

PERCORSO DIAGNOSTICO-TERAPEUTICO ASSISTENZIALE (PDTA) PER I PAZIENTI AFFETTI DA MELANOMA DELLA CUTE

Prof. Saverio Cinieri¹
Dr. Nicola Calvani¹
Dr. Pasquale Verrienti²
Prof. Raffaele Filotico³
Dr. Vincenzo Altamura³
Dr. Marcello Pellegrino⁴
Dr. Leonardo Fiorentino⁴
Dr. Artor Niccoli Asabella⁵
Dr. Giuseppe Manca⁶
Dr. Emanuele Scarano⁷
Dr. Mauro Valentino Biscosi⁸

¹ UOC Oncologia Medica
² UOC Chirurgia Plastica
³ UOC Dermatologia
⁴ UOC Anatomia Patologica
⁵ UOC Medicina Nucleare
⁶ UOC Chirurgia Generale
⁷ UOC Otorinolaringoiatria
⁸ UOC Radiodiagnostica
PO A. Perrino, Brindisi

INTRODUZIONE

L'approccio multidisciplinare integrato è la migliore garanzia di qualità e di efficienza del PDTA per i pazienti affetti da melanoma cutaneo. Tale approccio permette oggi un trattamento personalizzato in base alle caratteristiche della malattia, al desiderio del paziente e alla sua condizione di salute globale.

Il presente testo si articola in 5 sezioni tra di loro correlate ed inerenti rispettivamente: 1) diagnosi, 2) trattamento primario, 3) trattamento e follow-up dei pz che hanno ricevuto una chirurgia radicale, 4) trattamento dei pz in recidiva locale e/o linfonodale e 5) trattamento dei pz inoperabili, sottoposti a chirurgia non radicale, in recidiva o in progressione metastatica.

Come riferimento si è deciso di adottare le **linee guida AIOM (Associazione Italiana di Oncologia Medica)** reperibili sul sito www.aiom.it. Alla data di stesura del presente testo l'ultimo aggiornamento disponibile è del 16/11/2018. Le raccomandazioni prodotte da AIOM utilizzano elementi del metodo GRADE (Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation) e rappresentano un punto qualificante nel panorama internazionale delle linee guida fornite da organizzazioni scientifiche, prodotte in larga misura attraverso l'utilizzo di revisioni non sistematiche e tramite il consenso tra esperti. Le linee guida AIOM sono supportate da una ricerca sistematica della letteratura e il giudizio di qualità non è basato sul solo disegno dello studio (vedi linee guida NCCN, National Comprehensive Cancer Network) ma anche sul rischio di bias per ogni outcome critico per la decisione clinica, sulla eterogeneità (vedi linee guida ESMO, European Society for Medical Oncology) e sulla trasferibilità dei dati (estrapolazione delle evidenze).

SEZIONE 1

DIAGNOSI

La diagnosi clinica di melanoma è generalmente difficoltosa ed è condizionata dall'esperienza del clinico. Soggetti con lesioni cutanee sospette devono essere sottoposti ad esame clinico e dermatoscopico combinato. Tali soggetti devono poter giungere direttamente ed in breve tempo all'osservazione del chirurgo plastico o del dermatologo secondo un piano di indirizzo definito in termini di accessibilità e priorità (All. 1). Le prime visite si eseguono negli ambulatori specialistici secondo agende di prenotazione interne, assicurandone la tempestiva esecuzione nei casi urgenti. Medico referente per la chirurgia plastica è il Dr. Pasquale Verrienti; per la dermatologia è il Dr. Vincenzo Altamura. Gli ambulatori specialistici territoriali, dopo aver effettuato la visita, invieranno i casi accertati o sospetti presso gli ambulatori ospedalieri di Dermatologia e Chirurgia Plastica.

Particolare attenzione verrà posta alla sensibilizzazione e periodica informazione dei medici di medicina generale tramite accordi formalizzati con l'Ordine dei Medici Chirurghi della provincia di Brindisi.

L'exeresi a scopo diagnostico della lesione sospetta per melanoma deve essere eseguita in breve tempo mediante biopsia escissionale, se chirurgicamente possibile. Tutte le lesioni asportate devono essere sottoposte ad esame istologico ed il patologo deve ricevere informazioni cliniche e dermatoscopiche complete. Il referto dell'esame istologico deve contenere tutte le seguenti informazioni: fase di crescita, spessore di Breslow, ulcerazione, indice mitotico, linfociti infiltranti il tumore, percentuale di regressione, microsatellitosi ed invasione linfovaskolare. L'analisi morfologica ed immunoistochimica deve essere implementata dall'analisi molecolare di oncogeni coinvolti nei meccanismi di patogenesi e potenziali target di terapie mediche sistemiche (in primis B-Raf) nei casi di melanoma in stadio III o IV.

La diagnosi deve essere comunicata al paziente direttamente dal medico che ha eseguito la biopsia, e che sarà responsabile del successivo step decisionale nell'ambito del PDTA.

La gestione degli esami istologici relativi a campioni provenienti da altre ASL, centri convenzionati o privati sarà responsabilità del medico richiedente. Unica cura dell'anatomia patologica sarà, quindi, l'invio certificato del referto dell'esame istologico al medico richiedente.

A cura di: N. Calvani, P. Verrienti

SEZIONE 2

TRATTAMENTO PRIMARIO

Una corretta definizione dell'estensione della malattia rappresenta il punto cardine per stabilire quale sia la miglior strategia terapeutica e ottenere informazioni riguardo alla prognosi. La stadiazione del melanoma cutaneo segue la classificazione TNM [1] (all. 4).

Per indirizzare opportunamente la prosecuzione del percorso del paziente, occorre a questo punto che lo stesso esegua una stadiazione clinica completa, che verrà richiesta da chi ha eseguito l'intervento a cui è conseguita la diagnosi. L'elemento del T più importante ai fini della stadiazione è rappresentato dallo spessore di Breslow.

Per quanto riguarda il programma di stadiazione, si conviene che:

- I casi di melanoma in situ, compresi i casi di lentigo maligna, non devono eseguire alcuna stadiazione e dopo il completamento mediante allargamento vengono indirizzati ad esclusivo follow-up dermatologico o di chirurgia plastica secondo le linee guida AIOM (allegato 5).
- Per un melanoma con spessore di Breslow ≤ 2 mm o compreso tra 2 e 4 mm, in questo caso in assenza di ulcerazione, dovrebbero essere eseguiti Rx torace, ecografia addominale ed ecografia dei bacini linfonodali corrispondenti.
- In caso di Breslow compreso tra 2 e 4 mm con ulcerazione e nei casi di spessore > 4 mm la stadiazione dovrebbe prevedere l'esecuzione di una TC total body con mdc.
- I casi con fattori di rischio aggiuntivi ed i casi dubbi emersi da una stadiazione di I livello devono essere discussi collegialmente.

Per quanto riguarda la biopsia del linfonodo sentinella (BLS), si conviene che:

- Un Breslow > 1 mm con N0 ed M0 clinico richiede sempre l'esecuzione della BLS, un'opzione che va caldeggiata e discussa con il pz anche nei casi compresi tra 0.8 e 1 mm. La BLS dovrebbe essere offerta anche ai pz con Breslow ≥ 4 , se N0 ed M0 clinico
- Al di sotto di 0.8 mm devono essere considerati ulteriori fattori di rischio quali ad esempio la presenza di ulcerazione, il numero di mitosi \geq di 2/mm², la presenza di invasione vascolare e/o regressione estesa $\geq 75\%$.
- Nei pz con diagnosi di tumore di Spitz atipico la BLS non dovrebbe essere presa in considerazione.

Nei casi in cui sussista indicazione ad allargamento e BLS, il pz deve arrivare tempestivamente al chirurgo plastico (medico referente Dr. Pasquale Verrienti).

Margini di allargamento raccomandati: 0.5-1 cm per il melanoma in situ; 1 cm per Breslow ≤ 2 mm; 2 cm per Breslow > 2 mm. L'allargamento deve giungere alla fascia, ove chirurgicamente possibile, senza coinvolgerla nella exeresi.

La tecnica del linfonodo sentinella prevede l'utilizzo di radiocolloide con linfo-scintigrafia dinamica pre-operatoria. La linfo-scintigrafia e la ricerca radioguidata del Linfonodo Sentinella (Linee Guida AIMN vers. 2018) prevedono la somministrazione di colloidi di albumina umana marcati con 99mTc per via intradermica/subdermica perilesionale (o pericicatriziale nei casi di pregressa escissione della lesione primitiva). Attraverso i vasi linfatici afferenti, i radiocolloidi raggiungono i linfonodi dove rimangono intrappolati mediante processi di fagocitosi attiva da parte dei macrofagi che rivestono gli spazi

sinusoidali. La procedura prevede un protocollo “one-day” (dose media somministrata 28 MBq) oppure “two-days” (dose media somministrata 45 MBq). Immediatamente dopo la

somministrazione iniziano le acquisizioni di tipo dinamico e statico con apparecchiatura SPECT e per sedi anatomiche complesse (testa-collo, torace e addome) anche con apparecchiatura SPECT/CT. Tutte le aree focali iper-captanti al di fuori della sede di iniezione del radiofarmaco devono essere ritenute Linfonodi Sentinella/para-Sentinella (considerata l'ubiquità del drenaggio linfatico superficiale) e segnalate con un marker cutaneo. La ricerca intraoperatoria del LS accerterà l'asportazione di tutti i LS e degli altri linfonodi con una captazione fino al 20% del LS.

Nei pz Nsent+ l'eventuale successivo intervento di linfadenectomia deve essere pianificato ed organizzato dal chirurgo plastico che ha eseguito la biopsia del linfonodo sentinella, il quale potrà coinvolgere chirurghi specialisti in altre discipline per gli interventi su particolari sedi anatomiche di loro competenza. A tale riguardo, referente della Chirurgia generale è il Dr. Giuseppe Manca, referente della Otorinolaringoiatria il Dr. Teodoro Elia.

I casi Nsent+ con micrometastasi linfonodale ≤ 1 mm andranno discussi collegialmente al fine di proporre al pz un atteggiamento più conservativo che eviti la linfadenectomia a fronte di un monitoraggio ecografico più intensivo [2]. Sono esclusi i pz con T a livello di testa-collo.

La programmazione chirurgica dei pazienti N+ clinico (stadio III) che, quindi, non devono eseguire la BLS ma direttamente la linfadenectomia, spetterà comunque al chirurgo plastico che esegue l'allargamento, il quale, come già precisato, potrà coinvolgere chirurghi specialisti in altre discipline per gli interventi su particolari sedi anatomiche di loro competenza.

La 18F-FDG PET/CT è un'indagine funzionale/morfologica con estensione total body. Essa non è indicata nella stadiazione dei pazienti con Linfonodo Sentinella positivo, ma è giustificata nei casi con linfonodi palpabili e quindi nella stadiazione dei pazienti con Melanoma in fase avanzata (stadio III e IV) prima della escissione dei linfonodi perché è una metodica con forte impatto sulla modificazione della strategia terapeutica.

L'estensione della dissezione è in rapporto alla sede anatomica da sottoporre a linfadenectomia; il numero minimo di linfonodi latero-cervicali è 7-14 (III-IV livello), ascellari 12 (III livello), inguinali 6, sede inguino-iliaco-otturatoria 13.

Nei pazienti M1 alla diagnosi, allargamento, BLS ovvero linfadenectomia piuttosto che chirurgia delle metastasi (pazienti oligometastatici) sono opzioni che devono essere discusse collegialmente.

Vedi flow chart in all. 2

A cura di: P. Verrienti, N. Calvani

SEZIONE 3

PAZIENTI CHE HANNO RICEVUTO UN TRATTAMENTO CHIRURGICO RADICALE

I pazienti che hanno ricevuto un trattamento chirurgico radicale entrano in follow-up di competenza del dermatologo/chirurgo plastico negli stadi I e II (N0 ed M0). Il follow-up dei pazienti degli stadi III (N+ ed M0) e IV NED (M1 in assenza di malattia clinicamente rilevabile) è di competenza diretta dell'oncologo (vedi all. 3 per la flow-chart ed all. 4 per la stadiazione TNM).

Il programma di valutazione per il follow-up è stato definito e condiviso collegialmente in base ad uno schema suddiviso per stadi (vedi all. 5).

Le visite di follow-up si eseguono in ambulatori dedicati secondo agende di prenotazione interne (medici referenti per l'oncologia sono il Dr. Nicola Calvani e la Dr.ssa Maria D'Amico; per la chirurgia plastica il Dr. Pasquale Verrienti; per la dermatologia il Dr. Vincenzo Altamura)

Tutti i casi di recidiva piuttosto che i casi dubbi emersi nel corso del follow-up devono essere discussi collegialmente; le riunioni collegiali sono aperte agli specialisti interessati, convenzionati e non.

Il trattamento adiuvante nei pz ad alto rischio è un campo di applicazione attualmente in fase di studio. Tutti i casi a riguardo devono essere discussi collegialmente in plenaria.

Il trattamento adiuvante con IFN è oggetto di controversia.

Recentemente sono stati pubblicati i dati [3] positivi in termini di RFS (recurrence free survival) in adiuvante del nivolumab vs. ipilimumab in pazienti in stadio IIIB-IIIC o IV NED dopo exeresi chirurgica per una durata totale del trattamento di 1 anno (il 70.5% dei pazienti liberi da recidiva vs. 60.8% ad 1 anno). Non sono ancora disponibili i dati di OS (overall survival). Sempre di recente sono stati presentati anche gli studi in setting adiuvante condotti con target therapy nei pazienti con melanoma in stadio III dopo chirurgia radicale e mutazione BRAF V600. Dallo studio con dabrafenib + trametinib per 1 anno vs placebo [4] si evince una riduzione significativa del rischio di recidiva (il 58% dei pazienti liberi da recidiva vs. 39% a 3 anni). I pz in stadio IIIA inseriti avevano metastasi linfonodali > 1 mm. I dati di OS sono positivi ma non ancora definitivi. L'analogo studio con vemurafenib è risultato negativo. L'ultimo studio pubblicato riguarda il trattamento adiuvante con pembrolizumab vs. placebo per 1 anno in pazienti in stadio III [5], studio anch'esso positivo in termini di RFS (il 74.5% dei pazienti liberi da recidiva vs. 61% ad 1 anno). Non sono ancora disponibili i dati di OS.

Allo stato attuale nivolumab e l'associazione dabrafenib + trametinib hanno ricevuto l'approvazione EMA (European Medicines Agency) per il setting adiuvante ed è in corso la negoziazione in AIFA (Agenzia Italiana del Farmaco) per la rimborsabilità. Sia per nivolumab che per l'associazione dabrafenib + trametinib, può essere già richiesto l'uso individualizzato che rimarrà attivo fino ad approvazione AIFA. Per quanto riguarda il pembrolizumab il parere dell'EMA è atteso per il 2019 e a seguire quello di AIFA.

Il trattamento adiuvante (vedi all. 6), qualora indicato, deve iniziare entro 3 mesi dalla linfadenectomia e viene eseguito presso l'UOC di Oncologia nell'ambulatorio 3 del DH secondo agenda di prenotazione interna (medico referente Dr.ssa Maria D'Amico) ovvero, in casi selezionati, presso il reparto di degenza (medico referente Dr. Nicola Calvani).

Gli schemi di trattamento sono elencati nell'allegato 9.

A cura di: N. Calvani, P. Verrienti

SEZIONE 4

PAZIENTI IN RECIDIVA LOCALE E/O LINFONODALE

La recidiva locale su cicatrice deve essere trattata mediante ampia exeresi con 2 cm di margine, ove chirurgicamente possibile.

Satellitosi e/o metastasi in transit devono essere trattate mediante exeresi completa; nei pz in cui viene asportato un secondarismo in transit dovrebbe essere considerata la biopsia del linfonodo sentinella.

La recidiva linfonodale deve essere trattata mediante linfadenectomia. Considerare un trattamento adiuvante.

La 18F-FDG PET/CT è indicata nella ristadiazione dei pazienti con sospetta ripresa di malattia fornendo preziose informazioni in pazienti oligometastatici. La modalità total-body e ibrida (metabolica e morfologica) di questa metodica permette la valutazione della estensione della malattia e di caratterizzare le lesioni sospette evidenziate da altre metodiche.

I pz proseguono il follow-up come per stadio III in tutti e tre i casi suddetti.

I casi inoperabili, al pari dei casi di un secondo episodio di recidiva locale, dovrebbero essere trattati mediante terapia sistemica (vedi sezione 5). In casi selezionati e previa discussione collegiale in plenaria, possono essere presi in considerazione trattamenti locoregionali come l'elettrochemioterapia, eseguibile presso l'UOC di Chirurgia Plastica (medico referente Dr. Pasquale Verrienti).

Vedi flow-chart in all. 7

A cura di: N. Calvani, P. Verrienti

SEZIONE 5

PAZIENTI NON OPERABILI, SOTTOPOSTI A CHIRURGIA NON RADICALE, IN RECIDIVA O IN PROGRESSIONE METASTATICA

Fino a poco tempo fa lo scopo del trattamento della malattia metastatica non operabile poteva considerarsi quasi esclusivamente palliativo, dal momento che i chemioterapici a disposizione hanno dimostrato nel corso degli anni un effetto limitato e scarsamente curativo nella maggior parte dei casi. Negli ultimi anni il progressivo affermarsi di nuovi farmaci ha permesso di osservare dei vantaggi molto significativi in termini di sopravvivenza, come nel caso dei farmaci anti CTLA-4 (ipilimumab), dei farmaci anti PD1 (nivolumab e pembrolizumab) o dei farmaci inibitori di BRAF (vemurafenib, dabrafenib ed encorafenib) e MEK (cobimetinib, trametinib e binimetinib).

- Nivolumab in prima linea [6]: RR (response rate) 44% e OS a 3 anni 52% (vs. ipilimumab 19% e 34%); 31% dei pz BRAF mutati.
- Nivolumab + ipilimumab in prima linea (stesso studio di sopra): RR 58% e OS a 3 anni 58% (vs. ipilimumab 19% e 34%); 31% dei pz BRAF mutati.

La tossicità di grado 3-4 è stata pari al 59 % nel braccio di combinazione, 21 % nel braccio con nivolumab e 28 % nel braccio con ipilimumab; da segnalare che nel braccio di combinazione c'è stata una maggior incidenza di interruzione del trattamento per tossicità (38.5%).

- Nivolumab in seconda linea dopo ipilimumab e, nel caso di BRAF mutati, anche dopo anti-BRAF [7, 8]: RR 32%, OS mediana 16 mesi (vs. chemioterapia 11% e 14 mesi).
- Pembrolizumab in prima linea immunoterapica e, nel caso di BRAF mutati, dopo anti-BRAF [9, 10]: RR 42% e OS a 3 anni 50% (vs. ipilimumab 16% e 39%).
- Pembrolizumab in seconda linea dopo ipilimumab e, nel caso di BRAF mutati, anche dopo anti-BRAF [11, 12]: RR 21% e OS a 2 anni 36% (vs. chemioterapia 4% e 30%).
- Vemurafenib + cobimetinib in prima linea BRAF mutati [13, 14]: RR 68% e OS a 3 anni 37% (vs. vemurafenib 45% e 31%).
- Dabrafenib + trametinib in prima linea BRAF mutati [15]: RR 69% e OS a 3 anni 44% (vs. dabrafenib 53% e 32%).
- Encorafenib + binimetinib in prima linea o dopo immunoterapia in pz BRAF mutati [16]: RR 63% e OS mediana 33.6 mesi (vs. vemurafenib 40% e 16.9 mesi). I farmaci hanno già ricevuto l'approvazione dell'EMA ed è attesa a seguire quella di AIFA.
- Dati meno consistenti sono attualmente disponibili in sottotipi molecolari di melanoma BRAF non mutato (es. mutazioni di NRAS o c-KIT). Trattamenti off-label
- Chemioterapia citotossica palliativa con fotemustina [17], temozolomide [18] e dacarbazina [19].
- Possibile impiego del denosumab per la prevenzione degli eventi scheletrici maggiori in pz con metastasi ossee.

Il ruolo della RT si limita al trattamento sintomatico delle metastasi in particolare encefaliche ed ossee.

Tutti i casi inerenti la scelta di un trattamento sistemico (vedi all. 8) devono essere discussi.

Il trattamento viene eseguito presso l'UOC di Oncologia nell'ambulatorio 3 del DH secondo agenda di prenotazione interna (medico referente Dr.ssa Maria D'Amico) ovvero, in casi selezionati, presso il reparto di degenza (medico referente Dr. Nicola Calvani).

Gli schemi di trattamento sono elencati nell'allegato 9.

Valutazione della risposta in corso di immunoterapia

A causa del loro particolare meccanismo d'azione, i farmaci immunologici richiedono criteri analitici per la valutazione strumentale della risposta al trattamento, diversi da quelli che comunemente si adoperano per la valutazione della risposta alla chemioterapia citotossica (irRECIST vs. RECIST) [20].

Specialisti radiologi dedicati: Dr. Antonio Spina, Dr. Roberto Del Villano.

La 18F-FDG PET/CT ha un ruolo importante nella valutazione degli effetti delle terapie immunologiche e targeted, distinguendo i pazienti rispondenti da quelli in pseudo-progressione o progressione di malattia e fornendo importanti informazioni nell'ambito della discussione multidisciplinare di questi casi.

Peculiare tossicità in corso di immunoterapia

Il trattamento con farmaci anti PD-1 (pembrolizumab e nivolumab) presenta un profilo di tollerabilità accettabile, migliore rispetto ad ipilimumab e nettamente diverso dal trattamento chemioterapico. In genere la maggior parte degli eventi avversi sono a patogenesi immunomediata di tipo autoimmunitario, gestibili con terapia sintomatica o immunomodulante (es. steroidi) a seconda del grado e della durata dell'evento [21]. E' basso il tasso di interruzione del trattamento con anti PD-1 per tossicità (range negli studi esaminati del 3-8%).

In relazione alla tossicità in corso di immunoterapia si farà riferimento alle linee guida AIOM, che saranno disponibili da ottobre 2019.

Specialisti d'organo dedicati, da consultare per la gestione dei quadri di tossicità più gravi, sono: nefrologo dr. Luigi Vernaglione, neurologo Prof. Bruno Passarella, internista Dr. Pietro Gatti, endocrinologo dr. Antonio Caretto, pneumologo Dr. Eugenio Sabato, dermatologo Dr. Vincenzo Altamura.

A cura di: N. Calvani

Bibliografia essenziale

1. Gershenwald J.E., 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 (6): 472-492.
2. Leiter U., 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 (6): 757-767.
3. Weber J., et al., Adjuvant Nivolumab versus Ipilimumab in Resected Stage III or IV Melanoma. *N Engl J Med*, 2017; 377 (19): 1824-1835.
4. Long G.V., et al., Adjuvant Dabrafenib plus Trametinib in Stage III BRAF-Mutated Melanoma. *N Engl J Med*, 2017; 377 (19): 1813-1823.
5. Eggermont A.M.M., et al., Adjuvant Pembrolizumab versus Placebo in Resected Stage III Melanoma. *N Engl J Med*, 2018; 378 (19): 1789-1801.
6. Larkin J., et al., Combined Nivolumab and Ipilimumab or Monotherapy in Untreated Melanoma. *N Engl J Med*, 2015; 373 (1): 23-34.
7. Weber J.S., 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 (4): 375-384.
8. Larkin J., 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 (4): 383-390.
9. Robert C., et al., Pembrolizumab versus Ipilimumab in Advanced Melanoma. *N Engl J Med*, 2015; 372 (26): 2521-2532.
10. Schachter J., 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 (10105): 1853-1862.
11. Ribas A., et al., Pembrolizumab versus investigator-choice chemotherapy for ipilimumab-refractory melanoma (KEYNOTE-002): a randomised, controlled, phase 2 trial. *Lancet Oncol*, 2015; 16 (8): 908-918.
12. Hamid O., 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.
13. Larkin J., et al., Combined vemurafenib and cobimetinib in BRAF-mutated melanoma. *N Engl J Med*, 2014; 371 (20): 1867-1876.
14. Ascierto P.A., et al., Cobimetinib combined with vemurafenib in advanced BRAF(V600)-mutant melanoma (coBRIM): updated efficacy results from a randomised, double-blind, phase 3 trial. *Lancet Oncol*, 2016; 17 (9): 1248-1260.
15. Robert C., et al., Improved overall survival in melanoma with combined dabrafenib and trametinib. *N Engl J Med*, 2015; 372 (1): 30-39.
16. Dummer R., 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 (5): 603-615.
17. Avril M.F., et al., Fotemustine compared with dacarbazine in patients with disseminated malignant melanoma: a phase III study. *J Clin Oncol*, 2004; 22 (6): 1118-1125.
18. Middleton M.R., et al., Randomized phase III study of temozolomide versus dacarbazine in the treatment of patients with advanced metastatic malignant melanoma. *J Clin Oncol*, 2000; 18 (1): 158-166.
19. Serrone L., et al., Dacarbazine-based chemotherapy for metastatic melanoma: thirty-year experience overview. *J Exp Clin Cancer Res*, 2000; 19 (1): 21-34.
20. Seymour L., et al., iRECIST: guidelines for response criteria for use in trials testing immunotherapeutics. *Lancet Oncol*, 2017; 18 (3): e143-e152.
21. Queirolo P., et al., [Management of immune-related adverse events during treatment with immune checkpoint inhibitors]. *Recenti Prog Med*, 2016; 107 (8): 407-413.