδυασμός ακτινοθεραπείας και θεραπείας με αντι-PD-1 έδειξε αποτελεσματικότητα στη διαχείριση ασθενών με μελάνωμα του βλεννογόνου. Παρ' όλα αυτά, απαιτείται περαιτέρω έρευνα για αυτή τη συνδυασμένη προσέγγιση (Kato et al 2019)

5.3: Χημειοθεραπευτικές προσεγγίσεις

Η χημειοθεραπεία είναι μια ευρέως χρησιμοποιούμενη ιατρική θεραπεία για τον καρκίνο που περιλαμβάνει τη χορήγηση φαρμάκων για καταστροφή του όγκου. Στην περίπτωση ασθενών που πάσχουν από μεταστατική ασθένεια, είναι σημαντικό να σημειωθεί ότι η χειρουργική επέμβαση σε απομόνωση δεν έχει θεραπευτικές δυνατότητες. Κατά συνέπεια, η επακόλουθη πορεία δράσης συνεπάγεται την εφαρμογή φαρμακολογικών θεραπειών ως την επόμενη γραμμή άμυνας. Ιστορικά, η χημειοθεραπεία ήταν η μόνη διαθέσιμη θεραπευτική προσέγγιση για άτομα που έχουν διαγνωστεί με μεταστατικό μελάνωμα. Η έννοια της διαμόρφωσης χημικών παρεμβάσεων για τον καρκίνο, κοινώς γνωστές ως χημειοθεραπείες, διερευνήθηκε αρχικά στις αρχές του 1900 από τον Paul Ehrlich, έναν Γερμανό χημικό. Ο Ehrlich υπέθεσε ότι συγκεκριμένες ομάδες κυττάρων θα μπορούσαν να στοχευτούν χρησιμοποιώντας χημικούς παράγοντες, οδηγώντας τον στην ανάπτυξη των αρχικών στοιχειωδών αλκυλιωτικών παραγόντων. Αξίζει να σημειωθεί ότι ο Ehrlich ήταν επίσης ο πρώτος που πρότεινε τη συμμετοχή των ανοσοκυττάρων στην εξάλειψη των

μετασχηματισμένων κυττάρων, αν και οι θεραπείες με βάση το ανοσοποιητικό δεν αναπτύχθηκαν μέχρι το δεύτερο μέρος του 20ού αιώνα.

Το 1910, ο George Clowes δημιούργησε με επιτυχία το αρχικό σύστημα μεταμοσχεύσιμου όγκου σε τρωκτικά. Αυτό το επίτευγμα άνοιξε στη συνέχεια το δρόμο για την καθιέρωση μοντέλων συστημάτων, τα οποία έπαιζαν καθοριστικό ρόλο σε μια σημαντική ανακάλυψη. Αυτή η ανακάλυψη έδωσε τη δυνατότητα σε ερευνητές και κλινικούς γιατρούς να αξιολογήσουν πιθανούς χημειοθεραπευτικούς παράγοντες σε έναν ζωντανό οργανισμό. Αξίζει να σημειωθεί ότι οι πρώτοι παράγοντες χημειοθεραπείας που αναπτύχθηκαν από τον Ehrlich και άλλους επιστήμονες ήταν σε μεγάλο βαθμό αναποτελεσματικοί. Μόλις τη δεκαετία του 1940 σημειώθηκε αξιοσημείωτη πρόοδος στην ανάπτυξη χημικών παραγόντων που επέδειξαν αποτελεσματικότητα στη θεραπεία του καρκίνου.

Στη δεκαετία του 1940, οι Alfred Gilman και Louis Goodman, αξιότιμοι φαρμακολόγοι από το Πανεπιστήμιο Yale, ανατέθηκαν από το Γραφείο Επιστημονικής Έρευνας και Ανάπτυξης των ΗΠΑ να διερευνήσουν πιθανές θεραπευτικές εφαρμογές για αυτές τις χημικές ενώσεις (Rebecca & Sondak, 2013).

Το φάρμακο **μελφαλάνη**, χρησιμοποιήθηκε στις πρώτες κλινικές μελέτες για χημειοθεραπεία στο μεταστατικό μελάνωμα το 1968. Ωστόσο, αυτές οι δοκιμές αποκάλυψαν ότι η μελφαλάνη επέδειξε μικρή αποτελεσματικότητα και έθετε σημαντικές ανησυχίες για την ασφάλεια (Lee et al, 2013). Η **δακαρβαζίνη**, με άδεια από τον FDA το 1975, είναι το πρώτο χημειοθεραπευτικό φάρμακο που εγκρίνεται για τη θεραπεία του μελανώματος (Koller et al, 2018). Στο παρελθόν, η δακαρβαζίνη έχει χρησιμοποιηθεί ευρέως ως καθιερωμένη θεραπεία για μεταστατικό μελάνωμα. Ωστόσο, η αποτελεσματικότητά της είναι περιορισμένη, με αποτέλεσμα μόνο μερικές αποκρίσεις. Το μέσο ποσοστό επιβίωσης κυμαίνεται από 5 έως 11 μήνες και το ποσοστό επιβίωσης ενός έτους είναι μόλις 27% (DeVita & Chu, 2008). Ωστόσο, οι μετέπειτα χημειοθεραπευτικοί παράγοντες που αναπτύχθηκαν για τη θεραπεία του μελανώματος δεν έχουν δείξει ανώτερη αποτελεσματικότητα ή μειωμένη τοξικότητα σε σύγκριση με τον προαναφερθέντα παράγοντα. Ως εκ τούτου, η έγκαιρη αναγνώριση του μελανώματος κρίθηκε καθοριστική για την ενίσχυση των αποτελεσμάτων των ασθενών. Κατά συνέπεια, καθ' όλη τη διάρκεια της δεκαετίας του 1960, οι επαγγελματίες του ιατρικού κλάδου έστρεψαν την προσοχή τους σε εκστρατείες

ευαισθητοποίησης του κοινού σχετικά με αυτήν την πάθηση και τόνισαν τη σημασία των τακτικών προληπτικών εξετάσεων για τον καρκίνο του δέρματος, ιδιαίτερα μεταξύ των ατόμων υψηλού κινδύνου (Rebecca & Sondak, 2013).

Η πρόγνωση για τα άτομα με μεταστατικό μελάνωμα έχει βελτιωθεί σημαντικά λόγω των πρόσφατων εξελίξεων στις ανακαλύψεις φαρμάκων. Η αυξημένη χρήση στοχευμένων θεραπειών και ανοσοθεραπειών έχει οδηγήσει σε μειωμένη εξάρτηση από τη χημειοθεραπεία ως θεραπευτική επιλογή. Οι στοχευμένες θεραπείες αναφέρονται σε μια κατηγορία ιατρικών θεραπειών που έχουν σχεδιαστεί για να στοχεύουν ειδικά και να αναστέλλουν την ανάπτυξη ή τη δραστηριότητα ορισμένων μορίων. Έχουν αναπτυχθεί πολυάριθμες στοχευμένες θεραπευτικές προσεγγίσεις για την αντιμετώπιση των μοριακών εκτροπών που είναι χαρακτηριστικές του μελανώματος. Δύο από τις πιο αξιοσημείωτες επιλογές σε αυτή την κατηγορία είναι οι [αναστολείς BRAF](#), το **vemurafenib** και το **dabrafenib**, οι οποίοι έλαβαν έγκριση το 2011 και το 2013 αντίστοιχα για τη διαχείριση μεταστατικών και ανεγχείρητων μελανωμάτων με μεταλλάξεις BRAF (Chapman et al, 2011).

Ωστόσο, παρά την αξιοσημείωτη αποτελεσματικότητα αυτών των φαρμάκων σε περίπου 50% των ατόμων με μεταλλαγμένα μελανώματα BRAF, ένα σημαντικό ποσοστό ασθενών εμφανίζει δευτερογενή αντίσταση σε πολύ μικρή διάρκεια (Scolyer et al, 2011). Αρκετοί μηχανισμοί πίσω από την ανάπτυξη δευτερογενούς αντίστασης έχουν αποσαφηνιστεί (Arozarena & Wellbrock, 2017), ωθώντας τους ερευνητές να επιδιώξουν ενεργά την ανάπτυξη νέων φαρμάκων και συνδυασμών φαρμάκων προκειμένου να λάβουν ένα πιο διαρκές θεραπευτικό αποτέλεσμα (Rebecca & Sondak, 2013).

5.4: Η ανοσολογική ανταπόκριση στο μελάνωμα και ο ρόλος των ανοσοθεραπειών

Η έγκαιρη και ακριβής διάγνωση είναι ζωτικής σημασίας για τη μεγιστοποίηση των πιθανοτήτων επιβίωσης των ασθενών. Ωστόσο, ορισμένες περιπτώσεις μελανώματος μπορεί να ανιχνευθούν μόνο σε προχωρημένα στάδια. Κατά συνέπεια, η ανάπτυξη νέων θεραπειών για τη θεραπεία του μελανώματος παραμένει σημαντική προτεραιότητα. Σημαντικές εξελίξεις στις θεραπείες ανοσοθεραπείας για το

μεταστατικό μελάνωμα έχουν επιτευχθεί τις τελευταίες τρεις δεκαετίες. Το ανθρώπινο ανοσοποιητικό σύστημα είναι επιφορτισμένο με την ευθύνη της διάκρισης μεταξύ ενδογενών και εξωγενών οντοτήτων. Προκειμένου να μεταδοθεί στα κύτταρα του ανοσοποιητικού συστήματος ότι ένα σωματικό κύτταρο είναι ένα υγιές αυτοκύτταρο, όλα τα κύτταρα με πυρήνες διαθέτουν πρωτεΐνες κατηγορίας I μείζονος συμπλέγματος ιστοσυμβατότητας (MHC) στις επιφάνειές τους. Αυτά τα σύμπλοκα εμφανίζουν επίτοποι που προέρχονται από ενδοκυτταρικά παραγόμενες πρωτεΐνες που στη συνέχεια υποβλήθηκαν σε αποικοδόμηση. Οι εν λόγω πρωτεΐνες μπορεί να υπάρχουν είτε ως αυτο-πρωτεΐνες είτε ως μη-αυτο-πρωτεΐνες. Όταν οι επίτοποι που εμφανίζονται στις πρωτεΐνες κατηγορίας I του κύριου συμπλέγματος ιστοσυμβατότητας (MHC) είναι μη αυτοπροέλευσης, το ανοσοποιητικό σύστημα ειδοποιείται για την παρουσία ενός παθογόνου μέσα στο κύτταρο, προκαλώντας την ανάγκη για εξουδετέρωση του κυττάρου.

Τα καρκινικά κύτταρα έχουν χαρακτηριστικά παρόμοια με τα φυσιολογικά κύτταρα, αλλά παρουσιάζουν επίσης υψηλό βαθμό μεταλλαξιογένεσης. Συνεπώς, οι επίτοποι που παρουσιάζονται από πρωτεΐνες μείζονος συμπλέγματος ιστοσυμβατότητας (MHC) στην επιφάνεια των καρκινικών κυττάρων μπορεί να αναγνωριστούν από τα κύτταρα του ανοσοποιητικού ως μη φυσιολογικοί, υποδηλώνοντας την παρουσία ασθένειας και καθιστώντας αναγκαία την εξάλειψή τους (Lee et al, 2016). Το μελάνωμα έχει την πιο αυξημένη συχνότητα μεταλλάξεων μεταξύ όλων των τύπων καρκίνου, όπως φαίνεται από μια μελέτη που ανέφερε 102 μεταλλάξεις. Κατά συνέπεια, τα κύτταρα του μελανώματος παράγουν μια ποικιλία από αντιγόνα όγκου που είναι ικανά να αναγνωριστούν από το ανοσοποιητικό σύστημα, καθιστώντας τα άκρως ανοσογόνα.

Τα καρκινικά αντιγόνα μπορούν να κατηγοριοποιηθούν σε δύο διακριτές ομάδες: τα αντιγόνα που σχετίζονται με τον όγκο (TAA) και τα ειδικά για τον όγκο αντιγόνα (TSA). Τα TAA υπάρχουν κυρίως σε καρκινικά κύτταρα, αν και μπορούν επίσης να παραχθούν σε φυσιολογικά κύτταρα. Αντίθετα, οι TSA εκφράζονται αποκλειστικά σε κύτταρα όγκου (Lee et al, 2016). Οι όγκοι μελανώματος περιλαμβάνουν ένα ξεχωριστό σύνολο αντιγόνων που είναι αποκλειστικά για κύτταρα μελανώματος. Αυτά τα αντιγόνα, γνωστά ως αντιγόνα διαφοροποίησης μελανώματος (MDA), παίζουν καθοριστικό ρόλο στη διαφοροποίηση των κυττάρων του μελανώματος. Τα αντιγόνα που σχετίζονται με τον όγκο (TAAs), τα ειδικά για τον όγκο αντιγόνα (TSA) και τα

αντιγόνα διαφοροποίησης μελανώματος (MDAs) είναι μόρια πρωτεΐνης που εκφράζονται σε πρωτεΐνες κατηγορίας I μείζονος συμπλέγματος ιστοσυμβατότητας (MHC) που βρίσκονται στις επιφάνειες των κυττάρων μελανώματος. Αυτά τα αντιγόνα χρησιμεύουν ως σήματα στο ανοσοποιητικό σύστημα, υποδεικνύοντας την παρουσία ασθενών κυττάρων.

Οι υποδοχείς T-κυττάρων (TCR) που υπάρχουν στα CD8⁺ κυτταροτοξικά T λεμφοκύτταρα (CTL) προσδιορίζουν τα αντιγόνα που εμφανίζονται στις πρωτεΐνες MHC τάξης I. Αυτά τα CTL διαθέτουν την ικανότητα να εξαλείφουν κύτταρα που είτε δεν είναι μόνα τους είτε προσβάλλονται από κάποια ασθένεια. Οι πρωτεΐνες κατηγορίας II του κύριου συμπλέγματος ιστοσυμβατότητας (MHC) εκφράζονται στην πλασματική μεμβράνη των κυττάρων παρουσίασης αντιγόνου (APCs), συμπεριλαμβανομένων των μακροφάγων και των δενδριτικών κυττάρων. Τα αντιγονοπαρουσιαστικά κύτταρα (APCs) εσωτερικεύουν τις εξωκυτταρικές πρωτεΐνες από το περιβάλλον και στη συνέχεια τις παρουσιάζουν στα βοηθητικά κύτταρα CD4⁺ T, ξεκινώντας έτσι μια ανοσοαπόκριση έναντι συγκεκριμένων αντιγόνων. Με την αναγνώριση μη εαυτών ή ασθενών αυτοκυττάρων, ενεργοποιείται το ανοσοποιητικό σύστημα, οδηγώντας στη διείσδυση λεμφοκυττάρων στον προσβεβλημένο ιστό. Στη συνέχεια, αυτά τα λεμφοκύτταρα ξεκινούν τη διαδικασία εξάλειψης των μη φυσιολογικών κυττάρων. Τα λεμφοκύτταρα που φαίνονται ιστολογικά κάτω από ένα μικροσκόπιο κατά την αξιολόγηση του όγκου αναφέρονται ως διηθητικά λεμφοκύτταρα όγκου (TILs). Η ποσότητα των TILs που ανιχνεύονται μέσα σε έναν όγκο χρησιμεύει ως προγνωστικός παράγοντας σε ορισμένους τύπους όγκων, όπως τα μελανώματα (Micevic et al, 2017). Η απουσία λεμφοκυττάρων που διεισδύουν στον όγκο (TILs) μέσα σε ένα όγκο υποδηλώνει ότι ο όγκος έχει ξεφύγει αποτελεσματικά από την ανοσολογική επιτήρηση, η οποία σχετίζεται με δυσμενέστερη πρόγνωση. Η αντιπαράθεση μεταξύ του ανοσοποιητικού συστήματος και των κακοήθων όγκων εξαρτάται τελικά από την ικανότητα του όγκου να αναπτύσσει στρατηγικές που του επιτρέπουν να αποφύγει την ανοσολογική αναγνώριση πριν από την εκκρίωσή του από το ανοσοποιητικό σύστημα. Το φαινόμενο αναφέρεται συχνά ως άνοση επεξεργασία.

Η διαδικασία της ανοσολογικής επεξεργασίας μπορεί να χωριστεί σε τρεις διακριτές φάσεις: **εξάλειψη**, **ισορροπία** και **διαφυγή** (Passarelli et al, 2017). Κατά τη φάση εξάλειψης, διάφορα ανοσοκύτταρα όπως κύτταρα φυσικού φονέα (NK), δενδριτικά

κύτταρα (DCs), κυτταροτοξικά T λεμφοκύτταρα (CTLs) και B κύτταρα διεισδύουν στο μικροπεριβάλλον του όγκου ή στον περιφερικό ιστό, ασκώντας κυτταροτοξική δράση στα καρκινικά κύτταρα με ρυθμό που ξεπερνά τον πολλαπλασιασμό τους.

Κατά τη φάση ισορροπίας, τα καρκινικά κύτταρα παρουσιάζουν συνεχή ανάπτυξη, αν και περιορίζεται από τα κύτταρα του ανοσοποιητικού. Κατά συνέπεια, ο πολλαπλασιασμός και η εξάπλωση των καρκινικών κυττάρων εξουδετερώνεται αποτελεσματικά από το ανοσοποιητικό σύστημα. Σε περίπτωση που οι όγκοι μεταβούν στη φάση αποφυγής της ανοσολογικής επεξεργασίας, τα καρκινικά κύτταρα αποκτούν την ικανότητα να επινοούν τακτικές που εξουδετερώνουν την ανοσολογική απόκριση, διευκολύνοντας έτσι την ανεξέλεγκτη ανάπτυξη (Passarelli et al, 2017).

Οι **μηχανισμοί ανοσοδιαφυγής** των κυττάρων του μελανώματος αναπτύσσονται ταχέως λόγω των εξαιρετικά μεταλλαξιογόνων ιδιοτήτων τους.

Υπάρχουν στοιχεία που υποδεικνύουν ότι οι εξαιρετικά επιθετικοί όγκοι μελανώματος έχουν λιγότερη έκφραση πρωτεϊνών κατηγορίας I μείζονος συμπλέγματος ιστοσυμβατότητας (MHC) στις κυτταρικές τους μεμβράνες, με αποτέλεσμα μειωμένη ικανότητα παροχής αντιγόνων (Shatton et al, 2010). Προηγούμενες μελέτες έχουν δείξει ότι ορισμένα μελανώματα εμφανίζουν μείωση της ρύθμισης των αντιγόνων που σχετίζονται με τον όγκο (TAAs) και των κύριων μορίων του συμπλέγματος ιστοσυμβατότητας κατηγορίας I (MDAs), με αποτέλεσμα την εξασθένηση της ανίχνευσης των κυτταροτοξικών T λεμφοκυττάρων (CTL) και της εξάλειψης των καρκινικών κυττάρων (Lee et al, 2016).

Επιπλέον, μελέτες έχουν δείξει ότι τα μελανώματα έχουν την ικανότητα να απελευθερώνουν ανοσοανασταλτικές ουσίες όπως ο αυξητικός παράγοντας μετασχηματισμού βήτα (TGF-β), η προσταγλανδίνη E2 (PGE2) και οι ανοσοκατασταλτικές κυτοκίνες (Pitcovski et al, 2017).

Τα κύτταρα μελανώματος συχνά χρησιμοποιούν τροποποίηση του ανοσοποιητικού σημείου ελέγχου ως μέσο για να αποφύγουν την ανοσολογική επιτήρηση. Η εξωτερική μεμβράνη των T-κυττάρων χαρακτηρίζεται από την παρουσία μιας πρωτεΐνης γνωστής ως πρωτεΐνη προγραμματισμένου κυτταρικού θανάτου 1 (PD-1) (Passarelli et al, 2017). Όταν ένα κύτταρο του ανοσοποιητικού αναγνωρίζει τον συνδέτη PD-1 (PD-L1/2) που

εκφράζεται στην πλασματική μεμβράνη των σωματικών κυττάρων, μεταδίδει στη συνέχεια ένα σήμα στα κύτταρα του ανοσοποιητικού που υποδηλώνει ότι το κύτταρο είναι αυτοκύτταρο. Αυτό το σήμα έχει ως αποτέλεσμα την καταστολή του ανοσοποιητικού συστήματος, διευκολύνοντας την αυτοανοχή και αποτρέποντας την εμφάνιση αυτοανοσίας (Passarelli et al, 2017). Το ανοσοποιητικό σημείο ελέγχου PD-1 παίζει καθοριστικό ρόλο στη ρύθμιση του ανοσοποιητικού συστήματος προάγοντας τον προγραμματισμένο κυτταρικό θάνατο (απόπτωση) αναπτυσσόμενων T-κυττάρων που εμφανίζουν αναγνώριση των αυτο-αντιγόνων μέσα στους λεμφαδένες. Η πρωτεΐνη προγραμματισμένου κυτταρικού θανάτου 1 (PD-1) παίζει επίσης ρόλο στην αναστολή του προγραμματισμένου κυτταρικού θανάτου ή απόπτωση, ρυθμιστικών T-κυττάρων. Αυτά τα εξειδικευμένα κύτταρα διαθέτουν αντιφλεγμονώδεις ιδιότητες και λειτουργούν για να καταστέλλουν την ανοσολογική απόκριση στα αυτοκύτταρα. Ο προαναφερόμενος μηχανισμός συνήθως χρησιμεύει για τη διαφύλαξη της ακεραιότητας των ιστών κατά τη διάρκεια των ανοσολογικών αποκρίσεων έναντι μικροβιακών παραγόντων. Ωστόσο, παρατηρείται συχνά ότι το PD-L1/2 ρυθμίζεται προς τα πάνω σε πολλούς τύπους καρκίνου, όπως το μελάνωμα. Αυτή η ανοδική ρύθμιση επιτρέπει στα καρκινικά κύτταρα να καταστείλουν με επιτυχία την ανοσολογική απόκριση και να αποφύγουν την εκκρίωση μέσω του ανοσοποιητικού (Topalian et al, 2015).

Με την πρόοδο της κατανόησης σχετικά με την αντίδραση του ανοσοποιητικού συστήματος στον καρκίνο και τις στρατηγικές που χρησιμοποιούνται από τα καρκινικά κύτταρα για να ξεφύγουν από την ανοσολογική επιτήρηση, έχουν προκύψει διάφορες θεραπευτικές προσεγγίσεις για να ανακατευθύνουν το ανοσοποιητικό σύστημα και να προκαλέσουν μια αντικαρκινική ανοσοαπόκριση.

Υπάρχουν τρεις κύριες κατηγορίες θεραπειών που βασίζονται στο ανοσοποιητικό για τη θεραπεία του καρκίνου, δηλαδή τα εμβόλια κατά του καρκίνου, οι θεραπείες που υιοθετούν τα κύτταρα και οι ανοσοτροποποιητικές τεχνικές.

Μια ανοσοθεραπεία που προέκυψε ως πρώιμη θεραπεία για το μεταστατικό μελάνωμα ήταν η **ιντερλευκίνη-2 (IL2)**, η οποία έλαβε έγκριση για κλινική χρήση το 1992. Η IL-2, με μοριακό βάρος 12.107 Daltons, είναι μια κυτοκίνη που εμφανίζει προπολλαπλασιαστικές ιδιότητες διευκολύνοντας τον πολλαπλασιασμό των T-κυττάρων που είναι ειδικά για το μελάνωμα. Η χορήγηση θεραπειών IL-2 οδήγησε σε

ανταπόκριση σε μια μειοψηφία ασθενών, με ένα μόνο 6% να παρουσιάζει πλήρη ανταπόκριση. Κατά τη διάρκεια αυτής της περιόδου, έστω και μικρή ανταπόκριση θεωρήθηκε ως ενθαρρυντική. Ωστόσο, η χορήγηση της IL-2 έδειξε σημαντική τοξικότητα. Οι επόμενες θεραπείες έδειξαν μειωμένη τοξικότητα και βελτιωμένη αποτελεσματικότητα.

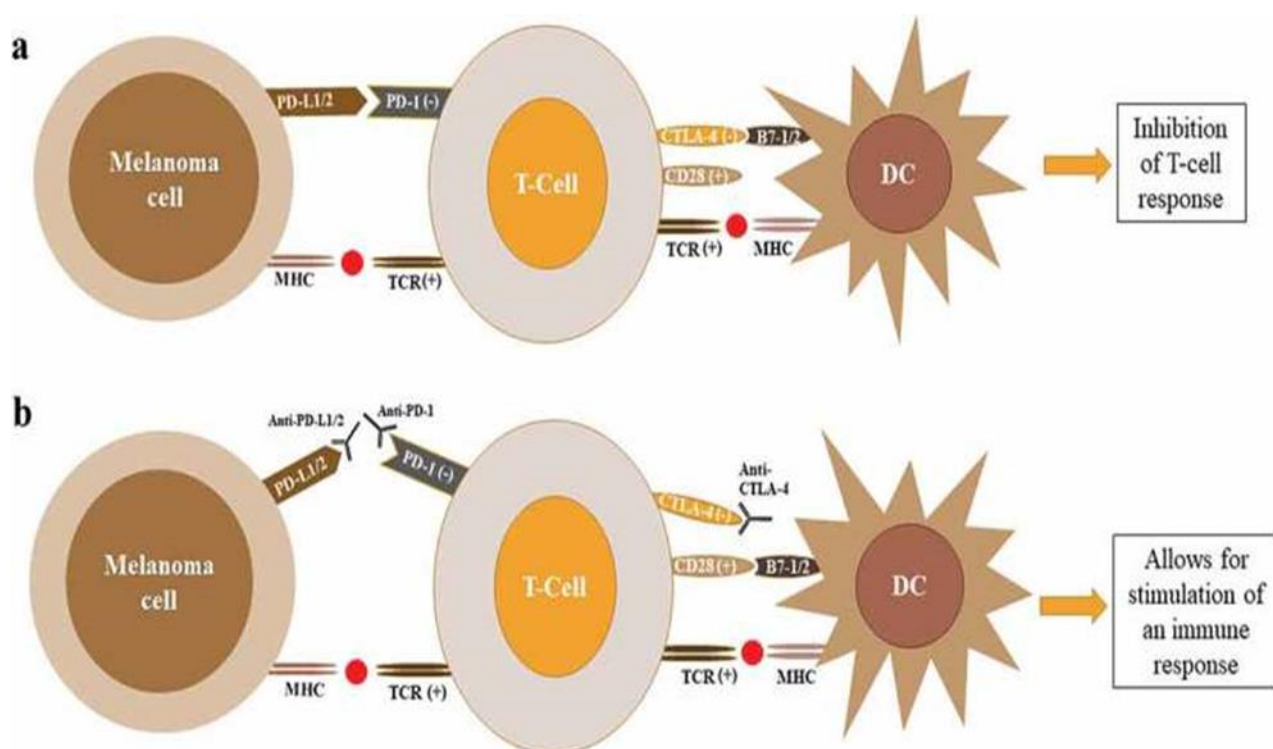
Κατά τη δεκαετία του 1990, οι ερευνητές ξεκίνησαν την ανάπτυξη εμβολίων κατά του καρκίνου. Τα εμβόλια κατά του καρκίνου, σε αντίθεση με τους προφυλακτικούς εμβολιασμούς που προσφέρονται σε άτομα χωρίς ασθένεια ως προληπτικό μέτρο, είναι θεραπευτικά εμβόλια που χορηγούνται σε ασθενείς σε προχωρημένα στάδια καρκίνου με στόχο την τόνωση της ανταπόκρισης του ανοσοποιητικού συστήματος στα καρκινικά αντιγόνα. Η ανάπτυξη αποτελεσματικών θεραπευτικών εμβολίων κατά του καρκίνου έχει σημαντικές προκλήσεις, οι οποίες προέρχονται κυρίως από τους προσαρμοστικούς μηχανισμούς που χρησιμοποιούνται από τα καρκινικά κύτταρα για την αποφυγή της ανοσολογικής επιτήρησης. Πολυάριθμα εμβόλια μελανώματος παρασκευάστηκαν και υποβλήθηκαν σε αυστηρή εξέταση κατά τη διάρκεια της δεκαετίας του 1990 και των αρχών του 2000. Δυστυχώς, οι πρώτοι εμβολιασμοί απέτυχαν να αποδείξουν αποτελεσματικότητα, με αποτέλεσμα την απουσία εγκεκριμένων εμβολίων μελανώματος για κλινική χρήση (Baars et al, 2002).

Οι αναστολείς του ανοσοποιητικού σημείου ελέγχου έχουν αναδειχθεί ως οι πιο αποτελεσματικές θεραπευτικές παρεμβάσεις για το μεταστατικό μελάνωμα μέχρι στιγμής. Αυτοί οι αναστολείς εγκρίθηκαν για πρώτη φορά για κλινική χρήση το 2011. Η αποτελεσματικότητα των αντισωμάτων που στοχεύουν τα PD1, PD-L1/2 και CTLA-4 μπορεί δυνητικά να ξεπεράσει τη χειραγώγηση του ανοσοποιητικού σημείου ελέγχου από το μελάνωμα (Εικόνα 5.1) (Lee et al, 2016).

A. Η κυτταροτοξική T πρωτεΐνη 4 που σχετίζεται με λεμφοκύτταρα (CTLA-4) λειτουργεί παρόμοια με την πρωτεΐνη προγραμματισμένου κυτταρικού θανάτου 1 (PD-1) ως ανοσολογικός υποδοχέας σημείου ελέγχου. Το CTLA-4 εκφράζεται σταθερά σε ρυθμιστικά T κύτταρα (κύτταρα T-reg) και αλληλεπιδρά με τον υποδοχέα B7-1/2 σε κύτταρα που παρουσιάζουν αντιγόνο (APCs) (Koller et al, 2016). Τα CTLA-4 και CD28 εμπλέκονται σε ανταγωνιστική σύνδεση με B7-1/2 σε T-κύτταρα. Η αλληλεπίδραση μεταξύ CD28 και B7-1/2 πυροδοτεί μια ανοσολογική απόκριση, ενώ η

δέσμευση του CTLA-4 στο B7-1/2 αναστέλλει την ανοσοαπόκριση (Wolchok et al, 2010).

B. Η χορήγηση αντισωμάτων που στοχεύουν τα PD-1, PD-L1/2 και CTLA-4 έχει αποδειχθεί ότι αναστέλλει επιτυχώς τη σύνδεση μεταξύ αυτών των πρωτεϊνών και των αντίστοιχων προσδεμάτων τους. Κατά συνέπεια, αυτός ο αποκλεισμός εμποδίζει τη μετάδοση σημάτων που προκαλούν ανοσολογική ανοχή, επιτρέποντας έτσι την ενεργοποίηση μιας ανοσολογικής απόκρισης (Prieto et al, 2012).



Εικόνα 5.1: Η ανοσολογική απόκριση ως μέρος της θεραπείας του μελανώματος.

Η ρύθμιση της απόκρισης των T-κυττάρων επηρεάζεται από την κυτταροτοξική πρωτεΐνη 4 που σχετίζεται με τα T-λεμφοκύτταρα (CTLA4) και την πρωτεΐνη προγραμματισμένου κυτταρικού θανάτου 1 (PD1). Η ενεργοποίηση των T-κυττάρων από τα δενδριτικά κύτταρα απαιτεί τη συμμετοχή σηματοδότησης τόσο από το κύριο σύμπλοκο ιστοσυμβατότητας (MHC) όσο και από τα σύμπλοκα CD28. Η αλληλεπίδραση μεταξύ CTLA4 και B7-1/2 (CD80/86) έχει ως αποτέλεσμα την αναστολή της ενεργοποίησης των T-κυττάρων, χρησιμεύοντας ως ρυθμιστικός μηχανισμός για την παρεμπόδιση της εξέλιξης των ανοσολογικών αποκρίσεων. Η

διαδικασία της ενεργοποίησης των T-κυττάρων ξεκινά με τη δέσμευση των υποδοχέων των T-κυττάρων στο σύμπλοκο μείζονος ιστοσυμβατότητας (MHC) κατηγορίας I σε κύτταρα μελανώματος. Μετά από συνεχή διέγερση, τα T-κύτταρα αυξάνουν την έκφραση του PD-1. Η σύνδεση του PD-1 με τα μόρια PD-L1/2 που παράγονται από κύτταρα όγκου έχει ως αποτέλεσμα την επακόλουθη αδρανοποίηση των T-κυττάρων.

Τα αντισώματα που στοχεύουν τα CTLA4, PD1 ή PD-L1/2 εμποδίζουν την αλληλεπίδραση με τους αντίστοιχους υποκαταστάτες τους, πυροδοτώντας έτσι την ενεργοποίηση των T-κυττάρων και προάγοντας μια ανοσοαπόκριση έναντι των καρκινικών κυττάρων. Οι συντομογραφίες που χρησιμοποιούνται σε αυτή τη μελέτη είναι οι εξής:

DC: δενδριτικό κύτταρο

CTLA4: κυτταροτοξικό αντιγόνο T λεμφοκυττάρων 4

PD1: δηλώνει προγραμματισμένο θάνατο 1

TCR: δείχνει τον υποδοχέα των T-κυττάρων

MHC: αντιπροσωπεύει το κύριο σύμπλεγμα ιστοσυμβατότητας

PD-L1: υποδηλώνει προγραμματισμένο συνδέτη θανάτου 1 και

PD-L2: αντιπροσωπεύει τον προγραμματισμένο συνδέτη θανάτου 2.

Τρία φάρμακα αναστολείς του ανοσοποιητικού σημείου ελέγχου έχουν λάβει έγκριση για τη θεραπεία του μελανώματος: το **ipilimumab**, ένα αντίσωμα anti-CTLA-4, καθώς και το **nivolumab** και το **pembrolizumab**, και τα δύο αντισώματα κατά του PD-1. Επιπλέον, άλλα φάρμακα αντισωμάτων PD-L1/2 υποβάλλονται τώρα σε κλινικές μελέτες, με περιορισμένο αριθμό να έχει λάβει έγκριση για κλινική χρήση, αν και όχι για τη θεραπεία του μελανώματος (Topalian et al, 2015).

Η χορήγηση του ipilimumab έδειξε μακροχρόνια αποτελέσματα επιβίωσης για διάρκεια έως και 10 ετών στο 20% των περιπτώσεων. Αυτό αντιπροσωπεύει μια σημαντική ανακάλυψη όταν λαμβάνεται υπόψη το συγκριτικά σύντομο μέσο ποσοστό επιβίωσης μικρότερο του ενός έτους που παρατηρείται σε ασθενείς με μελάνωμα σταδίου IV (Mendez et al, 2007).

Το ποσοστό ανταπόκρισης του pembrolizumab σε ασθενείς που έχουν διαγνωστεί με μεταστατικό μελάνωμα είναι περίπου 37-38%, ενώ το συνολικό ποσοστό επιβίωσης στο όριο των 12 μηνών αναφέρεται ότι είναι 74% (Sharma & Allison, 2015).

Η χορήγηση του nivolumab έδειξε ένα ποσοστό ανταπόκρισης περίπου 40%, μαζί με ένα συνολικό ποσοστό 12 μηνών ποσοστό επιβίωσης 73%, σε αντίθεση με το ποσοστό ανταπόκρισης 43% που παρατηρείται σε ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με δακαρβαζίνη (George et al, 2017). Η συνδυαστική θεραπεία ipilimumab και nivolumab έδειξε ποσοστό ανταπόκρισης περίπου 57% και επιβίωση χωρίς εξέλιξη 11,5 μηνών (Byrne & Fisher, 2017).

Αν και η χρήση αναστολέων σημείων ελέγχου δείχνει πολλά υποσχόμενη, είναι σημαντικό να αναγνωρίσουμε τις εγγενείς πολυπλοκότητες που σχετίζονται με την καταστολή των μονοπατιών που διευκολύνουν την ανοχή των αυτοκυττάρων. Ως εκ τούτου, οι δυσμενείς επιπτώσεις των αναστολέων σημείων ελέγχου μπορεί να είναι σημαντικές. Οι παρατηρούμενες ανεπιθύμητες συνέπειες εκδηλώνονται ως επί το πλείστον ως φλεγμονώδεις διαταραχές που προκαλούνται από το ανοσοποιητικό σύστημα που επηρεάζουν το εντερικό, το γαστρεντερικό και το ενδοκρινικό σύστημα (Sharma & Allison, 2015). Είναι σημαντικό να αναγνωρίσουμε και να αντιμετωπίσουμε αποτελεσματικά τις αρνητικές επιπτώσεις που σχετίζονται με αυτές τις θεραπευτικές παρεμβάσεις. Αν και η χορήγηση κορτικοστεροειδών μπορεί να μετριάσει την τοξικότητα αυτών των φαρμάκων σε ορισμένες περιπτώσεις, υπάρχουν άτομα που δεν μπορούν να αντέξουν τις παρενέργειες που τα συνοδεύουν, γεγονός που καθιστά αναγκαία τη διακοπή της θεραπείας (Brahmer et al, 2018).

Παρά τις μεγάλες προόδους που έγιναν στις θεραπείες του καρκίνου μέσω της ανάπτυξης αναστολέων του ανοσοποιητικού σημείου ελέγχου, η θεραπεία του μεταστατικού μελανώματος έχει φέρει επανάσταση. Ωστόσο, είναι σημαντικό να σημειωθεί ότι ένα σημαντικό ποσοστό ασθενών δεν ανταποκρίνεται σε αυτά τα φάρμακα και συχνά αναπτύσσεται δευτερεύουσα αντίσταση σε αυτούς που αντιδρούν αρχικά. Διεξάγεται συνεχής έρευνα για τη διερεύνηση των παραγόντων που συμβάλλουν στη διαφορική ανταπόκριση των ασθενών στην ιατρική θεραπεία. Λόγω του υψηλού κόστους και της πιθανής σοβαρότητας των παρενεργειών που σχετίζονται με τις θεραπείες, υπάρχει σημαντικό επίπεδο ενδιαφέροντος για την αναγνώριση βιοδεικτών, ικανών να προβλέψουν την ανταπόκριση της θεραπείας στους ασθενείς

(Lee et al, 2016). Η διερεύνηση εναλλακτικών στόχων φαρμακευτικής αγωγής είναι υψίστης σημασίας, δεδομένης της προφανούς απουσίας μιας ενιαίας, ολοκληρωμένης λύσης για το μελάνωμα. Έτσι, μια εξατομικευμένη ιατρική στρατηγική καθίσταται επιτακτική για την αντιμετώπιση αυτής της ιατρικής κατάστασης.

5.4.1: Ipilimumab

Το Ipilimumab ένα ανθρώπινο μονοκλωνικό αντίσωμα που αναστέλλει το CTLA-4 και διαθέτει δομή ανοσοσφαιρίνης G1 (Ig-G1), έλαβε έγκριση από τον Οργανισμό Τροφίμων και Φαρμάκων (FDA) για τη θεραπεία του μελανώματος το 2011. Όταν η αλληλεπίδραση μεταξύ του CTLA4 και του υποδοχέα B7 που υπάρχει στην επιφάνεια των κυττάρων που παρουσιάζουν αντιγόνο παρεμποδίζεται, η καταστολή των T κυττάρων αίρεται, επιτρέποντας μια ανοσολογική απόκριση έναντι κακοήθων κυττάρων (Hodi, O'Day 2010).

5.4.2: Nivolumab

Το Nivolumab είναι ένα ανθρώπινο μονοκλωνικό αντίσωμα IgG4 που ασκεί τις επιδράσεις του μέσω σύνδεσης με το PD-1, εμποδίζοντας έτσι την αλληλεπίδραση μεταξύ PD-L1 και PD-L2 (Korpolu et al 2018).

Ο αποκλεισμός της ανασταλτικής οδού οδηγεί σε μια αποτελεσματική αντικαρκινική απόκριση μέσω της ενεργοποίησης των T-κυττάρων. Το Nivolumab έχει επιδείξει αποτελεσματικότητα σε πολλαπλές κλινικές δοκιμές που αφορούν ασθενείς με προχωρημένο μελάνωμα. Η συνδυαστική θεραπεία που περιλαμβάνει Ipilimumab έχει επίσης υποβληθεί σε δοκιμές (Khair et al 2019).

Το Nivolumab λειτουργεί ως αναστολέας PD-1, παίζοντας ουσιαστικό ρόλο στην ανοσολογική απόκριση στον καρκίνο και παρέχοντας σημαντικά οφέλη για ασθενείς με μελάνωμα. Τα στοιχεία υποστηρίζουν την αποτελεσματικότητά του στην παράταση της διάρκειας επιβίωσης για ασθενείς με μελάνωμα σε προχωρημένο στάδιο που αντιμετωπίζουν κακή πρόγνωση. Επιπλέον, έχει αποδειχθεί αξιόπιστα ότι είναι ένα καλά ανεκτό φάρμακο σε πρώιμες κλινικές δοκιμές και σε διάφορες μελέτες Φάσης III (Gomes et al 2018).

Οι εξελίξεις στην κατανόηση των βιολογικών μηχανισμών που διέπουν τις ανοσορυθμιστικές οδούς στους όγκους έχουν επεκτείνει γρήγορα τις θεραπευτικές δυνατότητες για το μεταστατικό μελάνωμα. Το Nivolumab παρουσιάζει αξιοσημείωτα ανώτερη αντικαρκινική απόκριση σε σύγκριση με άλλες υπάρχουσες εναλλακτικές ανοσοθεραπείας και ξεχωρίζει ως αποτελεσματική θεραπεία λόγω της ελάχιστης συχνότητας εμφάνισης ανεπιθύμητων ενεργειών (Korpolu et al 2018).

5.4.3: Pembrolizumab

Το Pembrolizumab είναι ένα μονοκλωνικό αντίσωμα κατά του PD-1 που συνδέεται ειδικά με τους υποδοχείς PD-1 στα Τ κύτταρα, αναστέλλοντας την αλληλεπίδραση μεταξύ του PD-L1 και των καρκινικών κυττάρων. Αυτό μειώνει την ανοχή του όγκου και διευκολύνει την εξάλειψη των καρκινικών κυττάρων (Long et al 2017).

Η αντικαρκινική δράση του Pembrolizumab ενισχύεται όταν χορηγείται σε συνδυασμό με φάρμακα που αναστέλλουν το CTLA-4 (Baksh, Weber 2015).

5.4.4: Αναστολή BRAF και ενεργοποιούμενης από μιτογόνο πρωτεϊνικής κινάσης (MEK)

Οι μεταλλάξεις ενεργοποιητή BRAF υπάρχουν σε περίπου 50% των προχωρημένων μελανωμάτων. Οι επικρατούσες αλλοιώσεις περιλαμβάνουν τις V600E και V600K (Andtbacka et al 2015).

Η **βεμουραφενίμπη** είναι ένας στοχευμένος αναστολέας που σταματά αποτελεσματικά τον πολλαπλασιασμό των όγκων σε ασθενείς με μελάνωμα που φέρουν μεταλλάξεις V600E και V600K (Tang et al 2016).

Η αναστολή της οδού κινάσης MAP οδηγεί στη θνησιμότητα των καρκινικών κυττάρων (Khair et al 2019). Η αναστολή της οδού κινάσης πρωτεΐνης που ενεργοποιείται από μιτογόνο αντιπροσωπεύει μια κατηγορία θεραπευτικών παραγόντων που χρησιμοποιούνται στην αποτελεσματική διαχείριση του προχωρημένου μελανώματος, που περιλαμβάνει κυρίως αναστολείς BRAF και MEK. Μία μελέτη έδειξε ότι η συνδυαστική θεραπεία που περιλαμβάνει αναστολείς BRAF και MEK επέδειξε μεγαλύτερη αποτελεσματικότητα σε σύγκριση με όλες τις άλλες

θεραπευτικές μεθόδους, εκτός από τον συνδυασμό αποκλεισμού PD-1/L1 και αποκλεισμού CTLA-4 (Qing, Zhihao 2019). Η έρευνα έχει δείξει ότι αυτές οι ενώσεις αύξησαν το ποσοστό επιβίωσης του προχωρημένου μελανώματος από εννέα μήνες σε 3,5 έτη (Khair et al 2019).

Η **τραμετινίμπη** αντιπροσωπεύει τον πρώτο αναστολέα MEK που έχει εγκριθεί για τη θεραπεία ασθενών που φέρουν μεταλλάξεις BRAF και δεν έχουν λάβει προηγουμένως αναστολείς BRAF. Μπορεί να χορηγηθεί από το στόμα και δρα ως μη ανταγωνιστικός επιλεκτικός αναστολέας των MEK1 και MEK2, στοχεύοντας ειδικά την τριφωσφορική αδενοσίνη (ATP) (Flaherty et al 2012).

Πολλοί ασθενείς εμφανίζουν ταυτόχρονες μεταλλάξεις στο BRAF και το RAS. Η παρουσία μεταλλάξεων RAS μπορεί να οδηγήσει σε αντοχή έναντι των αναστολέων BRAF (Chapman 2013). Για αυτούς τους λόγους, οι επιλεκτικοί αναστολείς MEK χρησιμεύουν ως βιώσιμη θεραπευτική επιλογή για ασθενείς με μελάνωμα που φέρουν μεταλλάξεις BRAF και RAS. Οι αναστολείς της πρωτεϊνικής κινάσης που ενεργοποιείται από μιτογόνο έχουν επιδείξει αποτελεσματικότητα στη μείωση του φορτίου του όγκου μεταξύ ασθενών με αυτές τις μεταλλάξεις. Οι αρνητικές συνέπειες που σχετίζονται με τους αναστολείς BRAF που προκύπτουν από απροσδόκητη δραστηριότητα στην οδό MAPK δεν έχουν παρατηρηθεί με τον αναστολέα κινάσης MAP, τραμετινίμπη, καθώς αυτή η οδός παραμένει ανενεργή. Ωστόσο, το ποσοστό επιτυχίας της τραμετινίμπης είναι συγκριτικά χαμηλότερο από αυτό των αναστολέων BRAF (Güngör, Akay 2016).

Η **κομπιμετινίμπη** χρησιμεύει ως ένας εξαιρετικά στοχευμένος αναστολέας του MEK1/2 για άτομα που φέρουν μεταλλάξεις BRAF V600E. Ο FDA έχει χορηγήσει έγκριση για τη συνδυασμένη χρήση κομπιμετινίμπης και βεμουραφενίμπης. Η **νταμπραφενίμπη** χρησιμεύει ως αναστολέας που στοχεύει το BRAF και χρησιμοποιείται στη θεραπεία του μελανώματος (Güngör, Akay 2016).

Κεφάλαιο 6° : Κλινική αποτελεσματικότητα των θεραπευτικών προσεγγίσεων για το μελάνωμα

6.1: Συμπληρωματική θεραπεία

Η πιθανότητα επανεμφάνισης του μελανώματος μετά από οριστική χειρουργική επέμβαση δημιουργεί σημαντική ανησυχία για τα άτομα που έχουν διαγνωστεί με μελάνωμα σταδίου 2B, 2C, 3 και χειρουργήσιμου σταδίου 4. Σε αυτά τα στάδια της πάθησης, μια υποστηρικτική θεραπεία, με τη χρήση παραγόντων που είναι ήδη εγκεκριμένοι ή επί του παρόντος σε κλινικές δοκιμές, θα πρέπει να εξεταστεί για να αποτραπεί η υποτροπή και η διάδοση σε μακρινά όργανα, με τελικό στόχο την ενίσχυση της συνολικής επιβίωσης.

Μια ολοκληρωμένη ανάλυση δοκιμών που εξέτασαν την αποτελεσματικότητα της θεραπείας με ιντερφερόνη-α σε σύγκριση με καμία θεραπεία έδειξε αξιοσημείωτο αντίκτυπο στην επιβίωση χωρίς υποτροπές, αν και το συνολικό όφελος επιβίωσης ήταν ελάχιστο, με μόλις 3% αύξηση στην επιβίωση μετά από πέντε χρόνια (Ives et al 2017).

Η δοκιμή EORTC-18071 (Eggermont et al 2015) διερεύνησε την επικουρική χρήση του κυτταροτοξικού αντισώματος ipilimumab που αναστέλλει την πρωτεΐνη-4 (CTLA-4) που σχετίζεται με τα T-λεμφοκύτταρα (10 mg ανά kg για 3 χρόνια) έναντι του εικονικού φαρμάκου σε 951 ασθενείς με μελάνωμα σταδίου 3. Τα αποτελέσματα έδειξαν σημαντική βελτίωση στο RFS (συμβάντα επιβίωσης χωρίς υποτροπή) και τη συνολική επιβίωση (Eggermont et al 2016), επιβεβαιώνοντας ένα αποτελεσματικό σχήμα για την επικουρική θεραπεία του μελανώματος σταδίου 3.

Με βάση αυτά τα ευρήματα, ο Οργανισμός Τροφίμων και Φαρμάκων των ΗΠΑ (FDA) ενέκρινε το Ipilimumab για άτομα με μελάνωμα σταδίου 3 μετά από λεμφαδεκτομή. Το Ipilimumab επέδειξε σημαντική τοξικότητα, περιλαμβάνοντας απειλητικές για τη ζωή αυτοάνοσες αντιδράσεις και θανάτους που σχετίζονται με τη θεραπεία (Eggermont et al 2015, Eggermont et al 2016). Κατά συνέπεια, η δοκιμή ECOG-1609 (Tarhini et al 2017) των ΗΠΑ αξιολόγησε το Ipilimumab σε δόσεις των 10 mg ανά kg σε σύγκριση με 3 mg ανά kg σε διάρκεια μόνο 1 έτους. Τα αρχικά ευρήματα δεν δείχνουν καμία διακύμανση για το RFS (αναλογία κινδύνου [HR] 1·0) (Tarhini et al 2017). Μια πρόσφατη ανακάλυψη στον τομέα του επικουρικού μελανώματος έγινε μέσω μιας μετα-ανάλυσης, υποδεικνύοντας ότι η επιβίωση χωρίς υποτροπή χρησιμεύει ως

αξιόπιστος δείκτης για τη συνολική επιβίωση όταν ο λόγος κινδύνου για επιβίωση χωρίς υποτροπές είναι 0,77 ή χαμηλότερος (Suciu et al 2018).

Συνεχίζοντας τη διερεύνηση του αποκλεισμού σημείων ελέγχου ως θεραπευτική επιλογή για προχωρημένη νόσο, τον Σεπτέμβριο του 2017, δημοσιεύθηκαν αποτελέσματα από μια άλλη δοκιμή μετά από διάμεση περίοδο παρακολούθησης 1,6 ετών: Η μελέτη Checkmate-238 (Weber et al 2017) αξιολόγησε τη χορήγηση του Ipilimumab σε δόση 10 mg ανά kg κάθε 3 εβδομάδες έναντι Nivolumab σε δόση 3 mg ανά έτος. Αυτή η δοκιμή αντιπροσωπεύει την αρχική σύγκριση ενός νέου φαρμάκου για συμπληρωματική θεραπεία (Nivolumab) έναντι ενός υπάρχοντος και αποτελεσματικού παράγοντα (Ipilimumab) σε άτομα με μελάνωμα σταδίου 3B, σταδίου 3C και μετά από χειρουργική αφαίρεση. Τα αποτελέσματα έδειξαν μια αξιοσημείωτη βελτίωση στο RFS με το Nivolumab (HR 0,65) και αυτό το πλεονέκτημα παρατηρήθηκε σταθερά σε όλες τις υποομάδες (Weber et al 2017). Το Nivolumab επέδειξε εξαιρετική ανεκτικότητα, με μόνο το 4% των ασθενών να διακόπτουν τη θεραπεία λόγω σχετικών προβλημάτων, σε αντίθεση με το 30% για το Ipilimumab. Το Nivolumab έλαβε έγκριση από τον FDA για επικουρική χρήση τον Δεκέμβριο του 2017, ακολουθούμενη από έγκριση στην Ευρώπη τον Αύγουστο του 2018.

Τα ευρήματα μιας πρόσθετης τυχαιοποιημένης δοκιμής που συνέκρινε το αντίσωμα PD-1 pembrolizumab με ένα εικονικό φάρμακο σε άτομα με μελάνωμα σταδίου 3 (η δοκιμή EORTC 1325/Keynote-054) δημοσιεύθηκαν τον Απρίλιο του 2018. Το pembrolizumab έδειξε σημαντικό πλεονέκτημα RFS (HR σε σύγκριση με 0,5 μήνες μετά από placebo) (Eggermont et al 2018).

Η αρχική εφαρμογή στοχευμένων θεραπειών σε άτομα με συγκεκριμένες μεταλλάξεις τεκμηριώθηκε στη δοκιμή COMBI-AD, μετά από διάμεση περίοδο παρατήρησης 2,8 ετών (Long et al 2017). Η συνδυασμένη χρήση Dabrafenib και Trametinib σε ασθενείς με μελάνωμα σταδίου 3A-C έδειξε αξιοσημείωτη βελτίωση στην επιβίωση χωρίς υποτροπές (HR 0,47) καθώς και ένα συνολικό πλεονέκτημα επιβίωσης (HR 0,57) σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο από το στόμα. Η δοκιμή COMBI-AD είχε πολύ μεγαλύτερη παρακολούθηση από τις μελέτες Checkmate-238 (Weber et al 2017) και EORTC-054 (Eggermont et al 2018), γεγονός που εξηγεί γιατί αυτή η επικουρική μελέτη έδειξε επίδραση στη συνολική επιβίωση. Είναι σημαντικό ότι δεν παρατηρήθηκαν απρόβλεπτες τοξικότητες με την αναστολή της κινάσης BRAF-MAPK

(MEK) στο πλαίσιο του ανοσοενισχυτικού. Μια μελέτη που αξιολόγησε τη βεμουραφενίμπη έναντι ενός εικονικού φαρμάκου (δοκιμή BRIM-8) δεν έδειξε θετικά αποτελέσματα θεραπείας για μονοθεραπεία με αναστολέα BRAF (Maio et al 2018).

Συνοπτικά, το Nivolumab (για όλους τους ασθενείς) και το dabrafenib και το trametinib (για άτομα με μεταλλαγμένο μελάνωμα BRAF) θέσπισαν νέα πρότυπα θεραπείας για το μελάνωμα σταδίου 3 από το 2018.

6.2: Προχωρημένη ασθένεια

6.2.1: Εστιασμένη θεραπεία για προχωρημένο μελάνωμα

Για το μεταλλαγμένο μελάνωμα BRAF^{v600}, οι από του στόματος αναστολείς κινάσης μικρών μορίων είναι εγκεκριμένοι για την αρχική θεραπεία τοπικά προχωρημένων και μεταστατικών καταστάσεων. Πολυάριθμες τυχαιοποιημένες μελέτες φάσης 3 έχουν δείξει αξιοσημείωτα ποσοστά αντικειμενικής απόκρισης σε ορισμένους αναστολείς, που φτάνουν περίπου το 50%, με δυνατότητα αύξησης στο 70% όταν χρησιμοποιούνται σε συνδυασμό με πρόσθετους παράγοντες. Ενώ μόνο το 16% των ασθενών παρουσίασε πλήρεις ανταποκρίσεις, το συνολικό ποσοστό ελέγχου της νόσου που περιλαμβάνει την πλήρη ανταπόκριση, τη μερική απόκριση ή τη σταθερή νόσο - ξεπέρασε το 90%, υποδεικνύοντας ότι όλοι οι ασθενείς αντλούν αρχικά οφέλη από αυτή τη θεραπεία. Επιπλέον, ο μέσος όρος επιβίωσης χωρίς εξέλιξη (PFS) έχει βελτιωθεί από 7-9 μήνες με αναστολείς BRAF μονού παράγοντα σε 11-14,9 μήνες όταν χρησιμοποιείται συνδυασμός αναστολέων BRAF και MEK, οδηγώντας στην καθιέρωση συνδυαστικής θεραπείας ως τυπικό σχήμα. Ένα άλλο ευεργετικό αποτέλεσμα της ενσωμάτωσης ενός αναστολέα MEK ήταν η μείωση της απροσδόκητης ενεργοποίησης της οδού MAPK που προκαλείται από τη μονοθεραπεία με αναστολέα BRAF (Larkin et al 2014, Long et al 2014, Long et al 2015, Robert et al 2015, Dummer et al 2018, Dummer et al 2017).

Επί του παρόντος, υπάρχουν δύο διαθέσιμοι συνδυασμοί: vemurafenib με cobimetinib και dabrafenib με trametinib. Ένας νέος συνδυασμός που περιλαμβάνει το encorafenib και το binimetinib αναμένεται σύντομα. Ουσιαστικά, τα δεδομένα αποτελεσματικότητας για αυτούς τους συνδυασμούς θεραπείας είναι εξαιρετικά συγκρίσιμα, ενώ τα προφίλ απορρόφησης και τοξικότητας διαφέρουν. Για παράδειγμα,

ο συνδυασμός vemurafenib-cobimetinib μπορεί να χορηγηθεί με ή χωρίς τροφή και συχνά συνδέεται με αυξημένη ευαισθησία στο φως. Αντίθετα, ο συνδυασμός dabrafenib-trametinib θα πρέπει να λαμβάνεται κατά τη διάρκεια της νηστείας και σχετίζεται συχνότερα με πυρετό, ο οποίος είναι ο κύριος λόγος για διακοπές και προσαρμογές στη δοσολογία της θεραπείας.

Μια γρήγορη αντίδραση στην θεραπεία εντός λίγων εβδομάδων, ανεξάρτητα από την έκταση του όγκου και τη θέση της μετάστασης, είναι κοινό χαρακτηριστικό όλων των θεραπειών που βασίζονται σε αναστολείς BRAF. Αυτό μπορεί να είναι ιδιαίτερα επωφελές για άτομα που εμφανίζουν συμπτωματικό μελάνωμα με όγκους που εξελίσσονται γρήγορα. Επιπλέον, έχει αποδειχθεί αποτελεσματικότητα στις μεταστάσεις μελανώματος στον εγκέφαλο, με τα ποσοστά ενδοκρανιακής απόκρισης να φτάνουν έως και το 55% όταν χρησιμοποιούνται dabrafenib και trametinib (Davies et al 2017). Είναι σημαντικό να δίνεται προσοχή κατά την ταυτόχρονη εφαρμογή ακτινοθεραπείας, καθώς έχουν αναφερθεί αναφορές αυξημένης τοξικότητας που σχετίζεται με το συνδυασμό αναστολέων BRAF και ακτινοθεραπείας. Αυτό περιλαμβάνει περιπτώσεις σοβαρής δερματίτιδας, ραδιονέκρωσης και ωοθυλακικού κυστικού πολλαπλασιασμού (Anker et al 2016).

Η διάμεση συνολική επιβίωση για άτομα με μελάνωμα σταδίου 4, που είτε δεν έχουν λάβει καμία θεραπεία είτε τους έχει χορηγηθεί αναστολέας BRAF μαζί με αναστολέα MEK, κυμαίνεται από 22 έως 25 μήνες. Επιπλέον, το συνολικό ποσοστό επιβίωσης στα 3 έως 5 χρόνια έχει φτάσει το 40% (Ascierto et al 2016, Long et al 2017). Ωστόσο, ένα σημαντικό ζήτημα με την εστιασμένη θεραπεία στο μεταλλαγμένο μελάνωμα BRAF είναι η εμφάνιση αντίστασης κατά τη διάρκεια της θεραπείας. Έχουν ανακαλυφθεί διάφοροι μηχανισμοί αντίστασης στους αναστολείς BRAF και MEK, που τελικά έχουν ως αποτέλεσμα την επανενεργοποίηση της οδού σηματοδότησης MAPK ή την ενεργοποίηση της οδού PI3K-AKT. Μεταξύ αυτών των μηχανισμών, οι ενισχύσεις ενός συγκεκριμένου γονιδίου και οι μεταλλάξεις σε σχετικές πρωτεΐνες είναι οι πιο διεξοδικά τεκμηριωμένες (Long et al 2014, Van Allen et al 2014).

Η συνδυαστική θεραπεία αναστολέων BRAF και αναστολέων MEK αποδεικνύει ευνοϊκό προφίλ ασφάλειας και ανεκτικότητας. Οι συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες περιλαμβάνουν γαστρεντερικά συμπτώματα όπως ναυτία (36–41%), διάρροια (31–56%) και έμετο (21–30%). Άλλα προβλήματα που αναφέρθηκαν είναι η

αρθραλγία (26–32%), η κόπωση (29–39%), η φωτοευαισθησία (28%) και οι αυξήσεις της κινάσης της κρεατίνης (23–31%) και των ηπατικών τρανσαμινασών (23%). Επιπλέον, έχουν παρατηρηθεί πυρεξία (18–59%), περιφερικό οίδημα (22%), πονοκέφαλος (22–34%), εξάνθημα (14–39%), αλωπεκία (9–14%), υπερκεράτωση (7–14%) και παλαμοπελματιαίες δερματικές αντιδράσεις (9%). Αν και αυτές οι καταστάσεις δεν παρατηρούνται συχνά, είναι απαραίτητο να διατηρηθεί επαγρύπνηση σε περιπτώσεις αμφιβληστροειδοπάθειας (12%), δυσλειτουργίας της καρδιακής αριστερής κοιλίας (8%) και παράτασης του διαστήματος QT (3–4%). Στην ιατρική πρακτική, οι προσαρμογές στη δόση ή η μετάβαση σε διαφορετικό διαθέσιμο συνδυασμό αναστολέων χρησιμοποιούνται συχνά για την αντιμετώπιση των παρενεργειών, ενώ σπάνια απαιτείται η πλήρης διακοπή της φαρμακευτικής αγωγής (Larkin et al 2014, Long et al 2014, Long et al 2015, Robert et al 2015, Dummer et al 2018).

Για άτομα που έχουν διαγνωστεί με μελάνωμα άγριου τύπου BRAF, οι διαθέσιμες επιλογές για στοχευμένες θεραπείες είναι περιορισμένες. Σε μια ανοιχτή δοκιμή φάσης 2 (Ascierto et al 2013), ασθενείς με προχωρημένο μελάνωμα NRAS, που έλαβαν θεραπεία με τον αναστολέα MEK binimetinib, επέδειξαν συνολικό ποσοστό ανταπόκρισης 20%. Σε μια μεταγενέστερη δοκιμή φάσης 3, επιβεβαιώθηκε η αποτελεσματικότητα του binimetinib, δείχνοντας συνολικό ποσοστό ανταπόκρισης 15% και μέση επιβίωση χωρίς εξέλιξη της νόσου 2,8 μηνών (Dummer et al 2017). Αν και αυτά τα αποτελέσματα ξεπέρασαν αυτά που ελήφθησαν με τον παράγοντα χημειοθεραπείας dacarbazine, η οποία είχε ποσοστό ανταπόκρισης μόλις 7% και διάμεση επιβίωση χωρίς εξέλιξη 1,5 μήνα, η διάμεση συνολική επιβίωση (11 μήνες σε σύγκριση με 10,1 μήνες) δεν έδειξαν σημαντική διαφορά μεταξύ των δύο ομάδων. Επομένως, η εστιασμένη θεραπεία στο μελάνωμα άγριου τύπου BRAF δεν αποτελεί πρωταρχική επιλογή και υπάρχει επείγουσα ανάγκη για νέους παράγοντες ή συνδυασμούς για αυτήν την ομάδα ασθενών, ιδιαίτερα για εκείνους που δεν ανταποκρίνονται σε θεραπείες που βασίζονται στο ανοσοποιητικό.

Στις ασυνήθιστες υποομάδες μελανωμάτων όπου η κινάση τυροσίνης του πρωτο-ογκογονιδιακού υποδοχέα KIT είναι μεταλλαγμένη, αναστολείς που στοχεύουν αποτελεσματικά το c-kit, όπως το imatinib mesilate, το dasatinib, το sunitinib malate και το nilotinib, έχουν δείξει περιορισμένη κλινική αποτελεσματικότητα σε συγκεκριμένες περιπτώσεις (Buchbinder et al 2015, Guo et al 2011, Guo et al 2017,

Kalinsky et al 2017). Το imatinib mesilate οδήγησε σε ποσοστό ανταπόκρισης 23% και 30% σταθερή νόσο (Guo et al 2011). Με παρόμοιο τρόπο, ένα ποσοστό ανταπόκρισης 26% και ένα σταθερό ποσοστό ασθένειας 46% παρατηρήθηκε για το nilotinib (Guo et al 2017). Ωστόσο, η εμπειρία μας στην πράξη έδειξε ότι η διάρκεια της απόκρισης είναι συνήθως σύντομη.

6.2.2: Αποκλεισμός σημείου ελέγχου σε προχωρημένο μελάνωμα

Η πρόοδος των επιλογών θεραπείας για το προχωρημένο μελάνωμα έχει προωθηθεί σημαντικά με την εισαγωγή αναστολέων σημείων ελέγχου που στοχεύουν το CTLA4 (Ipilimumab) και το PD-1 (Pembrolizumab και Nivolumab). Το μελάνωμα είναι ο πρωταρχικός λόγος για την έγκριση των αναστολέων σημείων ελέγχου λόγω της μεγαλύτερης αποτελεσματικότητάς τους σε σύγκριση με τη χημειοθεραπεία. Η προκαταρκτική έρευνα έδειξε ότι η θεραπεία με Ipilimumab αύξησε το ποσοστό των ασθενών με μεταστατικό μελάνωμα που επιβίωσαν μακροχρόνια (πέρα από τρία χρόνια) σε περίπου 20% (Schadendorf et al 2015). Οι μελέτες ανέφεραν επίσης μια ποικιλία φλεγμονωδών παρενεργειών που συνδέονται με τη θεραπεία με αναστολείς σημείου ελέγχου, γνωστές ως ανεπιθύμητες ενέργειες που σχετίζονται με το ανοσοποιητικό. Το Ipilimumab μπορεί να οδηγήσει σε ανεπιθύμητες ενέργειες σχετιζόμενες με το ανοσοποιητικό που επηρεάζουν κυρίως το γαστρεντερικό σύστημα (κολίτιδα και διάρροια), το δέρμα (δερματίτιδα και κνησμός), το ήπαρ (ηπατίτιδα και αυξημένες δοκιμασίες ηπατικής λειτουργίας) και τα ενδοκρινικά όργανα (υποφυσίτιδα και θυρεοειδίτιδα), σε σχέση με τη δοσολογία (Ascierto et al 2017). Ως αποτέλεσμα, έχουν καθιερωθεί πρωτόκολλα για την επίβλεψη και την αντιμετώπιση ανεπιθύμητων ενεργειών που σχετίζονται με το ανοσοποιητικό σύστημα (Weber et al 2012).

Το Nivolumab και το Pembrolizumab, που επικεντρώνονται στο σημείο ελέγχου PD-1, μελετήθηκαν και έδειξαν μεγαλύτερη αποτελεσματικότητα σε σύγκριση με το Ipilimumab και τη χημειοθεραπεία, μαζί με μειωμένα ποσοστά τοξικότητας. Σε σύγκριση του Nivolumab στα 3 mg ανά kg χορηγούμενο δύο φορές την εβδομάδα έναντι του Ipilimumab στα 3 mg ανά kg που χορηγήθηκε σε τέσσερις δόσεις σε μεσοδιαστήματα τριών εβδομάδων, παρατηρήθηκε ότι το 28% των ασθενών παρουσίασαν ανεπιθύμητες ενέργειες βαθμού 3 και βαθμού 4 με το Ipilimumab, σε σύγκριση με 21% με το Nivolumab. Επιπλέον, το 16% των ασθενών διέκοψε τη

θεραπεία με Ipilimumab, ενώ μόνο το 8% διέκοψε τη θεραπεία με Nivolumab στη μελέτη Checkmate-067 (Wolchok et al 2017). Στη μελέτη Keynote-006 (Schachter et al 2017), το Ipilimumab είχε ως αποτέλεσμα ανεπιθύμητες ενέργειες βαθμού 3 και 4 που σχετίζονται με τη θεραπεία στο 20% των συμμετεχόντων και οδήγησε σε διακοπή της θεραπείας στο 9%. Συγκριτικά, το Pembrolizumab σε δόση 10 mg ανά kg που χορηγήθηκε κάθε 2 ή 3 εβδομάδες είχε ως αποτέλεσμα ανεπιθύμητες ενέργειες σχετιζόμενες με τη θεραπεία βαθμού 3 και βαθμού 4 στο 17% των συμμετεχόντων, με τη διακοπή της θεραπείας να σημειώνεται στο 7–11% (Schachter et al 2017). Οι αναστολείς που σχετίζονται με το PD-1 σχετίζονται συχνότερα με ανεπιθύμητες ενέργειες στους πνεύμονες (πνευμονίτιδα) και στον θυρεοειδή αδένα (υπερθυρεοειδισμός ή υποθυρεοειδισμός) σε σύγκριση με το Ipilimumab. Το Nivolumab (3 mg ανά kg κάθε 2 εβδομάδες ή μια σταθερή δόση 480 mg κάθε 4 εβδομάδες) και το pembrolizumab (2 mg ανά kg κάθε 3 εβδομάδες ή μια σταθερή δόση 200 mg κάθε 3 εβδομάδες) έχουν λάβει έγκριση για τη θεραπεία του μεταστατικού μελανώματος. Οι τρέχουσες οδηγίες προτείνουν να δοθεί προτεραιότητα στη χρήση των αναστολέων PD-1 έναντι του Ipilimumab, όπως υποδεικνύεται από την κατευθυντήρια γραμμή του Εθνικού Ολοκληρωμένου Δικτύου Καρκίνου για το μελάνωμα. Το Nivolumab που χορηγήθηκε πριν από το Ipilimumab επέδειξε μεγαλύτερη αποτελεσματικότητα σε σύγκριση με την αντίστροφη αλληλουχία στη μελέτη Checkmate-64 (Weber et al 2016).

Σε μια κρίσιμη έρευνα φάσης 3, η δοκιμή Checkmate-067 αξιολόγησε το Nivolumab μόνο, το Ipilimumab μόνο και τον συνδυασμό τόσο του Nivolumab όσο και του Ipilimumab (Schadendorf et al 2017). Η αποτελεσματικότητα του συνδυασμού ήταν μεγαλύτερη από εκείνη των μεμονωμένων θεραπειών, οδηγώντας στην έγκριση του Nivolumab σε συνδυασμό με το Ipilimumab για τη διαχείριση του μεταστατικού μελανώματος. Ωστόσο, σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες που σχετίζονται με τη θεραπεία παρατηρήθηκαν στο 56% των ατόμων, με το 30% να απαιτεί διακοπή του Nivolumab και του Ipilimumab λόγω αυτών των συμβάντων (Wolchok et al 2017). Η ποιότητα ζωής όσον αφορά την υγεία ήταν παρόμοια στην ομάδα που λάμβανε Nivolumab και στην ομάδα που λάμβανε Nivolumab και Ipilimumab (Schadendorf et al 2017). Συνιστάται αυξημένη παρακολούθηση για τη συνδυαστική θεραπεία σε σύγκριση με την εφάπαξ θεραπεία (Hassel et al 2017). Η ανάλυση των ατόμων που έπρεπε να διακόψουν τη θεραπεία με Nivolumab και Ipilimumab σε σύγκριση με

εκείνα που ακολούθησαν το επιδιωκόμενο θεραπευτικό σχήμα αποκάλυψε συγκρίσιμη αποτελεσματικότητα και στις δύο κοόρτες (Schadendorf et al 2017). Επί του παρόντος, τόσο η χρήση μόνο των αναστολέων PD-1 όσο και η συνδυαστική θεραπεία Nivolumab και Ipilimumab θεωρούνται ως οι τυπικές θεραπευτικές επιλογές. Ωστόσο, λόγω του υψηλότερου επιπολασμού πολλαπλών και μη αναστρέψιμων ανεπιθύμητων ενεργειών κατά τη θεραπεία συνδυασμού σε σύγκριση με τη θεραπεία με έναν παράγοντα, υπάρχει μια συνεχής, σε βάθος συζήτηση σχετικά με το ποιοι ασθενείς χρειάζονται πραγματικά συνδυαστική θεραπεία. Η συνδυαστική θεραπεία φαίνεται να αποδίδει καλύτερα αποτελέσματα σε άτομα με δυσμενείς προγνωστικούς δείκτες, συμπεριλαμβανομένων των αυξημένων επιπέδων γαλακτικής αφυδρογονάσης (Wolchok et al 2017), του μελανώματος του βλεννογόνου ως πρωτοπαθούς όγκου (D'Angelo et al 2017), των ασυμπτωματικών εγκεφαλικών μεταστάσεων (Long et al 2017, Tawbi et al 2017) και της έκφρασης PD-L1 σε λιγότερα από 1% των κυττάρων μελανώματος (1%).

Περίπου το 60% των ατόμων εμφανίζει αρχική αντίσταση στην αναστολή του σημείου ελέγχου PD-1, ενώ το 20–30% αυτών που αρχικά ανταποκρίνονται θα εμφανίσουν επακόλουθη αντίσταση. Η βαθύτερη κατανόηση των μηχανισμών αντοχής βοηθά στη δημιουργία δεικτών για την πρόβλεψη της αποτελεσματικότητας και την ενημέρωση των μελλοντικών θεραπευτικών προσεγγίσεων (Syn et al 2017), αν και δεν υπάρχει επί του παρόντος ευρέως αναγνωρισμένος δείκτης για τακτική κλινική εφαρμογή. Πιθανοί δείκτες αξιολογούν την αναγνώριση των καρκινικών κυττάρων από το ανοσοποιητικό σύστημα, συμπεριλαμβανομένων παραγόντων όπως το φορτίο μετάλλαξης και η έκφραση νεοαντιγόνων (Van Allen et al 2015), καθώς και τα χαρακτηριστικά ενός υποστηρικτικού περιβάλλοντος όγκου, όπως η έκφραση PD-L1 (Tumeh et al 2014), η παρουσία και η θέση διεισδυτικών λεμφοκυττάρων (Teng et al 2015) ή η δραστηριότητα της οδού παρεμβολής όγκου (Teng et al 2015, Zaretsky et al 2016). Η σύνθεση του μικροβιώματος στο έντερο και σε άλλες θέσεις μπορεί να χρησιμεύσει ως δείκτης για την αποτελεσματικότητα των αναστολέων σημείων ελέγχου (Syn et al 2017, Chaput et al 2017).

6.3: Συμπεράσματα

Τα προληπτικά μέτρα, η έγκαιρη αναγνώριση και η εισαγωγή αποτελεσματικών προσεγγίσεων συμπληρωματικής θεραπείας στο μελάνωμα σταδίου 3 θα ενισχύσουν τα συνολικά ποσοστά επιβίωσης και αποκατάστασης για άτομα που επηρεάζονται από αυτήν την πάθηση. Χρησιμοποιώντας στρατηγικές θεραπείας που βασίζονται στο PD-1 και στοχευμένες θεραπείες στο μεταλλαγμένο μελάνωμα BRAF^{v600}, τα ποσοστά 5ετούς συνολικής επιβίωσης για το μεταστατικό μελάνωμα έχουν βελτιωθεί σημαντικά από κάτω από 10% σε 40-50% σήμερα σε περιοχές όπου είναι διαθέσιμες αυτές οι εξελίξεις (Kandolfi Sekulovic et al 2017). Τα άτομα που παρουσιάζουν σημαντικό φορτίο όγκου, εγκεφαλικές μεταστάσεις και αυξημένα επίπεδα γαλακτικής αφυδρογονάσης συνεχίζουν να αντιμετωπίζουν ζοφερές προοπτικές (3ετής επιβίωση <10%) (Long et al 2016). Υπάρχει σημαντικό ενδιαφέρον για την ενσωμάτωση δραστικών παραγόντων ανεξάρτητα από τους μηχανισμούς δράσης τους. Μια προσέγγιση περιλαμβάνει τον συνδυασμό αναστολέων MEK με ή χωρίς αναστολείς BRAF και αναστολείς σημείων ελέγχου (αντισώματα αποκλεισμού PD-1 ή PD-L1-μπλοκαρίσματος) σε κλινικές μελέτες καταχώρισης φάσης 3 (NCT02967692, EuDraCT-Nr:2016-002482-54).

Μια άλλη στρατηγική είναι να επικεντρωθούμε στην εφαρμογή αντισωμάτων PD-1 ως τυπική θεραπεία και στην ενσωμάτωση πρόσθετων ανοσοτροποποιητικών ή μικρορρυθμιστικών παραγόντων όπως τα αντισώματα LAG3, τα οποία επί του παρόντος βρίσκονται υπό αξιολόγηση σε μελέτες φάσης 3. Η ιδανική διάρκεια θεραπείας, ειδικά με αναστολή σημείου ελέγχου, παραμένει αβέβαιη τόσο στο επικουρικό όσο και στο μεταστατικό πλαίσιο. Επιπλέον, διάφορες κλινικές δοκιμές εξερευνούν άλλες ενώσεις συνήθως παράλληλα με μια τυπική θεραπεία των αντισωμάτων PD-1 ή την αναστολή BRAF-MEK.

Επιπλέον, πρόσθετες έρευνες περιστρέφονται γύρω από το εάν απαιτείται σταθερά ένας πλήρης συνδυασμός ως αρχική θεραπεία (λαμβάνοντας υπόψη όλη τη σχετική τοξικότητά του) ή εάν η χορήγηση του ενός φαρμάκου μετά το άλλο (δηλαδή, η μέθοδος αλληλουχίας) μπορεί να οδηγήσει σε παρόμοιο συνολικό ποσοστό επιβίωσης. Πολλά κύρια εμπόδια για τη διαχείριση του προχωρημένου σταδίου εξακολουθούν να υφίστανται, συμπεριλαμβανομένου του καθορισμού του πιο αξιόπιστου καταληκτικού σημείου της μελέτης (διάμεση επιβίωση χωρίς εξέλιξη, διάμεση συνολική επιβίωση ή

επιβίωση χωρίς εξέλιξη ή συνολική επιβίωση σε καθορισμένα ορόσημα) για να αξιολογηθεί εάν έχουν επιτευχθεί σημαντικές πρόοδοι μετά την αρχική δημοσίευση των ευρημάτων κλινικών μελετών που επηρεάζουν το πρωτόκολλο θεραπείας. Τέλος, η δημιουργία θεραπευτικών εναλλακτικών λύσεων για άτομα που δεν ανταποκρίνονται στις αρχικές συστηματικές παρεμβάσεις θα είναι απαραίτητη για την ενίσχυση του πληθυσμού των μακροχρόνια επιζώντων.

Κεφάλαιο 7^ο: Μεθοδολογία

7.1: Σχεδιασμός της έρευνας

Η παρούσα μελέτη βασίστηκε στη μεθοδολογία της συστηματικής ανασκόπησης, η οποία πραγματοποιήθηκε μέσω αναζήτησης στη βάση δεδομένων PubMed. Η έρευνα επικεντρώθηκε στις διαθέσιμες θεραπείες για το προχωρημένο μελάνωμα, εξετάζοντας την κλινική τους αποτελεσματικότητα καθώς και την οικονομική τους αποδοτικότητα. Προκειμένου να διασφαλιστεί η επικαιρότητα των δεδομένων, η αναζήτηση περιορίστηκε στις δημοσιεύσεις των τελευταίων επτά ετών (2017-2024). Η επιλογή των μελετών πραγματοποιήθηκε με βάση συγκεκριμένα κριτήρια εισαγωγής και αποκλεισμού, διασφαλίζοντας έτσι τη μέγιστη δυνατή εγκυρότητα των ευρημάτων.

Τα κριτήρια συμπερίληψης στην παρούσα μελέτη ήταν πρόσφατα δημοσιευμένες τυχαιοποιημένες, κλινικές μελέτες (2017-2024), στις οποίες γίνεται συγκριτική μελέτη μεταξύ θεραπειών και οι οποίες αφορούν ένα μεγάλο δείγμα προς ανάλυση. Στο κομμάτι της οικονομικής αποδοτικότητας, χρησιμοποιήθηκαν μελέτες κόστους-αποτελεσματικότητας με ICER (Incremental Cost-Effectiveness Ratio) και QALYs (Quality-Adjusted Life Years). Η τελική επιλογή μελετών βασίστηκε στην ποιότητα της μελέτης, το μέγεθος του δείγματος και τη συνάφεια με τους στόχους της παρούσας ανασκόπησης.

7.2: Ανάλυση της κλινικής αποτελεσματικότητας

Στον πίνακα που ακολουθεί παρουσιάζονται τα αποτελέσματα των κλινικών μελετών των διάφορων θεραπευτικών σχημάτων που χρησιμοποιούνται στη θεραπεία του προχωρημένου μελανώματος. Επιπλέον, κάτω από τον πίνακα γίνεται μια ανάλυση των αποτελεσμάτων αυτών των μελετών με σκοπό να ερμηνευτούν η συγκριτική αποτελεσματικότητά τους.

Πίνακας 7.1: Πίνακας αποτελεσμάτων κλινικών μελετών

Συγγραφείς	Τίτλος	Ημερομηνία	Σχεδιασμός μελέτης	Χαρακτηριστικά δείγματος	Παρέμβαση και θεραπεία	Κύρια αποτελέσματα
Ascierto et al., (2020)	Adjuvant nivolumab versus ipilimumab in resected stage IIIB–C and stage IV melanoma (CheckMate 238): 4-year results.	2020	τυχαιοποιημένη, πολυκεντρική, διπλή-τυφλή μελέτη, φάσης 3	906 ασθενείς με χειρουργημένο μελάνωμα σταδίου IIIB–C ή IV	nivolumab 3 mg/kg IV κάθε 2 εβδομάδες έναντι ipilimumab 10 mg/kg IV κάθε 3 εβδομάδες για 4 δόσεις	Το nivolumab υπερτερεί σημαντικά σε 4-ετή RFS και παρουσιάζει αισθητά χαμηλότερη τοξικότητα σε σχέση με ipilimumab
Weber et al., (2023)	Adjuvant nivolumab combined with ipilimumab versus nivolumab alone in patients with resected stage IIIB–D or stage IV melanoma (CheckMate 915)	2023	τυχαιοποιημένη, διπλή-τυφλή μελέτη φάσης 3	1.833 ασθενείς με χειρουργημένο μελάνωμα σταδίου IIIB–D ή σταδίου IV	nivolumab 240 mg μια φορά κάθε 2 εβδομάδες και ipilimumab 1 mg/kg μια φορά κάθε 6 εβδομάδες έναντι nivolumab 480 mg μια φορά κάθε 4 εβδομάδες για περίπου 1 χρόνο	Παρόμοιο προφίλ αποτελεσματικότητας, λίγο καλύτερη στο συνδυασμό αλλά με περισσότερες ΑΕς
Tarhini et al., (2020)	Phase III Study of Adjuvant Ipilimumab (3 or 10 mg/kg) Versus High-Dose Interferon Alfa-2b for Resected High-Risk Melanoma: North	2020	τυχαιοποιημένη, ανοιχτή, πολυκεντρική, μελέτη φάσης 3	1.670 ασθενείς με αφαιρεθέν μελάνωμα υψηλού κινδύνου	ipilimumab (σε δύο διαφορετικές συγκεντρώσεις 3 και 10 mg/kg), σε σχέση με υψηλή δόση ιντερφερόνης-α2b	ipi3 ωφελεί την επιβίωση έναντι του HDI, ενώ ipi10 ήταν πιο τοξική και όχι ανώτερη σε αποτελεσματικότητα από το HDI.

	American Intergroup E1609					
Grossmann, et al. (2022)	Adjuvant pembrolizumab versus IFN-α2b or ipilimumab in resected high-risk melanoma	2022	τυχαίοπονημένη μελέτη φάσης 3	1.955 ασθενείς με χειρουργημένο μελάνωμα υψηλού κινδύνου	647 έλαβαν αγωγή με pembrolizumab για 1 χρόνο, 654 έλαβαν HDI για επίσης 1 χρόνο και 654 έλαβαν αγωγή με ipilimumab για πάνω από 3 χρόνια	pembrolizumab βελτίωσε σημαντικά την RFS αλλά όχι την συνολική επιβίωση (OS) και με καλύτερο προφίλ ΑΕς σε σχέση HDI και ipilimumab
Dummer et al., (2024)	COLUMBUS 7-year update: encorafenib plus binimetinib in unresectable/metastatic BRAF V600E/K melanoma.	2024	τυχαίοπονημένη, ανοιχτή, κλινική μελέτη φάσης 3	577 ασθενείς με τοπικά προχωρημένο, μη χειρουργήσιμο ή μεταστατικό μελάνωμα BRAF V600E/K	encorafenib 450 mg μία φορά την ημέρα και binimetinib 45 mg δύο φορές την ημέρα, vemurafenib 960 mg ή μονοθεραπεία encorafenib 300 mg	Τα ενημερωμένα αποτελέσματα δείχνουν παρατεταμένη PFS και OS με encorafenib συν binimetinib και μονοθεραπεία με encorafenib σε σύγκριση με vemurafenib.
Dummer et al., (2023)	DREAMseq Trial. Combination dabrafenib+ trametinib vs. nivolumab+ ipilimumab in advanced BRAF-mutant melanoma. Combination Dabrafenib and Trametinib Versus Combination Nivolumab	2023	τυχαίοπονημένη, ανοιχτή, πολυκεντρική, κλινική μελέτη φάσης 3	265 ασθενείς με μετάλλαξη BRAFV600 χωρίς προηγούμενη θεραπεία	στην ομάδα 1 έλαβαν nivolumab 1 mg/kg και ipilimumab 3 mg/kg για 4 δόσεις, ακολουθούμενα από nivolumab 240 mg κάθε 2 εβδομάδες (έως 72 εβδομάδες) στην ομάδα 2 έλαβαν dabrafenib 150 mg 2 φορές ημερησίως και trametinib	ο συνδυασμός nivolumab/ipilimumab ακολουθούμενος από θεραπεία με αναστολείς BRAF και MEK, εάν είναι απαραίτητο, θα πρέπει να είναι η προτιμώμενη θεραπευτική αγωγή για τη μεγάλη πλειοψηφία των ασθενών.

	and Ipilimumab for Patients With Advanced <i>BRAF</i> -Mutant Melanoma				2 mg ημερησίως.	
Kowalska et al., (2023)	Long-term clinical evidence of comparable efficacy and toxicity of nivolumab and pembrolizumab in advanced melanoma treatment	2023	πολυκεντρική ανάλυση πραγματικού κλινικού πληθυσμού	1.037 ασθενείς με προχωρημένο μελάνωμα	455 να λαμβάνουν pembrolizumab και τους 582 nivolumab ως πρώτη γραμμή θεραπείας	Καμία θεραπευτική επιλογή δεν φάνηκε ανώτερη με στατιστική βεβαιότητα. Επομένως, η επιλογή ανάμεσα τους μπορεί να βασιστεί σε άλλους παράγοντες.
Robert, C., et al., (2023)	Pembrolizumab versus ipilimumab in advanced melanoma: 7-year follow-up of the phase III KEYNOTE-006 study	2023	μελέτη φάσης 3	834 ασθενείς με ανεγχείρητο ή μεταστατικό μελάνωμα (στάδιο III/IV)	Το pembrolizumab χορηγήθηκε σε δόση 10 mg/kg iv κάθε 2 ή 3 εβδομάδες, έως 2 χρόνια και το ipilimumab σε δόση 3 mg/kg iv κάθε 3 εβδομάδες για 4 δόσεις.	Το pembrolizumab υπερτερεί σημαντικά έναντι του ipilimumab στο προχωρημένο μελάνωμα, σε επίπεδο OS και PFS, με λιγότερη τοξικότητα.
Mehul et al., (2023)	Treatment-Free Survival After Nivolumab vs Pembrolizumab vs Nivolumab-Ipilimumab for Advanced Melanoma	2023	πολυκεντρική, μελέτη κοόρτης	316 ασθενείς με προχωρημένο μελάνωμα	nivolumab (n = 51), pembrolizumab (n = 158, και συνδυασμό nivolumab-ipilimumab (n = 107).	Για ασθενείς με καλά ανοσολογικά χαρακτηριστικά, το pembrolizumab μπορεί να είναι αρκετό και με λιγότερη τοξικότητα. Σε άλλες περιπτώσεις, ο συνδυασμός μπορεί να προσφέρει μεγαλύτερη ελευθερία από θεραπεία, με

						αυξημένες όμως παρενέργειες.
Schaden ndorf, D.et al., (2021)	A matching-adj usted indirect comparison of combination nivolumab + ipilimumab versus BRAF/MEK inhibitors in BRAF-mutant advanced melanoma	2021	μη τυχαιοπο τημένη, κλινική μελέτη φάσης 3	Σκέλος 1: 314 ασθενείς NIVO+IPI και 192 ασθενείς ENCO+BI NI Σκέλος 2: 314 ασθενείς NIVO+IPI και 247 ασθενείς VEM+CO BI	Σκέλος 1: NIVO 1 mg/kg και IPI 3 mg/kg, ακολουθούμεν ο από nivolumab ως συντήρηση και για ομάδα ENCO 450 mg ημερησίως και BINI 45 mg δις ημερησίως Σκέλος 2: 314 ασθενείς NIVO+IPI και 247 ασθενείς VEM+COBI	Σκέλος 1: NIVO+IPI οδηγεί σε σημαντικά καλύτερη συνολική επιβίωση σε σχέση με το συνδυασμό ENCO+BINI Σκέλος 2: σε ασθενείς με BRAF μελάνωμα, η πρώτη γραμμή θεραπείας NIVO+IPI προσφέρει καλύτερη μακροπρόθεσμη επιβίωση, ενώ το VEM+COBI διατηρεί ισοδύναμη τοξικότητα
Ascierto, P. A., et al., (2024)	Sequential immunother apy and targeted therapy for metastatic BRAF V600– mutant melanoma: 4-year survival and biomarker evaluation from the Phase II SECOMBI T trial	2024	τυχαιοπο τημένη, ανοιχτής επισήμαν σης, πολυκεν τρική, κλινική μελέτη φάσης 2	251 ασθενείς με μεταστατι κό BRAF V600 μελάνωμα	η ομάδα A με n ≈ 69 έλαβε το συνδυασμό (ENCO+BINI) έως 8 εβδομάδες και μετά ακολούθησε (NIVO+IPI) μέχρι πρόοδο της νόσου, η ομάδα B με n ≈ 71 έλαβε πρώτα NIVO+IPI και ακολούθως ENCO+BINI έως πρόοδο της νόσου και η ομάδα C με n ≈ 69 έλαβε ENCO+BINI για 8 εβδομάδες,	Immunotherapy- first συνδυαστικά με στοχευμένο σηματισμό, αποδίδει καλύτερα συνολικά αποτελέσματα.

					μετά NIVO+IPI και στο τέλος πάλι ENCO+BINI μέχρι πρόοδο της νόσου	
Hodi et al., (2018)	Nivolumab plus ipilimumab or nivolumab alone versus ipilimumab alone in advanced melanoma (CheckMate 067): 4-year outcomes of a multicentre, randomized, phase 3 trial.	2018	τυχαιοποιημένη, πολυκεντρική, κλινική μελέτη φάσης 3	945 ασθενείς με ανεγχείρητο μελάνωμα στάδιο III/IV	nivolumab 1 mg/kg και ipilimumab 3 mg/kg για 4 κύκλους θεραπείας, και συντήρηση με nivolumab 3 mg/kg κάθε 2 εβδομάδες μέχρι πρόοδο ή τοξικότητα. Το ipilimumab δόθηκε με δόση 3 mg/kg IV κάθε 3 εβδομάδες με σύνολο 4 δόσεις. Το nivolumab μόνο δόθηκε με δόση 3 mg/kg κάθε 2 εβδομάδες.	Ο συνδυασμός nivolumab-ipilimumab θεωρείται ως πρωτοποριακή επιλογή πρώτης γραμμής σε κατάλληλους ασθενείς, προσφέροντας ουσιαστική βελτίωση επιβίωσης, αν και απαιτείται αυξημένη εγρήγορση για τη διαχείριση παρενεργειών.

Η τυχαιοποιημένη, πολυκεντρική, διπλή-τυφλή μελέτη, φάσης 3 “CheckMate 238” των Ascierto et al., (2020) διερεύνησε την αποτελεσματικότητα μεταξύ του nivolumab και του ipilimumab ως επικουρικές θεραπείες σε αφαιρεθέν μελάνωμα σταδίου IIIB–C και σταδίου IV, με αποτελέσματα σε παρακολούθηση 4 χρόνων. Στην μελέτη συμμετείχαν 906 ασθενείς, 453 στην ομάδα του nivolumab και 453 στην ομάδα του ipilimumab. Οι ασθενείς έλαβαν ενδοφλέβια δόση nivolumab 3 mg/kg κάθε 2 εβδομάδες ή ενδοφλέβια δόση ipilimumab 10 mg/kg κάθε 3 εβδομάδες για 4 δόσεις και μετά κάθε 12 εβδομάδες για 1 χρόνο θεραπείας, μέχρι υποτροπής της νόσου, μη αποδεκτής τοξικότητας ή ανάκλησης της συγκατάθεσης. Σε ελάχιστη παρακολούθηση 4 ετών, το nivolumab επέδειξε διατηρήσιμο όφελος επιβίωσης χωρίς υποτροπή έναντι του ipilimumab σε χειρουργημένο μελάνωμα σταδίου IIIB–C ή IV, υποδεικνύοντας μακροπρόθεσμο θεραπευτικό όφελος με nivolumab. Με λιγότερους θανάτους από το αναμενόμενο, η συνολική επιβίωση ήταν παρόμοια και στις δύο ομάδες. Το nivolumab παραμένει μια αποτελεσματική επικουρική θεραπεία για ασθενείς με χειρουργημένο μελάνωμα υψηλού κινδύνου, με προφίλ ασφάλειας που είναι πιο ανεκτό από αυτό του ipilimumab.

Η διάμεση παρακολούθηση ήταν 51,1 μήνες με το nivolumab και 50,9 μήνες με το ipilimumab. Η 4ετής επιβίωση χωρίς υποτροπή ήταν 51,7% (95% CI, 46,8–56,3) στην ομάδα του nivolumab και 41,2% (36,4–45,9) στην ομάδα του ipilimumab (HR 0,71, 95% CI 0,60–0,86, $p=0,0003$). Η συνολική 4ετής επιβίωση ήταν 77,9% (95% CI, 73,7–81,5) με το nivolumab και 76,6% (72,2–80,3) με το ipilimumab (HR 0,87, 95% CI 0,66–1,14, $p=0,31$). Ανεπιθύμητες ενέργειες σχετιζόμενες με τη θεραπεία βαθμού 3–4 με όψιμη εμφάνιση αναφέρθηκαν σε τρεις (1%) από τους 452 και σε επτά (2%) από τους 453 ασθενείς. Οι πιο συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες βαθμού 3 ή 4 που αναφέρθηκαν όψιμα, σχετιζόμενες με τη θεραπεία, ήταν η διάρροια, η διαβητική κετοξέωση και η πνευμονίτιδα (ένας ασθενής) στην ομάδα του nivolumab και η κολίτιδα (δύο ασθενείς) στην ομάδα του ipilimumab. Δύο προηγουμένως αναφερόμενοι θάνατοι σχετιζόμενοι με τη θεραπεία στην ομάδα του ipilimumab αποδόθηκαν στην τοξικότητα του φαρμάκου της μελέτης (απλασία του μυελού σε έναν ασθενή και κολίτιδα σε άλλον ασθενή). Δεν αναφέρθηκαν περαιτέρω θάνατοι σχετιζόμενοι με τη θεραπεία.

Η nivolumab υπερτερεί σημαντικά σε 4-ετή RFS και παρουσιάζει αισθητά χαμηλότερη τοξικότητα σε σχέση με ipilimumab 10 mg/kg, θέτοντάς την ως πρώτη επικουρική επιλογή σε ασθενείς με χειρουργημένο μελάνωμα προχωρημένου σταδίου.

Μια άλλη σημαντική μελέτη είναι η τυχαιοποιημένη, διπλή-τυφλή μελέτη φάσης 3 “Adjuvant nivolumab combined with ipilimumab versus nivolumab alone in patients with resected stage IIIB–D or stage IV melanoma (CheckMate 915)” των Weber et al., (2023). Η έρευνα αξιολόγησε την αποτελεσματικότητα του συνδυασμού nivolumab με ipilimumab σε σχέση με την μονοθεραπεία με nivolumab, ως επικουρικές θεραπείες σε ασθενείς με χειρουργημένο μελάνωμα σταδίου IIIB–D ή σταδίου IV. Στην μελέτη συμμετείχαν 1.833 ασθενείς, από τους οποίους οι 916 έλαβαν το συνδυασμό και οι 917 έλαβαν την μονοθεραπεία. Πιο συγκεκριμένα, στην πρώτη ομάδα (916 άτομα) χορηγήθηκε δόση nivolumab 240 mg μια φορά κάθε 2 εβδομάδες και ipilimumab 1 mg/kg μια φορά κάθε 6 εβδομάδες και στην δεύτερη ομάδα (917 άτομα) χορηγήθηκε nivolumab 480 mg μια φορά κάθε 4 εβδομάδες για περίπου 1 χρόνο. Σε ελάχιστη παρακολούθηση περίπου 23,7 μηνών, δεν υπήρξε σημαντική διαφορά μεταξύ των ομάδων θεραπείας για RFS στον τυχαιοποιημένο πληθυσμό ασθενών (HR 0,92, 95% CI 0,77 έως 1,09, $p = 0,269$) ή σε ασθενείς με έκφραση PD-L1 < 1% (HR 0,91, 95% CI 0,73 έως 1,14). Σε όλους τους ασθενείς, τα ποσοστά RFS στους 24 μήνες ήταν 64,6% (για το συνδυασμό) και 63,2% (για το nivolumab). Ανεπιθύμητες ενέργειες βαθμού 3 ή 4 που σχετίζονται με τη θεραπεία αναφέρθηκαν στο 32,6% των ασθενών στην ομάδα συνδυασμού και στο 12,8% στην ομάδα nivolumab. Θάνατοι που σχετίζονται με τη θεραπεία αναφέρθηκαν στο 0,4% των ασθενών στην ομάδα συνδυασμού και σε κανέναν ασθενή που έλαβε θεραπεία με nivolumab. Ο συνδυασμός δεν βελτίωσε την επιβίωση χωρίς υποτροπή σε σχέση με την μονοθεραπεία με nivolumab.

Η nivolumab επέδειξε αποτελεσματικότητα συμβατή με προηγούμενες μελέτες ανοσοενισχυτικής αγωγής, επιβεβαιώνοντας το nivolumab ως πρότυπο φροντίδας για την ανοσοενισχυτική θεραπεία μελανώματος. Ο συνδυασμός nivolumab και ipilimumab συνοδεύτηκε από σημαντικά υψηλότερη τοξική επίπτωση σε σύγκριση με το nivolumab μόνο.

Η τυχαιοποιημένη, ανοιχτή, πολυκεντρική, μελέτη φάσης 3 “ Phase III Study of Adjuvant Ipilimumab (3 or 10 mg/kg) Versus High-Dose Interferon Alfa-2b for Resected High-Risk Melanoma: North American Intergroup E1609” των Tarhini et al., (2020) εξέτασε την αποτελεσματικότητα του ipilimumab (σε δύο διαφορετικές συγκεντρώσεις 3 και 10 mg/kg), σε σχέση με υψηλή δόση ιντερφερόνης-α2b, ως επικουρικές θεραπείες σε ασθενείς με αφαιρεθέν μελάνωμα υψηλού κινδύνου. Στην μελέτη συμμετείχαν 1.670 ενήλικες ασθενείς με τυχαιοποιημένη κατανομή (1:1:1), με 523 άτομα στην ομάδα ipi3 (δόση=3mg/kg), 511 άτομα στην ομάδα ipi10 (δόση=10mg/kg) και 636 άτομα στην ομάδα της ιντερφερόνης (HDI=high dosage interferon). Οι δόσεις ipi3 (3mg/kg) ή ipi10 (10mg/kg) χορηγήθηκαν ενδοφλεβίως κάθε 3 εβδομάδες για 4 δόσεις (δόση εφόδου), ακολουθούμενες από την ίδια δόση κάθε 12 εβδομάδες για έως και 4 επιπλέον δόσεις (δόση συντήρησης). Η ιντερφερόνη χορηγήθηκε ενδοφλεβίως σε δόση 20 εκατομμυρίων μονάδων/m² επιφάνειας σώματος ανά ημέρα, 5 ημέρες την εβδομάδα, για 4 εβδομάδες (δόση εφόδου), ακολουθούμενη από 10 εκατομμύρια μονάδες/m² ανά ημέρα υποδορίως κάθε δεύτερη ημέρα, 3 ημέρες την εβδομάδα, για 48 εβδομάδες (δόση συντήρησης). Η θεραπεία συνεχίστηκε για μέγιστο διάστημα 60 εβδομάδων με ipilimumab ή 52 εβδομάδων με HDI ή μέχρι την εμφάνιση μη αποδεκτών τοξικών επιδράσεων, εξέλιξης της νόσου ή ανάκλησης της συγκατάθεσης. Οι κατευθυντήριες γραμμές για τη διαχείριση των ανεπιθύμητων ενεργειών που σχετίζονται με το ανοσοποιητικό σύστημα (AEs) και την καθυστέρηση ή διακοπή της θεραπείας περιγράφονται στο πρωτόκολλο. Το ποσοστό τοξικότητας για τις ανεπιθύμητες ενέργειες (AE) χειρότερου βαθμού (βαθμού ≥ 3) ήταν 38,6% (95% CI 34,3% - 42,9%) με το ipi3, 78,8% (95% CI 75,1% - 82,3%) με το HDI και 57,9% (95% CI 53,4% - 62,2%) με το ipi10. Τα ποσοστά τοξικότητας βαθμού ≥ 3 διέφεραν σημαντικά μεταξύ του ipi3 και του ipi10. Το πενταετές ποσοστό συνολικής επιβίωσης (OS) ήταν 72% (95% CI 68% - 76%) με το ipi3 και 67% (95% CI 62% - 72%) με την HDI. Η διάμεση RFS (επιβίωση χωρίς υποτροπή) ήταν 4,5 έτη (95% CI 2,6 έτη έως μη επιτευχθείσα) για το ipi3 και 2,5 έτη (95% CI 1,7 - 3,3 χρόνια) για την HDI. Το πενταετές ποσοστό συνολικής επιβίωσης (OS) ήταν 70% (95% CI 65% έως 74%) με το ipi10 και 65% (95% CI 60% έως 70%) με την HDI. Η διάμεση RFS ήταν 3,9 έτη (95% CI 2,9 έτη έως 2,9 έτη) για το ipi10 και 2,4 έτη (95% CI 1,6 έως 3,0 έτη) για την HDI. Προηγουμένως αναφέραμε τα αποτελέσματα μιας διερευνητικής σύγκρισης της RFS με το ipi3 έναντι του ipi10, όπου δεν βρήκαμε σημαντικές διαφορές.

Η επικουρική θεραπεία με ipi3 ωφελεί την επιβίωση έναντι του HDI. Η επί του παρόντος εγκεκριμένη επικουρική δόση ipilimumab (ipi10) ήταν πιο τοξική και όχι ανώτερη σε αποτελεσματικότητα από το HDI.

Η τυχαιοποιημένη μελέτη φάσης 3 των Grossmann, K. F. et al. (2022), “Adjuvant pembrolizumab versus IFN- α 2b or ipilimumab in resected high-risk melanoma” αξιολόγησε την αποτελεσματικότητα της θεραπείας με το pembrolizumab σε σύγκριση με την ιντερφερόνη IFN α -2b σε υψηλή δόση (HDI), ή το ipilimumab, ως επικουρικές θεραπείες σε ασθενείς με χειρουργημένο μελάνωμα υψηλού κινδύνου. Στην έρευνα πήραν μέρος 1.955 ασθενείς εκ των οποίων 647 έλαβαν αγωγή με pembrolizumab για 1 χρόνο, 654 έλαβαν HDI για επίσης 1 χρόνο και 654 έλαβαν αγωγή με ipilimumab για πάνω από 3 χρόνια. Η μελέτη έχει ως καταληκτικά σημεία την επιβίωση χωρίς υποτροπή (RFS), την συνολική επιβίωση (OS) και το προφύλ ασφαλείας των θεραπειών. Σε μια διάμεση παρακολούθηση 47,5 μηνών, το pembrolizumab συσχετίστηκε με σημαντικά μεγαλύτερη επιβίωση χωρίς εξέλιξη της νόσου (RFS) σε σχέση με προηγούμενες ανοσοθεραπείες (HR 0,77, 99,62% CI 0,59–0,99, $p = 0,002$). Δεν υπήρξε στατιστικά σημαντική συσχέτιση με την συνολική επιβίωση (OS) μεταξύ όλων των ασθενών (HR 0,82, 96,3% CI 0,61–1,09, $p = 0,15$). Τα ποσοστά των ανεπιθύμητων ενεργειών βαθμών 3 έως 5 που σχετίζονται με τη θεραπεία ήταν 19,5% με το pembrolizumab, 71,2% με την IFN α -2b και 49,2% με το ipilimumab.

Επομένως, η ανοσοενισχυτική pembrolizumab βελτίωσε σημαντικά την RFS αλλά όχι την συνολική επιβίωση (OS) σε σύγκριση με τις προηγούμενες ανοσοθεραπείες καθιερωμένης θεραπείας για ασθενείς με μελάνωμα υψηλού κινδύνου που είχε υποστεί χειρουργική επέμβαση. Η επικουρική θεραπεία αποκλεισμού PD-1 μειώνει τα ποσοστά υποτροπής, αλλά όχι την επιβίωση, σε ασθενείς με χειρουργικά εξαιρεσιμο μελάνωμα, υποκαθιστώντας τις προηγούμενες καθιερωμένες ανοσοθεραπείες για αυτόν τον καρκίνο. Οι αναστολείς PD-1 (και συγκεκριμένα το pembrolizumab) αποτελούν θεραπείες πρώτης γραμμής, σε ασθενείς με χειρουργημένο μελάνωμα.

Η μελέτη *COLUMBUS* των Dummer, R. et al., (2024) εξέτασε την αποτελεσματικότητα του συνδυασμού encorafenib με binimetinib σε σύγκριση με vemurafenib ή encorafenib σε ασθενείς με μη χειρουργήσιμο μεταστατικό μελάνωμα τύπου BRAF V600E/K. Πρόκειται για μια τυχαιοποιημένη, ανοιχτή, κλινική μελέτη φάσης 3, στην οποία συμμετείχαν 577 ασθενείς με τοπικά προχωρημένο, μη χειρουργήσιμο ή μεταστατικό μελάνωμα BRAF V600E/K, οι οποίοι τυχαιοποιήθηκαν για να λάβουν την συνδυαστική θεραπεία encorafenib με binimetinib ($n = 192$), vemurafenib ($n = 191$) ή μονοθεραπεία με encorafenib ($n = 194$). Το δοσολογικό σχήμα που χρησιμοποιήθηκε ήταν encorafenib 450 mg μία φορά την ημέρα και binimetinib 45 mg δύο φορές την ημέρα, vemurafenib 960 mg ή μονοθεραπεία encorafenib 300 mg. Δεν επιτράπηκε προηγούμενη χρήση αναστολέα BRAF/MEK. Τα ποσοστά επταετούς επιβίωσης χωρίς εξέλιξη της νόσου (PFS) και συνολικής επιβίωσης (OS) (95 % CI) ήταν 21,2 % (14,7–28,4 %) και 27,4 % (21,2–33,9%) στο σκέλος της συνδυαστικής θεραπείας και 6,4 % (2,1–14,0 %) και 18,2 % (12,8–24,3 %) στο σκέλος του vemurafenib , αντίστοιχα. Αυτή είναι η μεγαλύτερη σε διάρκεια παρακολούθηση από μια δοκιμή φάσης III του συνδυασμού αναστολέων BRAF/MEK σε μεταστατικό μελάνωμα με μετάλλαξη BRAF V600E/K. Τα αποτελέσματα ασφαλείας ήταν σύμφωνα

με το γνωστό προφίλ ανεκτικότητας της συνδυαστικής θεραπείας. Τα αποτελέσματα υποστηρίζουν τη μακροπρόθεσμη αποτελεσματικότητα και τη γνωστή ασφάλεια του συνδυαστικού σχήματος σε αυτόν τον πληθυσμό και παρέχουν νέες πληροφορίες σχετικά με τους μακροχρόνια ανταποκρινόμενους. Τα ποσοστά PFS στα 7 έτη ήταν 21,2% (95% CI, 14,7–28,4%) με το συνδυασμό encorafenib με binimetinib, 6,4% με vemurafenib (95% CI, 2,1–14,0%) και 15,8% με μονοθεραπεία με encorafenib (95% CI, 9,3–23,8%). Τα ποσοστά OS στα 7 έτη ήταν 27,4% με encorafenib συν binimetinib (95% CI, 21,2–33,9%), 18,2% με vemurafenib (95% CI, 12,8–24,3%) και 31,7% με μονοθεραπεία με encorafenib (95% CI, 24,9–38,7%). Οι ασθενείς στο σκέλος της συνδυαστικής θεραπείας είχαν βελτιωμένη συνολική επιβίωση (OS) σε σύγκριση με εκείνους στο σκέλος του vemurafenib, ανεξάρτητα από την ηλικία, την κατάσταση της μετάλλαξης BRAF, το αρχικό επίπεδο γαλακτικής αφυδρογονάσης ή τον αριθμό των οργάνων που εμπλέκονταν κατά την έναρξη. Τα αποτελέσματα ασφαλείας ήταν σύμφωνα με το γνωστό προφίλ ανεκτικότητας του encorafenib συν binimetinib. Ανεπιθύμητες ενέργειες (AEs) βαθμού 3/4 εμφανίστηκαν στο 70,3% των ασθενών στο σκέλος του συνδυασμού, στο 65,6% των ασθενών στο σκέλος vemurafenib και στο 70,3% των ασθενών στο σκέλος encorafenib.

Τα ενημερωμένα αποτελέσματα δείχνουν παρατεταμένη PFS και OS με encorafenib συν binimetinib και μονοθεραπεία με encorafenib σε σύγκριση με vemurafenib.

Ακόμα, μια άλλη μελέτη των Dummer, R. et al., (2023) διερεύνησε την αποτελεσματικότητα του συνδυασμού dabrafenib και trametinib σε σύγκριση με το συνδυασμό nivolumab και ipilimumab σε ασθενείς με προχωρημένο μελάνωμα με μετάλλαξη BRAF. Η μελέτη είναι τυχαιοποιημένη, ανοιχτή, πολυκεντρική, κλινική μελέτη φάσης 3, και περιλάμβανε 265 ασθενείς με μετάλλαξη BRAFV600 χωρίς προηγούμενη θεραπεία, που τυχαιοποιήθηκαν σε δύο ομάδες, η μία ομάδα αφορούσε ασθενείς που έλαβαν το συνδυασμό nivolumab και ipilimumab (ομάδα 1) και η άλλη αφορούσε το συνδυασμό dabrafenib και trametinib (ομάδα 2) στο βήμα 1 της έρευνας. Από τους 265 ασθενείς που συμμετείχαν στην μελέτη, οι 73 εντάχθηκαν στο βήμα 2 κατά την εξέλιξη της νόσου, με τους 27 να λαμβάνουν το συνδυασμό dabrafenib και trametinib και τους 46 το συνδυασμό nivolumab και ipilimumab. Στο βήμα 1 της μελέτης, οι ασθενείς στην ομάδα 1 έλαβαν nivolumab 1 mg/kg και ipilimumab 3 mg/kg για 4 δόσεις, ακολουθούμενα από nivolumab 240 mg κάθε 2 εβδομάδες (έως 72 εβδομάδες) και οι ασθενείς στην ομάδα 2 έλαβαν dabrafenib 150 mg 2 φορές ημερησίως και trametinib 2 mg ημερησίως. Στο βήμα 2, οι ασθενείς με πρόοδο λάμβαναν τα εναλλακτικά σχήματα. Το μέσο διάστημα παρακολούθησης ήταν 27.7 μήνες (IQR 11.9–41.9) και το κύριο endpoint ήταν η 2ετής συνολική επιβίωση (OS). Τα δευτερεύοντα καταληκτικά σημεία της έρευνας είναι η επιβίωση χωρίς υποτροπή (PFS), το αντικειμενικό ποσοστό απόκρισης (ORR), η διάρκεια ανταπόκρισης (DOR), η τοξικότητα και η ασφάλεια. Η διετής συνολική επιβίωση (OS) για την ομάδα 1 ήταν 71,8% (95% CI 62,5 έως 79,1) και για την ομάδα 2 ήταν 51,5% (95% CI 41,7 έως 60,4, $p = 0,010$). Η επιβίωση χωρίς εξέλιξη της νόσου στο βήμα 1 της έρευνας ευνόησε

το συνδυασμό nivolumab και ipilimumab (ομάδα 1) ($p=0,054$). Οι τοξικότητες βαθμού ≥ 3 εμφανίστηκαν με παρόμοια συχνότητα μεταξύ των σκελών και τα προφίλ τοξικότητας του σχήματος ήταν όπως αναμενόταν. Συμπερασματικά, η 2-ετής Overall Survival (OS) καταδεικνύει ότι ο συνδυασμός nivolumab και ipilimumab υπερέχει κατά ~20% σε απόλυτο ποσοστό (72% vs 52%, $p=0.010$). Η επιβίωση χωρίς υποτροπή (PFS) δείχνει τάση υπέρ εξ αρχής του συνδυασμού nivolumab και ipilimumab 11,8 μήνες σε σχέση με το συνδυασμό dabrafenib και trametinib που είναι 8,5 μήνες, ($p=0,054$), με σημαντικά καλύτερα μακροπρόθεσμα ποσοστά PFS (42% έναντι 19%). Η ανταπόκριση και η διάρκεια επιδεικνύουν παρόμοιο ORR (~45%), αλλά η διάρκεια ανταπόκρισης ήταν πολύ μεγαλύτερη με τον συνδυασμό nivolumab και ipilimumab. Όσον αφορά την τοξικότητα, ήταν εξίσου υψηλή και στις δύο ομάδες (~52–60% βαθμού 3), με σπάνιες αλλά σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες. Τα κλινικά συμπεράσματα της μελέτης δείχνουν ότι ο συνδυασμός nivolumab και ipilimumab οδηγεί σε σημαντικά μακροπρόθεσμο όφελος σε OS και PFS για ασθενείς με BRAF μεταστατικό μελάνωμα. Οι δύο ομάδες θεραπειών έχουν παρόμοια ORR, αλλά η διάρκεια ανταπόκρισης και η επιβίωση με μεγαλύτερη διάρκεια ευνοούν τον συνδυασμό nivolumab και ipilimumab. Η τοξικότητα εμφανίζεται σε υψηλό ποσοστό αμφότερα, και απαιτεί αυστηρή παρακολούθηση.

Εν κατακλείδι, ο συνδυασμός nivolumab/ipilimumab ακολουθούμενος από θεραπεία με αναστολείς BRAF και MEK, εάν είναι απαραίτητο, θα πρέπει να είναι η προτιμώμενη θεραπευτική αγωγή για τη μεγάλη πλειοψηφία των ασθενών.

Η μελέτη των Kowalska, B. et al., (2023) που είναι μια πολυκεντρική ανάλυση πραγματικού κλινικού πληθυσμού, αξιολόγησε την αποτελεσματικότητα του nivolumab σε σύγκριση με το pembrolizumab σε ασθενείς με προχωρημένο μελάνωμα. Η μελέτη είχε ως στόχο να συγκρίνει την ολική επιβίωση (OS) μεταξύ των δύο θεραπευτικών επιλογών, την επιβίωση χωρίς υποτροπή (PFS), εξετάζοντας παράλληλα την ασφάλεια και την αποτελεσματικότητα των δύο ανοσοθεραπειών. Για την επίτευξη του στόχου αυτού, η μελέτη συμπεριέλαβε 1.037 ασθενείς, με τους 455 να λαμβάνουν pembrolizumab και τους 582 nivolumab ως πρώτη γραμμή θεραπείας. Τα αποτελέσματα έδειξαν ότι η ολική επιβίωση (OS) για το pembrolizumab ήταν 17,4 μήνες και το nivolumab 20,0 μήνες με $HR=1,10$ (95 % CI 0,94–1,28), $p=0,23$. Ωστόσο, η διαφορά αυτή δεν κρίθηκε στατιστικά σημαντική. Στην συνέχεια, εξετάστηκε η επιβίωση χωρίς υποτροπή (PFS), όπου για το pembrolizumab ήταν 5,6 μήνες και για το nivolumab ήταν 7,5 μήνες με $HR=1,13$ (95 % CI 0,98–1,29), $p=0,09$, καταδεικνύοντας τάση υπέρ του nivolumab, αλλά όχι στατιστικά σημαντική. Η διετής συνολική επιβίωση για το pembrolizumab ήταν 42% και για το nivolumab 47%. Η επιβίωση χωρίς υποτροπή σε διάμεση παρακολούθηση 2 ετών ήταν για το pembrolizumab 25% και για το nivolumab 29%. Η τριετής συνολική επιβίωση για το pembrolizumab ήταν 34% και για το nivolumab 37%. Η επιβίωση χωρίς υποτροπή σε στα 3 έτη ήταν για το pembrolizumab 21% και για το nivolumab 23%. Οι ανεπιθύμητες ενέργειες όλων των βαθμών για το pembrolizumab στο 42% και για το nivolumab στο

53%. Οι ανεπιθύμητες ενέργειες βαθμού 3-4 ήταν για το pembrolizumab στο 9% και για το nivolumab στο 11%. Και στο κομμάτι της ασφάλειας δεν υπήρξε στατιστικά σημαντική διαφορά μεταξύ των δύο θεραπειών. Τα παραπάνω αποτελέσματα δείχνουν ισοδύναμη αποτελεσματικότητα, καθώς δεν υπήρξε στατιστική διαφοροποίηση σε OS ή PFS μεταξύ των δύο μονοθεραπειών anti-PD-1. Υπάρχει δυνητικά τάση υπέρ του nivolumab, καθώς εμφανίζεται παράγοντας μικρού πλεονεκτήματος στο PFS, που όμως δεν είναι στατιστικά σημαντικός. Οι δύο θεραπείες έχουν παρόμοια προφίλ τοξικότητας, με ελαφρώς υψηλότερη συχνότητα irAEs στην ομάδα του nivolumab, ωστόσο όχι σε κρίσιμο επίπεδο.

Καμία θεραπευτική επιλογή δεν φάνηκε ανώτερη με στατιστική βεβαιότητα. Επομένως, η επιλογή ανάμεσα τους μπορεί να βασιστεί σε άλλους παράγοντες, όπως το δοσολογικό σχήμα (nivolumab κάθε 2-4 εβδομάδες έναντι pembrolizumab κάθε 3 εβδομάδες), προστιθέμενες ευκολίες χορήγησης, το κόστος και τα καλυπτόμενα έξοδα από ασφαλιστικά προγράμματα, η προτίμηση του ασθενούς και η συνολική κλινική διαχείριση.

Η μελέτη φάσης 3 των Robert, C., et al., (2023) με τίτλο “Pembrolizumab versus ipilimumab in advanced melanoma: 7-year follow-up of the phase III KEYNOTE-006 study”, περιέλαβε 834 ασθενείς με ανεγχείρητο ή μεταστατικό μελάνωμα (στάδιο III/IV), με τυχαίο καταμερισμό 2:1, για το pembrolizumab (556 ασθενείς) και για το ipilimumab (278 ασθενείς). Το pembrolizumab χορηγήθηκε σε δόση 10 mg/kg iv κάθε 2 ή 3 εβδομάδες, έως 2 χρόνια και το ipilimumab σε δόση 3 mg/kg iv κάθε 3 εβδομάδες για 4 δόσεις. Η μέγιστη παρακολούθηση ήταν έως τον Απρίλιο του 2021 (~7.1 χρόνια). Η διάμεση συνολική επιβίωση για το pembrolizumab ήταν 32,7 μήνες (95 % CI 24,5–41,6) και για το ipilimumab ήταν 15,9 μήνες (95 % CI 13,3–22,0) και HR = 0.70 (95 % CI 0,58–0,83). Η διάμεση συνολική επιβίωση κατέδειξε μείωση της θνησιμότητας κατά ~30% με το pembrolizumab. Η 7ετής συνολική επιβίωση με pembrolizumab ήταν 37,8% και με ipilimumab ήταν 25,3%. Η διάμεση επιβίωση χωρίς υποτροπή για το pembrolizumab ήταν 9,4 μήνες (95 % CI 6,7–11,6) και για το ipilimumab ήταν 3,8 μήνες (95 % CI 2,9–4,3) και HR = 0.64 (95 % CI 0,54–0,75). Η 7ετής επιβίωση χωρίς υποτροπή ήταν για το pembrolizumab 23,8% και για το ipilimumab 13,3%. Αναφορικά με βαθμούς 3–4 ανεπιθύμητες ενέργειες στην 5ετή ανάλυση, η ομάδα του pembrolizumab εμφάνισε 17 % σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες AEs και η ομάδα του ipilimumab εμφάνισε ανεπιθύμητες ενέργειες σε ποσοστό 20 %, με συχνότερες περιπτώσεις κολίτιδας (6 % έναντι 2%) και διάρροιας (3 % έναντι 2%). Οι σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες όλων των βαθμών, ήταν για το pembrolizumab στο 14% και για το ipilimumab στο 18%. Τελικά, το pembrolizumab σχετίζεται με διπλάσια median OS και 13 % υψηλότερο 7ετές OS rate σε σύγκριση με το ipilimumab. Η επιβίωση χωρίς υποτροπή (PFS) έδειξε πολύ σημαντικά ανώτερη με pembrolizumab (κατά 5.6 μήνες) και με μακροπρόθεσμο όφελος. Η τοξικότητα έδειξε ότι το pembrolizumab παρουσιάζει χαμηλότερη συχνότητα σοβαρών ανεπιθύμητων ενεργειών, καθιστώντας το καλύτερα ανεκτό.

Το pembrolizumab (anti-PD-1) υπερτερεί σημαντικά έναντι του ipilimumab (anti-CTLA-4) στο προχωρημένο μελάνωμα, σε επίπεδο OS και PFS, με λιγότερη τοξικότητα. Αυτή η μελέτη ενισχύει τη θέση του pembrolizumab ως προτεινόμενη πρώτη επιλογή σε αυτή τη θεραπευτική κατηγορία.

Μια ακόμα σημαντική μελέτη που αξιολογεί την αποτελεσματικότητα του pembrolizumab σε σχέση με το συνδυασμό nivolumab-ipilimumab των Mehul et al., (2023) πραγματοποιήθηκε μεταξύ 1 Αυγούστου 2013 και 31 Μαΐου 2020 στην Alberta του Καναδά. Πρόκειται για μια πολυκεντρική, μελέτη κοόρτης σε ασθενείς με προχωρημένο μελάνωμα. Στην μελέτη συμμετείχαν συνολικά 316 ασθενείς με προχωρημένο μελάνωμα που έλαβαν ως πρώτη γραμμή θεραπείας με nivolumab (n=51, median age= 66 years [IQR, 56-78 years], 31 men [60,8%]), pembrolizumab (n= 158, median age= 69 years [IQR, 60-78 years], 112 men [70,9%]), και συνδυασμό nivolumab-ipilimumab (n=107, median age= 53 years [IQR, 42-60 years], 72 men [67,3%]). Η 2-ετής συνολική επιβίωση (OS) για το pembrolizumab ήταν 39,7 % και για το συνδυασμό nivolumab-ipilimumab ήταν 39,8 %, γεγονός που καταδεικνύει ότι δεν υπάρχει ουσιαστική διαφορά. Η επιβίωση χωρίς υποτροπή (PFS) δείχνει παρόμοια εικόνα μεταξύ των δύο σχημάτων, καθώς οι διαφορές στην πρόοδο της νόσου είναι μικρές. Στην συγκεκριμένη μελέτη εξετάστηκε επίσης, η διάρκεια ελευθερίας από θεραπεία (TFS) με το συνδυασμό nivolumab-ipilimumab να είναι στους 12,4 μήνες και για το pembrolizumab στους 8,9 μήνες, σηματοδοτώντας μεγαλύτερη διάρκεια ελευθερίας από την θεραπεία με τον συνδυασμό. Όσον αφορά τις ανεπιθύμητες ενέργειες (AEs), ο συνδυασμός nivolumab-ipilimumab συνοδεύτηκε από υψηλότερα ποσοστά βαθμού 3–4, σε ποσοστό 55 %, με συχνότητα θεραπειών που διακόπηκαν σε ποσοστό 36 %. Το pembrolizumab εμφάνισε χαμηλότερα ποσοστά σοβαρών συμβάντων (~10-13 %). Η συνολική επιβίωση (OS) δεν έδειξε καμία σημαντική διαφορά ανάμεσα στο pembrolizumab και το συνδυασμό nivolumab-ipilimumab, με τα δύο σχήματα να προσφέρουν εξίσου μακροπρόθεσμη επιβίωση (~40 % σε 2 χρόνια). Ο συνδυασμός nivolumab-ipilimumab παρέχει μεγαλύτερη "ελευθερία από θεραπεία", πιθανώς λόγω καλύτερης ανταπόκρισης ή διακοπής εξ αιτίας τοξικότητας. Πρακτικά, ο συνδυασμός έχει σημαντικά πιο υψηλό φορτίο ανεπιθύμητων ενεργειών, ενώ το pembrolizumab έχει πολύ πιο ήπιο προφίλ.

Για ασθενείς με καλά ανοσολογικά χαρακτηριστικά (π.χ. χαμηλό φορτίο νόσου, φυσική κατάσταση), το pembrolizumab μπορεί να είναι αρκετό και με λιγότερη τοξικότητα. Σε άλλες περιπτώσεις, ο συνδυασμός μπορεί να προσφέρει μεγαλύτερη ελευθερία από θεραπεία, με αυξημένες όμως παρενέργειες.

Η μελέτη των Schadendorf, D. et al., (2021), MAIC (Matching-Adjusted Indirect Comparison) με θέμα “A matching-adjusted indirect comparison of combination nivolumab + ipilimumab versus BRAF/MEK inhibitors in BRAF-mutant advanced melanoma” είναι μια μη τυχαιοποιημένη, κλινική μελέτη φάσης 3, στην οποία συμμετείχαν 314 ασθενείς που τους χορηγήθηκε ο συνδυασμός nivolumab-ipilimumab (NIVO+IPI) και 192 στους οποίους χορηγήθηκε ο συνδυασμός encorafenib-binimetinib (ENCO+BINI). Ο πληθυσμός της μελέτης ήταν ασθενείς με BRAF V600–θετικό, μεταστατικό μελάνωμα. Το δοσολογικό σχήμα που χρησιμοποιήθηκε για την πρώτη ομάδα θεραπείας ήταν NIVO 1 mg/kg και IPI 3 mg/kg, ακολουθούμενο από nivolumab ως συντήρηση και για την δεύτερη ομάδα ENCO 450 mg ημερησίως και BINI 45 mg δις ημερησίως. Η συνολική επιβίωση παρουσιάζει σημαντικό όφελος υπέρ του συνδυασμού NIVO+IPI (HR=0,60 , 95% CI 0,42–0,85). Η επιβίωση χωρίς υποτροπή δεν παρουσιάζει στατιστικά σημαντική διαφορά μεταξύ των δύο ομάδων θεραπείας (HR= 0,80–0,88). Οι ανεπιθύμητες ενέργειες βαθμού 3–4, στην ομάδα NIVO+IPI εμφανίζουν ποσοστό 66% και στην ομάδα ENCO+BINI 59% (48% για το συνδυασμό DAB+TRAM).

Ο συνδυασμός NIVO+IPI οδηγεί σε σημαντικά καλύτερη συνολική επιβίωση σε σχέση με το συνδυασμό ENCO+BINI, ιδιαίτερα με μακροχρόνια καμπύλη επιβίωσης. Η επιβίωση χωρίς υποτροπή (PFS) είναι παρόμοια, ενώ η τοξικότητα είναι υψηλή για το συνδυασμό NIVO+IPI, αναμενόμενα αυξημένα σε σχέση με στοχευμένες θεραπείες.

Στο δεύτερο σκέλος της ίδιας μελέτης των Schadendorf et al., (2021) αξιολογήθηκε η αποτελεσματικότητα του συνδυασμού NIVO+IPI σε σύγκριση με το συνδυασμό vemurafenib-cobimetinib (VEM+COBI). Στην μελέτη συμμετείχαν 314 ασθενείς στους οποίους χορηγήθηκε ο συνδυασμός NIVO+IPI και 247 ασθενείς στους οποίους χορηγήθηκε ο συνδυασμός VEM+COBI. Τα κύρια αποτελέσματα αφορούσαν πάλι την συνολική επιβίωση, την επιβίωση χωρίς υποτροπή και την ασφάλεια των θεραπευτικών σχημάτων. Η συνολική επιβίωση είναι στατιστικά σημαντική για την ομάδα NIVO+IPI (HR = 0,56 95% CI 0,36–0,89), ειδικά μετά από 12 μήνες παρακολούθησης. Η επιβίωση χωρίς υποτροπή δεν παρουσιάζει στατιστικά σημαντική διαφορά για τις δύο ομάδες, με ελαφρώς καλύτερη PFS για NIVO+IPI μετά από 12 μήνες. Οι ανεπιθύμητες ενέργειες (βαθμού 3–4) για το συνδυασμό NIVO+IPI ήταν στο 54,1% και για το συνδυασμό VEM+COBI στο 59,5% (DAB+TRAM στο 31,6%). Η τοξικότητα με VEM+COBI είναι περίπου ίδια με NIVO+IPI. Η συνολική επιβίωση παρουσιάζει σημαντικό πλεονέκτημα υπέρ NIVO+IPI, η PFS είναι παρόμοια αρχικά, αλλά μακροπρόθεσμα ελαφρώς καλύτερη στο σχήμα NIVO+IPI. Ο συνδυασμός VEM+COBI έχει παρόμοιο προφίλ ασφάλειας με το συνδυασμό NIVO+IPI.

Συμπερασματικά, σε ασθενείς με BRAF V600 μελάνωμα, η πρώτη γραμμή θεραπείας NIVO+IPI πιθανόν να προσφέρει καλύτερη μακροπρόθεσμη επιβίωση, ενώ το VEM+COBI διατηρεί ισοδύναμη τοξικότητα και είναι επιλογή όπου απαιτείται απόκριση.

Η μελέτη των Ascierto, P. A., et al., (2024), *SECOMBIT Phase II* με θέμα “Sequential immunotherapy and targeted therapy for metastatic BRAF V600–mutant melanoma: 4-year survival and biomarker evaluation from the Phase II SECOMBIT trial”, είναι μια τυχαιοποιημένη, ανοιχτής επισήμανσης, πολυκεντρική, κλινική μελέτη φάσης 2 με 3 άξονες μελέτης. Το δείγμα μελέτης περιλαμβάνει 251 ασθενείς με μεταστατικό BRAF V600 μελάνωμα, από 37 κέντρα σε 9 χώρες, που διεξήχθη από τον Νοέμβριο του 2016 μέχρι τον Μάιο του 2019. Η κατανομή των ασθενών έγινε σε 3 ομάδες ως εξής: η ομάδα A με $n \approx 69$ έλαβε το συνδυασμό encorafenib + binimetinib (ENCO+BINI) έως 8 εβδομάδες και μετά ακολούθησε ανοσοθεραπεία με nivolumab+ipilimumab (NIVO+IPI) μέχρι πρόοδο της νόσου, η ομάδα B με $n \approx 71$ έλαβε πρώτα το συνδυασμό NIVO+IPI και ακολούθως το συνδυασμό ENCO+BINI έως πρόοδο της νόσου και η ομάδα C με $n \approx 69$ έλαβε αγωγή ENCO+BINI για 8 εβδομάδες, μετά NIVO+IPI και στο τέλος πάλι ENCO+BINI μέχρι πρόοδο της νόσου. Τα καταληκτικά σημεία της έρευνας ήταν η 4ετής Overall Survival, η PFS και η ασφάλεια. Η 4ετής OS είναι σημαντικά καλύτερη όταν χορηγείται πρώτα ο συνδυασμός NIVO+IPI. Η 4ετής PFS είναι ανώτερη με πρώιμη immunotherapy και η τοξικότητα παρουσιάζει συνολικά καλή διαχείριση, με καλά εκτιμημένες ανεπιθύμητες ενέργειες, χωρίς δραματικές διαφορές. Η SECOMBIT υποστηρίζει ότι η εκκίνηση με NIVO+IPI, ακολουθούμενο από ENCO+BINI, προσφέρει ανώτερη μακροπρόθεσμη επιβίωση και PFS, και διαχειρίσιμη τοξικότητα.

Τόσο στην μελέτη MAIC όσο και στην SECOMBIT, ο συνδυασμός NIVO+IPI υπερέχει στην συνολική επιβίωση (HR=0,6 έναντι ENCO+BINI), με πληθώρα στοιχείων υπέρ της πρώιμης ανοσοθεραπείας. Η επιβίωση χωρίς υποτροπή της νόσου,

παρουσιάζει πλεονέκτημα όταν χρησιμοποιείται ο συνδυασμός NIVO+IPI, ως πρώτη γραμμή θεραπείας. Η τοξικότητα των δύο θεραπειών βαθμού 3-4, είναι παρεμφερής (NIVO+IPI grade 3-4 AEs ~59-66%), με το συνδυασμό ENCO+BINI (59%) ελαφρώς πιο ανεκτή.

Ο συνδυασμός nivolumab+ipilimumab θεωρείται θεραπεία πρώτης εκλογής, ιδιαίτερα για ασθενείς με μακροπρόθεσμη οπτική επιβίωση. Εάν χρειάζεται αμεσότερη απάντηση ή η ανοχή είναι ανησυχητική, χρησιμοποιείται ο συνδυασμός ENCO+BINI, ιδιαίτερα με στρατηγική μετάβασης σε ICI. Η τακτική SECOMBIT υποδεικνύει ότι Immunotherapy-first συνδυαστικά με στοχευμένο σχηματισμό, αποδίδει καλύτερα συνολικά αποτελέσματα.

Η τυχαιοποιημένη, πολυκεντρική, κλινική μελέτη φάσης 3 των Hodi et al., (2018), *CheckMate 067 Trial (Phase III)* αξιολόγησε την αποτελεσματικότητα του συνδυασμού nivolumab-ipilimumab σε σχέση με το ipilimumab ή το nivolumab ως μονοθεραπεία, σε ασθενείς με προχωρημένο μελάνωμα. Από το 2013-2014, τυχαιοποιήθηκαν συνολικά 945 ασθενείς με ανεγχείρητο μελάνωμα στάδιο III/IV, κατάσταση ECOG 0-1, γνωστό BRAF status και χωρίς προηγούμενη θεραπεία. Πιο συγκεκριμένα, 314 ασθενείς έλαβαν το συνδυασμό nivolumab-ipilimumab, 316 την μονοθεραπεία με nivolumab και 315 το ipilimumab μόνο. Τα δοσολογικά σχήματα που δόθηκαν ήταν nivolumab 1 mg/kg και ipilimumab 3 mg/kg για 4 κύκλους θεραπείας, και μετεγχειρητική συντήρηση με nivolumab 3 mg/kg κάθε 2 εβδομάδες μέχρι πρόοδο ή τοξικότητα. Το ipilimumab ως μονοθεραπεία δόθηκε με δόση 3 mg/kg IV κάθε 3 εβδομάδες με σύνολο 4 δόσεις. Το nivolumab μόνο δόθηκε με δόση 3 mg/kg κάθε 2 εβδομάδες. Όσον αφορά την συνολική επιβίωση (OS), η διάμεση συνολική επιβίωση με τον συνδυασμό nivolumab-ipilimumab ήταν 71,9 μήνες, με nivolumab ήταν 36,9 μήνες και με ipilimumab ήταν 19,9 μήνες (95% CI 16,9-24,6) και HR θανάτου (combo vs ipi)= 0,54 (95% CI 0,44-0,67, $p < 0,0001$). Η 5ετής συνολική επιβίωση με το συνδυασμό nivolumab-ipilimumab ήταν 52%, με το nivolumab ήταν 44% και με το ipilimumab ήταν 26%. Η συνολική επιβίωση μετά από 6,5 έτη παρακολούθησης ήταν για το συνδυασμό nivolumab-ipilimumab ήταν 57%, για το nivolumab ήταν 43% και για το ipilimumab ήταν 25%. Η 10ετής συνολική επιβίωση με το συνδυασμό nivolumab-ipilimumab ήταν 52%, με το nivolumab ήταν 44% και με το ipilimumab ήταν 23%. Όσον αφορά την επιβίωση χωρίς υποτροπή (PFS), η διάμεση PFS ήταν για το συνδυασμό nivolumab-ipilimumab 11,5 μήνες (HR= 0,42 vs ipi, $p < 0,0001$), για το nivolumab 6,9 μήνες (HR= 0,53 vs ipi, $p < 0,0001$) και για το ipilimumab 2,9 μήνες. Η 2ετής PFS για το συνδυασμό nivolumab-ipilimumab ήταν 43%, για το nivolumab ήταν 32% και για το ipilimumab ήταν 12%. Η 3ετής PFS για το συνδυασμό nivolumab-ipilimumab ήταν 39%, για το nivolumab ήταν 32% και για το ipilimumab ήταν 10%. Οι ανεπιθύμητες ενέργειες βαθμού 3-4 ήταν για το συνδυασμό nivolumab-ipilimumab σε ποσοστό 59%, για το nivolumab σε ποσοστό 21-24% και για το ipilimumab στο 28%. Πιο συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες ήταν η διάρροια και η κολίτιδα στο συνδυασμό nivolumab-ipilimumab (9%) και στο ipilimumab (7%), ενώ η αυξημένη λιπάση (5% στο συνδυασμό nivolumab-ipilimumab και στο ipilimumab 1%).

Συμπερασματικά, ο συνδυασμός nivolumab-ipilimumab παρέχει δραματικά παρατεταμένο συνολικό χρόνο επιβίωσης έναντι της μονοθεραπείας με ipilimumab, με σχεδόν διπλή διάμεση OS και σχεδόν τριπλάσιο 5ετές OS. Η επιβίωση χωρίς υποτροπή (PFS) επέδειξε καλύτερα αποτελέσματα στο συνδυασμό (11,5 μήνες) έναντι 2,9 μηνών στη θεραπεία με ipilimumab μόνο, με σημαντική διαφορά σε ποσοστά μετά 2-3 έτη.

Οι ανεπιθύμητες ενέργειες βαθμού 3-4 με το συνδυασμό (59%) ήταν πολύ υψηλότερες σε σχέση με το ipilimumab μόνο (28%).

Ο συνδυασμός nivolumab-ipilimumab θεωρείται ως πρωτοποριακή επιλογή πρώτης γραμμής σε κατάλληλους ασθενείς, προσφέροντας ουσιαστική βελτίωση επιβίωσης, αν και απαιτείται αυξημένη εγρήγορση για τη διαχείριση παρενεργειών.

7.3: Συμπεράσματα από την ανάλυση των αποτελεσμάτων των κλινικών μελετών

Ξεκινώντας από την μελέτη φάσης 3 “*CheckMate 238*” των Ascierto et al., (2020) που διερεύνησε την αποτελεσματικότητα μεταξύ του nivolumab και του ipilimumab ως επικουρικές θεραπείες σε αφαιρεθέν μελάνωμα σταδίου IIIB–C και σταδίου IV, προέκυψε ότι το nivolumab υπερτερεί σημαντικά σε 4-ετή RFS και παρουσιάζει αισθητά χαμηλότερη τοξικότητα σε σχέση με ipilimumab 10 mg/kg, θέτοντάς την ως πρώτη επικουρική επιλογή σε ασθενείς με χειρουργημένο μελάνωμα προχωρημένου σταδίου.

Στην συνέχεια ασχοληθήκαμε με την *CheckMate 915* των Weber et al., (2023), όπου η έρευνα αξιολόγησε την αποτελεσματικότητα του συνδυασμού nivolumab με ipilimumab σε σχέση με την μονοθεραπεία με nivolumab, ως επικουρικές θεραπείες σε ασθενείς με χειρουργημένο μελάνωμα σταδίου IIIB–D ή σταδίου IV και κατέληξε στο συμπέρασμα ότι το nivolumab επέδειξε ισοδύναμη αποτελεσματικότητα με το συνδυασμό nivolumab και ipilimumab, επιβεβαιώνοντας το nivolumab και το συνδυασμό nivolumab και ipilimumab ως πρότυπα φροντίδας για την ανοσοενισχυτική θεραπεία μελανώματος. Ο συνδυασμός nivolumab και ipilimumab συνοδεύτηκε από σημαντικά υψηλότερη τοξική επίπτωση σε σύγκριση με το nivolumab μόνο. Η επιλογή μεταξύ των δύο θεραπειών γίνεται εξατομικευμένα για τον κάθε ασθενή, το προφίλ της νόσου και τα συνοδά νοσήματα.

Η τυχαιοποιημένη, ανοιχτή, πολυκεντρική, μελέτη φάσης 3 “*Phase III Study of Adjuvant Ipilimumab (3 or 10 mg/kg) Versus High-Dose Interferon Alfa-2b for Resected High-Risk Melanoma: North American Intergroup E1609*” των Tarhini et al., (2020) εξέτασε την αποτελεσματικότητα του ipilimumab (σε δύο διαφορετικές συγκεντρώσεις 3 και 10 mg/kg), σε σχέση με υψηλή δόση ιντερφερόνης-α2b, ως επικουρικές θεραπείες σε ασθενείς με αφαιρεθέν μελάνωμα υψηλού κινδύνου και κατέληξε στο συμπέρασμα ότι η επικουρική θεραπεία με ipi3 ωφελεί την επιβίωση έναντι του HDI. Η επί του παρόντος εγκεκριμένη επικουρική δόση ipilimumab (ipi10) ήταν πιο τοξική και όχι ανώτερη σε αποτελεσματικότητα από το HDI. Με αυτόν τον τρόπο και όπως θα δούμε και παρακάτω οι θεραπευτικές προσεγγίσεις με ipilimumab και ιντερφερόνη-α2b (HDI) είναι πολύ πιο κάτω στη λίστα με τις προτεινόμενες θεραπευτικές αγωγές.

Η τυχαιοποιημένη μελέτη φάσης 3 των Grossmann, K. F. et al. (2022) αξιολόγησε την αποτελεσματικότητα της θεραπείας με το pembrolizumab σε σύγκριση με την ιντερφερόνη IFNα-2b σε υψηλή δόση (HDI), ή το ipilimumab, ως επικουρικές θεραπείες σε ασθενείς με χειρουργημένο μελάνωμα υψηλού κινδύνου και το συμπέρασμα που προέκυψε ήταν ότι η ανοσοενισχυτική pembrolizumab βελτίωσε σημαντικά την RFS αλλά όχι την συνολική επιβίωση (OS) σε σύγκριση με την ιντερφερόνη IFNα-2b σε υψηλή δόση (HDI), ή το ipilimumab για ασθενείς με μελάνωμα υψηλού κινδύνου που είχε υποστεί χειρουργική επέμβαση. Η επικουρική θεραπεία αποκλεισμού PD-1 μειώνει τα ποσοστά υποτροπής, αλλά όχι την επιβίωση, σε ασθενείς με χειρουργικά εξαιρεσιμό μελάνωμα, υποκαθιστώντας τις προηγούμενες καθιερωμένες ανοσοθεραπείες για αυτόν τον καρκίνο. Οι αναστολείς PD-1 (και

συγκεκριμένα το pembrolizumab) αποτελούν θεραπείες πρώτης γραμμής και με σαφώς καλύτερο προφίλ ασφάλειας, σε ασθενείς με χειρουργημένο μελάνωμα.

Η μελέτη *COLUMBUS* των Dummer, R. et al., (2024) εξέτασε την αποτελεσματικότητα του συνδυασμού encorafenib με binimetinib σε σύγκριση με vemurafenib ή encorafenib σε ασθενείς με μη χειρουργήσιμο μεταστατικό μελάνωμα τύπου BRAF V600E/K. Από την μελέτη προέκυψε το συμπέρασμα ότι τα ενημερωμένα αποτελέσματα δείχνουν παρατεταμένη PFS και OS με encorafenib συν binimetinib και μονοθεραπεία με encorafenib σε σύγκριση με vemurafenib. Τα αποτελέσματα ασφάλειας ήταν σύμφωνα με το γνωστό προφίλ ανεκτικότητας της συνδυαστικής θεραπείας. Τα αποτελέσματα υποστηρίζουν τη μακροπρόθεσμη αποτελεσματικότητα και τη γνωστή ασφάλεια του συνδυαστικού σχήματος σε αυτόν τον πληθυσμό και παρέχουν νέες πληροφορίες σχετικά με τους μακροχρόνια ανταποκρινόμενους.

Ακόμα, μια άλλη μελέτη των Dummer, R. et al., (2023) διερεύνησε την αποτελεσματικότητα του συνδυασμού dabrafenib και trametinib σε σύγκριση με το συνδυασμό nivolumab και ipilimumab σε ασθενείς με προχωρημένο μελάνωμα με μετάλλαξη BRAF και κατέληξε στο ότι η τοξικότητα εμφανίζεται σε υψηλό ποσοστό αμφότερα, και απαιτεί αυστηρή παρακολούθηση και ότι ο συνδυασμός nivolumab/ipilimumab ακολουθούμενος από θεραπεία με αναστολείς BRAF και MEK, εάν είναι απαραίτητο, θα πρέπει να είναι η προτιμώμενη θεραπευτική αγωγή για τη μεγάλη πλειοψηφία των ασθενών.

Η μελέτη των Kowalska, B. et al., (2023) που είναι μια πολυκεντρική ανάλυση πραγματικού κλινικού πληθυσμού, αξιολόγησε την αποτελεσματικότητα του nivolumab σε σύγκριση με το pembrolizumab σε ασθενείς με προχωρημένο μελάνωμα. Τα κύρια καταληκτικά σημεία της έρευνας ήταν ότι υπάρχει δυνητικά τάση υπέρ του nivolumab, καθώς εμφανίζεται παράγοντας μικρού πλεονεκτήματος στο PFS, που όμως δεν είναι στατιστικά σημαντικός. Οι δύο θεραπείες έχουν παρόμοια προφίλ τοξικότητας, με ελαφρώς υψηλότερη συχνότητα irAEs στην ομάδα του nivolumab, ωστόσο όχι σε κρίσιμο επίπεδο. Καμία θεραπευτική επιλογή δεν φάνηκε ανώτερη με στατιστική βεβαιότητα. Επομένως, η επιλογή ανάμεσα τους μπορεί να βασιστεί σε άλλους παράγοντες, όπως το δοσολογικό σχήμα (nivolumab κάθε 2-4 εβδομάδες έναντι pembrolizumab κάθε 3 εβδομάδες), προστιθέμενες ευκολίες χορήγησης, το κόστος και τα καλυπτόμενα έξοδα από ασφαλιστικά προγράμματα, η προτίμηση του ασθενούς και η συνολική κλινική διαχείριση. Η τελική επιλογή μεταξύ των δύο θεραπειών βασίζεται στις ιδιαίτερες ανάγκες της κάθε περίπτωσης και βέβαια στην επιλογή του θεράποντα και την ανταπόκριση του ασθενούς με βάση τα κλινικά χαρακτηριστικά του.

Η μελέτη φάσης 3 των Robert, C., et al., (2023) με τίτλο “Pembrolizumab versus ipilimumab in advanced melanoma: 7-year follow-up of the phase III KEYNOTE-006 study”, οδήγησε στο συμπέρασμα ότι το pembrolizumab (anti-PD-1) υπερτερεί σημαντικά έναντι του ipilimumab (anti-CTLA-4) στο προχωρημένο μελάνωμα, σε επίπεδο OS και PFS, με λιγότερη τοξικότητα. Αυτή η μελέτη ενισχύει τη θέση του pembrolizumab ως προτεινόμενη πρώτη επιλογή σε αυτή τη θεραπευτική κατηγορία.

Μια ακόμα σημαντική μελέτη που αξιολογεί την αποτελεσματικότητα του pembrolizumab σε σχέση με το συνδυασμό nivolumab-ipilimumab των Mehul et al., (2023), έδειξε ότι για ασθενείς με καλά ανοσολογικά χαρακτηριστικά (π.χ. χαμηλό φορτίο νόσου, φυσική κατάσταση), το pembrolizumab μπορεί να είναι αρκετό και με

λιγότερη τοξικότητα. Σε άλλες περιπτώσεις, ο συνδυασμός μπορεί να προσφέρει μεγαλύτερη ελευθερία από θεραπεία, με αυξημένες όμως παρενέργειες.

Η μελέτη των Schadendorf, D. et al., (2021), *MAIC* (Matching-Adjusted Indirect Comparison) με θέμα “A matching-adjusted indirect comparison of combination nivolumab+ipilimumab versus BRAF/MEK inhibitors in BRAF-mutant advanced melanoma” κατέληξε στο συμπέρασμα ότι ο συνδυασμός NIVO+IPI οδηγεί σε σημαντικά καλύτερη συνολική επιβίωση σε σχέση με το συνδυασμό ENCO+BINI, ιδιαίτερα με μακροχρόνια καμπύλη επιβίωσης. Η επιβίωση χωρίς υποτροπή (PFS) είναι παρόμοια, ενώ η τοξικότητα είναι υψηλή για το συνδυασμό NIVO+IPI, αναμενόμενα αυξημένη σε σχέση με στοχευμένες θεραπείες. Επίσης, από την ίδια μελέτη προέκυψε ότι σε ασθενείς με BRAF V600 μελάνωμα, η πρώτη γραμμή θεραπείας NIVO+IPI πιθανόν να προσφέρει καλύτερη μακροπρόθεσμη επιβίωση, ενώ το VEM+COBI διατηρεί ισοδύναμη τοξικότητα και είναι επιλογή όπου απαιτείται απόκριση.

Η μελέτη των Ascierto, P. A., et al., (2024), *SECOMBIT Phase II* με θέμα “Sequential immunotherapy and targeted therapy for metastatic BRAF V600-mutant melanoma: 4-year survival and biomarker evaluation from the Phase II SECOMBIT trial”, κατέληξε ότι Ο συνδυασμός nivolumab+ipilimumab θεωρείται θεραπεία πρώτης εκλογής, ιδιαίτερα για ασθενείς με μακροπρόθεσμη οπτική επιβίωση. Εάν χρειάζεται αμεσότερη απάντηση ή η ανοχή είναι ανησυχητική, χρησιμοποιείται ο συνδυασμός ENCO+BINI, ιδιαίτερα με στρατηγική μετάβασης σε ICI. Η τακτική SECOMBIT υποδεικνύει ότι Immunotherapy-first συνδυαστικά με στοχευμένο σχηματισμό, αποδίδει καλύτερα συνολικά αποτελέσματα. Η αλληλουχία στην θεραπευτική προσέγγιση (πρώτα nivolumab+ipilimumab και μετά αναστολέας BRAF/MEK) σε ασθενείς με BRAF μετάλλαξη είναι μια ενδεδειγμένη θεραπευτική λύση, με αρκετά καλά αποτελέσματα.

Η τυχαιοποιημένη, πολυκεντρική, κλινική μελέτη φάσης 3 των Hodi et al., (2018), *CheckMate 067 Trial (Phase III)* αξιολόγησε την αποτελεσματικότητα του συνδυασμού nivolumab-ipilimumab σε σχέση με το ipilimumab ή το nivolumab ως μονοθεραπεία, σε ασθενείς με προχωρημένο μελάνωμα. Οι ερευνητές καταλήγουν στο ότι ο συνδυασμός nivolumab-ipilimumab θεωρείται ως πρωτοποριακή επιλογή πρώτης γραμμής σε κατάλληλους ασθενείς, προσφέροντας ουσιαστική βελτίωση επιβίωσης, αν και απαιτείται αυξημένη εγρήγορση για τη διαχείριση παρενεργειών. Η τελευταία μελέτη έρχεται να επιβεβαιώσει τα όσα προαναφέρθηκαν και να ενδυναμώσει το ότι ο συνδυασμός nivolumab-ipilimumab έχει ισοδύναμα πλεονεκτήματα (με ελαφρώς βελτιωμένη αποτελεσματικότητα) με την μονοθεραπεία με nivolumab. Ο συνδυασμός όπως είναι αναμενόμενο έχει περισσότερες ανεπιθύμητες ενέργειες σε σχέση με το nivolumab, οπότε η επιλογή μεταξύ των δύο γίνεται εξατομικευμένα για τον κάθε ασθενή.

7.4: Ανάλυση της οικονομικής αποδοτικότητας

Στον πίνακα που ακολουθεί παρουσιάζονται τα αποτελέσματα των μελετών κόστους-αποτελεσματικότητας των διάφορων θεραπευτικών σχημάτων που χρησιμοποιούνται στη θεραπεία του προχωρημένου μελανώματος. Επιπλέον, κάτω από τον πίνακα γίνεται μια ανάλυση των αποτελεσμάτων αυτών των μελετών με σκοπό να ερμηνευτεί και η οικονομική βιωσιμότητα τους.

Πίνακας 7.2: Πίνακας αποτελεσμάτων κλινικών μελετών κόστους-αποτελεσματικότητας

Μελέτη	Τίτλος	Ημερομηνία	Είδος μελέτης	Χαρακτηριστικά δείγματα	Συγκρινόμενες θεραπείες	Κύρια αποτελέσματα
Baker et al., 2022	Cost-Utility of Nivolumab Plus Ipilimumab in First-Line Treatment of Advanced Melanoma in the United States: An Analysis Using Long-Term Overall Survival Data from CheckMate 067	2022	Ανάλυση κόστους-αποτελεσματικότητας	Ασθενείς με προχωρημένο μελάνωμα	Σύγκριση κόστους-αποτελεσματικότητας μεταξύ του συνδυασμού Nivolumab με Ipilimumab σε σχέση με Nivolumab	Ο συνδυασμός Nivolumab και Ipilimumab θεωρείται οικονομικά αποδοτικός με ICER μεταξύ των δύο θεραπειών = \$106.833,08 / QALY
Pei et al., 2021	Nivolumab vs Pembrolizumab for Treatment of US Patients With Platinum-Refractory Recurrent or Metastatic Head and Neck Squamous Cell Carcinoma: A Network Meta-analysis and Cost-effectiveness Analysis	2021	Ανάλυση κόστους-αποτελεσματικότητας	Ασθενείς με προχωρημένο, μεταστατικό μελάνωμα	Σύγκριση κόστους-αποτελεσματικότητας μεταξύ Nivolumab και Pembrolizumab	Το Nivolumab θεωρείται οικονομικά αποδοτικό με ICER μεταξύ των δύο θεραπειών = \$86 983 / QALY
Baker et al., 2022	Cost-Utility of Nivolumab Plus Ipilimumab in First-Line Treatment of Advanced Melanoma in the United States: An Analysis Using Long-Term Overall	2022	Ανάλυση κόστους-αποτελεσματικότητας	Ασθενείς με προχωρημένο μελάνωμα	Σύγκριση κόστους-αποτελεσματικότητας μεταξύ του συνδυασμού Nivolumab με Ipilimumab σε σχέση με Pembrolizumab	Ο συνδυασμός Nivolumab και Ipilimumab θεωρείται οικονομικά αποδοτικός με ICER μεταξύ των δύο θεραπειών = \$32,183 / QALY

	Survival Data from CheckMate 067					
Wang et al., 2017	Cost-Effectiveness of Pembrolizumab Versus Ipilimumab in Ipilimumab-Naïve Patients with Advanced Melanoma in the United States	2017	Ανάλυση κόστους-αποτελεσματικότητας	Ασθενείς με προχωρημένο μελάνωμα	Σύγκριση κόστους-αποτελεσματικότητας μεταξύ του Pembrolizumab και του Ipilimumab	Το Pembrolizumab θεωρείται οικονομικά αποδοτικό με ICER = \$81.091 / QALY
Meng Li et al., 2019	How Does Option Value Affect the Potential Cost-Effectiveness of a Treatment? The Case of Ipilimumab for Metastatic Melanoma	2019	Ανάλυση κόστους-αποτελεσματικότητας	Ασθενείς με προχωρημένο, μεταστατικό μελάνωμα	Σύγκριση κόστους-αποτελεσματικότητας μεταξύ του Ipilimumab και του εικονικού φαρμάκου	Το ipilimumab ως μη cost-effective για το σύστημα υγείας των ΗΠΑ, με \$225.885 / QALY
Lu et al., 2023	Cost-effectiveness of second-line ipilimumab for metastatic melanoma: A real-world population-based cohort study of resource utilization	2023				
Baker et al., 2022	Cost-Utility of Nivolumab Plus Ipilimumab in First-Line Treatment of Advanced Melanoma in the United States: An Analysis Using Long-Term Overall Survival Data from CheckMate 067	2022	Ανάλυση κόστους-αποτελεσματικότητας	Ασθενείς με προχωρημένο μελάνωμα	Σύγκριση κόστους-αποτελεσματικότητας μεταξύ του συνδυασμού Nivolumab με Ipilimumab σε σχέση με το συνδυασμό Encorafenib + Binimetinib	Ο συνδυασμός Nivolumab και Ipilimumab θεωρείται οικονομικά αποδοτικός με ICER = \$2.130 / QALY
Halloush et al., 2023	Economic Evaluation of Three BRAF + MEK Inhibitors for the Treatment of Advanced Unresectable Melanoma with BRAF Mutation	2023	Ανάλυση κόστους-αποτελεσματικότητας	Ασθενείς με προχωρημένο μελάνωμα με μετάλλαξη BRAF	Σύγκριση κόστους-αποτελεσματικότητας μεταξύ του συνδυασμού Encorafenib + Binimetinib σε σχέση με το συνδυασμό	Ο συνδυασμός ENC + BIN δεν είναι cost-effective, σε σχέση με το συνδυασμό VEM + COB, λόγω πολύ υψηλού κόστους.

	from a US Payer Perspective				Vemurafenib + Cobimetinib	
Halloush et al., 2023	Economic Evaluation of Three BRAF + MEK Inhibitors for the Treatment of Advanced Unresectable Melanoma with BRAF Mutation from a US Payer Perspective	2023	Ανάλυση κόστους-αποτελεσματικότητας	Ασθενείς με προχωρημένο μελάνωμα με μετάλλαξη BRAF	Σύγκριση κόστους-αποτελεσματικότητας μεταξύ του συνδυασμού Vemurafenib + Cobimetinib και του συνδυασμού Dabrafenib + Trametinib	Ο συνδυασμός DAB+TRA θεωρείται η αποδοτικότερη επιλογή ανάμεσα στις δύο, με υψηλότερη αποτελεσματικότητα και αποδεκτό κόστος.

Η μελέτη των Baker et al., (2022) με τίτλο “Cost-Utility of Nivolumab Plus Ipilimumab in First-Line Treatment of Advanced Melanoma in the United States: An Analysis Using Long-Term Overall Survival Data from CheckMate 067”, ήταν μια μελέτη κόστους-αποτελεσματικότητας μεταξύ του συνδυασμού nivolumab και ipilimumab σε σύγκριση με άλλες θεραπείες για το προχωρημένο μελάνωμα στις ΗΠΑ. Από αυτήν την μελέτη αντλήθηκαν δεδομένα για 3 συνδυασμούς θεραπειών, οι οποίοι θα συγκριθούν με λεπτομέρεια παρακάτω. Η ανάλυση εκτίμησε τα συνολικά αναμενόμενα έτη ζωής (LYs), τα προσαρμοσμένα στην ποιότητα LYs (*Quality-Adjusted Life Years* - QALYs) και το κόστος για θεραπείες σε προχωρημένο μελάνωμα σε χρονικό ορίζοντα 30 ετών, χρησιμοποιώντας έμμεσες συγκρίσεις θεραπειών με βάση χρονικά μεταβαλλόμενους λόγους κινδύνου (HRs) και ένα μοντέλο επιβίωσης τριών καταστάσεων (πρόοδος/μετά-πρόοδος/θάνατος).

Η πρώτη σύγκριση αφορούσε το συνδυασμό nivolumab και ipilimumab σε σχέση με το nivolumab, ως μονοθεραπεία. Τα αποτελέσματα της μελέτης έδειξαν ότι οι ασθενείς που έλαβαν το συνδυασμό nivolumab και ipilimumab είχαν 5,70 QALYs, με συνολικό κόστος \$469.469 (σε 30 έτη μοντελοποίησης), ενώ οι ενώ οι ασθενείς που έλαβαν nivolumab μόνο παρουσίασαν βελτιωμένα αποτελέσματα με 4,37 QALYs, με συνολικό κόστος \$327.381. Η διαφορά QALYs μεταξύ των δύο θεραπειών ήταν 1,33 QALYs και η διαφορά στο κόστος ήταν \$142.088. Ο λόγος επιπρόσθετου κόστους-αποτελεσματικότητας (*Incremental Cost-Effectiveness Ratio* – ICER) για το συνδυασμό nivolumab και ipilimumab συγκριτικά με το nivolumab ήταν \$106.833,08 (με κατώτατο όριο) / QALY. Το ICER μεταξύ των δύο θεραπειών κυμαίνεται μεταξύ \$106.755–132.960 σε όλες τις αναλύσεις ευαισθησίας, ανάλογα με την κατάσταση των υποδοχέων (PD-L1 status), με τις υποθέσεις κόστους και τα έτη παρακολούθησης. Σε μακροπρόθεσμο μοντέλο (30 έτη, ολοκληρωμένα QALY), ο ICER κυμαίνεται περίπου μεταξύ \$107k–\$133k/QALY, που είναι αποδεκτό στις ΗΠΑ, με δεδομένο ότι το καθορισμένο όριο προθυμίας πληρωμής είναι \$150.000 ανά QALY. Ο συνδυασμός κοστίζει περισσότερο, αλλά παρέχει έως 1,3 QALYs περισσότερα, κάτι που μπορεί να δικαιολογήσει το υψηλότερο κόστος ανάλογα με τα αποδεκτά thresholds. Ο συνδυασμός φαίνεται να είναι οικονομικά αποδοτικός σε σχέση με την μονοθεραπεία

με nivolumab για το σύστημα υγείας στις ΗΠΑ. Αν και ο συνδυασμός nivolumab + ipilimumab αυξάνει την αποτελεσματικότητα (σε LYs & QALYs), το κόστος παραμένει υψηλό. Επειδή η συνδυαστική θεραπεία προσεγγίζει το καθορισμένο όριο προθυμίας πληρωμής στις ΗΠΑ, η τελική επιλογή μεταξύ των δύο εναλλακτικών θεραπειών σε ασθενείς με προχωρημένο μελάνωμα εξαρτάται και από άλλους παράγοντες όπως είναι: η κατάσταση της υγείας του ασθενούς (συνοδά νοσήματα, συνολική υγεία), το πλαίσιο της υγειονομικής περίθαλψης και η ανταπόκριση στην θεραπεία με βάση τα ιδιαίτερα χαρακτηριστικά του ασθενούς.

Η δεύτερη σύγκριση αφορούσε πάλι το συνδυασμό nivolumab και ipilimumab σε σχέση με το pembrolizumab μόνο. Ο συνδυασμός nivolumab και ipilimumab, όπως ήδη ξέρουμε είχε 5,70 QALYs, με συνολικό κόστος \$469.469, ενώ το pembrolizumab είχε 3,99 QALYs, με συνολικό κόστος \$414.397. Η διαφορά QALYs μεταξύ των θεραπειών ήταν 1,71 QALYs και η διαφορά στο κόστος \$55.072. Το ICER που προέκυψε ήταν \$32.183 / QALY. Ο συνδυασμός παρέχει +1.71 QALYs επιπλέον σε σχέση με την pembrolizumab, δηλαδή περίπου 20 μήνες βελτιωμένης ζωής ποιότητας. Η θεραπεία με το συνδυασμό κοστίζει \$469k, ενώ η pembrolizumab \$414k, δηλαδή επιπλέον \$55k ανά ασθενή. Το ICER $\approx$ \$32,183 / QALY ήταν πολύ χαμηλότερο από το αποδεκτό όριο προθυμίας πληρωμής (*Willingness-To-Pay* – WTP), που κυμαίνεται στις \$150k/QALY στις ΗΠΑ, άρα καταλήγουμε στο συμπέρασμα ότι ο συνδυασμός nivolumab και ipilimumab είναι εξαιρετικά cost-effective. Σε όλα τα σενάρια ευαισθησίας (π.χ. παρατεταμένη θεραπεία 5 ετών), το ICER παρέμεινε < \$100k/QALY. Οι κύριες παράμετροι κόστους ήταν η μακροπρόθεσμη OS/PFS benefit, η πολυετής διάρκεια θεραπείας και η μετά-πρόοδος διαχείριση. Ο συνδυασμός nivolumab και ipilimumab παρέχει σημαντικά καλύτερα κλινικά αποτελέσματα (1,7 QALYs περισσότερο) με ένα πολύ χαμηλό ICER (\$32k/QALY) — εντός του WTP ορίου των ΗΠΑ. Η μακροπρόθεσμη αποτελεσματικότητα και οι δομημένες υποθέσεις κόστους είναι οι βασικοί παράγοντες που κάνουν τη θεραπεία οικονομικά βιώσιμη. Το συνδυαστικό σχήμα είναι ισχυρά συνιστώμενο για first-line θεραπεία, δεδομένων των συνδυαστικών ιατρικών και οικονομικών οφελών.

Η τρίτη σύγκριση αφορούσε πάλι το συνδυασμό nivolumab και ipilimumab σε σχέση με το συνδυασμό encorafenib και binimetinib. Όπως αναφέραμε και παραπάνω ο συνδυασμός nivolumab και ipilimumab παρέχει 5,70 QALYs, με συνολικό κόστος \$469.469. Ο συνδυασμός encorafenib και binimetinib έχει 3,71 QALYs, με συνολικό κόστος \$465.220. Η διαφορά στα QALYs μεταξύ των δύο θεραπειών είναι 1,99 QALYs, ενώ η διαφορά στο κόστος \$4.249. Το ICER μεταξύ των δύο θεραπειών είναι \$2.130 / QALY, που είναι εξαιρετικά χαμηλό σε σχέση με το καθορισμένο όριο προθυμίας πληρωμής στις ΗΠΑ που είναι \$150.000 ανά QALY. Ο συνδυασμός nivolumab και ipilimumab προσφέρει σχεδόν 2 QALYs περισσότερα (περίπου 24 μήνες υψηλής ποιότητας ζωής) σε σχέση με τον encorafenib και binimetinib. Η διαφορά στο κόστος είναι πολύ μικρή, μόνο \$4.249 παραπάνω για το συνδυασμό nivolumab και ipilimumab, λόγω υψηλού background κόστους και των δύο σχημάτων. Όταν ένα σχήμα παρέχει σημαντικά περισσότερα QALYs με σχεδόν ίδιο κόστος, το ICER γίνεται εξαιρετικά χαμηλό. Αυτό καθιστά την επένδυση σχεδόν αυτονόητη από

άποψη απόδοσης αξίας. Τα ICERs παραμένουν σταθερά κάτω από \$150.000/QALY ακόμη και σε σενάρια μεταβλητών κόστους ή διάρκειας θεραπείας. Ο συνδυασμός nivolumab και ipilimumab υπερτερεί σημαντικά από άποψη επιβίωσης και ποιότητας ζωής έναντι του συνδυασμού encorafenib και binimetinib (+1.99 QALYs). Το συνολικό κόστος των δύο σχημάτων είναι σχεδόν ισοδύναμο (διαφορά μόλις \$4.2k). Το αποτέλεσμα είναι ένα εξαιρετικά χαμηλό ICER (~\$2.1k/QALY), εντός και πολύ κάτω, των αποδεκτών ορίων (π.χ. \$100–150k/QALY). Συμπερασματικά, ο συνδυασμός nivolumab και ipilimumab θεωρείται εξαιρετικά cost-effective στην αμερικανική αγορά σε σύγκριση με συνδυασμό encorafenib και binimetinib.

Η μελέτη των Pei et al., (2021) είναι μια μελέτη κόστους-αποτελεσματικότητας του nivolumab σε σχέση με το pembrolizumab σε ασθενείς με προχωρημένο, μεταστατικό μελάνωμα. Η μελέτη περιλαμβάνει δεδομένα από δύο τυχαιοποιημένες κλινικές μελέτες φάσης 3, την CheckMate 141 και την KEYNOTE 040. Το δείγμα για την μετά-ανάλυση περιλάμβανε 856 ασθενείς από τις δύο προηγούμενες μελέτες. Πιο συγκεκριμένα, στην CheckMate 141 συμμετείχαν 361 ασθενείς, στους οποίους δόθηκε nivolumab και στην KEYNOTE 040 συμμετείχαν 495 ασθενείς, στους οποίους χορηγήθηκε pembrolizumab. Τα ευρήματα της μελέτης έδειξαν ότι οι ασθενείς που έλαβαν pembrolizumab είχαν 0,75 QALYs, με συνολικό κόστος \$121.257, ενώ αυτοί που έλαβαν nivolumab είχαν 0,89 QALYs, με συνολικό κόστος \$133.073. Η διαφορά στα QALYs μεταξύ των δύο θεραπειών ήταν 0,14, ενώ η διαφορά στο κόστος ήταν \$11.816. Το ICER που προκύπτει μεταξύ των δύο θεραπειών είναι \$86.983 / QALY. Οι αναλύσεις ευαισθησίας έδειξαν ότι το μοντέλο ήταν ιδιαίτερα ευαίσθητο σε αλλαγές στο βάρος σώματος, στο κόστος των δύο θεραπειών και στην αναλογία κινδύνου για την επιβίωση χωρίς πρόοδο (PFS). Για τις περισσότερες υποομάδες που μελετήθηκαν, το nivolumab έδειξε καλύτερα αποτελέσματα επιβίωσης, μειώνοντας τον κίνδυνο του θανάτου καθώς και μεγαλύτερη οικονομική αποδοτικότητα με το ICER να κυμαίνεται από \$84.403/QALY έως \$89.618/QALY. Η παραπάνω διακύμανση του ICER είναι κάτω από το προκαθορισμένο όριο προθυμίας για πληρωμή στις ΗΠΑ, που είναι τα \$150.000. Συμπερασματικά, η θεραπεία με nivolumab είναι cost-effective σε σχέση με το pembrolizumab στις ΗΠΑ.

Η μελέτη των Wang et al., (2017) με τίτλο “Cost-Effectiveness of Pembrolizumab Versus Ipilimumab in Ipilimumab-Naïve Patients with Advanced Melanoma in the United States”, εξέτασε τον αυξητικό λόγο κόστους-αποτελεσματικότητας (ICER), εκφρασμένο ως διαφορά κόστους ανά έτος ζωής προσαρμοσμένο στην ποιότητα (QALY), ενώ πραγματοποιήθηκε και μια σειρά αναλύσεων ευαισθησίας για να ελεγχθεί η αξιοπιστία των αποτελεσμάτων. Η έρευνα που πραγματοποιήθηκε εξέτασε την οικονομική αποδοτικότητα του pembrolizumab σε σχέση με το ipilimumab, σε ασθενείς με προχωρημένο μελάνωμα στις ΗΠΑ. Τα κύρια αποτελέσματα της μελέτης ήταν ότι το pembrolizumab αύξησε το προσδόκιμο ζωής των ασθενών στις ΗΠΑ με προχωρημένο μελάνωμα κατά 1,14 έτη, που αντιστοιχεί σε 0,79 QALY σε σχέση με το

ipilimumab. Επίσης, η θεραπεία με pembrolizumab αύξησε το κόστος κατά \$63.680 σε σχέση με το ipilimumab. Το αντίστοιχο ICER ήταν \$81.091 δολάρια ανά QALY σε χρονικό ορίζοντα 20 ετών. Με όριο τα \$150.000 ανά QALY, αλλά και όταν οι παράμετροι του πειράματος μεταβλήθηκαν σε διάφορες αναλύσεις ευαισθησίας, η χρήση του pembrolizumab ήταν οικονομικά αποδοτική σε σχέση με το ipilimumab στα περισσότερα μοντέλα. Το pembrolizumab, συγκρινόμενο με το ipilimumab αύξησε τα QALY και ήταν οικονομικά αποδοτική θεραπεία για ασθενείς με μη χειρουργήσιμο ή μεταστατικό μελάνωμα από την οπτική γωνία του συστήματος υγείας στις ΗΠΑ.

Στη συνέχεια, το ipilimumab συγκρίθηκε με το εικονικό φάρμακο σε δύο μελέτες κόστους-αποτελεσματικότητας, των οποίων τα αποτελέσματα φαίνονται παρακάτω. Η πρώτη μελέτη ήταν των Meng Li et al., (2019) και η δεύτερη των Lu et al., (2023). Οι μελέτες αφορούσαν ασθενείς με μεταστατικό μελάνωμα. Η θεραπεία με ipilimumab παρουσιάζει Incremental QALYs = 0,59 LYs (μεταφράζεται σε QALYs) και διαφορά κόστους με το placebo \$91.233. Το ICER μεταξύ των δύο θεραπειών είναι \$225.885 / QALY (ακόμα και με μηδενική τιμή φαρμάκου, ICER = \$111.728 / QALY). Το ICER είναι πολύ πιο πάνω σε σχέση με το προκαθορισμένο όριο πληρωμής στις ΗΠΑ, καθιστώντας την θεραπεία με ipilimumab ως μη cost-effective για το σύστημα υγείας των ΗΠΑ.

Η μελέτη των Halloush et al., (2023) με θέμα “Economic Evaluation of Three BRAF + MEK Inhibitors for the Treatment of Advanced Unresectable Melanoma With BRAF Mutation From a US Payer Perspective”, είναι μια μελέτη κόστους-αποτελεσματικότητας μεταξύ των συνδυαστικών θεραπειών για το προχωρημένο μελάνωμα με μετάλλαξη BRAF. Στην μελέτη χρησιμοποιήθηκε μοντέλο Markov, 10ετούς ορίζοντα.

Η πρώτη σύγκριση αφορούσε την αξιολόγηση κόστους-αποτελεσματικότητας του συνδυασμού encorafenib και binimetinib σε σύγκριση με το συνδυασμό cobimetinib και vemurafenib. Ο συνδυασμός encorafenib και binimetinib παρείχε 2,64 LYs, 2,22 QALYs και συνολικό κόστος \$588.988, ενώ ο συνδυασμός cobimetinib και vemurafenib παρείχε 2,34 LYs, 1,96 QALYs και συνολικό κόστος \$353.457. Η διαφορά QALYs μεταξύ των δύο θεραπειών ήταν 0,26 και η διαφορά κόστους \$235.531. Το ICER που προκύπτει είναι \$905.888 / QALY, εξαιρετικά αυξημένο σε σχέση με το προκαθορισμένο όριο προθυμίας για πληρωμή στις ΗΠΑ, που είναι τα \$150.000, καθιστώντας το συνδυασμό encorafenib και binimetinib, μη cost-effective, σε σχέση με το συνδυασμό cobimetinib και vemurafenib, λόγω πολύ υψηλού κόστους.

Στην ίδια μελέτη αξιολογήθηκε το κόστος-αποτελεσματικότητα του συνδυασμού cobimetinib και vemurafenib συγκρινόμενο με το συνδυασμό dabrafenib και trametinib. Ο συνδυασμός cobimetinib και vemurafenib παρείχε 2,34 LYs, 1,96 QALYs και συνολικό κόστος \$353.457 και ο συνδυασμός dabrafenib και trametinib έχει 2,22 QALYs με συνολικό κόστος \$117.927. Ο συνδυασμός dabrafenib και trametinib

υπερτερεί σε QALY και έχει και χαμηλότερο κόστος σε σχέση με το συνδυασμό cobimetinib και vemurafenib. Ο συνδυασμός dabrafenib και trametinib θεωρείται η αποδοτικότερη επιλογή ανάμεσα στις δύο, με υψηλότερη αποτελεσματικότητα και αποδεκτό κόστος. Ο συνδυασμός dabrafenib και trametinib θεωρείται η καλύτερη οικονομικά αποδοτική επιλογή ανάμεσα στους 3 συνδυασμούς, αφού συγκεντρώνει τις καλύτερες προδιαγραφές και σε QALY(ισάζια βέβαια με το συνδυασμό encorafenib και binimetinib) και σε κόστος.

7.5: Συμπεράσματα από την ανάλυση των μελετών κόστους-αποτελεσματικότητας

Η μελέτη των Baker et al., (2022) με τίτλο “Cost-Utility of Nivolumab Plus Ipilimumab in First-Line Treatment of Advanced Melanoma in the United States: An Analysis Using Long-Term Overall Survival Data from CheckMate 067”, ήταν μια μελέτη κόστους-αποτελεσματικότητας μεταξύ του συνδυασμού nivolumab και ipilimumab σε σύγκριση με άλλες θεραπείες για το προχωρημένο μελάνωμα στις ΗΠΑ. Από αυτήν την μελέτη αντλήθηκαν δεδομένα για 3 συνδυασμούς θεραπειών. Ο λόγος επιπρόσθετου κόστους-αποτελεσματικότητας (*Incremental Cost-Effectiveness Ratio* – ICER) για το συνδυασμό nivolumab και ipilimumab συγκριτικά με το nivolumab κυμαίνεται μεταξύ \$106.755–132.960 / QALY σε όλες τις αναλύσεις ευαισθησίας, που είναι αποδεκτό στις ΗΠΑ, με δεδομένο ότι το καθορισμένο όριο προθυμίας πληρωμής είναι \$150.000 ανά QALY. Από την σύγκριση του συνδυασμού nivolumab - ipilimumab και pembrolizumab, προκύπτει ICER $\approx$ \$32.183 / QALY, που είναι πολύ χαμηλότερο από το αποδεκτό όριο προθυμίας πληρωμής (*Willingness-To-Pay* – WTP), που κυμαίνεται στις \$150k/QALY στις ΗΠΑ, άρα καταλήγουμε στο συμπέρασμα ότι ο συνδυασμός nivolumab και ipilimumab είναι εξαιρετικά cost-effective σε σχέση με τη μονοθεραπεία με pembrolizumab. Η μελέτη επίσης, συγκρίνει την οικονομική αποδοτικότητα μεταξύ του συνδυασμού nivolumab – ipilimumab σε σχέση με το συνδυασμό encorafenib -binimetinib, με το ICER μεταξύ των δύο θεραπειών να είναι \$2.130 / QALY, που είναι εξαιρετικά χαμηλό, καθιστώντας το συνδυασμό nivolumab – ipilimumab εξαιρετικά cost-effective σε σχέση με το συνδυασμό encorafenib - binimetinib.

Η μελέτη των Pei et al., (2021) είναι μια μελέτη κόστους-αποτελεσματικότητας του nivolumab σε σχέση με το pembrolizumab σε ασθενείς με προχωρημένο, μεταστατικό μελάνωμα. Για τις περισσότερες υποομάδες που μελετήθηκαν, το nivolumab έδειξε καλύτερα αποτελέσματα επιβίωσης, μειώνοντας τον κίνδυνο του θανάτου καθώς και μεγαλύτερη οικονομική αποδοτικότητα με το ICER να κυμαίνεται από \$84.403/QALY έως \$89.618/QALY. Η παραπάνω διακύμανση του ICER είναι κάτω από το προκαθορισμένο όριο προθυμίας για πληρωμή στις ΗΠΑ, που είναι τα \$150.000. Συμπερασματικά, η θεραπεία με nivolumab είναι cost-effective σε σχέση με το pembrolizumab στις ΗΠΑ.

Η μελέτη των Wang et al., (2017) εξέτασε την οικονομική αποδοτικότητα του pembrolizumab σε σχέση με το ipilimumab, σε ασθενείς με προχωρημένο μελάνωμα

στις ΗΠΑ. Το pembrolizumab, συγκρινόμενο με το ipilimumab αύξησε τα QALY και ήταν οικονομικά αποδοτική θεραπεία (ICER= \$81.091) για ασθενείς με μη χειρουργήσιμο ή μεταστατικό μελάνωμα από την οπτική γωνία του συστήματος υγείας στις ΗΠΑ.

Στη συνέχεια, το ipilimumab συγκρίθηκε με το εικονικό φάρμακο σε δύο μελέτες κόστους-αποτελεσματικότητας, των οποίων τα αποτελέσματα φαίνονται παρακάτω. Η πρώτη μελέτη ήταν των Meng Li et al., (2019) και η δεύτερη των Lu et al., (2023). Το ICER μεταξύ των δύο θεραπειών είναι \$225.885 / QALY. Το ICER είναι πολύ πιο πάνω σε σχέση με το προκαθορισμένο όριο πληρωμής στις ΗΠΑ, καθιστώντας την θεραπεία με ipilimumab ως μη cost-effective για το σύστημα υγείας των ΗΠΑ.

Η μελέτη των Halloush et al., (2023) είναι μια μελέτη κόστους-αποτελεσματικότητας μεταξύ των συνδυαστικών θεραπειών για το προχωρημένο μελάνωμα με μετάλλαξη BRAF. Ο συνδυασμός encorafenib και binimetinib είναι μη cost-effective, σε σχέση με το συνδυασμό cobimetinib και vemurafenib, λόγω πολύ υψηλού κόστους, με το ICER που προκύπτει να είναι \$905.888 / QALY, εξαιρετικά αυξημένο σε σχέση με το προκαθορισμένο όριο προθυμίας για πληρωμή στις ΗΠΑ, που είναι τα \$150.000. Στην ίδια μελέτη αξιολογήθηκε το κόστος-αποτελεσματικότητα του συνδυασμού cobimetinib και vemurafenib συγκρινόμενο με το συνδυασμό dabrafenib και trametinib. Ο συνδυασμός dabrafenib και trametinib υπερτερεί σε QALY και έχει και χαμηλότερο κόστος σε σχέση με το συνδυασμό cobimetinib και vemurafenib. Ο συνδυασμός dabrafenib και trametinib θεωρείται η αποδοτικότερη επιλογή ανάμεσα στις δύο, με υψηλότερη αποτελεσματικότητα και αποδεκτό κόστος. Ο συνδυασμός dabrafenib και trametinib θεωρείται η καλύτερη οικονομικά αποδοτική επιλογή ανάμεσα στους 3 συνδυασμούς, αφού συγκεντρώνει τις καλύτερες προδιαγραφές και σε QALY(ισάξια βέβαια με το συνδυασμό encorafenib και binimetinib) και σε κόστος.

Κεφάλαιο 8^ο: Συμπεράσματα

Η παρούσα συστηματική ανασκόπηση ανέδειξε τις πλέον αποτελεσματικές θεραπευτικές επιλογές για το προχωρημένο μελάνωμα, λαμβάνοντας υπόψη την κλινική αποτελεσματικότητα, την ασφάλεια και την οικονομική αποδοτικότητα των διαθέσιμων θεραπειών.

Ο συνδυασμός nivolumab-ipilimumab εμφανίζει ελαφρώς καλύτερα ποσοστά συνολικής επιβίωσης (OS) και επιβίωσης χωρίς υποτροπή (PFS) σε σχέση με τη μονοθεραπεία με nivolumab, αλλά έχει πολύ περισσότερες ανεπιθύμητες ενέργειες, όπως είναι και το αναμενόμενο. Αυτό επιβεβαιώνεται και από την μελέτη των Hodi et al., (2018), *CheckMate 067 Trial (Phase III)* που καταδεικνύει ότι η 10ετής συνολική επιβίωση με το συνδυασμό nivolumab-ipilimumab ήταν 52%, ενώ με το nivolumab ήταν 44% και η 3ετής PFS για το συνδυασμό nivolumab-ipilimumab ήταν 39% και για το nivolumab ήταν 32%. Οι ανεπιθύμητες ενέργειες βαθμού 3-4 ήταν για το συνδυασμό nivolumab-ipilimumab σε ποσοστό 59% και για το nivolumab σε ποσοστό 21-24%. Αυτό οδηγεί στο συμπέρασμα ότι η τελική επιλογή μεταξύ των δύο εξαρτάται και από άλλους παράγοντες, όπως είναι η εκτίμηση της συνολικής υγείας του ασθενούς και η ανταπόκριση στη θεραπεία. Γι' αυτό η επιλογή πρέπει να γίνεται εξατομικευμένα για τον κάθε ασθενή.

Ο συνδυασμός nivolumab-ipilimumab δεν παρέχει υψηλότερα ποσοστά επιβίωσης (OS, PFS) σε σχέση με την μονοθεραπεία με pembrolizumab, αυτό φαίνεται από την μελέτη των Mehul et al., (2023), στην οποία η 2-ετής συνολική επιβίωση (OS) για το pembrolizumab ήταν 39,7 % και για το συνδυασμό nivolumab-ipilimumab ήταν 39,8 %. Η επιβίωση χωρίς υποτροπή (PFS) δείχνει παρόμοια εικόνα μεταξύ των δύο σχημάτων. Στην συγκεκριμένη μελέτη εξετάστηκε επίσης, η διάρκεια ελευθερίας από θεραπεία (TFS) με το συνδυασμό nivolumab-ipilimumab να είναι στους 12,4 μήνες και για το pembrolizumab στους 8,9 μήνες, σηματοδοτώντας μεγαλύτερη διάρκεια ελευθερίας από την θεραπεία με τον συνδυασμό. Όσον αφορά τις ανεπιθύμητες ενέργειες (AEs), ο συνδυασμός nivolumab-ipilimumab συνοδεύτηκε από υψηλότερα ποσοστά βαθμού 3-4, σε ποσοστό 55 %, ενώ το pembrolizumab εμφάνισε χαμηλότερα ποσοστά σοβαρών συμβάντων (~10-13 %). Συμπερασματικά, για ασθενείς με καλά ανοσολογικά χαρακτηριστικά (π.χ. χαμηλό φορτίο νόσου, φυσική κατάσταση), το pembrolizumab μπορεί να είναι αρκετό και με λιγότερη τοξικότητα. Σε άλλες περιπτώσεις, ο συνδυασμός μπορεί να προσφέρει μεγαλύτερη ελευθερία από θεραπεία, με αυξημένες όμως παρενέργειες.

Το nivolumab παρουσιάζει παρόμοιο προφίλ αποτελεσματικότητας και ασφάλειας με το pembrolizumab, με τα δεδομένα να καταδεικνύουν μια μικρή τάση υπέρ του nivolumab, αλλά όχι στατιστικά σημαντική. Τα αποτελέσματα έδειξαν ότι η ολική επιβίωση (OS) για το pembrolizumab ήταν 17,4 μήνες και το nivolumab 20,0 μήνες. Η επιβίωση χωρίς υποτροπή (PFS), για το pembrolizumab ήταν 5,6 μήνες και για το nivolumab ήταν 7,5 μήνες. Οι ανεπιθύμητες ενέργειες όλων των βαθμών για το pembrolizumab στο 42% και για το nivolumab στο 53%. Η επιλογή μεταξύ των δύο

για το προχωρημένο μελάνωμα βασίζεται και σε άλλους παράγοντες, σύμφωνα με την μελέτη των Kowalska, B. et al., (2023).

Η θεραπεία με ipilimumab δείχνει να είναι πολύ κατώτερη σε αποτελεσματικότητα και σε ασφάλεια σε σχέση με το συνδυασμό nivolumab-ipilimumab, την μονοθεραπεία με nivolumab, την μονοθεραπεία με pembrolizumab για το προχωρημένο μελάνωμα. Αυτό φαίνεται από διάφορες μελέτες συγκρινόμενων θεραπειών, με την μελέτη των Robert, C., et al., (2023) να τονίζει την ανωτερότητα της θεραπείας με pembrolizumab σε σχέση με ipilimumab. Η 7ετής συνολική επιβίωση με pembrolizumab ήταν 37,8% και με ipilimumab ήταν 25,3%. Η 7ετής επιβίωση χωρίς υποτροπή ήταν για το pembrolizumab 23,8% και για το ipilimumab 13,3%. Αναφορικά με βαθμούς 3–4 ανεπιθύμητες ενέργειες στην 5ετή ανάλυση, η ομάδα του pembrolizumab εμφάνισε 17 % σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες AEs και η ομάδα του ipilimumab εμφάνισε ανεπιθύμητες ενέργειες σε ποσοστό 20 %. Μια άλλη μελέτη που ενισχύει την άποψη αυτή είναι η έρευνα των Hodi et al., (2018), όπου η 10ετής συνολική επιβίωση με το συνδυασμό nivolumab-ipilimumab ήταν 52%, με το nivolumab ήταν 44% και με το ipilimumab ήταν 23%. Η 3ετής PFS για το συνδυασμό nivolumab-ipilimumab ήταν 39%, για το nivolumab ήταν 32% και για το ipilimumab ήταν 10%. Οι ανεπιθύμητες ενέργειες βαθμού 3–4 ήταν για το συνδυασμό nivolumab-ipilimumab σε ποσοστό 59%, για το nivolumab σε ποσοστό 21–24% και για το ipilimumab στο 28%.

Όσον αφορά τους ασθενείς με προχωρημένο μελάνωμα με μετάλλαξη BRAF, η πιο ενδεδειγμένη θεραπευτική προσέγγιση είναι αρχικά ο συνδυασμός nivolumab-ipilimumab και στην συνέχεια ο συνδυασμός αναστολέων BRAF/MEK. Οι μελέτες των Dummer, R. et al., (2023) και των Schadendorf, D. et al., (2021) δείχνουν το πλεονέκτημα του συνδυασμού nivolumab-ipilimumab σε σχέση με τους συνδυασμούς αναστολέων BRAF/MEK. Στην έρευνα των Dummer et al., (2023), η 2-ετής Overall Survival (OS) καταδεικνύει ότι ο συνδυασμός nivolumab και ipilimumab υπερέχει κατά ~20% σε απόλυτο ποσοστό (72% vs 52%, $p = 0.010$). Η επιβίωση χωρίς υποτροπή (PFS) δείχνει τάση υπέρ εξ αρχής του συνδυασμού nivolumab και ipilimumab 11,8 μήνες σε σχέση με το συνδυασμό dabrafenib και trametinib που είναι 8,5 μήνες, ($p = 0,054$), με σημαντικά καλύτερα μακροπρόθεσμα ποσοστά PFS (42% έναντι 19%). Όσον αφορά την τοξικότητα, ήταν εξίσου υψηλή και στις δύο ομάδες (~52–60% βαθμού 3), με σπάνιες αλλά σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες. Στην έρευνα των Schadendorf, D. et al., (2021), ο συνδυασμός nivolumab-ipilimumab παρουσιάζει σημαντικό όφελος συνολικής επιβίωσης. Η επιβίωση χωρίς υποτροπή δεν παρουσιάζει στατιστικά σημαντική διαφορά μεταξύ των δύο ομάδων θεραπείας. Οι ανεπιθύμητες ενέργειες βαθμού 3–4, στην ομάδα του συνδυασμού nivolumab-ipilimumab εμφανίζουν ποσοστό 66% και στην ομάδα encorafenib -binimetinib 59%. Επίσης, η ίδια έρευνα καταδεικνύει ότι η συνολική επιβίωση είναι στατιστικά σημαντική για την ομάδα nivolumab-ipilimumab, ειδικά μετά από 12 μήνες παρακολούθησης. Η επιβίωση χωρίς υποτροπή δεν παρουσιάζει στατιστικά σημαντική διαφορά για τις δύο ομάδες, με ελαφρώς καλύτερη PFS για το συνδυασμό nivolumab-ipilimumab μετά από 12 μήνες. Οι ανεπιθύμητες ενέργειες (βαθμού 3–4) για το συνδυασμό nivolumab-ipilimumab ήταν στο 54,1% και για το συνδυασμό cobimetinib και vemurafenib στο 59,5%. Η

μελέτη των Ascierto, P. A., et al., (2024), *SECOMBIT Phase II*, επιβεβαιώνει ότι η συνδυαστική ανοσοθεραπεία με nivolumab-ipilimumab γίνεται πρώτη και στην συνέχεια με στοχευμένο σχηματισμό (BRAF/MEK), αποδίδει καλύτερα συνολικά αποτελέσματα.

Η οικονομική αποδοτικότητα των θεραπειών ανέδειξε το συνδυασμό nivolumab-ipilimumab ως την πρώτη επιλογή για το προχωρημένο μελάνωμα. Η θεραπεία nivolumab-ipilimumab εκτιμάται ότι είναι μια θεραπεία που παρατείνει τη ζωή και είναι οικονομικά αποδοτική σε σύγκριση με όλες τις άλλες θεραπείες στις ΗΠΑ. Η θεραπεία με nivolumab έρχεται δεύτερη σε οικονομική αποδοτικότητα ενώ η θεραπεία με pembrolizumab έρχεται τρίτη σε σειρά. Σε ασθενείς με προχωρημένο μελάνωμα με μετάλλαξη BRAF, συνίστανται ο συνδυασμός nivolumab-ipilimumab και εν συνεχεία ο συνδυασμός dabrafenib και trametinib, με τον τελευταίο να είναι ο πιο οικονομικά αποδοτικός σε σχέση με τους άλλους συνδυασμούς αναστολέων BRAF/MEK.

Ωστόσο, η επιλογή της θεραπείας πρέπει να εξατομικεύεται ανάλογα με τα χαρακτηριστικά του ασθενούς και τους διαθέσιμους οικονομικούς πόρους. Η συνεχιζόμενη έρευνα αναμένεται να διαμορφώσει περαιτέρω το θεραπευτικό τοπίο, οδηγώντας σε βελτιωμένες στρατηγικές αντιμετώπισης του προχωρημένου μελανώματος.

Βιβλιογραφία

Ξενόγλωσση

Akbani, R.; Akdemir, K.C.; Aksoy, B.A.; Albert, M.; Ally, A.; Amin, S.B.; Arachchi, H.; Arora, A.; Auman, J.T.; Ayala, B.; et al. Genomic Classification of Cutaneous Melanoma. *Cell* 2015, 161, 1681–1696. [CrossRef]

Akta H, Ekinçi A, Ebah O. An Acral lentiginous melanoma case with typical dermoscopy findings. An Acral lentiginous melanoma case with typical dermoscopy findings. *Acta Oncol Tur* 2016;49:61-3.

Alexandrescu DT. Melanoma costs: a dynamic model comparing estimated overall costs of various clinical stages. *Dermatol OnlineJ* 2009;15(11):1.

Alexandrov LB, Nik-Zainal S, Wedge DC, et al. Signatures of mutational processes in human cancer. *Nature* 2013; 500: 415–21.

Alos, L.; Fuster, C.; Castillo, P.; Jares, P.; Garcia-Herrera, A.; Marginet, M.; Agreda, F.; Arance, A.; Gonzalvo, E.; Garcia, M.; et al. TP53 mutation and tumoral PD-L1 expression are associated with depth of invasion in desmoplastic melanomas. *Ann. Transl. Med.* 2020, 8, 1218. [CrossRef]

American Cancer Society. Genetic counselling and testing for people at high risk of melanoma. <https://www.cancer.org/cancer/melanoma-skin-cancer/causes-risks-prevention/genetic-counselingand-testing-for-people-at-high-risk-of-melanoma.html> (accessed May 19, 2018).

Andtbacka RH, Kaufman HL, Collichio F, Amatruda T, Senzer N, Chesney J, et al. Talimogene Laherparepvec Improves Durable Response Rate in Patients With Advanced Melanoma. *J Clin Oncol* 2015;33:2780-8.

Anker CJ, Grossmann KF, Atkins MB, et al. Avoiding severe toxicity from combined BRAF inhibitor and radiation treatment: consensus guidelines from the Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG). *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2016; 95: 632–46.

Armstrong BK, Cust AE. Sun exposure and skin cancer, and the puzzle of cutaneous melanoma: a perspective on Fears et al. Mathematical models of age and ultraviolet effects on the incidence of skin cancer among whites in the United States. *American Journal of Epidemiology* 1977; 105: 420–427. *Cancer Epidemiol* 2017; 48: 147–56.

Arnett DK, Blumenthal RS, Albert MA, et al. 2019 ACC/AHA guideline on the primary prevention of cardiovascular disease: executive summary: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol.* 2019;74(10):1376-1414. doi:10.1016/j.jacc.2019.03.009

Ascierto PA, Del Vecchio M, Robert C, et al. Ipilimumab 10 mg/kg versus ipilimumab 3 mg/kg in patients with unresectable or metastatic melanoma: a randomised, double-blind, multicentre, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2017; 18: 611–22.

Ascierto PA, McArthur GA, Dréno B, et al. Cobimetinib combined with vemurafenib in advanced BRAFV600-mutant melanoma (coBRIM): updated efficacy results from a randomised, double-blind, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2016; 17: 1248–60.

Ascierto PA, Schadendorf D, Berking C, et al. MEK162 for patients with advanced melanoma harbouring NRAS or Val600 BRAF mutations: a non-randomised, open-label phase 2 study. *Lancet Oncol* 2013; 14: 249–56.

Badenas C, Aguilera P, Puig-Butille KA, Carrera C, Malvehy J, Puig S. Genetic counselling in melanoma. *Dermatol Ther* 2012; 25: 397–402.

Baksh K, Weber J. Immune checkpoint protein inhibition for cancer: preclinical justification for CTLA-4 and PD-1 blockade and new combinations. *Semin Oncol* 2015;42:363-77.

Balch CM, Gershenwald JE, Soong SJ, et al. Final version of 2009 AJCC melanoma staging and classification. *J Clin Oncol* 2009; 27: 6199–206.

Balch CM, Soong SJ, Bartolucci AA, et al. Efficacy of an elective regional lymph node dissection of 1 to 4 mm thick melanomas for patients 60 years of age and younger. *Ann Surg* 1996; 224: 255–63.

Baldwin, A.S. Control of oncogenesis and cancer therapy resistance by the transcription factor NF- κ B. *J. Clin. Invest.* 2001, 107, 241–246. [CrossRef]

Barzey V, Atkins MB, Garrison LP, et al. Ipilimumab in second line treatment of patients with advanced melanoma: a cost-effectiveness analysis. *J Med Econ.* 2013;16(2):202–212.

Bastian BC. The molecular pathology of melanoma: an integrated taxonomy of melanocytic neoplasia. *Annu Rev Pathol* 2014; 9: 239–71.

Baykal C, Polat Ekinçi A. Malign melanoma: Risk factors and major clinical findings. *Turk J Dermatol* 2015;1:1-7.

Bendix J. Health care spending reached new high in 2021, but growth rate slowed. 2022. Accessed January 17, 2023. <https://www.medicaleconomics.com/view/health-care-spending-reached-new-high-in-2021-but-growthrate-slowed>

Ben-Neriah, Y.; Karin, M. Inflammation meets cancer, with NF- κ B as the matchmaker. *Nature Immunol.* 2011, 12, 715–723. [CrossRef] [PubMed]

Berger AC, Davidson RS, Poitras JK, et al. Clinical impact of a 31-gene expression profile test for cutaneous melanoma in 156 prospectively and consecutively tested patients. *Curr Med Res Opin* 2016; 32: 1599–604.

Berger MF, Hodis E, Heffernan TP, et al. Melanoma genome sequencing reveals frequent PREX2 mutations. *Nature* 2012; 485: 502–06.

Berwick M, Erdei E, Hay J. Melanoma epidemiology and public health. *Dermatol Clin* 2009; 27: 205–14.

Blank C, van Akkooi A, Rozeman EA, et al. (Neo-)adjuvant ipilimumab + nivolumab (IPI + NIVO) in palpable stage 3 melanoma—initial data from the OpACIN trial. *Ann Oncol* 2016; 27 (suppl): LBA39.

Boniol M, Autier P, Boyle P, Gandini S. Cutaneous melanoma attributable to sunbed use: systematic review and meta-analysis. *BMJ* 2012; 345: e4757.

Bono A, Bartoli C, Clemente C, et al. Ambulatory narrow excision for thin melanoma (< or = 2 mm): results of a prospective study. *Eur J Cancer* 1997; 33: 1330–32.

Breslow A. Thickness, cross-sectional areas and depth of invasion in the prognosis of cutaneous melanoma. *Ann Surg* 1970; 172: 902–08.

Brown, V.L.; Harwood, C.A.; Crook, T.; Cronin, J.G.; Kelsell, D.P.; Proby, C.M. p16INK4a and p14ARF tumor suppressor genes are commonly inactivated in cutaneous squamous cell carcinoma. *J. Invest. Dermatol* 2004, 122, 1284–1292. [CrossRef] [PubMed]

Brunner G, Reitz M, Heinecke A, et al. A nine-gene signature predicting clinical outcome in cutaneous melanoma. *J Cancer Res Clin Oncol* 2013; 139: 249–58.

Buchbinder EI, Sosman JA, Lawrence DP, et al. Phase 2 study of sunitinib in patients with metastatic mucosal or acral melanoma. *Cancer* 2015; 121: 4007–15.

Buja A, Sartor G, Scioni M et al. Estimation of direct melanoma- related costs by disease stage and by phase of diagnosis and treatment according to clinical guidelines. *Acta Derm Venereol* 2018;98(2):218–24. <https://doi.org/10.2340/00015555-2830>.

Burmeister BH, Henderson MA, Ainslie J, Fisher R, Di Iulio J, Smithers BM, et al. Adjuvant radiotherapy versus observation alone for patients at risk of lymphnode field relapse after therapeutic lymphadenectomy for melanoma: a randomised trial. *Lancet Oncol* 2012;13:589-97.

Byrne EH, Fisher DE. Immune and molecular correlates in melanoma treated with immune checkpoint blockade. *Cancer* 2017; 123 (suppl 11): 2143–53.

Cancer Genome Atlas Network. Genomic classification of cutaneous melanoma. *Cell* 2015; 161: 1681–96.

Carreira, S.; Goodall, J.; Aksan, I.; La Rocca, S.A.; Galibert, M.D.; Denat, L.; Larue, L.; Goding, C.R. Mitf cooperates with Rb1 and activates p21Cip1 expression to regulate cell cycle progression. *Nature* 2005, 433, 764–769. [CrossRef] [PubMed]

Carroll AE. The high costs of unnecessary care. *JAMA*. 2017;318(18):1748-1749. doi:10.1001/jama.2017.16193

Cascinelli N, Morabito A, Santinami M, et al. Immediate or delayed dissection of regional nodes in patients with melanoma of the trunk: a randomized trial. WHO Melanoma Programme. *Lancet* 1998; 351: 793–96.

Cassini A, Colzani E, Pini A, et al. Impact of infectious diseases on population health using incidence-based disability-adjusted life years (DALYs): results from the burden of communicable diseases in Europe study, European Union and European economic area countries, 2009 to 2013. *Euro Surveill* 2018

Chapman PB. Mechanisms of resistance to RAF inhibition in melanomas harboring a BRAF mutation. *Am Soc Clin Oncol Educ Book* 2013.

Chaput N, Lepage P, Coutzac C, et al. Baseline gut microbiota predicts clinical response and colitis in metastatic melanoma patients treated with ipilimumab. *Ann Oncol* 2017; 28: 1368–79.

Chernew M, Mintz H. Administrative expenses in the US health care system: why so high? *JAMA*. 2021;326(17): 1679-1680. doi:10.1001/jama.2021.17318

Cohn-Cedermark G, Rutqvist LE, Andersson R, et al. Long term results of a prospective randomized study by the Swedish Melanoma Study Group on 2-cm versus 5-cm

resection margins for patients with cutaneous melanoma with a tumor thickness of 0.8–2.0 mm. *Cancer* 2000; 89: 1495–501.

Coit D. The enigma of regional lymph nodes in melanoma. *N Engl J Med* 2017; 376: 2280–81.

Cosgarea I, Ugurel S, Sucker A, et al. Targeted next generation sequencing of mucosal melanomas identifies frequent NF1 and RAS mutations. *Oncotarget* 2017; 8: 40683–92.

Coyte PC, Asche CV, Croxford R, Chan B. The economic cost of musculoskeletal disorders in Canada. *Arthritis Care Res* 1998;11:315-25.

Crocetti E, Mallone S, Robsahm TE, et al. Survival of patients with skin melanoma in Europe increases further: results of the EUROCaRE-5 study. *Eur J Cancer* 2015; 51: 2179–90.

Curl P, Vujic I, Van 't Veer LJ, Ortiz-Urda S, Kahn JG. Cost-effectiveness of treatment strategies for BRAF-mutated metastatic melanoma. *PLoS One*. 2014;9(9):1–9.

Curtin JA, Fridlyand J, Kageshita T, et al. Distinct sets of genetic alterations in melanoma. *N Engl J Med* 2005; 353: 2135–47.

Curtin, J.A.; Fridlyand, J.; Kageshita, T.; Patel, H.N.; Busam, K.J.; Kutzner, H.; Cho, K.-H.; Aiba, S.; Bröcker, E.-B.; LeBoit, P.E.; et al. Distinct Sets of Genetic Alterations in Melanoma. *N. Engl. J. Med.* 2005, 353, 2135–2147. [CrossRef] [PubMed]

D'Angelo SP, Larkin J, Sosman JA, et al. Efficacy and safety of nivolumab alone or in combination with ipilimumab in patients with mucosal melanoma: a pooled analysis. *J Clin Oncol* 2017; 35: 226–35.

da Veiga CRP, daVeiga CP, Souza A et al. Cutaneous melanoma: cost of illness under Brazilian health system perspectives. *BMC Health Serv Res* 2021;21(1):284. <https://doi.org/10.1186/s12913-021-06246-1>.

Daniels AB, Lee JE, MacConaill LE, et al. High throughput mass spectrometry-based mutation profiling of melanoma. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2012; 53: 6991–96.

Davies MA, Saiag P, Robert C, et al. Dabrafenib plus trametinib in patients with BRAFV600-mutant melanoma brain metastases (COMBI-MB): a multicentre, multicohort, open-label, phase 2 trial. *Lancet Oncol* 2017; 18: 863–73.

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

De Francesco M, Lamotte M, Ascierto P, Di Rienzo P, Asukai Y. Economic evaluation of ipilimumab in first line treatment of advanced melanoma in Italy. *Glob Reg Heal Technol Assess*. 2016;3(2):67–79.

de Vries E BF, Coebergh JW, Cerroni L, et al. Malignant melanoma: introduction. Lyon: IARC Press, 2006.

Delea TE, Amdahl J, Wang A, Amonkar MM, Thabane M. Cost-effectiveness of dabrafenib as a first-line treatment in patients with BRAF V600 mutationpositive unresectable or metastatic melanoma in Canada. *Pharmacoeconomics*. 2015;33(4):367–380.

Department of Health, Ireland. Skin Cancer Prevention Plan, 2019-2022 <https://assets.gov.ie/10881/3ab68311928e4afd9c2e3602dd4f00fc.pdf> (14 December 2022, date last accessed).

Devleesschauwer B, Havelaar AH, Maertens de Noordhout C, et al. Calculating disability-adjusted life years to quantify burden of disease. *Int J Public Health* 2014; 59:565–9.

Dhawan, P.; Richmond, A. A novel NF-kappa B-inducing kinase-MAPK signaling pathway up-regulates NF-kappa B activity in melanoma cells. *J. Biol. Chem.* 2002, 277, 7920–7928. [CrossRef]

Dodhia H, Phillips K. Measuring burden of disease in two inner London boroughs using Disability Adjusted Life Years. *J Public Health (Oxf)* 2008;30:313-21.

Duman N. Kutanöz malign melanom. *Acta Oncologica Turcica* 2014;47:52-9.

Dummer R, Ascierto PA, Gogas HJ, et al. Encorafenib plus binimetinib versus vemurafenib or encorafenib in patients with BRAF-mutant melanoma (COLUMBUS): a multicentre, open-label, randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2018; 19: 603–15.

Dummer R, Ascierto PA, Gogas HJ, et al. Results of COLUMBUS part 2: a phase 3 trial of encorafenib plus binimetinib versus encorafenib in BRAF-mutant melanoma. *ESMO 2017 Congress; Madrid, Spain; Sept 8–12, 2017.* 12150.

Dummer R, Schadendorf D, Ascierto PA, et al. Binimetinib versus dacarbazine in patients with advanced NRAS-mutant melanoma (NEMO): a multicentre, open-label, randomised, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2017; 18: 435–45.

Eggermont AM, Chiarion-Sileni V, Grob J-J, et al. Adjuvant ipilimumab versus placebo after complete resection of high-risk stage III melanoma (EORTC 18071): a randomised, double-blind, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2015; 16: 522–30.

Eggermont AMM, Blank CU, Mandala M, et al. Adjuvant pembrolizumab versus placebo in resected stage III melanoma. *N Engl J Med* 2018; 378: 1789–801.

Eggermont AMM, Chiarion-Sileni V, Grob J-J, et al. Prolonged survival in stage III melanoma with ipilimumab adjuvant therapy. *N Engl J Med* 2016; 375: 1845–55.

Eigentler TK, Hassel JC, Berking C, et al. Diagnosis, monitoring and management of immune-related adverse drug reactions of anti-PD-1 antibody therapy. *Cancer Treat Rev* 2016; 45: 7–18.

Eliceiri, B.P.; Klemke, R.; Strömblad, S.; Cheresch, D.A. Integrin alphavbeta3 requirement for sustained mitogen-activated protein kinase activity during angiogenesis. *J. Cell Biol.* 1998, 140, 1255–1263. [CrossRef] [PubMed]

Epstein DS, Lange JR, Gruber SB, Mofid M, Koch SE. Is physician detection associated with thinner melanomas? JAMA 1999; 281: 640–43.

Fargnoli, M.C.; Gandini, S.; Peris, K.; Maisonneuve, P.; Raimondi, S. MC1R variants increase melanoma risk in families with CDKN2A mutations: A meta-analysis. Eur. J. Cancer 2010, 46, 1413–1420. [CrossRef]

Faries M, Thompson JF, Cochran AJ, et al. Completion dissection or observation for sentinel-node metastasis in melanoma. N Engl J Med 2017; 376: 2211–22.

Ferrara, G.; Argenziano, G. The WHO 2018 Classification of Cutaneous Melanocytic Neoplasms: Suggestions From Routine Practice. Front. Oncol 2021, 11, 675296. [CrossRef]

Flaherty KT, Robert C, Hersey P, Nathan P, Garbe C, Milhem M, et al. Improved survival with MEK inhibition in BRAF-mutated melanoma. N Engl J Med 2012;367:107-14.

Foreman KJ, Lozano R, Lopez AD, Murray CJ. Modeling causes of death: an integrated approach using CODEm. Popul Health Metr 2012;10:1.

Friedman C, McKenna MT, Ahmed F, et al. Assessing the burden of disease among an employed population: implications for employer-sponsored prevention programs. J Occup Environ Med 2004;46: 3-9.

Gajos-Michniewicz, A.; Czyz, M. WNT Signaling in Melanoma. Int. J. Mol. Sci. 2020, 21, 4852. [CrossRef]

Gakidou E, Cowling K, Lozano R, Murray CJL. Increased educational attainment and its effect on child mortality in 175 countries between 1970 and 2009: a systematic analysis. Lancet 2010;376:959- 74.

Gandini S, Autier P, Boniol M. Reviews on sun exposure and artificial light and melanoma. Prog Biophys Mol Biol 2011; 107: 362–66.

Garcia-Diaz A, Shin DS, Moreno BH, et al. Interferon receptor signaling pathways regulating PD-L1 and PD-L2 expression. *Cell Rep* 2017; 19: 1189–201.

Garraway, L.A.; Widlund, H.R.; Rubin, M.A.; Getz, G.; Berger, A.J.; Ramaswamy, S.; Beroukhi, R.; Milner, D.A.; Granter, S.R.; Du, J.; et al. Integrative genomic analyses identify MITF as a lineage survival oncogene amplified in malignant melanoma. *Nature* 2005, 436, 117–122. [CrossRef] [PubMed]

George, J.; Lim, J.S.; Jang, S.J.; Cun, Y.; Ozretić, L.; Kong, G.; Leenders, F.; Lu, X.; Fernández-Cuesta, L.; Bosco, G.; et al. Comprehensive genomic profiles of small cell lung cancer. *Nature* 2015, 524, 47–53. [CrossRef]

Gershenwald JE, Scolyer RA, Hess KR, et al. Melanoma staging: evidence-based changes in the American Joint Committee on Cancer eighth edition cancer staging manual. *CA Cancer J Clin* 2017; 67: 472–93.

Global report: UNAIDS report on the global aids epidemic. Joint United Nations Programme on HIV/AIDS (UNAIDS), 2010 (http://www.unaids.org/globalreport/documents/20101123_GlobalReport_full_en.pdf) .

Goel, V.K.; Lazar, A.J.F.; Warneke, C.L.; Redston, M.S.; Haluska, F.G. Examination of Mutations in BRAF, NRAS, and PTEN in Primary Cutaneous Melanoma. *J. Invest. Dermatol.* 2006, 126, 154–160. [CrossRef]

Gomes F, Serra-Bellver P, Lorigan P. The role of nivolumab in melanoma. *Future Oncol* 2018;14:1241- 52.

Gordon LG, Rowell D. Health system costs of skin cancer and cost-effectiveness of skin cancer prevention and screening: a systematic review. *Eur J Cancer Prev* 2015; 24(2): 141–9.

Griewank K, Westekemper H, Murali R, et al. Conjunctival melanomas harbor BRAF and NRAS mutations and copy number changes similar to cutaneous and mucosal melanomas. *Clin Can Res* 2013; 19: 3143–52.

Griewank KG, Murali R, Puig-Butille JA, et al. TERT promoter mutation status as an independent prognostic factor in cutaneous melanoma. *J Nat Can Inst* 2014; 106 pii:dju246.

Grob JJ, Schadendorf D, Lorigan P, et al. Eighth American Joint Committee on Cancer (AJCC) melanoma classification: let us reconsider stage III. *Eur J Cancer* 2018; 91: 168–70.

Guitera P, Pellacani G, Longo C, et al. In vivo reflectance confocal microscopy enhances secondary evaluation of melanocytic lesions. *J Invest Dermatol* 2009; 129: 131–38.

Güngör HK, Akay BN. İlerlemi melanomada kullanılan güncel tedavi yöntemleri. *Turk J Dermatol* 2016;10:137-44.

Guo J, Carvajal RD, Dummer R, et al. Efficacy and safety of nilotinib in patients with KIT-mutated metastatic or inoperable melanoma: final results from the global, single-arm, phase II TEAM trial. *Ann Oncol* 2017; 28: 1380–87.

Guo J, Si L, Kong Y, Flaherty KT. Phase II, open-label, single-arm trial of imatinib mesylate in patients with metastatic melanoma harboring c-Kit mutation or amplification. *J Clin Oncol* 2011; 29: 2904–09.

Guy GP Jr, Ekwueme DU, Tangka FK, Richardson LC. Melanoma treatment costs: a systematic review of the literature, 1990-2011. *Am J Prev Med* 2012; 43(5): 537–45. <https://doi.org/10.1016/j.amepre.2012.07.031>.

Haanen J, Carbonnel F, Robert C, et al. Management of toxicities from immunotherapy: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2017; 28 (suppl 4): iv119–42.

Haenssle HA, Krueger U, Vente C, et al. Results from an observational trial: digital epiluminescence microscopy follow-up of atypical nevi increases the sensitivity and

the chance of success of conventional dermoscopy in detecting melanoma. *J Invest Dermatol* 2006; 126: 980–85.

Hamid O, Puzanov I, Dummer R, et al. Final analysis of a randomised trial comparing pembrolizumab versus investigator-choice chemotherapy for ipilimumab-refractory advanced melanoma. *Eur J Cancer* 2017; 86: 37–45.

Hanahan, D.; Weinberg, R.A. Hallmarks of Cancer: The Next Generation. *Cell* 2011, 144, 646–674. [CrossRef]

Hassel JC, Heinzerling L, Aberle J, et al. Combined immune checkpoint blockade (anti-/anti-CTLA-4): evaluation and management of adverse drug reactions. *Cancer Treat Rev* 2017; 57: 36–49.

Hayes AJ, Maynard L, Coombes G, et al. Wide versus narrow excision margins for high-risk, primary cutaneous melanomas: long-term follow-up of survival in a randomised trial. *Lancet Oncol* 2016; 17: 184–92.

Hayward NK, Wilmott JS, Waddell N, et al. Whole-genome landscapes of major melanoma subtypes. *Nature* 2017; 545: 175–80.

Hayward, N.K.; Wilmott, J.S.; Waddell, N.; Johansson, P.A.; Field, M.A.; Nones, K.; Patch, A.M.; Kakavand, H.; Alexandrov, L.B.; Burke, H.; et al. Whole-genome landscapes of major melanoma subtypes. *Nature* 2017, 545, 175–180. [CrossRef]

Health Information and Quality Authority (2020): Guidelines for the Economic Evaluation of Health Technologies in Ireland. <https://www.hiqa.ie/reports-and-publications/health-technology-assessment/guide-health-technology-assessment-hiqa>. (14 December 2022, date last accessed)

Henderson MA, Burmeister BH, Ainslie J, Fisher R, Di Iulio J, Smithers BM, et al. Adjuvant lymphnode field radiotherapy versus observation only in patients with melanoma at high risk of further lymph-node field relapse after lymphadenectomy

(ANZMTG 01.02/TROG 02.01): 6-year follow-up of a phase 3, randomised controlled trial. *Lancet Oncol* 2015;16:1049-60.

Hillner BE, Agarwala S, Middleton MR. Post hoc economic analysis of temozolomide versus dacarbazine in the treatment of advanced metastatic melanoma. *J Clin Oncol*. 2000;18:1474–1480.

Hodi FS, Chesney J, Pavlick AC, et al. Combined nivolumab and ipilimumab versus ipilimumab alone in patients with advanced melanoma: 2-year overall survival outcomes in a multicentre, randomised, controlled, phase 2 trial. *Lancet Oncol* 2016; 17: 1558–68.

Hodi FS, O'Day SJ, McDermott DF, et al. Improved survival with ipilimumab in patients with metastatic melanoma. *N Engl J Med* 2010; 363: 711–23.

Hodis E, Watson IR, Kryukov GV, et al. A landscape of driver mutations in melanoma. *Cell* 2012; 150: 251–63.

Horn S, Figl A, Rachakonda PS, et al. TERT promoter mutations in familial and sporadic melanoma. *Science* 2013; 339: 959–61.

Hsairi M, Fekih H, Fakhfakh R, Kassis M, Achour N, Dammak J. Années de vie perdues et transition épidémiologique dans le gouvernorat de Sfax (Tunisie). *Sante Publique* 2003;15:25-37.

Huang FW, Hodis E, Xu MJ, et al. Highly recurrent TERT promoter mutations in human melanoma. *Science* 2013; 339: 957–59.

Idem. Alternative projections of mortality and disability by cause 1990–2020: Global Burden of Disease Study. *Lancet* 1997;349:1498-504.

Idem. Global mortality, disability, and the contribution of risk factors: Global Burden of Disease Study. *Lancet* 1997;349: 1436-42.

Idem. Regional patterns of disability-free life expectancy and disability-adjusted life expectancy: Global Burden of Disease Study. *Lancet* 1997;349:1347-52.

International Agency for Research on Cancer, WHO. CI5: cancer incidence in five continents. 2014. <http://ci5.iarc.fr> (accessed Nov 29, 2017).

International Agency for Research on Cancer, WHO. GLOBOCAN 2012: estimated cancer incidence, mortality, and prevalence worldwide in 2012. 2013. <http://globocan.iarc.fr> (accessed Nov 29, 2017).

Ives NJ, Suci S, Eggermont AMM, et al. International Melanoma Meta-Analysis Collaborative Group (IMMCG). Adjuvant interferon- α for the treatment of high-risk melanoma: an individual patient data meta-analysis. *Eur J Cancer* 2017; 82: 171–83.

Jakob JA, Bassett RL Jr, Ng CS, et al. NRAS mutation status is an independent prognostic factor in metastatic melanoma. *Cancer* 2012; 118: 4014–23.

Jensen IS, Zacherle E, Blanchette CM, Zhang J, Yin W. Evaluating cost benefits of combination therapies for advanced melanoma. *Drugs Context*. 2016;5:1–14.

Jiang AJ, Rambhatla PV, Eide MJ. Socioeconomic and lifestyle factors and melanoma: a systematic review. *Br J Dermatol* 2015; 172: 885–915.

Jimbow K, Roth SI, Fitzpatrick TB, Szabo G. Mitotic activity in non-neoplastic melanocytes in vivo as determined by histochemical, autoradiographic, and electron microscope studies. *J Cell Biol* 1975; 66: 663–70.

Johnston K, Levy AR, Lorigan P et al. Economic impact of health care resource utilisation patterns among patients diagnosed with advanced melanoma in the United Kingdom, Italy, and France: results from a retrospective, longitudinal survey (MELODY study). *Eur J Cancer* 2012; 48(14):2175–82 <https://doi.org/10.1016/j.ejca.2012.03.003>.

Kalinsky K, Lee S, Rubin KM, et al. A phase 2 trial of dasatinib in patients with locally advanced or stage IV mucosal, acral, or vulvovaginal melanoma: a trial of the ECOG-ACRIN Cancer Research Group (E2607). *Cancer* 2017; 123: 2688–97.

Kandolf Sekulovic L, Guo J, Agarwala S, et al. Access to innovative medicines for metastatic melanoma worldwide: Melanoma World Society and European Association of Dermato-oncology survey in 34 countries. *Eur J Cancer*. 2018;104:201–209.

Kandolf Sekulovic L, Peris K, Hauschild A, et al. More than 5000 patients with metastatic melanoma in Europe per year do not have access to recommended first-line innovative treatments. *Eur J Cancer* 2017; 75: 313–22.

Katalinic A, Waldmann A, Weinstock MA, et al. Does skin cancer screening save lives? an observational study comparing trends in melanoma mortality in regions with and without screening. *Cancer* 2012; 118: 5395–402.

Kato J, Hida T, Someya M, Sato S, Sawada M, Horimoto K, et al. Efficacy of combined radiotherapy and anti-programmed death 1 therapy in acral and mucosal melanoma. *J Dermatol* 2019;46:328-33.

Khair DO, Bax HJ, Mele S, Crescioli S, Pellizzari G, Khiabany A, et al. Combining Immune Checkpoint Inhibitors: Established and Emerging Targets and Strategies to Improve Outcomes in Melanoma. *Front Immunol* 2019;10:453.

Kohn CG, Zeichner SB, Chen Q, et al. Cost-effectiveness of immune checkpoint inhibition in BRAF wild-type advanced melanoma. *J Clin Oncol*. 2017;35(11):1194–1202.

Kominski GF, Simon PA, Ho A, Luck J, Lim Y-W, Fielding JE. Assessing the burden of disease and injury in Los Angeles County using disability-adjusted life years. *Public Health Rep* 2002;117:185-91.

Kong, Y.; Si, L.; Li, Y.; Wu, X.; Xu, X.; Dai, J.; Tang, H.; Ma, M.; Chi, Z.; Sheng, X.; et al. Analysis of mTOR Gene Aberrations in Melanoma Patients and Evaluation of

Their Sensitivity to PI3K-AKT-mTOR Pathway Inhibitors. Clin. Cancer Res. 2016, 22, 1018–1027. [CrossRef] [PubMed]

Koopmans AE, Vaarwater J, Paridaens D, et al. Patient survival in uveal melanoma is not affected by oncogenic mutations in GNAQ and GNA11. Brit J Can 2013; 109: 493–96.

Koppolu V, Rekha Vasigala VK. Checkpoint immunotherapy by nivolumab for treatment of metastatic melanoma. J Cancer Res Ther 2018;14:1167-75.

Krauthammer M, Kong Y, Bacchiocchi A, et al. Exome sequencing identifies recurrent somatic RAC1 mutations in melanoma. Nat Genet 2012; 44: 1006–14.

Krauthammer M, Kong Y, Bacchiocchi A, et al. Exome sequencing identifies recurrent mutations in NF1 and RASopathy genes in sun-exposed melanomas. Nat Genet 2015; 47: 996–1002.

Krensel M, Schäfer I, Augustin M. Modelling first-year cost-of-illness of melanoma attributable to sunbed use in Europe. J Eur Acad Dermatol Venereol 2019; 33(Suppl2): 46–56. <https://doi.org/10.1111/jdv.15313>.

Kulkarni SC, Levin-Rector A, Ezzati M, Murray CJL. Falling behind: life expectancy in US counties from 2000 to 2007 in an international context. Popul Health Metr 2011;9:16.

Larkin J, Ascierto PA, Dreno B, et al. Combined vemurafenib and cobimetinib in braf-mutated melanoma. N Engl J Med 2014; 371: 1867–76.

Larkin J, Chiarion-Sileni V, Gonzalez R, et al. Combined nivolumab and ipilimumab or monotherapy in untreated melanoma. N Engl J Med 2015; 373: 23–34.

Larkin J, Chiarion-Sileni V, Gonzalez R, et al. Combined nivolumab and ipilimumab or monotherapy in untreated melanoma. N Engl J Med. 2015;373(1):23–34.

Larkin J, Minor D, D'Angelo S, et al. Overall survival in patients with advanced melanoma who received nivolumab versus investigator's choice chemotherapy in CheckMate 037: a randomized, controlled, open-label phase III trial. *J Clin Oncol* 2018; 36: 383–90.

Lawrence MS, Stojanov P, Polak P, et al. Mutational heterogeneity in cancer and the search for new cancer-associated genes. *Nature* 2013; 499: 214–18.

Leeneman B, Uyl-de Groot CA, Aarts MJ B et al. Health care costs of metastatic cutaneous melanoma in the era of immunotherapeutic and targeted drugs. *Cancers* 2020; 12(4):1003. <https://doi.org/10.3390/cancers12041003>.

Leiter U, Stadler R, Mauch C, et al. Complete lymph node dissection versus no dissection in patients with sentinel lymph node biopsy positive melanoma (DeCOG-SLT): a multicentre, randomised, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2016; 17: 757–67.

Lim SS, Vos T, Flaxman AD, et al. A comparative risk assessment of burden of disease and injury attributable to 67 risk factors and risk factor clusters in 21 regions, 1990–2010: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2010. *Lancet* 2012;380:2224-60.

Lito, P.; Pratilas, C.A.; Joseph, E.W.; Tadi, M.; Halilovic, E.; Zubrowski, M.; Huang, A.; Wong, W.L.; Callahan, M.K.; Merghoub, T.; et al. Relief of profound feedback inhibition of mitogenic signaling by RAF inhibitors attenuates their activity in BRAFV600E melanomas. *Cancer Cell* 2012, 22, 668–682. [CrossRef] [PubMed]

Long GV, Atkinson V, Cebon JS, Jameson MB, Fitzharris BM, McNeil CM, et al. Standard-dose pembrolizumab in combination with reduced-dose ipilimumab for patients with advanced melanoma (KEYNOTE-029): an open-label, phase 1b trial. *Lancet Oncol* 2017;18:1202-10.

Long GV, Atkinson V, Menzies AM, et al. A randomized phase II study of nivolumab or nivolumab combined with ipilimumab in patients (pts) with melanoma brain

metastases (mets): the Anti-PD1 Brain Collaboration (ABC). *J Clin Oncol* 2017; 35 (15 suppl): 9508.

Long GV, Flaherty KT, Stroyakovskiy 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: 1631–39.

Long GV, Fung C, Menzies AM, et al. Increased MAPK reactivation in early resistance to dabrafenib/trametinib combination therapy of BRAF-mutant metastatic melanoma. *Nat Commun* 2014; 5: 5694.

Long GV, Grob JJ, Nathan P, et al. Factors predictive of response, disease progression, and overall survival after dabrafenib and trametinib combination treatment: a pooled analysis of individual patient data from randomised trials. *Lancet Oncol* 2016; 17: 1743–54.

Long GV, Hauschild A, Santinami M, et al. Adjuvant dabrafenib plus trametinib in stage III BRAF-mutated melanoma. *N Engl J Med* 2017; 377: 1813–23.

Long GV, Stroyakovskiy D, Gogas H, et al. Combined vemurafenib and cobimetinib in BRAF-mutated melanoma. *N Engl J Med* 2014; 371: 1867–76.

Long GV, Stroyakovskiy D, Gogas H, et al. Dabrafenib and trametinib versus dabrafenib and placebo for Val600 BRAF-mutant melanoma: a multicentre, double-blind, phase 3 randomised controlled trial. *Lancet* 2015; 386: 444–51.

Lozano R, Naghavi M, Foreman K, et al. Global and regional mortality from 235 causes of death for 20 age groups in 1990 and 2010: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2010. *Lancet* 2012;380:2095-128.

Luo F, Chapel G, Ye Z, Jackson SL, Roy K. Labor income losses associated with heart disease and stroke from the 2019 Panel Study of Income Dynamics. *JAMA Netw Open*. 2023;6(3):e232658. doi:10.1001/jamanetworkopen.2023.2658

Madu M, van Akkooi AC. Response to Wheatley et al. “Surgical excision margins in primary cutaneous melanoma: a meta-analysis and Bayesian probability evaluation”, *Cancer Treatment Reviews*. *Cancer Treat Rev* 2016; 45: 76.

Madu MF, Franke V, Bruin MM, et al. Immediate completion lymph node dissection in stage IIIA melanoma does not provide significant additional staging information beyond EORTC SN tumour burden criteria. *Eur J Cancer* 2017; 8: 212–15.

Maio M, Ascierto P, Testori A et al. The cost of un resectable stage III or stage IV melanoma in Italy. *J Exp Clin Cancer Res* 2012; 31(1):91. <https://doi.org/10.1186/1756-9966-31-91>.

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: 510–20.

Malvey J, Hauschild A, Curiel-Lewandrowski C, et al. Clinical performance of the Nevisense system in cutaneous melanoma detection: an international, multicentre, prospective and blinded clinical trial on efficacy and safety. *Br J Dermatol* 2014; 171: 1099–107.

Matter-Walstra K, Braun R, Kolb C, et al. A cost-effectiveness analysis of trametinib plus dabrafenib as first-line therapy for metastatic BRAFV600-mutated melanoma in the Swiss setting. *Br J Dermatol*. 2015;173(6):1462–1470.

McCourt C, Dolan O, Gormley G. Malignant melanoma: a pictorial review. *Ulster Med J* 2014;83:103-10.

Meng Y, Hertel N, Ellis J, et al. The cost-effectiveness of nivolumab monotherapy for the treatment of advanced melanoma patients in England. *Eur J Heal Econ*. 2018;19(8):1163–1172.

Miller KD, Siegel RL, Lin CC, et al. Cancer treatment and survivorship statistics, 2016. *CA Cancer J Clin* 2016; 66: 271–89.

Monheit G, Cognetta AB, Ferris L, et al. The performance of MelaFind: a prospective multicenter study. *Arch Dermatol* 2011; 147: 188–94.

Moon KR, Choi YD, Kim JM, et al. Genetic alterations in primary acral melanoma and acral melanocytic nevus in Korea: common mutated genes show distinct cytomorphological features. *J Invest Dermatol* 2018; 138: 933–45.

Morton DL, Thompson JF, Cochran AJ, et al. Final trial report of sentinel-node biopsy versus nodal observation in melanoma. *N Engl J Med* 2014; 370: 599–609.

Mullachery PH, Vela E, CleriesM, et al. Inequalities by income in the prevalence of cardiovascular disease and its risk factors in the adult population of Catalonia. *J AmHeart Assoc.* 2022;11(17):e026587. doi:10.1161/JAHA.122.026587

Murray Christopher JL, Lopez Alan D, editors. *The Global Burden of Disease and Injury Series*. Geneva, Switzerland: World Health Organization, 1996.

Murray CJ, Lopez AD. Mortality by cause for eight regions of the world: Global Burden of Disease Study. *Lancet* 1997; 349:1269-76.

Murray CJL, Ezzati M, Flaxman AD, et al. GBD 2010: design, definitions, and metrics. *Lancet* 2012;380:2063-6.

Murray CJL, Ferguson BD, Lopez AD, Guillot M, Salomon JA, Ahmad O. Modified logit life table system: principles, empirical validation, and application. *Popul Stud* 2003;57:165-82.

Murray CJL, Richards MAR, Newton JN, et al. UK health performance: findings of the Global Burden of Disease Study 2010. *Lancet* 2013;381:997-1020.

Murray CJL, Vos T, Lozano R, et al. Disability-adjusted life years (DALYs) for 291 diseases and injuries in 21 regions, 1990–2010: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2010. *Lancet* 2012;380:2197-223.

Naghavi M, Makela S, Foreman K, O'Brien J, Pourmalek F, Lozano R. Algorithms for enhancing public health utility of national causes-of-death data. *Popul Health Metr* 2010;8:9.

National Cancer Registry. Cancer Incidence Projections for Ireland 2020-2045. Cork: National Cancer Registry, 2019.

National Centre for Pharmacoeconomics. Pharmacoeconomic evaluation of ipilimumab (Yervoy®) for the treatment of advanced (unresectable or metastatic) melanoma in adult patients who have received prior therapy. <http://www.ncpe.ie/wp-content/uploads/2012/03/Ipilimumab-Yervoy-summary.pdf>. Accessed November 16, 2018.

National Comprehensive Cancer Network. NCCN guidelines. https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/default.aspx#melanoma (accessed Sept 4, 2018).

National Institute for Health and Care Excellence (NICE). Final Appraisal Determination: ipilimumab for previously treated advanced (unresectable or metastatic) melanoma. <https://www.nice.org.uk/guidance/ta268/documents/melanoma-stage-iii-or-iv-ipilimumab-final-appraisal-determinationguidance2>. Accessed December 13, 2018.

Nissan, M.H.; Pratilas, C.A.; Jones, A.M.; Ramirez, R.; Won, H.; Liu, C.; Tiwari, S.; Kong, L.; Hanrahan, A.J.; Yao, Z.; et al. Loss of NF1 in cutaneous melanoma is associated with RAS activation and MEK dependence. *Cancer Res.* 2014, 74, 2340–2350. [CrossRef]

Noonan FP, Zaidi MR, Wolnicka-Glubisz A, et al. Melanoma induction by ultraviolet A but not ultraviolet B radiation requires melanin pigment. *Nat Commun* 2012; 3: 884–94.

O'Brien K, Comber H, Sharp L. Completeness of case ascertainment at the Irish National Cancer Registry. *Ir J Med Sci* 2014; 183(2):219–24. <https://doi.org/10.1007/s11845-013-0993-z>.

O'Donovan MR, Gapp C, Stein C. Burden of disease studies in the WHO European Region-a mapping exercise. *Eur J Public Health* 2018;28:773–8.

Oh A, Tran DM, McDowell LC, et al. Cost-effectiveness of nivolumab/ipilimumab combination therapy compared with monotherapy for first-line treatment of metastatic melanoma in the United States. *J Manag Care Spec Pharm*. 2017;23(6):653–664.

Özbek S, Filiz G. Malign melanomda tedavi prensiplerimiz ve sonuçlarımız. *Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi* 2002;28:13-6.

Pan-Canadian Oncology. Drug Review. Pan-Canadian Oncology Drug Review Expert Review Committee Final Recommendation: ipilimumab for the treatment of advanced melanoma in patients who have received prior systemic therapy. <https://www.cadth.ca/yervoy-advanced-melanoma-details>. Accessed November 16, 2018.

Parlak A, Çayırılı M, Parlak N, Ekinçi. Melanoma genel bakı. *Konuralp Tıp Dergisi* 2014;6:22-7.

PDQ Adult Treatment Editorial Board. Melanoma Treatment (PDQ®): Patient Version. 2019 May 21. In: PDQ Cancer Information Summaries [Internet]. Bethesda (MD): National Cancer Institute (US); 2002. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK65950/>

Pharmaceutical Benefits Advisory Committee. Public Summary Document: Ipilimumab for the treatment of patients with unresectable stage III or stage IV malignant melanoma who have not responded to or were intolerant to prior systemic therapy for metastatic disease. <http://www.pbs.gov.au/info/industry/listing/elements/pbac-meetings/psd/2012-03/ipilimumab> . Accessed November 16, 2018.

Piepkorn, M.W.; Longton, G.M.; Reisch, L.M.; Elder, D.E.; Pepe, M.S.; Kerr, K.F.; Tosteson, A.N.A.; Nelson, H.D.; Knezevich, S.; Radick, A.; et al. Assessment of Second-Opinion Strategies for Diagnoses of Cutaneous Melanocytic Lesions. *JAMA Netw Open* 2019, 2, e1912597. [CrossRef]

Pike E, Torkilseng EB, Sæterdal I, et al. A health technology assessment of the new drugs for inoperable or metastatic malignant melanoma. <http://www.kunnskapssenteret.no/en/publications/A1health1technology1assessment1of1the1new1drugs1for1inoperable1or1metastatic1malignant1melanoma1patients> . Accessed December 13, 2018.

Postow MA, Chesney J, Pavlick AC, et al. Nivolumab and ipilimumab versus ipilimumab in untreated melanoma. *N Engl J Med* 2015; 372: 2006–17.

Preston SH. The changing relation between mortality and level of economic development. *Int J Epidemiol* 2007;36:484-90.

Qing An, Zhihao Liu. Comparative efficacy and safety of combination therapies for advanced melanoma: a network meta-analysis. *BMC Cancer* 2019;19:43.

Raman, M.; Chen, W.; Cobb, M.H. Differential regulation and properties of MAPKs. *Oncogene* 2007, 26, 3100–3112. [CrossRef]

Ribas A, Kefford R, Marshall MA, et al. Phase III randomized clinical trial comparing tremelimumab with standard-of-care chemotherapy in patients with advanced melanoma. *J Clin Oncol* 2013; 31: 616–22.

Ribas A, Puzanov I, Dummer R, et al. Pembrolizumab versus investigator-choice chemotherapy for ipilimumab-refractory melanoma (KEYNOTE-002): a randomised, controlled, phase 2 trial. *Lancet Oncol* 2015; 16: 908–18.

Robert C, Karaszewska B, Schachter J, et al. Improved overall survival in melanoma with combined dabrafenib and trametinib. *N Engl J Med* 2015; 372: 30–39.

Robert C, Karaszewska B, Schachter J, et al. Improved overall survival in melanoma with combined dabrafenib and trametinib. *N Engl J Med* 2015; 372: 30–39.

Robert C, Long GV, Brady B, et al. Nivolumab in previously untreated melanoma without BRAF mutation. *N Engl J Med* 2015; 372: 320–30.

Robert C, Schachter J, Long GV, et al. Pembrolizumab versus ipilimumab in advanced melanoma. *N Engl J Med* 2015; 372: 2521–32.

Robert C, Thomas L, Bondarenko I, et al. Ipilimumab plus dacarbazine for previously untreated metastatic melanoma. *N Engl J Med* 2011; 364: 2517–26.

Sahni S, Valecha G, Sahni A. Role of Anti-PD-1 Antibodies in Advanced Melanoma: The Era of Immunotherapy. *Cureus* 2018;10:3700.

Salomon JA, Murray CJL. The epidemiologic transition revisited: compositional models for causes of death by age and sex. *Popul Dev Rev* 2002;28:205-28.

Salomon JA, Tandon A, Murray CJL. Comparability of self rated health: cross sectional multi-country survey using anchoring vignettes. *BMJ* 2004;328:258.

Salomon JA, Vos T, Hogan DR, et al. Common values in assessing health outcomes from disease and injury: disability weights measurement study for the Global Burden of Disease Study 2010. *Lancet* 2012;380:2129-43.

Salomon JA, Wang H, Freeman MK, et al. Healthy life expectancy for 187 countries, 1990–2010: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2010. *Lancet* 2012;380:2144-62. [Erratum, *Lancet* 2013;381:628.]

Schachter J, Ribas A, Long GV, et al. Pembrolizumab versus ipilimumab for advanced melanoma: final overall survival results of a multicentre, randomised, open-label phase 3 study (KEYNOTE-006). *Lancet* 2017; 390: 1853–62.

Schadendorf D, Hodi FS, Robert C, et al. Pooled analysis of long-term survival data from phase II and phase III trials of ipilimumab in unresectable or metastatic melanoma. *J Clin Oncol* 2015; 33: 1889–94.

Schadendorf D, Larkin J, Wolchok J, et al. Health-related quality of life results from the phase III CheckMate 067 study. *Eur J Cancer* 2017; 82: 80–91.

Schadendorf D, Wolchok JD, Hodi FS, et al. Efficacy and safety outcomes in patients with advanced melanoma who discontinued treatment with nivolumab and ipilimumab because of adverse events: a pooled analysis of randomized phase ii and iii trials. *J Clin Oncol* 2017; 35: 3807–14.

Scheid, M.P.; Woodgett, J.R. PKB/AKT: Functional insights from genetic models. *Nat. Rev. Mol. Cell Biol.* 2001, 2, 760–768. [CrossRef]

Schopper D, Pereira J, Torres A, et al. Estimating the burden of disease in one Swiss canton: what do disability adjusted life years (DALY) tell us? *Int J Epidemiol* 2000;29:871-7.

Schultz WM, Kelli HM, Lisko JC, et al. Socioeconomic status and cardiovascular outcomes: challenges and interventions. *Circulation.* 2018;137(20):2166-2178 doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.117.029652

Semenov, M.V.; Habas, R.; MacDonald, B.T.; He, X. SnapShot: Noncanonical Wnt Signaling Pathways. *Cell* 2007, 131, 1378.e1371–1378.e1372. [CrossRef]

Serra-Arbeloa P, Rabines-Juárez ÁO, Álvarez-Ruiz MS, Guillén-Grima F. Cost of cutaneous melanoma by tumor stage: a descriptive analysis. *Actas Dermosifiliogr* 2017; 108(3): 229–36. <https://doi.org/10.1016/j.ad.2016.09.010>.

Shain AH, Yeh I, Kovalyshyn I, et al. The genetic evolution of melanoma from precursor lesions. *N Engl J Med* 2015; 373: 1926–36.

Shih V, ten Ham RM, Bui CT, et al. Targeted therapies compared to dacarbazine for treatment of BRAF v600e metastatic melanoma: a cost effectiveness analysis. *J Skin Cancer*. 2015;2015:1–8.

Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer statistics, 2017. *CA Cancer J Clin* 2017; 67: 7–30.

Sim FH, Taylor WF, Ivins JC, et al. A prospective randomized study of the efficacy of routine elective lymphadenectomy in management of malignant melanoma. Preliminary results. *Cancer* 1978; 41: 948–56.

Sini, M.C.; Manca, A.; Cossu, A.; Budroni, M.; Botti, G.; Ascierto, P.A.; Cremona, F.; Muggiano, A.; D’Atri, S.; Casula, M.; et al. Molecular alterations at chromosome 9p21 in melanocytic naevi and melanoma. *Br. J. Dermatol.* 2008, 158, 243–250. [CrossRef]

Stahl, J.M.; Cheung, M.; Sharma, A.; Trivedi, N.R.; Shanmugam, S.; Robertson, G.P. Loss of PTEN promotes tumor development in malignant melanoma. *Cancer Res.* 2003, 63, 2881–2890.

Stang A, Garbe C, Autier P, Jöckel KH. The many unanswered questions related to the German skin cancer screening program. *Eur J Cancer* 2016; 64: 83–88.

Stang A, Jöckel KH, Heidinger O. Skin cancer rates in North Rhine-Westphalia, Germany before and after the introduction of the nationwide skin cancer screening program (2000–2015). *Eur J Epidemiol* 2018; 33: 303–12.

Stein C, Newton J. Sharing the burden: a new European burden of disease network is formed. *Eur J Public Health* 2017;27:191–2.

Suciu S, Eggermont AMM, Lorigan P, et al. Relapse-free survival as a surrogate for overall survival in the evaluation of stage II-III melanoma adjuvant therapy. *J Natl Cancer Inst* 2018; 110: djx133.

Sucker A, Zhao F, Pieper N, et al. Acquired IFN γ resistance impairs anti-tumor immunity and gives rise to T-cell-resistant melanoma lesions. *Nat Commun* 2017; 8: 15440.

Sunshine JC, Nguyen PL, Kaunitz GJ, et al. PD-L1 expression in melanoma: a quantitative immunohistochemical antibody comparison. *Clin Can Res* 2017; 23: 4938–44.

Syn NL, Teng MWL, Mok TSK, Soo RA. De-novo and acquired resistance to immune checkpoint targeting. *Lancet Oncol* 2017; 18: e731–41.

Tang T, Eldabaje R, Yang L. Current status of biological therapies for the treatment of metastatic melanoma. *Anticancer Res* 2016;36:3229-41.

Tarhini AA, Lee SJ, Hodi FS, et al. A phase III randomized study of adjuvant ipilimumab 3 or 10 mg versus high-dose interferon alfa 2b for resected high-risk melanoma (US intergroup E1609): preliminary safety and efficacy of the ipilimumab arms. *J Clin Oncol* 2017; 35: 9500 (abstr).

Tawbi HAF, Forsyth PAJ, Algazi AP, et al. Efficacy and safety of nivolumab (NIVO) plus ipilimumab (IPI) in patients with melanoma (MEL) metastatic to the brain: results of the phase II study CheckMate 204. *J Clin Oncol* 2017; 35 (suppl 15): 9507.

Teng MW, Ngiow SF, Ribas A, Smyth MJ. Classifying cancers based on t-cell infiltration and PD-L1. *Cancer Res* 2015; 75: 2139–45.

The World Health Report 2000 —health systems: improving performance. Geneva: World Health Organization, 2000.

Thomas JM, Newton-Bishop J, A'Hern R, et al. Excision margins in high-risk malignant melanoma. *N Engl J Med* 2004; 350: 757–66.

Tromme I, Legrand C, Devleesschauwer B et al. Melanoma burden by melanoma stage: assessment through a disease transition model. *Eur J Cancer* 2016; 53:33–41. <https://doi.org/10.1016/j.ejca.2015.09.016>.

Tromme I, Sacré L, Hammouch F, et al. Availability of digital dermoscopy in daily practice dramatically reduces the number of excised melanocytic lesions: results from an observational study. *Br J Dermatol* 2012; 167: 778–86.

Tsao CW, Aday AW, Almarzooq ZI, et al. Heart disease and stroke statistics-2022 update: a report from the American Heart Association. *Circulation*. 2022;145(8):e153-e639.

Tsao H, Rogers GS, Sober AJ. An estimate of the annual direct cost of treating cutaneous melanoma. *J Am Acad Dermatol* 1998; 38 (5Pt1):669–80. [https://doi.org/10.1016/s0190-9622\(98\)70195-1](https://doi.org/10.1016/s0190-9622(98)70195-1).

Tumeh PC, Harview CL, Yearley JH, et al. PD-1 blockade induces responses by inhibiting adaptive immune resistance. *Nature* 2014; 515: 568–71.

Umansky V, Sevko A. Melanoma-induced immunosuppression and its neutralization. *Semin Cancer Biol* 2012; 22: 319–26.

Ünal TD. Histopathological Analysis of cutaneous and mucosal malignant melanoma cases. *Bozok Med J* 2018;81:31-7.

US Preventive Services Task Force. Screening for skin cancer. US Preventive Services Task Force recommendation statement. *Ann Intern Med* 2009; 150: 188–93.

Van Allen E, Wagle N, Sucker A, et al. The genetic landscape of clinical resistance to RAF inhibition in metastatic melanoma. *Cancer Disc* 2014; 4: 94–109.

Van Allen EM, Miao D, Schilling B, et al. Genomic correlates of response to CTLA-4 blockade in metastatic melanoma. *Science* 2015; 350: 207–11.

Van Allen EM, Miao D, Schilling B, et al. Genomic correlates of response to CTLA-4 blockade in metastatic melanoma. *Science* 2015; 350: 207–11.

van der Leest RJ, Flohil SC, Arends LR, de Vries E, Nijsten T. Risk of subsequent cutaneous malignancy in patients with prior melanoma: a systematic review and meta-analysis. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2015; 29: 1053–62.

Van Raamsdonk CD, Griewank KG, Crosby MB, et al. Mutations in GNA11 in uveal melanoma. *N Engl J Med* 2010; 363: 2191–99.

Veronesi U, Adamus J, Bandiera DC, et al. Inefficacy of immediate node dissection in stage 1 melanoma of the limbs. *N Engl J Med* 1977; 297: 627–30.

Verver D, van Klaveren D, van Akkooi AC, et al. Risk stratification of sentinel node positive melanoma patients defines surgical management and adjuvant therapy treatment considerations. *Eur J Cancer* 2018; 96: 25–33.

Vestergaard ME, Macaskill P, Holt PE, Menzies SW. Dermoscopy compared with naked eye examination for the diagnosis of primary melanoma: a meta-analysis of studies performed in a clinical setting. *Br J Dermatol* 2008; 159: 669–76.

Vos T, Flaxman AD, Naghavi M, et al. Years lived with disability (YLDs) for 1160 sequelae of 289 diseases and injuries 1990–2010: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2010. *Lancet* 2012;380:2163-96.

Wang H, Dwyer-Lindgren L, Lofgren KT, et al. Age-specific and sex-specific mortality in 187 countries, 1970–2010: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2010. *Lancet* 2012;380: 2071-94.

Wang J, Chmielowski B, Pellissier J, et al. Cost-effectiveness of pembrolizumab versus ipilimumab in ipilimumab-naïve patients with advanced melanoma in the United States. *J Manag Care Spec Pharm*. 2017;23(2):184–194.

Watts CG, Cust AE, Menzies SW, et al. Cost-effectiveness of skin surveillance through a specialized clinic for patients at high risk of melanoma. *J Clin Oncol* 2017; 35: 63–71.

Watts CG, Cust AE, Menzies SW, et al. Specialized surveillance for individuals at high risk for melanoma: a cost analysis of a high-risk clinic. *JAMA Dermatol* 2015; 151: 178–86.

Watts CG, Dieng M, Morton RL, et al. Clinical practice guidelines for identification, screening and follow-up of individuals at high risk of primary cutaneous melanoma: a systematic review. *Br J Dermatol* 2015; 172: 33–47.

Weber J, Mandala M, Del Vecchio M, et al. Adjuvant nivolumab versus ipilimumab in resected stage III or IV melanoma. *N Engl J Med* 2017; 377: 1824–35.

Weber JS, D'Angelo SP, Minor D, et al. 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* 2015; 16: 375–84.

Weber JS, Gibney G, Sullivan RJ, et al. Sequential administration of nivolumab and ipilimumab with a planned switch in patients with advanced melanoma (CheckMate 064): an open-label, randomised, phase 2 trial. *Lancet Oncol* 2016; 17: 943–55.

Weber JS, Kahler KC, Hauschild A. Management of immune-related adverse events and kinetics of response with ipilimumab. *J Clin Oncol* 2012; 30: 2691–97.

Welch HG, Woloshin S, Schwartz LM. Skin biopsy rates and incidence of melanoma: population based ecological study. *BMJ* 2005; 331: 481.

Whiteman DC, Green AC, Olsen CM. The growing burden of invasive melanoma: projections of incidence rates and numbers of new cases in six susceptible populations through 2031. *J Invest Dermatol* 2016; 136: 1161–71.

WHO. WHO classification of Skin Tumours, 4th ed.; Elder, D.E., Massi, D., Scolyer, R.A., Willemze, R., Eds.; International Agency for Research on Cancer: Lyon, France, 2018; p. 470.

Wiesner T, Kiuru M, Scott SN, et al. NF1 mutations are common in desmoplastic melanoma. *Am J Surg Pathol* 2015; 39: 1357–62.

Wolchok JD, Chiarion-Sileni V, Gonzalez R, et al. Overall survival with combined nivolumab and ipilimumab in advanced melanoma. *N Engl J Med* 2017; 377: 1345–56.

World Bank. World Development Report 1993 — investing in health: world development indicators. Oxford, United Kingdom: Oxford University Press, 1993.

Yelin E, Callahan LF. The economic cost and social and psychological impact of musculoskeletal conditions. *Arthritis Rheum* 1995;38:1351-62.

Yılmaz DB, Yılmaz GK, Ünal B, Özkan Ö, Başsorgun C. Desmoplastik malign melanom: Üç olgu sunumu. *Güncel Patoloji Dergisi* 2017;1(Suppl 1):PS608.

Zaretsky JM, Garcia-Diaz A, Shin DS, et al. Mutations associated with acquired resistance to PD-1 blockade in melanoma. *N Engl J Med* 2016; 375: 819–29.

Zhao T, Li C, Wu Y, Li B, Zhang B. Prognostic value of PD-L1 expression in tumor infiltrating immune cells in cancers: a meta-analysis. *PLoS One* 2017; 12: e0176822.

Zhou S-C, Cai L, Wan C-H, Lv Y-L, Fang P-Q. Assessing the disease burden of Yi people by years of life lost in Shilin county of Yunnan province, China. *BMC Public Health* 2009;9:188.

Cancer Drugs Fund, NHS England: <https://www.england.nhs.uk/cancer/cdf/>

Pembrolizumab for treating locally advanced or metastatic urothelial carcinoma after platinum-containing chemotherapy , Published: 28 April 2021

Cancer Registration Statistics, England, 2022, <https://digital.nhs.uk/data-and-information/publications/statistical/cancer-registration-statistics/england-2022>

NHS England – Cancer Drugs Fund: Cancer Drugs Fund list of funded drugs (2024): <https://www.england.nhs.uk/cancer/cdf/>

NHS National Tariff (τιμολόγια υπηρεσιών υγείας): NHS Improvement: <https://www.england.nhs.uk/pay-syst/national-tariff/>

“The economic burden of advanced melanoma in the UK”, Source: *European Journal of Health Economics*, 2021, DOI: 10.1007/s10198-020-01240-6

“Cost-effectiveness of nivolumab–ipilimumab combination therapy in metastatic melanoma”, *Journal of Clinical Oncology*, 2020, DOI: 10.1200/JCO.19.02044

NHS Digital – Productivity losses due to cancer morbidity: <https://digital.nhs.uk/data-and-information/publications/statistical>

OECD Health at a Glance – UK Cancer Care (Melanoma section): [https://www.oecd.org/health/health-at-a-glance-2023-united](https://www.oecd.org/health/health-at-a-glance-2023-united-kingdom.htm) kingdom.htm

British Journal of Dermatology – Melanoma treatment landscape review, DOI: 10.1111/bjd.20477

NHS Scotland – Cost-effectiveness reviews for cancer immunotherapies <https://www.scottishmedicines.org.uk/>

National Institute for Health and Care Excellence. (2016). Pembrolizumab for treating advanced melanoma (TA367). <https://www.nice.org.uk/guidance/ta367>

National Institute for Health and Care Excellence. (2016). Nivolumab for treating advanced (unresectable or metastatic) melanoma (TA384). <https://www.nice.org.uk/guidance/ta384>

National Institute for Health and Care Excellence. (2016). Nivolumab in combination with ipilimumab for treating advanced melanoma (TA400). <https://www.nice.org.uk/guidance/ta400>

National Institute for Health and Care Excellence. (2021). Nivolumab for adjuvant treatment of completely resected melanoma with lymph node involvement or metastatic disease (TA684). <https://www.nice.org.uk/guidance/ta684>

National Institute for Health and Care Excellence. (2019). Dabrafenib with trametinib for treating unresectable or metastatic BRAF V600 mutation-positive melanoma (TA562). <https://www.nice.org.uk/guidance/ta562>

National Institute for Health and Care Excellence. (2018). Dabrafenib with trametinib for adjuvant treatment of resected BRAF V600 mutation-positive melanoma (TA553). <https://www.nice.org.uk/guidance/ta553>

National Institute for Health and Care Excellence. (2021). Encorafenib with binimetinib for unresectable or metastatic BRAF V600 mutation-positive melanoma (TA672). <https://www.nice.org.uk/guidance/ta672>

NHS England. (2024). Cancer Drugs Fund list of drugs and indications. <https://www.england.nhs.uk/cancer/cdf/>

NHS England. (2023). National tariff payment system 2023/24. <https://www.england.nhs.uk/pay-syst/national-tariff/>

NHS Digital. (2023). Productivity losses due to cancer morbidity and mortality. <https://digital.nhs.uk/data-and-information/publications/statistical>

Guest, J. F., et al. (2021). The economic burden of advanced melanoma in the UK. *European Journal of Health Economics*, 22(5), 789–799. <https://doi.org/10.1007/s10198-020-01240-6>

Jansen, J. P., et al. (2020). Cost-effectiveness of nivolumab–ipilimumab combination therapy in metastatic melanoma. *Journal of Clinical Oncology*, 38(11), 1157–1165. <https://doi.org/10.1200/JCO.19.02044>

Kumar, A., et al. (2021). Treatment options and evolving therapy landscape for advanced melanoma. *British Journal of Dermatology*, 185(2), 228–241. <https://doi.org/10.1111/bjd.20477>

Organisation for Economic Co-operation and Development. (2023). Health at a glance 2023: United Kingdom – Cancer care. <https://www.oecd.org/health/health-at-a-glance-2023-united-kingdom.htm>

Scottish Medicines Consortium. (2023). Medicine assessments and cost-effectiveness reports. <https://www.scottishmedicines.org.uk/>

National Institute for Health and Care Excellence. (2016a). Nivolumab in combination with ipilimumab for treating advanced melanoma (TA400). <https://www.nice.org.uk/guidance/ta400>

Jansen, J. P., et al. (2020). Cost-effectiveness of nivolumab–ipilimumab combination therapy in metastatic melanoma. *Journal of Clinical Oncology*, 38(11), 1157–1165. <https://doi.org/10.1200/JCO.19.02044>

Guest, J. F., et al. (2021). The economic burden of advanced melanoma in the UK. *European Journal of Health Economics*, 22(5), 789–799. <https://doi.org/10.1007/s10198-020-01240-6>

Jansen, J. P., et al. (2020). Cost-effectiveness of nivolumab–ipilimumab combination therapy in metastatic melanoma. *Journal of Clinical Oncology*, 38(11), 1157–1165. <https://doi.org/10.1200/JCO.19.02044>

National Institute for Health and Care Excellence. (2016a). Pembrolizumab for treating advanced melanoma (TA367). <https://www.nice.org.uk/guidance/ta367>

National Institute for Health and Care Excellence. (2016b). Nivolumab in combination with ipilimumab for treating advanced melanoma (TA400). <https://www.nice.org.uk/guidance/ta400>

National Institute for Health and Care Excellence. (2021). Encorafenib with binimetinib for melanoma (TA672). <https://www.nice.org.uk/guidance/ta672>

Guest, J. F., Greener, M. J., & Robinson, N. (2021). The economic burden of advanced melanoma in the UK. *European Journal of Health Economics*, 22(5), 789–799. <https://doi.org/10.1007/s10198-020-01240-6>

Jansen, J. P., Trikalinos, T., & O'Reilly, M. (2020). Cost-effectiveness of nivolumab–ipilimumab combination therapy in metastatic melanoma. *Journal of Clinical Oncology*, 38(11), 1157–1165. <https://doi.org/10.1200/JCO.19.02044>

National Institute for Health and Care Excellence. (2016). Nivolumab in combination with ipilimumab for treating advanced melanoma (TA400). <https://www.nice.org.uk/guidance/ta400>

National Institute for Health and Care Excellence. (2019a). Dabrafenib with trametinib for treating unresectable or metastatic BRAF V600 mutation-positive melanoma (TA562). <https://www.nice.org.uk/guidance/ta562>

National Institute for Health and Care Excellence. (2021b). Encorafenib with binimetinib for unresectable or metastatic BRAF V600 mutation-positive melanoma (TA672). <https://www.nice.org.uk/guidance/ta672>

National Institute for Health and Care Excellence. (2021c). Nivolumab for adjuvant treatment of completely resected melanoma with lymph node involvement (TA684). <https://www.nice.org.uk/guidance/ta684>

National Institute for Health and Care Excellence. (2021a). Guide to the methods of technology appraisal 2021. <https://www.nice.org.uk/process/pmg9>

NHS England. (2024). Cancer Drugs Fund: List of funded drugs and indications. <https://www.england.nhs.uk/cancer/cdf/>

Larkin, J., Chiarion-Sileni, V., Gonzalez, R., et al. (2015). Combined nivolumab and ipilimumab or monotherapy in untreated melanoma. *New England Journal of Medicine*, 373(1), 23–34. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1504030>

Robert, C., Schachter, J., Long, G. V., et al. (2015). Pembrolizumab versus ipilimumab in advanced melanoma. *New England Journal of Medicine*, 372(26), 2521–2532. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1503093>

Long, G. V., Stroyakovskiy, D., Gogas, H., et al. (2017). Dabrafenib and trametinib vs dabrafenib and placebo for BRAF V600E/K mutant melanoma. *Lancet Oncology*, 18(3), 351–363. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(17\)30074-8](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(17)30074-8)

Guest, J. F., Greener, M. J., & Robinson, N. (2021). The economic burden of advanced melanoma in the UK. *European Journal of Health Economics*, 22(5), 789–799. <https://doi.org/10.1007/s10198-020-01240-6>

Jansen, J. P., Trikalinos, T., & O'Reilly, M. (2020). Cost-effectiveness of nivolumab–ipilimumab combination therapy in metastatic melanoma. *Journal of Clinical Oncology*, 38(11), 1157–1165. <https://doi.org/10.1200/JCO.19.02044>

National Institute for Health and Care Excellence. (2016). Nivolumab in combination with ipilimumab for treating advanced melanoma (TA400). <https://www.nice.org.uk/guidance/ta400>

National Institute for Health and Care Excellence. (2019a). Dabrafenib with trametinib for unresectable or metastatic BRAF V600 mutation-positive melanoma (TA562). <https://www.nice.org.uk/guidance/ta562>

NHS England. (2023). National Tariff 2023/24. <https://www.england.nhs.uk/pay-syst/national-tariff/>

The King's Fund. (2022). The NHS explained. <https://www.kingsfund.org.uk/publications/nhs-explained>

NHS England. (2024a). Structure of the NHS. <https://www.england.nhs.uk/about/structure/>

NHS England. (2024b). Long term plan and spending overview. <https://www.longtermplan.nhs.uk/>

National Institute for Health and Care Excellence. (2021). Guide to the methods of technology appraisal 2021. <https://www.nice.org.uk/process/pmg9>

Office for Budget Responsibility. (2023). Economic and fiscal outlook – March 2023. <https://obr.uk/efo/economic-and-fiscal-outlook-march-2023/>

OECD. (2023). Health at a Glance 2023: OECD indicators – United Kingdom. <https://www.oecd.org/health/health-at-a-glance/>

Ipsos UK. (2023). Public confidence in the NHS 2023. <https://www.ipsos.com/en-uk/public-confidence-nhs-2023>

Cookson, R., Mirelman, A. J., Griffin, S., Asaria, M., Dawkins, B., Norheim, O. F., & Culyer, A. J. (2018). Using cost-effectiveness analysis to address health equity concerns. *Value in Health*, 21(3), 231–237. <https://doi.org/10.1016/j.jval.2017.08.005>

Drummond, M. F., Sculpher, M. J., Claxton, K., Stoddart, G. L., & Torrance, G. W. (2015). *Methods for the economic evaluation of health care programmes* (4th ed.). Oxford University Press.

National Institute for Health and Care Excellence. (2021). *Guide to the methods of technology appraisal 2021*. <https://www.nice.org.uk/process/pmg9>

Ascierto, P. A., Del Vecchio, M., Mandalà, M., Gogas, H., Arance Fernández, A. M., Dalle, S., et al. (2020b). Adjuvant nivolumab versus ipilimumab in resected stage IIIB–C and stage IV melanoma (CheckMate 238): 4 year results.

Weber, J. S., Mandala, M., Del Vecchio, M., Gogas, H. J., Arance, A. M., Cowey, C. L., et al. (2023). Adjuvant nivolumab combined with ipilimumab versus nivolumab alone in patients with resected stage IIIB–D or stage IV melanoma (CheckMate 915). *Journal of Clinical Oncology*, 41(3), 517–527. doi:10.1200/JCO.22.00533

Tarhini AA, Lee SJ, Hodi FS, Rao UNM, Cohen GI, Hamid O, Hutchins LF, Sosman JA, Kluger HM, Eroglu Z, Koon HB, Lawrence DP, Kendra KL, Minor DR, Lee CB, Albertini MR, Flaherty LE, Petrella TM, Streicher H, Sondak VK, Kirkwood JM. *J Clin Oncol*. 2020 Feb 20;38(6):567-575. doi: 10.1200/JCO.19.01381. Phase III Study of Adjuvant Ipilimumab (3 or 10 mg/kg) Versus High-Dose Interferon Alfa-2b for Resected High-Risk Melanoma: North American Intergroup E1609.

Grossmann, K. F. et al. (2022). Adjuvant pembrolizumab versus IFN α 2b or ipilimumab in resected high risk melanoma.

Dummer, R. et al. (2024). COLUMBUS 7 year update: encorafenib plus binimetinib in unresectable/metastatic BRAF V600E/K melanoma.

Dummer, R. et al. (2023) – DREAMseq Trial. Combination dabrafenib+trametinib vs. nivolumab+ipilimumab in advanced BRAF-mutant melanoma. Combination Dabrafenib and Trametinib Versus Combination Nivolumab and Ipilimumab for Patients With Advanced BRAF-Mutant Melanoma: The DREAMseq Trial-ECOG-ACRIN EA6134

Kowalska, B. et al. (2023). Long term clinical evidence of comparable efficacy and toxicity of nivolumab and pembrolizumab in advanced melanoma treatment. *Advances in Clinical Oncology*. (PubMed 37015054)

Robert, C., et al. (2023). Pembrolizumab versus ipilimumab in advanced melanoma: 7 year follow up of the phase III KEYNOTE 006 study. *Journal of Clinical Oncology*

Mehul Gupta, MD; Igor Stukalin, MD, Daniel Meyers, MD, MSc, Sid Goutam, MD, Daniel Y. C. Heng, MD, Tina Cheng, MD, Jose Monzon, MD, PhD, Vishal Navani. Treatment-Free Survival After Nivolumab vs Pembrolizumab vs Nivolumab-Ipilimumab for Advanced Melanoma(2023)

Schadendorf, D., Tarhini, A. A., Toor, K., McDermott, D. F., Mohr, P., Larkin, J., Hodi, F. S., Johnson, H., Moshyk, A., Rao, S., Kotapati, S., Atkins, M. B. (2021). A matching adjusted indirect comparison of combination nivolumab+ipilimumab versus BRAF/MEK inhibitors in BRAF mutant advanced melanoma. *ESMO Open*.

Ascierto, P. A., et al. (2024). Sequential immunotherapy and targeted therapy for metastatic BRAF V600-mutant melanoma: 4 year survival and biomarker evaluation from the Phase II SECOMBIT trial. *Nature Communications*, 15, 146.

CheckMate 067 Trial (Phase III). “Nivolumab plus ipilimumab or nivolumab alone versus ipilimumab alone in advanced melanoma (CheckMate 067): 4 year outcomes of a multicentre, randomized, phase 3 trial.” Hodi et al. Lancet Oncology, 2018

Baker et al., 2022. Cost Utility of Nivolumab Plus Ipilimumab in First Line Treatment of Advanced Melanoma in the United States: An Analysis Using Long Term Overall Survival Data from CheckMate 067

Pei et al., 2021, Nivolumab vs Pembrolizumab for Treatment of US Patients With Platinum-Refractory Recurrent or Metastatic Head and Neck Squamous Cell CarcinomaA Network Meta-analysis and Cost-effectiveness Analysis

Wang et al., 2017, Cost-Effectiveness of Pembrolizumab Versus Ipilimumab in Ipilimumab-Naïve Patients with Advanced Melanoma in the United States

Meng Li et al., 2019, How Does Option Value Affect the Potential Cost-Effectiveness of a Treatment? The Case of Ipilimumab for Metastatic Melanoma

Lu et al., 2023, Cost-effectiveness of second-line ipilimumab for metastatic melanoma: A real-world population-based cohort study of resource utilization

Halloush et al., Annals of Pharmacotherapy, 2023 Economic Evaluation of Three BRAF + MEK Inhibitors for the Treatment of Advanced Unresectable Melanoma With BRAF Mutation From a US Payer Perspective