

**MED INFO**<sup>®</sup>

ЦЕНА: 5.00 ЛВ.

МЕДИЦИНСКО СПИСАНИЕ ЗА ЛЕКАРИТЕ В БЪЛГАРИЯ

ТОЗИ БРОЙ  
**114**  
СТР.

ОРАЛЕН  
АЛЕРГИЧЕН СИНДРОМ

КАК ДА СЕ  
СПРАВИМ С АКНЕТО?

ТРОМБОФИЛИЯ

НЕДРЕБНОКЛЕТЪЧЕН  
БЕЛОДРОБЕН КАРЦИНОМ

фокус на броя

АПРИЛ

**04**  
2019

СКАНИРАЙ С QRM



ISSN 1314-0345

**АЛЕРГОЛОГИЯ**  
**ДЕРМАТОЛОГИЯ**  
**ОНКОЛОГИЯ**  
**ХЕМАТОЛОГИЯ**



# МАЛИГНЕН МЕЛАНОМ



д-р Теодора Караниколова,  
доц. д-р Красимир Киров, д-р Ива Гаврилова

Болница „Надежда“,  
гр. София

## Етиопатогенеза

Според етиопатогенезата малигният меланом (ММ) се разделя на спорадичен и лъчево-индуциран (включващ и фамилния ММ). Различават се както по клиничната си форма, така по най-честите водещи мутации. Патогенетичният механизъм при ММ се свежда до активиране на пролиферативните протеинкиназни сигнални пътища (MAPK и PI3K-AKT-mTOR), блокиране на репликативно стареене (мутация на CDKN2A) и потискане на апоптозата и автофагията (AKT, p53 и др.). Водещи мутирани гени са cKIT, NRAS, BRAF и MEK.

При *спорадичните меланоми* локализацията на тумора не е изложена на слънчева светлина и/или меланогенезата не се влияе от нея. Те са сравнително редки. Към тях спадат акралните (глани и стъпала), мукозните, увеалните и лептоменингеалните ММ.

*Лъчево-индуцираните меланоми* представляват около 80% от всички ММ и са в резултат както на хронично, така и на интермитентно излагане на слънчева светлина.

*Фамилният меланом* е сравнително рядък (<5%), описван е и като синдрома FAMMM (Family acquired multiple mole and melanoma), характеризира се с множество (над 50) обикновени и диспластични невуса и светъл фототип.

Основният етиологичен фактор при канцерогенезата на меланома са UV-лъчите. Около 80% от генните мутации, установени при ММ, са UV-зависими.

Важните „driver“ мутации са 12, но само p53 мутацията е пряко UV-зависима. В 70% от случаите на ММ водещите мутации са на NRAS (Q61) и BRAF V600, които нямат типичната UV-сигнатура и още не е изяснена тяхната генеза. В останалите 30% най-честата мутация (в 46.8% от случаите) е загубата на функция на NF1-neurofibromin, негативен регулатор (туморен супресор) на NRAS.

В резултат на молекулярно-генетичния анализ са обособени 4 подтипа ММ: BRAF-mut, NRAS-mut, NF1-mut и тройно негативен (guв mun) ММ (BRAF-wt, NRAS-wt, NF1-wt). До момента единствено таргетната терапия за BRAF мутирал меланом е демонстрирала ефикасност.

## Диагноза на малигниения меланом

Ранната диагноза на ММ се определя от настъпилите промени на съществуваща пигментна лезия – ABCDEF:

- A** – появата на асиметрия
- B** – неравни очертания (border)
- C** – промяна в цвета (colour)
- D** – промяна в диаметрите (>7 mm)
- E** – елевация
- F** – промени във формата

Дерматоскопията е неинвазивен метод, който може да улесни поставянето на диагнозата, разграничавайки доброкачествени от злокачествени кожни образувания. Всички съмнителни кожни лезии трябва да бъдат отстранени хирургично и да бъдат хистологично изследвани.

Стадирането на малигниения меланом се провежда по VIII<sup>ma</sup> TNM класификация на AJCC/UICC.

Малигният меланом (ММ) е злокачествен тумор на кожата, който възниква при поява на генетични мутации в меланоцитите – пигмент-продуциращите клетки, които могат да се открият в кожата, окото, вътрешното ухо и лептоменингите. Макар че ММ представлява около 1% от всички злокачествени тумори на кожата, той е най-агресивната и най-смъртоносната форма на рак на кожата. Годишният темп на нарастване на заболяемостта от ММ е 2.77%, а на смъртността – 1.88%. Според EUROCARE5 (European Cancer Registry Based Study on Survival and Care of Cancer Patients), България е на последно място по заболяемост от ММ и на първо място по смъртност. 5-годишната преживяемост в България е 48.4% – най-ниската за Европа.

## Лечение

### Неоаглювантна терапия

Неоаглювантната терапия все още не е стандарт. Интригуващи са предварителните резултати от няколко клинични проучвания, изпитващи ефекта на неоаглювантната таргетна и имунотерапия при ММ. Едно от интересните открития е наблюдаваният висок процент на отговор, както и на пълни патологични ремисии. Постигнатите пълни патологични ремисии се асоциират с по-дълга преживяемост, свободна от релапс (RFS).

### Оперативно лечение

Хирургията е дефинитивен метод на лечение за ранните стадии на ММ. При отстраняване на първичния тумор се спазва осигурителна зона на широката ексцизия в зависимост от T стадия: за окончателна диагноза при нетипични случаи е на 2-3 mm; при T-1s ексцизията е на 5 mm; T1-2 – 1 cm; T3-4 – 2 cm. При регионални лимфни метастази се извършват класическите радикални лимфни дисекции – шийна по Crile, аксиларна по Halstead, ингвинална по Ducuing или Taussig. Резултатите от проучването MSLT-II при пациенти, които са с позитивна биопсия на сентинелни АВ, показват, че няма разлика в 3-годишната обща преживяемост при пациенти, подложени на непосредствената лимфна дисекция в сравнение с тези, оставени на наблюдение.

В IV стадий се извършва метастазектомия, най-често по витални индикации – на мозъчни или чревни метастази, както и за намаляване на туморния обем или отстраняване на отделни неповлияващи се от системно лечение метастази (при „смесен отговор“ на терапията). При радикално отстраняване на ед-

нични метастази пациентът може да остане под наблюдение или да участва в проучване за аглювантна терапия на пациенти в IV стадий.

### Биопсия на стражевия лимфен възел (БСЛВ)

БСЛВ е минимално инвазивна процедура, алтернатива на профилактичната лимфна дисекция. БСЛВ се използва предимно за ранно преставяне на пациента от I и II в III ст. и има важна прогностична, диагностична и терапевтична стойност. Наличието на метастаза в стражевия лимфен възел е най-важният прогностичен фактор при първичния меланом, като потвърждение на вече започнал метастатичен процес. БСЛВ допринася за ранно преставяне на пациентите и подобрява преживяемостта при пациенти с междинен риск. При 75-80% от пациентите процедурата се оказва „излишна“, тъй като метастатичен стражеви възел се открива само при около 20-25% от тях и води до подобряване на общата преживяемост.

## Аглювантна терапия във IIb-III стадий

През последните години беше утвърдена ролята на аглювантната терапия при пациенти с ММ, оперирани в ранен стадий, но с висок риск от метастазизиране (II b-c и III c).

**Аглювантното лечение с IFN** води до удължаване на периода до поява на метастази (DFS), без убедителни данни за подобряване на общата преживяемост. От проучването на EORTC 18 991 с RegIFN се определиха групите пациенти, при които може да се очаква положителен резултат – с улцерация на първичния тумор и

с минимална метастаза в стражевия лимфен възел (<1 mm). Разликата в 5- и 10-годишната преживяемост на групата пациенти с улцерация на тумора спрямо контролната група (наблюдение) е съответно 10% и 8%. Тенденцията е аглювантната терапия с интерферон да бъде изместена от тази с check-point инхибитори и таргетната терапия. Ако все пак се прилага, то трябва да е само при пациенти с улцерация на тумора.

**Аглювантната терапия с Ipilimumab** беше регистрирана от FDA през 2015 г., но не и от EMA. Основният недостатък е високият процент странични действия на препарата от 3 и 4 степен при 50% от пациентите и пет смъртни случая.

През юни 2018 г. FDA одобри аглювантното лечение с анти-PD1 антитяло Pembrolizumab за високорисковите пациенти, оперирани в III стадий. Резултатите от регистрационното проучване EORTC 1 325 показаха 43% намаляване на риска от смърт, като полза по отношение на периода, свободен от рецидив (RFS), е наблюдаван независимо от експресията на PD-L1 и наличието на BRAF мутация.

Проучването фаза 3 CheckMate 238, Nivolumab 3 mg/kg срещу Ipilimumab 10 mg/kg в продължение на една година при пациенти в IIIb-c и IV стадий показва значимо предимство на Nivolumab, като след 18 месеца без рецидив са 66% от пациентите срещу 53% от тези, лекувани с Ipilimumab ( $p < 0.001$ ). Страничните действия 3/4 степен са значително по-малко – 14.5% срещу 45.5%.

По отношение на аглювантното приложение на BRAF-i няма единно становище. Наличието на мутация в първичния тумор (BRAFmt) или изследваните регионални метастази не гарантира наличие на мутации

В евентуални други хематогенни метастази, а терапията при липса на мутацията (BRAFWt) може да причини и появата на други епителни тумори – кожни, гастроинтестинални, белодробни и др. В момента се провежда III фаза на проучването BRIM 8 – GO27826, от което се очаква да изясни възможностите на BRAF-i. Проучването е двойно-сляпо със стандартна доза Vemurafenib 2x960 mg в продължение на 52 седмици. На ASCO 2017 бяха изнесени първите резултати. Аглювантната монотерапия се оказва успешна при пациенти с по-нисък риск (IIc-IIIb). Резултатите от разликата в проценти на пациентите без рецидив (DFS) са съответно на първата година 84.3% срещу 66.2%, а на втората – 72.3% срещу 56.5% (p=0.001). Докато при IIIc се установява само биологичен ефект през периода на лечението, който се губи след спиране на терапията – на първата година 78.9% срещу 58%, а на втората – 46.3% срещу 47.5% (p=0.26).

През 2018 г. FDA одобри комбинацията Dabrafenib (2x150 mg/гн.) + Trametinib (1x2 mg/гн.) за аглювантно лечение, на пациенти, оперирани в III стадий с налична BRAF мутация. Одобрението беше получено на базата на регистрационното проучване COMBI-AD. DFS за всичките IIIa-c стадии са еднакви и 3-годишните резултати в сравнение с контролната група са съответно на първата година 88% срещу 56%, на втората – 67% срещу 44% и на третата – 58% срещу 39% (p<0.001).

Ранната диагноза на прогресия на заболяването след операция във II/III стадий досега разчиташе на S100 протеин, който е позитивен в 37% от случаите на рецидив, но само в 5.5% от случаите е първият признак за прогресия, с ниска специфичност от 29%. LDH е позитивна само в 2% от

случаите. Сега за надежден биомаркер се приема циркулиращата туморна ДНК (ctDNA) и е включена в панела за проследяване на пациентите в проучванията за аглювантна терапия.

## Аглювантна лъчетерия

Аглювантната лъчетерапия само намалява риска от локален рецидив с 20%, без да променя времето до поява на нови метастази или общата преживяемост.

След радикална лимфна дисекция може да се проведе аглювантна лъчетерапия при наличие на екстракапсуларно разпространение на тумора и брой метастатични лимфни възли: 1 в паротиса, 2 на шията, 3 в аксилата и 4 в ингвиналната област (или размер над 4 cm).

## Лечение в неоперабилен IIIc и IV стадий

Лечението на пациенти с MM в авансирал стадий претърпя съществени промени през последните няколко години. В клиничната практика широко навлязоха таргетната терапия (ТТ), имунотерапия (ИТ) с антитела срещу блокаторите на имунната реакция (check-point inhibitors), както и интралезионалната терапия с онколитични вируси – Т-век.

Преди да бъде определено терапевтичното поведение за пациенти с неоперабилен/метастазирал MM, трябва да бъдат взети под внимание няколко фактора, като BRAF мутационен статус, вид на метастазирание, наличие на симптоматична болест, PS на пациента, стойности на LDH.

Задължително е провеждането на генетично изследване за BRAF мутация. Таргетната терапия има бърз ефект (няколко седмици) при висок процент от пациентите с BRAF V600 мутация (50%), но ефектът е ограничен от появата на резистентност към лечението. Комбинацията BRAF + MEK инхибитори увеличава процента на повлияните се пациенти (70%), удължава медианния период до поява на нови метастази (mPFS), както и повишава медианната обща преживяемост (mOS). Имунотерапията има много по-широки индикации от ТТ – пациенти с BRAF-wt меланом, независимо от клиничната и молекулярна подгрупа, както и пациенти с BRAF V600 мутация, като втора линия. Ефектът е по-бавен (след 2-3 месеца) при по-малък процент от пациентите (12-40%), но е по-дълготраен. Засега няма още окончателни данни за 5-годишна преживяемост, но резултатите от по-ранните проучвания (фаза Ib и II) са еднакви за комбинацията BRAF + MEK инхибитори и ИТ с анти-PD1 антитела (съответно 28% и 35%). Все още съществува нуждата от определяне на прогностичните и предиктивни фактори и откриване на нови валидирани молекулярни биомаркери. При прецениране на лечението трябва да се вземат предвид ефектът, страничните действия и цената на лечението.

В резултат на проведените проучвания се установи, че комбинираната терапия е категорично по-добра от монотерапията, напр. BRAF-i + MEK-i или анти-CTLA-4 + анти-PD1 антитела. В процес на проучване е комбинацията на таргетна и имунотерапия – бърз ефект при висок процент от пациентите, съчетан с увеличение продължителността на отговора и преживяемостта. Комбинациите получават самостоятелна регистрация.

При последователно провеждане на монотерапии ефектът на препаратите, включен като II линия, е винаги по-слаб, отколкото приложен като I линия. Затова трябва при отделния пациент да се прецени изборът на препарат за I линия. Първото лечение може да е решаващо.

## Таргетна терапия

BRAF V600 е най-честата мутация при ММ. Установява се в 45-60% от случаите. Наличието на тази мутация и успешното ѝ таргетиране промени прогнозата при ММ.

Монотерапията с BRAF-и постигна за първи път значимо повлияване при ММ с туморен отговор 50%, mPFS 6.9 месеца и mOS 13.6-20.1 месеца. Причината за краткотрайния ефект (mPFS) е появата на придобитата резистентност към терапията. Тъй като най-честата причина за придобитата резистентност е активирането на MEK-ERK, логичното решение е едновременно инхибиране на BRAF и MEK. Тази теза корелира и с резултатите от клиничните проучвания, които доказва комбинацията терапия като по-ефективна в сравнение с монотерапията.

През 2014 г. FDA одобри комбинацията Dabrafenib + Trametinib за пациенти с нерезектабилен/метастазирал BRAF-мутирал ММ. Одобрението е получено въз основа на данните от регистрационното проучване COMBI-D, които показват, че в рамките с комбинирана TT mPFS е 9.4 м спрямо 5.8 м в рамките с монотерапията.

През 2015 г. FDA одобрява комбинацията Vemurafenib + Cobimetinib в резултат от данните на проучване coBRIM.

През юни 2018 г. трета комбинация на BRAF и MEK (Encorafenib + Binimetib) инхибитор получава одобрение от FDA. Данните от проучването COLUMBUS демонстрират mPFS от 14.9 м за комбинацията спрямо 7.3 м в рамките с Vemurafenib.

## Имунотерапия

ММ е един от най-имуногенните тумори. Потвърждение са многобройните случаи на спонтанна регресия на първичния тумор, появата на витилиго-подобни хипопигментации по кожата, особено при авансиране на заболяването (имунна реакция срещу меланоцитите) и установяване на имунокомпетентни Т лимфоцити, сенсibiliзирани към туморо-асоциирани антигени (ТАА) на ММ. Като причина за имуногенността се приема големият брой мутации, предполагащ експресията на нови неопантигени.

Цитотоксичният Т-лимфоцитен антиген-4 (CTLA-4) е ключов регулатор на активността на Т-клетките. Ипилимумаб е CTLA-4 имунен инхибитор, който блокира инхибиторните сигнали за Т-клетките, индуцирани от пътя на CTLA-4, като по този начин увеличава броя на реактивните Т-ефекторни клетки, което провокира увеличаването на директната Т-клетъчна имунна атака срещу туморни клетки. CTLA-4 блокадата може също да регулира функцията на регулаторните Т-клетки, което може да допринесе за антитуморен имунен отговор. Ipilimumab може селективно да изчерпи регулаторните Т-клетки на мястото на тумора, което води до повишаване на интра-туморното съотношение Т-ефекторни/Т-регулаторни клетки, провокирайки туморна клетъчна смърт.

PD1 (programmed death) е повърх-

ностна молекула (антиген) на стената на лимфоцита, която след началото на първичната сенсibiliзация се свързва с лиганда PDL1 на стената на АПК и се активира негативен сигнален път, ограничаващ пролиферацията и активиращ апоптозата на имунокомпетентния лимфоцит. Такава лиганда се експресира и при повечето туморни клетки вследствие на секрецията на IFN-γ от Т reg и тумор-инфилтриращите лимфоцити (TIL). Това води отново до имунен толеранс спрямо тумора. Разработените антители срещу PD1 и PDL1/2 удължават живота и пролиферацията на имуно-компетентните Т лимфоцити, както и възстановяват активността на „изтощените“ Т лимфоцити (exhausted – T ex).

Терапията с анти-PD1 антители (Nivolumab, Pembrolizumab) е много ефективна, като туморният отговор достига 40%, а 5-годишната преживяемост 35% (фаза 1). Те са единственият ефективен медикамент при мукозните ММ с туморен отговор от 23%. В процес на проучване е ефектът от терапията и при метастазирал увеален ММ, който е резистентен на химиотерапия.

През 2015 г. Nivolumab е одобрен като монотерапия в резултат от данните от рандомизирано фаза 3 проучване CheckMate-066, сравняващо монотерапията с Nivolumab срещу Dacarbazine при пациенти авансирал, BRAF-гив тип ММ. В рамките с имунотерапия е демонстрирана супериорна OS – 72.9% (на 1<sup>ва</sup> година) спрямо 42.1% при пациентите, лекувани с Dacarbazine.

През 2015 г. Pembrolizumab също получава одобрение като първа линия лечение при авансирал ММ. Регистрационното проучване KEYNOTE-006 показва статистически значима

полза по отношение на PFS за рамото с Pembrolizumab (в дози 10 mg/kg 2w/3w) спрямо рамото с Ipilimumab (3 mg/kg 3w).

Анти-CTLA4 терапията с Ipilimumab дава туморен отговор едва при 12% от пациентите, но е първата терапия, доказала увеличаване на 5-годишната обща преживяемост.

## Комбинация на CTLA4 + PD1 антитела

От комбинацията се очаква по-бърз и по-голям туморен отговор и удължаване на mPFS и mOS. През септември 2017 г. излязоха предварителните резултати на проучването CheckMate 067, в което има три рангомизирани групи пациенти, лекувани с Nivolumab (Nivo) + Ipilimumab (Ipi) vs Nivolumab vs Ipilimumab<sup>[45]</sup>. ORR при Nivo+Ipi е 58% vs 44% при Nivo vs 19% при Ipi. CR се установява съответно в 19%, 16% и 5%. mPFS е съответно 11.5 м., 6.9 м. и 2.9 месеца. mOS в групата Nivo+Ipi не е достигната, в тази с Nivo е 37.6 м. и в тази с Ipi – 19.9 месеца.

Безспорното предимство на комбинация се ограничава от многото (59.3%) странични действия 3/4 степен, довели до окончателно прекратяване на терапията при 39.3% от пациентите в групата с комбинация.

Комбинацията с анти PD1 + CTLA4 антитела може да се прилага като първа линия, като индикациите са бързо развиващи се тумори (кинетикумата на комбинацията е по-бърза) при пациенти с LDH >2 ULN, при пациенти BRAF-дъв тип и при липсваща експресия на PD1-L (G. Long ASCO 2017). ■

### Книгопис:

- Melanoma Treatment (PDQ®)–Health Professional Version. National Cancer Institute. Available at <https://www.cancer.gov/types/skin/hp/melanoma-treatment-pdq#link/25>. loc. December 21, 2017; Accessed: January 15, 2018;VIII-th TNM tumor classification. Springer Verlag 2016.
- Megzuzevska Oskozozat, 2018.
- Breslow A. Thickness, cross-sectional areas and depth of invasion in the prognosis of cutaneous melanoma. *Ann Surg* 1970; 172: 902-08.
- Batch CM, Wilkerson JA, Soong S-J. The prognostic significance of ulceration of cutaneous melanoma. *Cancer* 1980; 45: 3012-17.
- Hanahan D, Weinberg RA. Hallmarks of cancer: the next generation. *Cell*. 2011 Mar 4;144(5):646-74. doi: 10.1016/j.cell.2011.02.013.
- Vidwans SJ, Flaherty KT, Fisher DE, Tenenbaum JM, Travers MD, et al. (2011) A melanoma molecular disease model. *PLoS one* 6: e18257
- Wan PT, Garnett MJ, Roe SM, Lee S, Niculescu-Duvaz O, Good VM, et al. Mechanism of activation of the RAF-ERK signaling pathway by oncogenic mutations of B-RAF. *Cell*. 2004;116:855-67.
- Lancaster HO, Nelson J. Sunlight as a cause of melanoma; a clinical survey. *Med J Aust*. 1957;44:452-456.
- Andersen LB, Fountain JW, Gutmann DH, Tarle SA, Glover TW, Dracopoli NC, et al. Mutations in the neurofibromatosis 1 gene in sporadic malignant melanoma cell lines. *Nat Genet*. 1993;3:118-21.
- Mazetens O, Johnson B, Hollstein P, Frederick DT, Cooper ZA, Messina L, et al. Elucidating distinct roles for NF1 in melanomagenesis. *Cancer Discov*. 2013;3:338-49.
- Cancer Genome Atlas Research Network. Genomic Classification of Cutaneous Melanoma. *Cell* 2015;161:1681–1696.
- NCCN Guidelines, Melanoma, Version 1.2019, NCCN.org
- Gillgren Peter et al. 2-cm versus 4-cm surgical excision margins for primary cutaneous melanoma thicker than 2 mm: a randomised, multicentre trial. *The Lancet* vol. 378, issue 9803, 1638-1642, 2011.
- Morton, Donald L., Thompson, John F. Final Trial Report of Sentinel-Node Biopsy versus Nodal Observation in Melanoma. *N Engl J Med* 2014; 370:599-609.
- Eggermont AM, Sauter S, Santinami M, et al.: Adjuvant therapy with pegylated interferon alfa-2b versus observation alone in resected stage III melanoma: final results of EORTC 18991, a randomised phase III trial. *Lancet* 372 (9633): 117-26, 2008.
- Adjuvant immunotherapy with anti-CTLA-4 monoclonal antibody (Ipilimumab) versus placebo after complete resection of high-risk Stage III melanoma: A randomized, double-blind Phase 3 trial of the EORTC Melanoma Group.
- Adjuvant immunotherapy with anti-PD-1 monoclonal antibody Pembrolizumab (MK-3475) versus placebo after complete resection of high-risk Stage III melanoma: A randomized, double-blind Phase 3 trial of the EORTC Melanoma Group NCT02362594 (2015).
- Jeffrey Weber et al. Adjuvant Nivolumab versus Ipilimumab in Resected Stage III or IV Melanoma September 10, 2017DOI: 10.1056/NEJM.01709030.
- Antonio Ahn, Michael Eccles. Targeted therapy: from advanced melanoma to the adjuvant setting. *Front. Oncol*. 2013. 3: 205.
- NCRIN42 BRIM 8: Vemurafenib in adjuvant melanoma (2012).
- COMBI-AD: A phase III randomized double blind study of dabrafenib (GSK2118436) in combination with trametinib (GSK1120212) versus two placebos in the Adjuvant treatment of high-risk BRAF V600 mutation-positive melanoma after surgical resection.
- Bryan H Burnmeister et al. Adjuvant radiotherapy versus observation alone for patients at risk of lymph node field relapse after therapeutic lymphadenectomy for melanoma: a randomised trial. *The Lancet Oncol* 2012, vol. 13 issue 6, 589-597.
- Carvajal RD, Antonescu CR, Wolchok JD, et al. KIT as a therapeutic target in metastatic melanoma. *JAMA* 2011; 305:2327-2334.
- Stephen Hodi et al. Imatinib for Melanomas Harboring Mutationally Activated or Amplified KIT Arising on Mucosal, Acral, and Chronically Sun-Damaged Skin. *J Clin Oncol*. 2013 31, no. 26 p.3182-3190.
- Kalinsky Kevin et al. A phase II trial of dasatinib in patients with unresectable locally advanced or stage IV mucosal, acral, and vulvovaginal melanomas: A trial of the ECOG-ACRIN Cancer Research Group (E2007). *J Clin Oncol* 34, 2016 (suppl. abstr 9501).
- Dummer R, et al. Results of NEMO: A phase III trial of binimetinib (BIN) vs dacarbazine (DTIC) in NRAS-mutant cutaneous melanoma. *J Clin Oncol* 34, 2016 (suppl. abstr 9500).
- Carla van Herpen, Michael Postow, Matteo S. Carlino. A Phase 1b/2 Study of Ribociclib (LEE011; CDK4/6 inhibitor) in Combination With Binimetinib (MEK162; MEK inhibitor) in Patients With NRAS Mutant Melanoma. *ECCO* 2015.
- Iams, Wade T, MD; Sosman, Jeffrey A, MD; Chandra, Sunandana MD, MS. Novel Targeted Therapies for Metastatic Melanoma. *Cancer Journal*: 2017 – Volume 23 – Issue 1 – p 54–58.
- Paul B. Chapman, M.D., Axel Hauschild, M.D., Caroline Robert Improved Survival with Vemurafenib in Melanoma with BRAF V600E Mutation *N Engl J Med* 2011; 364:2507-2516.
- Hauschild AI, Grob JJ, Demidov LV. Dabrafenib in BRAF-mutated metastatic melanoma: a multicentre, open-label, phase 3 randomised controlled trial. *Lancet*. 2012 Jul 28; 380(9839):358-65.
- Keith T. Flaherty, M.D., et al. Results of COLUMBUS Part 1: A Phase 3 Trial of Encorafenib (ENCO) Plus Binimetinib (BIN) Versus Vemurafenib (VEM) or ENCO in BRAF-Mutant Melanoma. 2016 Society for Melanoma Research (SMR) Annual Congress.
- Keith T. Flaherty, Caroline Robert, Peter Hersey. Improved Survival with MEK Inhibition in BRAF-Mutated Melanoma *N Engl J Med* 2012; 367:107-114.
- Georgina V. Long, Daniil L. Stroykovskiy, Helen Gogas, Eugeny Levchenko COMBI-d: A randomized, double-blind, Phase III study comparing the combination of dabrafenib and trametinib to dabrafenib and trametinib placebo as first-line therapy in patients (pts) with unresectable or metastatic BRAFV600E/R mutation-positive cutaneous melanoma. *J Clin Oncol* 32:5s, 2014 (suppl. abstr 9011).
- Paolo Ascierto, Brigitte Dreno, James Larkin. Phase 3 study of vemurafenib + cobimetinib in previously untreated patients *J Ann Oncol* (2014) 25 (suppl 4).
- Lise Boussemart et al. eIF4F is a nexus of resistance to anti-BRAF and anti-MEK cancer therapies. *Nature*, vol.513, 105, 2014.
- Kaulman HL, Kirkwood JM, Hodi FS, et al. The Society for Immunotherapy of Cancer consensus statement on tumour immunotherapy for the treatment of cutaneous melanoma. *Nat Rev Clin Oncol* 2013; 10:588.
- Hodi FS, ODay SJ, McDermott DF, et al. Improved survival with ipilimumab in patients with metastatic melanoma. *N Engl J Med* 2010; 363:711.
- Robert C. Schadendorf D, Messina M, et al. Efficacy and safety of retreatment with ipilimumab in patients with pretreated advanced melanoma who progressed after initially achieving disease control. *Clin Cancer Res* 2013; 19:2232.
- Wolchok JD, Weber JS, Hamid O, et al. Ipilimumab efficacy and safety in patients with advanced melanoma: a retrospective analysis of HLA subtype from four trials. *Cancer Immunol* 2010; 10:9.
- Topalian SL, Hodi FS, Brahmer JR, et al. Safety, activity, and immune correlates of anti-PD-1 antibody in cancer. *N Engl J Med* 2012; 366:2443.
- Brahmer JR, Tykodi SS, Chow LQ, et al. Safety and activity of anti-PD-L1 antibody in patients with advanced cancer. *N Engl J Med* 2012; 366:2455.
- Ribas A, Hodi FS, Kefford R, et al. Efficacy and safety of the anti-PD-1 monoclonal antibody pembrolizumab (MK-3475) in 411 patients (pts) with melanoma (MEL) *J Clin Oncol* 2014;32:Suppl-5s-5s.
- Weber J, D'Angelo, Hodi ST. 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 *Nature* 16, No. 4, p375–384, April 2015.
- Caroline Robert, M.D., Ph.D., Georgina V. Long, M.D., Ph.D. Nivolumab in Previously Untreated Melanoma without BRAF Mutation *N Engl J Med* 2015; 372:320-330.
- Jedd D. Wolchok. Overall Survival with Combined Nivolumab and Ipilimumab in Advanced Melanoma September 11, 2017DOI: 10.1056/NEJM.01709684
- Michele W.L. Teng, Anthony Ribas Types of tumor microenvironment to tailoring cancer immunotherapeutic modules. *Cancer Res* 2015;75:2139-2145.
- Jesse M. Zaretsky, Anthony Ribas, Mutations Associated with Acquired Resistance to PD-1 Blockade in Melanoma July 13, 2016 DOI: 10.1056/NEJM.01604958.
- Christian U. Blank, John B. Haanen, Antoni Ribas, Ton N. Schumacher. THE Cancer immunogram\* *Science* 06 May 2016: Vol. 352, Issue 6286, pp. 658-660.