

**Piotr Rutkowski<sup>1</sup>, Katarzyna Kozak<sup>1</sup>, Witold Owczarek<sup>2</sup>, Tomasz Świtaj<sup>1</sup>,  
 Bożena Cybulska-Stopa<sup>3</sup>, Piotr J. Wysocki<sup>4</sup>, Maciej Krzakowski<sup>5</sup>,  
 Arkadiusz Jeziorski<sup>6</sup>, Wojciech M. Wysocki<sup>7</sup>**

<sup>1</sup>Klinika Nowotworów Tkanek Miękkich Kości i Czerniaków, Narodowy Instytut Onkologii im. Marii Skłodowskiej-Curie — Państwowy Instytut Badawczy w Warszawie

<sup>2</sup>Klinika Dermatologiczna, Wojskowy Instytut Medyczny, Centralny Szpital Kliniczny Ministerstwa Obrony Narodowej w Warszawie

<sup>3</sup>Klinika Onkologii Klinicznej, Narodowy Instytut Onkologii im. Marii Skłodowskiej-Curie — Państwowy Instytut Badawczy, Oddział w Krakowie

<sup>4</sup>Katedra i Klinika Onkologii, Uniwersytet Jagielloński — *Collegium Medicum* w Krakowie

<sup>5</sup>Klinika Nowotworów Płuca i Klatki Piersiowej, Narodowy Instytut Onkologii im. Marii Skłodowskiej-Curie — Państwowy Instytut Badawczy w Warszawie

<sup>6</sup>Klinika Chirurgii Onkologicznej, Uniwersytet Medyczny w Łodzi

<sup>7</sup>Katedra Chirurgii Wydziału Lekarskiego i Nauk o Zdrowiu Krakowskiej Akademii im. A. Frycza-Modrzewskiego w Krakowie

## Minimalne rekomendacje diagnostyczno- -terapeutyczne u chorych na czerniaki w sytuacji ograniczonych zasobów i restrykcji związanych z pandemią SARS-CoV-2

### Diagnostyka

Podjęcie czerniaka skóry mogą nasuwać zmiany skórne, które rozwinęły się *de novo* lub na podłożu znamienia barwnikowego. Objawy kliniczne są niekiedy grupowane w systemy mające ułatwić rozpoznanie, których przykładem jest np. system kliniczny ABCDE (asymetria, brzegi nierówne, czarny i/lub czerwony, różnorodny kolor, duży rozmiar, ewolucja). Jest on obecnie wykorzystywany do celów dydaktycznych, gdyż pozwala na identyfikację jedynie części czerniaków, głównie czerniaków szerzących się powierzchownie, i w znaczącej części czerniaków zaawansowanych. W największym stopniu należy zwracać uwagę na komponent E, czyli ewolucję (powiększanie się) zmian skóry. System ten nie może stanowić przesiewowej metody diagnostycznej w praktyce klinicznej. Cienkie czerniaki (< 1 mm grubości wg Breslowa) są przeważnie wykrywane w czasie badania lekarskiego, zwłaszcza dermatoskopowego (dermoskopowego). W sytuacji ograniczenia możliwości bezpośredniego badania dermatoskopowego zaleca się przeprowadzenie telekonsultacji i dokonanie oceny przesłanych obrazów/zdjęć makroskopowych zmian

występujących u chorych pod kątem kwalifikacji do biopsji wycinającej. Biopsja wycinająca zmiany skórnej podejrzaną klinicznie o czerniaka z marginesem 1–2 mm (w większości przypadków w znieczuleniu miejscowym) jest postępowaniem z wyboru. Pozwala ona na potwierdzenie rozpoznania mikroskopowego czerniaka oraz uzyskanie informacji o najważniejszych czynnikach rokowniczych, które służą planowaniu dalszego postępowania leczniczego (mikrostopniowanie). Niezbędne minimalne parametry oceny histopatologicznej obejmują: a. grubość nacieku według Breslowa w milimetrach (mierzona od warstwy ziarnistej naskórka lub dna owrzodzenia do najgłębiej naciekających gniazd melanocytów); b. obecność lub nieobecność owrzodzenia obejmującego całą grubość pokrywającego guz naskórka; c. liczbę figur podziału na 1 mm<sup>2</sup> (tylko w komponencie wertykalnym, polach o największej aktywności mitotycznej, tzw. *hot spot*); d. obecność lub nieobecność mikroskopowych ognisk satelitarnych (ogniska z melanocytów o średnicy powyżej 0,05 mm w odległości powyżej 0,3 mm i do 2 cm od składnika inwazyjnego guza pierwotnego czerniaka — cecha N); e. margines obwodowy (odrębnie od składnika *in situ* i inwazyjnego) oraz w głębi; f. stopień zaawansowania

#### Adres do korespondencji:

Prof. dr hab. n. med. Piotr Rutkowski, Klinika Nowotworów Tkanek Miękkich, Kości i Czerniaków, Narodowy Instytut Onkologii im. Marii Skłodowskiej-Curie — Państwowy Instytut Badawczy w Warszawie, ul. Roentgena 5, 02-781 Warszawa  
 Tel. 22 546 21 84, faks: 22 643 9791, e-mail: piotr.rutkowski@pib-nio.pl

Copyright © 2020 Via Medica

ISSN 2450-1646

pT. Po uzyskaniu wyniku histopatologicznego zaleca się również przeprowadzenie telekonsultacji z ośrodkiem onkologicznym w celu ustalenia dalszego postępowania.

Nie ma wskazań do pogłębionych badań u chorych na czerniaki w stopniach pT1–pT3 przed kwalifikacją do leczenia chirurgicznego. Badania obrazowe powinny być rozważone u chorych na czerniaki w stopniu pT4 lub w razie występowania objawów klinicznych.

## Dalsza diagnostyka, leczenie i kontrola chorych na czerniaki o zaawansowaniu lokoregionalnym

### Ognisko pierwotne

Radykalne leczenie ogniska pierwotnego czerniaka polega na doszczętnym wycięciu blizny po wykonanej biopsji wycinającej zmiany pierwotnej.

Obecnie zalecane są następujące marginesy radykalnego leczenia zmiany pierwotnej czerniaka (wycięcie blizny po biopsji wycinającej zmiany pierwotnej): czerniak *in situ* — margines 5 mm, czerniak o grubości  $\leq 2$  mm — margines 1 cm, czerniak o grubości  $> 2$  mm — margines 2 cm. W warunkach ograniczonej dostępności do usług medycznych w przypadku czerniaków *in situ* i pT1a można bezpiecznie odroczyć o 3–4 miesiące docięcie blizny do ostatecznego marginesu w przypadku zachowania pierwotnie marginesu co najmniej 1 mm. Ostateczny margines szerokiego docięcia chirurgicznego dla czerniaków pT1–pT4 wynosi 1 cm, preferowane jest przyznawanie pierwszeństwa leczeniu chirurgicznemu chorych na czerniaki w stopniach pT3/pT4.

### Biopsja węzłów wartowniczych

Do biopsji węzła chłonnego wartowniczego kwalifikują się chorzy: a. po biopsji wycinającej z rozpoznaniem czerniaka skóry potwierdzonym badaniem histopatologicznym, ale nie po szerokim wycięciu ogniska pierwotnego; b. z grubością nacieku Breslawa  $\geq 0,8$  mm lub z (mikro-)owrzodzeniem na powierzchni czerniaka niezależnie od grubości nacieku [czerniak, którego ognisko pierwotne sklasyfikowano jako kategoria pT1b–T4b wg klasyfikacji TNM (*tumor, nodes, metastasis*) UICC/AJCC (*Union for International Cancer Control/American Joint Committee on Cancer*) 2017; c. bez klinicznych cech przerzutów w regionalnych węzłach chłonnych i narządach odległych. Biopsja węzła wartowniczego jest niezbędną metodą oceny obecności mikroprzerzutów w węzłach chłonnych i kwalifikacji chorego do leczenia uzupełniającego. Podczas wykonywania biopsji węzła wartowniczego należy wykorzystywać metodę limfoscintygrafii przedoperacyjnej oraz śródoperacyjnej limfoscintygrafii połączonej z wybarwieniem. Biopsję

węzłów wartowniczych należy wykonywać po biopsji wycinającej czerniaka, jednocześnie z radykalnym wycięciem blizny po biopsji wycinającej czerniaka. Limfoscintyografię można wykonywać w dniu zabiegu. Dostępne dane nie wskazują na negatywny wpływ na rokowanie wykonywania biopsji węzła wartowniczego po upływie co najmniej 6 tygodni od wycięcia ogniska pierwotnego, może więc ona zostać odroczone do 3 miesięcy od biopsji wycinającej ogniska pierwotnego, jeśli nie ma możliwości przeprowadzenia jej wcześniej.

### Limfadenektomia

Nie ma istotnych wskazań do wykonywania uzupełniającej limfadenektomii (CLND, *completion lymph node dissection*) po dodatknej biopsji węzła wartowniczego, gdyż w świetle dwóch badań klinicznych z losowym doborem chorych CLND nie prowadzi do poprawy przeżyć swoistych dla czerniaka. U tych chorych należy jedynie wykonywać co 4 miesiące kontrolne badanie ultrasonograficzne (USG) splotu chłonnego. Przeprowadzenie CLND można rozważyć jedynie u chorych cechujących się bardzo dużym ryzykiem przerzutów w węzłach chłonnych pozawartowniczych (duży rozmiar przerzutu do węzła wartowniczego, zajęcie przerzutami  $> 2$  węzłów wartowniczych czy naciek pozatorebkowy węzła wartowniczego). W przypadku przerzutów klinicznych należy przeprowadzić limfadenektomię terapeutyczną splotu chłonnego i wykonać przynajmniej konwencjonalne badanie rentgenograficzne (RTG) klatki piersiowej i USG jamy brzusznej. W przypadku podejrzenia przerzutów w narządach odległych należy kwalifikować chorych do dokładnych badań tomografii komputerowej (TK) lub pozytonowej tomografii emisyjnej (PET, *positron emission tomography*) w połączeniu z TK (PET-TK).

W każdym przypadku u chorych ze stwierdzonymi przerzutami do regionalnych węzłów chłonnych lub przerzutami *in-transit* (z pominięciem chorych na czerniaki w stopniu IIIA o wielkości przerzutów do węzłów wartowniczych  $\leq 1$  mm) należy przeprowadzić telekonsultację z ośrodkiem onkologicznym pod kątem leczenia uzupełniającego. W przypadku bardzo rozległych zmian przerzutowych lokoregionalnych i stwierdzenia obecności mutacji w genie *BRAF* bardziej uzasadnione niż próby leczenia chirurgicznego jest kwalifikowanie chorych do leczenia inhibitorami BRAF + MEK w ramach programu lekowego (stopień IIIC) i odroczenie ewentualnego leczenia chirurgicznego po co najmniej 3 miesięcznej terapii.

### Leczenie uzupełniające

W świetle dostępnych danych można bezpiecznie kwalifikować chorych do systemowego leczenia uzupełniającego w okresie 12–16 tygodni od leczenia chirurgicznego w III stopniu zaawansowania (z pominięciem stopnia

IIIa o wielkości przerzutów do węzłów wartowniczych  $\leq 1$  mm). Preferowane jest stosowanie leczenia uzupełniającego u chorych o większym ryzyku nawrotu choroby, minimum 50%, czyli w stopniach IIIC i IIID, przy czym niezbędne jest oznaczenie mutacji *BRAF*. Nie ma wskazań do stosowania uzupełniającej radioterapii, gdyż nie ma to żadnego wpływu na poprawę przeżyć chorych i stanowi niepotrzebne obciążenie zasobów medycznych. Dostępne opcje systemowego leczenia adiuwantowego obejmują 12-miesięczne terapie (dostępne w polskich warunkach w ramach RDTL — Ratunkowego Dostępu do Technologii Lekowych): dabrafenibem z trametynibem (w przypadku potwierdzenia obecności mutacji *BRAF*), niwolumabem (preferowany schemat dawkowania 480 mg *i.v.* co 4 tygodnie) lub pembrolizumabem (200 mg *i.v.* co 3 tygodnie lub 400 mg *i.v.* co 6 tygodni z naciskiem na ten ostatni schemat). Podczas terapii zaleca się telekonsultacje chorych i kontrolę badań laboratoryjnych w poradni rejonowej. Dla chorych z obecnością mutacji genu *BRAF* w leczeniu uzupełniającym sugeruje się zastosowanie inhibitorów *BRAF* + *MEK*, gdyż w pierwszym roku postępowanie takie związane jest z mniejszym odsetkiem nawrotów choroby niż immunoterapia. Kontrolne badania obrazowe w trakcie leczenia można wykonać po 6 miesiącach od rozpoczęcia terapii.

#### Kontrola po leczeniu

Badania kontrolne u chorych na czerniaki w stopniu 0 (czerniak *in situ*) powinny być prowadzone przez dermatologów lub lekarzy rodzinnych w odstępie 9–12 miesięcy; u chorych w stopniu I–II powinny być wykonywane co 4–6 miesięcy i z wyjątkiem stopnia IIB/IIC powinny polegać na badaniu przedmiotowym u chorych bezobjawowych. Chorzy w stopniu zaawansowania III bez objawów klinicznych nie powinni być kontrolowani częściej niż co 3–4 miesiące. Badania obrazowe należy w szczególności wykonać u chorych po zakończeniu leczenia uzupełniającego. Obecnie we wszystkich przypadkach należy dążyć do przeprowadzania wizyt w trybie telekonsultacji, jeśli nie ma bezwzględnej konieczności badania przedmiotowego.

### Postępowanie u chorych w stadium uogólnienia

1. W przypadku zmian wtórnych w skórze, tkankach miękkich lub pozaregionalnych węzłach chłonnych (M1a; lepsze rokowanie) należy rozważać możliwość chirurgicznego usunięcia zmian. Resekcję chirurgiczną należy również rozważyć przy izolowanych (niekoniecznie pojedynczych) przerzutach do narządów miękkich (takich chorych można następnie kwalifikować do leczenia uzupełniającego niwoluma-

bem). W przypadku zmian niemożliwych do wycięcia wybór postępowania zależy od obecności przerzutów w ośrodkowym układzie nerwowym (OUN). Przy obecności zmian przerzutowych w OUN należy w pierwszej kolejności rozważyć (decyzja zależy od umiejscowienia i liczby zmian) zastosowanie leczenia neurochirurgicznego i/lub napromieniania OUN (najczęściej stereotaktycznego lub radiochirurgii) w celu opóźnienia wystąpienia krwawienia lub zaburzeń neurologicznych. Napromienianie zmian w OUN może także stanowić element leczenia skojarzonego podczas immunoterapii (preferowane) lub leczenia anty-*BRAF*/*MEK*. W postępowaniu paliatywnym radioterapia (najczęściej hipofrakcjonowana) znajduje też zastosowanie u chorych z przerzutami do tkanek miękkich (owrzodzenia i/lub dolegliwości bólowe) i kości (dolegliwości bólowe).

2. Decyzje co do wyboru terapii systemowej powinny być indywidualizowane i uwzględniać stan sprawności chorego, profil toksyczności terapii oraz obecność mutacji *BRAF*. Dostępne opcje obejmują monoterapię anty-PD-1 (niwolumab lub pembrolizumab w preferowanym schemacie dawkowania o najmniejszej częstotliwości podań leku, odpowiednio, 480 mg *i.v.* co 4 tygodnie i 400 mg *i.v.* co 6 tygodni) lub inhibitory *BRAF*/*MEK* (tylko przy stwierdzeniu obecności mutacji *BRAF*: dabrafenib z trametynibem lub wemurafenib z kobimetynibem — leki mogą być wydawane na okres 3 miesięcy terapii, dlatego podczas leczenia zaleca się telekonsultacje chorych i kontrolę badań laboratoryjnych w poradni rejonowej).

Obecnie nie wiadomo, jaki przebieg będą miały powikłania immunologiczne (*irAE, immuno-related adverse events*) w trakcie leczenia anty-PD-1 i anty-*CTLA-4* w momencie zakażenia SARS-CoV-2. Nie ma jednak jednoznacznych danych dotyczących tego, w jaki sposób kortykosteroidy/leki immunosupresyjne stosowane w leczeniu powikłań immunoterapii mogą wpływać na przebieg infekcji SARS-CoV-2.

W przypadku uzyskania całkowitej lub częściowej remisji po zastosowaniu immunoterapii anty-PD-1 po okresie minimum roku leczenia anty-PD-1 należy rozważyć odstawienie terapii i (szczególnie u chorych bezobjawowych) jedynie obserwację. Ryzyko progresji choroby w tej grupie pacjentów wynosi około 10% w długoterminowej obserwacji.

Szczególnie istotne jest właściwe postępowanie wspomagające i izolowanie chorych z objawami stanu zapalnego/płucnymi (gorączka, bóle mięśni, kaszel, duszność) podczas immunoterapii lub inhibitorami *BRAF*/*MEK*, której działania niepożądane mogą być podobne do objawów zakażenia SARS-CoV-2, z właściwą oceną mikrobiologiczną i wykonaniem testu w kierunku zakażenia SARS-CoV-2 na zasadach ogólnych rekomendowanych przez Światową Organi-

zając Zdrowia i Ministerstwo Zdrowia. W przypadku stwierdzenia zakażenia SARS-Cov-2 należy przerwać immunoterapię oraz leczenie celowane.

Nie ma wskazań do kwalifikacji chorych na czerniaki w IV stopniu zaawansowania do intensywnej terapii

(wentylacja mechaniczna), z wyjątkiem indywidualnych przypadków chorych w utrzymującej się remisji i bez zakażenia SARS-CoV-2.

Podsumowanie wytycznych w zależności od stopnia zaawansowania czerniaka przedstawiono w tabeli 1.

Tabela 1. Podsumowanie wytycznych w zależności od stopnia zaawansowania

Stopień zaawansowania	Postępowanie	Wskazówki na czas pandemii SARS-CoV-2
Podejrzana o czerniaka zmiana na skórze	Badanie przedmiotowe Dermatoskopia Biopsja wycinająca (margines 1–2 mm)	W braku możliwości wykonania badania dermatoskopowego zaleca się przeprowadzenie telekonsultacji i oceny obrazów/ /zdjęć makroskopowych zmian u chorych pod kątem kwalifikacji do biopsji wycinającej
Stopień 0 (pTis) Stopień IA (< 0,8 mm, bez owrzodzenia)	Doszczętne wycięcie blizny po biopsji wycinającej zmiany pierwotnej <sup>1</sup>	Dla czerniaków <i>in situ</i> i pT1a można bezpiecznie odroczyć docięcie blizny do ostatecznego marginesu na okres 3–4 miesięcy w przypadku zachowania pierwotnie marginesu minimum 1 mm
Stopień IB (≥ 0,8 mm z owrzodzeniem lub 0,8–1 mm z owrzodzeniem/ /bez owrzodzenia)	Doszczętne wycięcie blizny po biopsji wycinającej zmiany pierwotnej i rozważenie wykonania biopsji WW	Należy oszacować u chorego stosunek ryzyko/korzyść z wykonania biopsji WW W przypadkach wątpliwych zaleca się przeprowadzenie telekonsultacji z ośrodkiem referencyjnym
Stopień IB (pT2a) lub II (> 1 mm i NO)	Doszczętne wycięcie blizny po biopsji wycinającej zmiany pierwotnej i wykonanie biopsji WW	W przypadkach wątpliwych zaleca się przeprowadzenie telekonsultacji z ośrodkiem referencyjnym
IIIA, B, C, D po dodatnim WW	Obserwacja z badaniem USG regionalnego spływu chłonnego co 4 miesiące Leczenie uzupełniające (immunoterapia lub terapia celowana)	Zaleca się przeprowadzenie telekonsultacji z ośrodkiem referencyjnym i skierowanie chorego do leczenia w ośrodku mającym możliwość leczenia uzupełniającego
III z klinicznymi przerzutami do regionalnych węzłów chłonnych	Doszczętne wycięcie blizny po biopsji wycinającej zmiany pierwotnej <sup>1</sup> Limfadenektomia Leczenie uzupełniające (immunoterapia lub terapia celowana)	Zaleca się przeprowadzenie telekonsultacji z ośrodkiem referencyjnym i zaplanowanie dalszego postępowania
III ze zmianami satelitarnymi/ / <i>in-transit</i>	Leczenie indywidualizowane w zależności od wielkości i lokalizacji zmian satelitarnych/ <i>in-transit</i> Leczenie uzupełniające (immunoterapia lub terapia celowana)	Zaleca się przeprowadzenie telekonsultacji z ośrodkiem referencyjnym i skierowanie chorego do leczenia w ośrodku dysponującym wszystkimi opcjami leczenia, w tym leczenia uzupełniającego
IV	Leczenie uzależnione od stanu chorego, obecności zmian przerzutowych w OUN, obecności mutacji <i>BRAF</i>	Monoterapia anty-PD-1 (niwolumab lub pembrolizumab w preferowanym schemacie dawkowania o najmniejszej częstotliwości podań leku, odpowiednio, 480 mg <i>i.v.</i> co 4 tygodnie i 400 mg <i>i.v.</i> co 6 tygodni) lub inhibitory <i>BRAF</i> + MEK (tylko przy stwierdzeniu obecności mutacji <i>BRAF</i> : dabrafenib z trametynibem lub wemurafenib z kobimetynibem — leki mogą być wydawane na okres 3 miesięcy terapii, dlatego podczas leczenia zaleca się telekonsultacje chorych i kontrolę badań laboratoryjnych w poradni rejonowej) W przypadku potwierdzenia infekcji SARS-CoV-2 u chorych na czerniaki w IV stopniu zaawansowania nie ma wskazań do kwalifikacji tych chorych do intensywnej terapii (wentylacja mechaniczna). Nie ma również wskazań do intensywnej terapii (wentylacja mechaniczna) u chorych na czerniaki w IV stopniu zaawansowania choroby bez infekcji SARS-CoV-2 z wyjątkiem indywidualnych przypadków chorych z utrzymującą się remisją czerniaka

WW — węzeł wartowniczy, USG — ultrasonografia, OUN — ośrodkowy układ nerwowy

<sup>1</sup>Zalecane są następujące marginesy radykalnego leczenia zmiany pierwotnej czerniaka (wycięcie blizny po biopsji wycinającej zmiany pierwotnej): czerniak *in situ* — margines 5 mm, czerniak o grubości ≤ 2 mm — margines 1 cm, czerniak o grubości > 2 mm — margines 2 cm.

## Piśmiennictwo

- Rutkowski P, Wysocki P, Nasierowska-Guttmejer A, et al. Cutaneous melanomas. *Oncol Clin Pract.* 2017; 13: 241–258.
- NCCN Guidelines. Cutaneous melanoma version 2.2020.
- Michielin O, Akkooi Av, Ascierto PA, et al. Cutaneous melanoma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol.* 2019; 30(12): 1884–1901, doi: [10.1093/annonc/mdz411](https://doi.org/10.1093/annonc/mdz411).
- NCCN Guidelines. Version 2 (3/24/2020). Short-term Recommendations for Cutaneous Melanoma Management during COVID-19 Pandemic.
- Wong SL, Balch CM, Hurley P, et al. American Society of Clinical Oncology, Society of Surgical Oncology. Sentinel lymph node biopsy for melanoma: American Society of Clinical Oncology and Society of Surgical Oncology joint clinical practice guideline. *J Clin Oncol.* 2012; 30(23): 2912–2918, doi: [10.1200/JCO.2011.40.3519](https://doi.org/10.1200/JCO.2011.40.3519), indexed in Pubmed: [22778321](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22778321/).
- Faries M, Thompson J, Cochran A, et al. Completion dissection or observation for sentinel-node metastasis in melanoma. *New England Journal of Medicine.* 2017; 376(23): 2211–2222, doi: [10.1056/nejmoa1613210](https://doi.org/10.1056/nejmoa1613210).
- Leiter U, Stadler R, Mauch C, et al. German Dermatologic Cooperative Oncology Group (DeCOG). 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, doi: [10.1016/S1470-2045\(16\)00141-8](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(16)00141-8), indexed in Pubmed: [27161539](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27161539/).
- Weber J, Mandala M, Del Vecchio M, et al. CheckMate 238 Collaborators. Adjuvant Nivolumab versus Ipilimumab in Resected Stage III or IV Melanoma. *N Engl J Med.* 2017; 377(19): 1824–1835, doi: [10.1056/NEJMoa1709030](https://doi.org/10.1056/NEJMoa1709030), indexed in Pubmed: [28891423](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28891423/).
- Long GV, Hauschild A, Santinami M, et al. Adjuvant dabrafenib plus trametinib in stage III BRAF-mutated melanoma. *N Engl J Med.* 2017; 377(19): 1813–1823, doi: [10.1056/NEJMoa1708539](https://doi.org/10.1056/NEJMoa1708539), indexed in Pubmed: [28891408](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28891408/).
- Eggermont AMM, Blank CU, Mandala M, et al. Adjuvant pembrolizumab versus placebo in resected stage III melanoma. *N Engl J Med.* 2018; 378(19): 1789–1801, doi: [10.1056/NEJMoa1802357](https://doi.org/10.1056/NEJMoa1802357), indexed in Pubmed: [29658430](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29658430/).
- 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(4): 375–384, doi: [10.1016/S1470-2045\(15\)70076-8](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(15)70076-8), indexed in Pubmed: [25795410](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25795410/).
- Robert C, Schachter J, Long GV, et al. KEYNOTE-006 investigators. Pembrolizumab versus Ipilimumab in Advanced Melanoma. *N Engl J Med.* 2015; 372(26): 2521–2532, doi: [10.1056/NEJMoa1503093](https://doi.org/10.1056/NEJMoa1503093), indexed in Pubmed: [25891173](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25891173/).
- Ascierto PA, McArthur GA, Dréno B, et al. Cobimetinib combined with vemurafenib in advanced BRAF(V600)-mutant melanoma (coBRIM): updated efficacy results from a randomised, double-blind, phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2016; 17(9): 1248–1260, doi: [10.1016/S1470-2045\(16\)30122-X](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(16)30122-X), indexed in Pubmed: [27480103](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27480103/).
- 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(7): 1631–1639, doi: [10.1093/annonc/mdx176](https://doi.org/10.1093/annonc/mdx176), indexed in Pubmed: [28475671](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28475671/).
- Wysocki PJ, Kwinta Ł, Potocki P et al. Leczenie systemowe pacjentów z rozpoznaniem choroby nowotworowej w kontekście pandemii SARS-CoV-2 — stanowisko Polskiego Towarzystwa Onkologii Klinicznej. *Onkol Prakt Klini Edu.* 2020; 6(2).