

Krzysztof Ostaszewski, Anna M. Czarnecka

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

Długotrwała odpowiedź na leczenie pembrolizumabem u pacjentki z rozpoznaniem czerniaka w stadium uogólnienia z pseudoprogresją

Long term survival during pembrolizumab treatment in melanoma metastatic patient after pseudoprogression

Adres do korespondencji:

lek. Krzysztof Ostaszewski
 Klinika Nowotworów Tkanek Miękkich,
 Kości i Czerniaków Narodowy Instytut
 Onkologii im. Marii Skłodowskiej-Curie
 Państwowy Instytut Badawczy
 ul. Roentgena 5, 02-781 Warszawa
 Tel.: +48 22 546 20 27
 Faks: +48 22 643 93 75
 e-mail: krzysztof.ostaszewski@pib-nio.pl

STRESZCZENIE

Pembrolizumab i inne inhibitory punktów kontrolnych są rutynowo stosowane w leczeniu systemowym uogólnionego czerniaka zarówno w leczeniu paliatywnym, jak i adjuwantowym. Immunoterapia jest stosunkowo bezpieczna, ale jako zupełnie inny niż klasyczna chemioterapia rodzaj leczenia stawia nowe wyzwania dla onkologów. Niniejszy przypadek przedstawia różne problemy kliniczne, takie jak pseudoprogresja, specyficzne dla immunoterapii toksyczności czy kontynuacja leczenia mimo oligoprogresji u pacjentki, która żyje 5 lat od momentu rozpoznania choroby w stadium rozsiewu.

Słowa kluczowe: czerniak, immunoterapia, leczenie systemowe, pembrolizumab, pseudoprogresja, oligoprogresja

ABSTRACT

Pembrolizumab and other immune-checkpoint inhibitors are standard of care in both palliative and adjuvant treatment of melanoma. Immunotherapy is considered to be safe, however due to its novel mechanism it raises unprecedented challenges before oncologist. This case report discusses various clinical problems such as pseudoprogression, immune related toxicity or treatment continuation after oligoprogression in patient with 5-year ongoing survival after diagnosis of advanced melanoma.

Key words: melanoma, immunotherapy, systemic treatment, pembrolizumab, pseudoprogression, oligoprogression

Onkol Prakt Klin Edu 2021; 7, supl. B: B23–B28

Copyright © 2021 Via Medica

ISSN 2450-1646
 e-ISSN 2450-6567

Wstęp

Czerniak jest immunogennym nowotworem, a kluczem do znalezienia skutecznej terapii chorych jest stworzenie leku pobudzającego układ odpornościowy. Przez wiele lat podejmowano próby stosowania IFN-alfa (*interferone alfa*) i IL-2 (*interleukine 2*), jednak stopień odpowiedzi kształtował się na poziomie około 10% [1] i nie był satysfakcjonujący. Inhibitory punktu kontrolnego, takie jak pembrolizumab, niwolumab i ipilimumab,

stały się przełomowym odkryciem w leczeniu czerniaka, istotnie wpływając na przeżycie chorych.

Pembrolizumab to wysoko specyficzna humanizowana immunoglobulina G4, przeciwciało monoklonalne aktywne wobec receptora PD1 na aktywowanych komórkach T. Jeden z jego ligandów, PD-L1 (programmed death ligand-1), wykazuje ekspresję między innymi na makrofagach, komórkach dendrytycznych oraz komórkach czerniaka i powoduje tolerancję układu odpornościowego, co przyczynia się do dalszego rozrostu czerniaka.

Skuteczność i bezpieczeństwo terapii pembrolizumabem oceniono w trzech kluczowych badaniach. KEYNOTE-001 (fazy 1b), w którym leczeni byli chorzy na czerniaka i niedrobnokomórkowego raka płuca bez względu na wcześniejsze leczenie ipilimumabem (historycznie pierwszy lek o potwierdzonej skuteczności) [2]. W badaniu II fazy KEYNOTE-002 porównano skuteczność pembrolizumabu w drugiej linii po progresji po ipilimumabie, względem stosowanej wówczas chemioterapii [3]. Wreszcie, KEYNOTE-006 było otwartym, wielośrodkiem badaniem III fazy z randomizacją, w którym porównano bezpośrednio leczenie pembrolizumabem i ipilimumabem w pierwszej linii, co ugruntowało ich miejsce w terapii czerniaka [4].

Metaanaliza skuteczności pembrolizumabu wykazała [5] obiektywną odpowiedź (ORR, *objective response rate*) na poziomie 34% (95% CI 30,4–38), przy czym ORR różniło się w zależności od wcześniej stosowanego leczenia i wynosiło 25,5% w grupie, w której ponad 50% pacjentów było wcześniej leczonych, i 40,1% w grupie, w której pembrolizumab był stosowany jako pierwsza linia leczenia u ponad 50% pacjentów. Czas wolny od progresji (PFS, *progression free survival*) wynosił 5,7 miesiąca, a 1-, 2- i 5-letni PFS wynosił odpowiednio 44%, 27% i 25%. 1-, 2- i 5-letnie przeżycie (OS, *overall survival*) — odpowiednio 65%, 50% i 41%. Przeciętnie 13% pacjentów przerywało leczenie z powodu powikłań.

W zbiorczej analizie pacjentów z badań KEYNOTE 001, 002 i 006 [6] oceniano, że toksyczność leczenia [działania niepożądane (AE, *adverse event*)] w stopniu G3/4 wystąpiła u 17,7% pacjentów. Na 1567 analizowanych przypadków dwa zgony były bezpośrednio związane z leczeniem. Specyficzne toksyczności immunologiczne wystąpiły u 23% pacjentów, do najczęstszych należały: niedoczynność tarczycy (9,1%), zapalenie płuc (3,3%) i nadczynność tarczycy (3%). Większość pojawiła się w przeciągu pierwszych 16 tygodni terapii. Toksyczności immunologiczne w stopniu 3/4 wystąpiły u 6,9% pacjentów.

Opis przypadku

Trzydziestoosmioletnia (ur. 1983 roku) chora na czerniaka skóry BRAF-dodatniego zgłosiła się do Narodowego Instytutu Onkologii w Warszawie w październiku 2016 roku z powodu uogólnienia choroby do węzłów chłonnych pozaregionalnych. Zdiagnozowana została w lutym 2014 roku po wycięciu ogniska pierwotnego czerniaka skóry okolicy łędźwiowej prawej — zaawansowanie histopatologiczne oceniono na pT2a (IM 2/mm², Breslow 1,2 mm). Dwa miesiące później wycięto bliźnię i wykonano biopsję węzła wartowniczego (SLNB, *sentinel lymph node biopsy*) pachwiny prawej, w której stwierdzono przerzut czerniaka o największym

wymiarze 0,45 mm. W związku z tym pod koniec maja 2014 roku wykonano limfadenektomię pachwinową prawą, w której w ocenionych sześciu węzłach nie znaleziono przerzutu czerniaka (pN0 0/6).

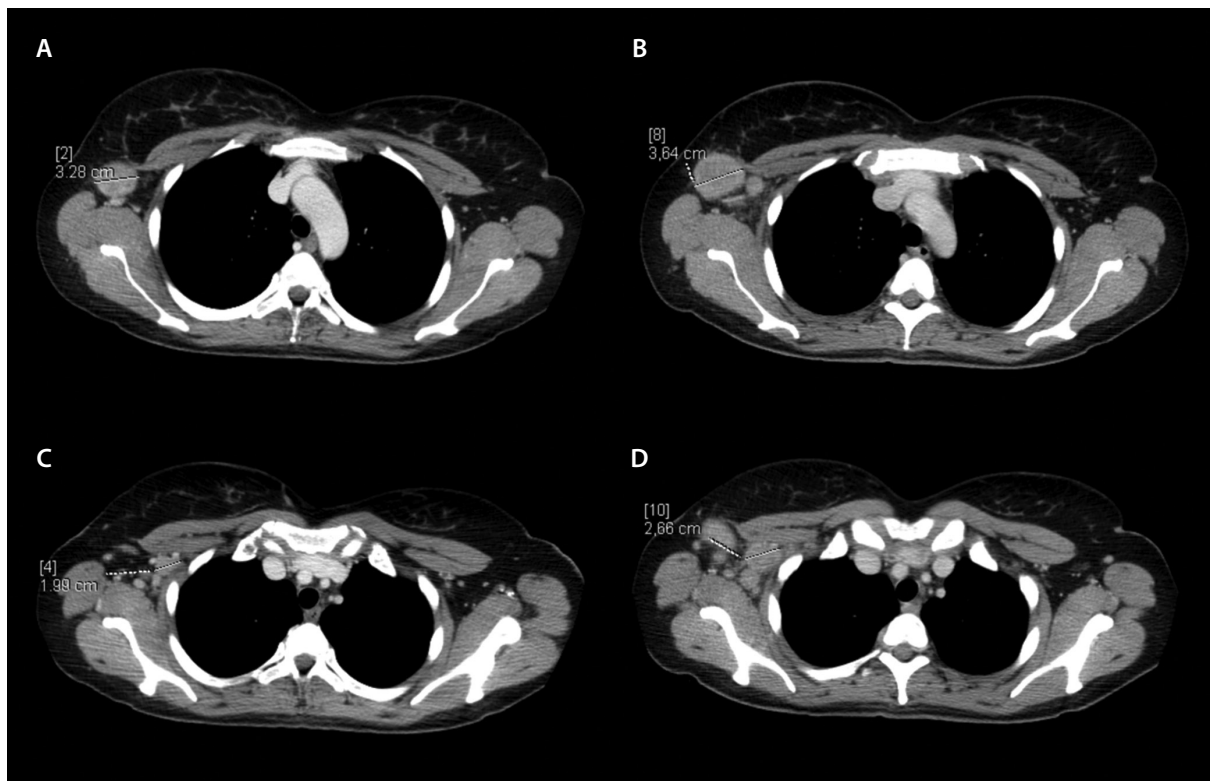
Na przełomie maja/czerwca 2016 pacjentka zauważyła w bliźnie po wycięciu zmiany pierwotnej powiększający się bolesny guzek podskórny. Pacjentka była wówczas w ciąży, którą w porozumieniu z ginekologami rozwiązano przedwcześnie. Następnie wycięto wznowę miejscową — w badaniu pooperacyjnym stwierdzono naciek nowotworowy dochodzący do granicy cięcia (R1). W sierpniu wykonano badanie pozytonowej emisyjnej tomografii (PET, *positron emission tomography*), w którym stwierdzono rozsiew do węzłów chłonnych pachwiny po przeciwnej — lewej — stronie, które wycięto jeszcze w tym samym miesiącu. W następnym kontrolnym badaniu obrazowym w październiku 2016 roku stwierdzono wspomniany rozsiew do co najmniej 5 węzłów chłonnych pachowych prawych, z czego największy miał wymiar 33 x 26 mm.

W związku ze stwierdzoną progresją pacjentka 28 października 2016 roku rozpoczęła leczenie w ramach badania KEYNOTE-252 i otrzymała pembrolizumab w dawce 200 mg + epacadostat lub placebo. Po podaniu pięciu cykli leczenia, w pierwszym kontrolnym badaniu TK z dnia 20 stycznia 2017 roku stwierdzono zwiększenie się większości zmian węzłowych. Pacjentka zakończyła badanie kliniczne i została skierowana do kliniki autorów niniejszej pracy.**

W kontrolnym badaniu TK z 9 lutego 2017 roku stwierdzono zmniejszenie się wcześniej powiększających się zmian węzłowych. Konsylium multidyscyplinarnego zespołu terapeutycznego oceniło zmiany z ówczesnego i poprzedniego badania jako przypadek pseudoprogresji, wobec czego pacjentka rozpoczęła leczenie pembrolizumabem w ramach standardowej terapii — tym razem w dawce 2 mg/kg mc (154 mg).

Pacjentka kontynuowała leczenie bez istotnych powikłań i działań niepożądanych przez 25 kursów, kiedy to w kontrolnym badaniu stwierdzono izolowaną oligoprogresję do węzłów chłonnych — w otoczeniu podziału aorty brzusznej, tętnic biodrowych wspólnych i początkowych odcinków tętnicy biodrowej zewnętrznej lewej i wewnętrznej lewej o maksymalnym wymiarze około 40 x 20 x 50 mm. Z uwagi na dobrą tolerancję leczenia i utrzymującą się dobrą odpowiedź w innych wcześniej zajętych okolicach zdecydowano się na wykonanie radioterapii z hipertermią głęboką, stosując dawkę frakcyjną 6 Gy/PTV do dawki całkowitej 30 Gy/PTV. Następnie immunoterapię kontynuowano zmieniając dawkę na 200 mg, zgodnie z uaktualnionym ChPL. W kontrolnych badaniach obserwowano zmniejszanie się masy węzłowej okolicy rozwidlenia aorty i stabilizację innych zmian.

Terapię przerwano po 36. kursie z powodu objawowego zapalenia stawów pod postacią sztywności, zwłaszcza porannej, tkliwości i bólu stawów rąk, obrzę-



Rycina 1. A i C — obrazy tomografii komputerowej (TK) z 21.10.2016 roku (przed rozpoczęciem leczenia systemowego); B i D — obrazy TK z 20.01.2017 roku (po 5 cyklach terapii)

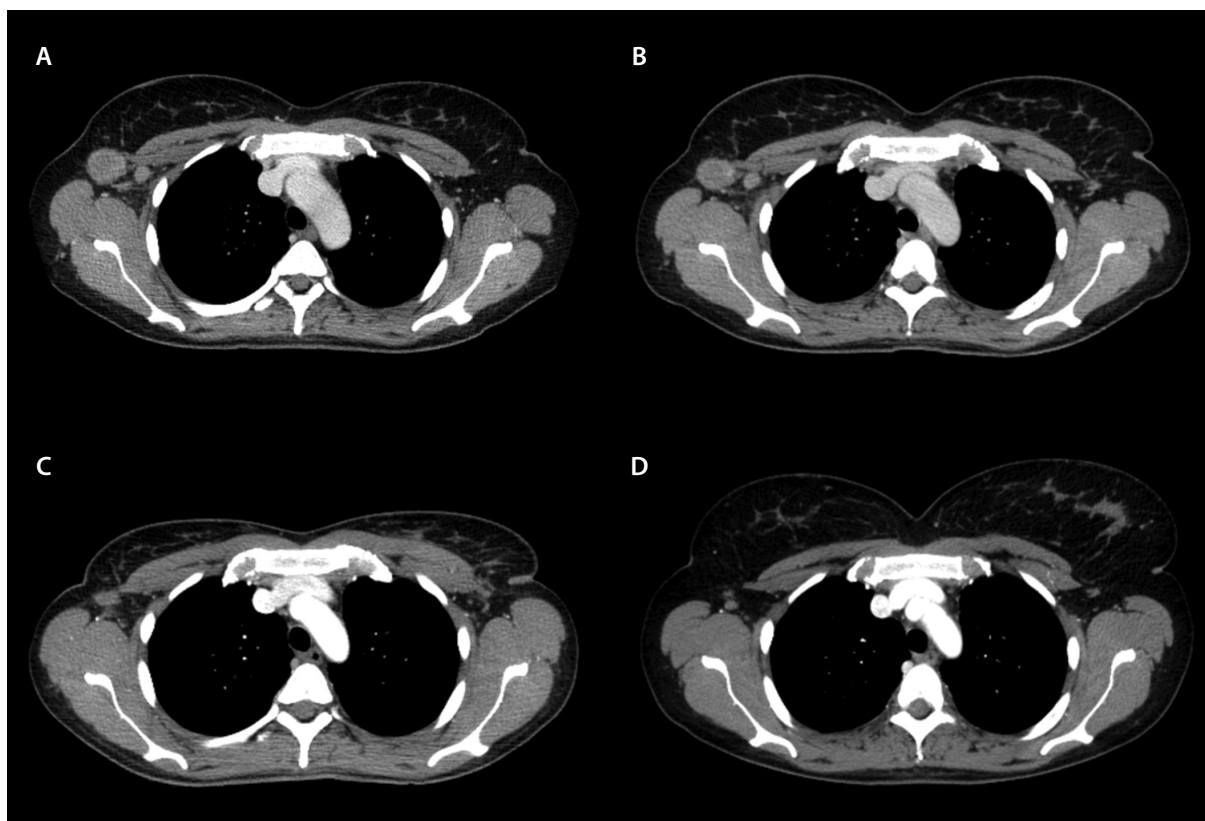
ku kostek oraz zmniejszonej tolerancji wysiłku. Dnia 5 kwietnia 2019 roku włączono metyloprednizolon w dawce 32 mg, zmniejszając go stopniowo do dawki 4 mg 17 maja 2019 roku, kiedy powrócono do wlewu pembrolizumabu. Kolejny, 38. kurs podano ponownie z opóźnieniem 19.07.2019 roku z powodu przejściowego nasilenia się objawów zapalenia stawów, powracając czasowo do steroidoterapii w dawce 8 mg metyloprednizolonu na dzień, później ponownie zmniejszonej. Glikokortykosteroid został ostatecznie zamieniony na metotreksat stosowany do dziś, początkowo doustnie 20 mg/tydzień, aktualnie podskórnie 15 mg/tydzień. Opisywane objawy ustąpiły całkowicie na ponad rok; od początku 2021 pacjentka zaczęła ponownie skarżyć się na ból i tkliwość stawów w stopniu G1. Pacjentka w trakcie całej terapii nie zgłosiła innych objawów niepożądanych, nie zaobserwowano również żadnych istotnych odchyleń w wynikach badań laboratoryjnych, w tym w stężeniu dehydrogenazy mleczanowej.

Zgodnie z obowiązującym programem lekowym dopuszcza się możliwość zawieszenia terapii pembrolizumabem po okresie minimum 6 miesięcy trwania terapii u chorych, w których uzyskano korzyść kliniczną [stabilizacja choroby, częściowa lub całkowita odpowiedź wg RECIST (*Response Evaluation Criteria in Solid Tumors*)]*. W przypadku wystąpienia progresji

istnieje możliwość powrotu do tego leczenia, o ile pacjent nie spełnia kryteriów wyłączenia z programu oraz nie zachodzą inne przeciwwskazania do leczenia pembrolizumabem. Omówiono tę możliwość z chorą, a ona wyraziła zgodę. Dnia 28 stycznia 2021 roku po uzyskaniu długotrwałej stabilizacji choroby po podaniu łącznie 58. kursów leczenia terapię zawieszono. Od tego czasu pacjentka pozostaje w obserwacji. Ostatnią TK wykonano 23 lipca 2021 roku, a jej wynik potwierdził stabilizację choroby (ryc. 1, 2).

Dyskusja

Wyniki badania EORTC-1325/Keynote-054 [7, 8] udowodniły, że zastosowanie pembrolizumabu w leczeniu uzupełniającym w stopniu III i IV zmniejsza ryzyko wznowy choroby o prawie 40%, co jest podstawą włączenia tego leku do Programu Lekowego i jego dostępności od 1 lipca 2016 roku. Trwa również badanie oceniające zasadność stosowania pembrolizumabu w leczeniu uzupełniającym w II stopniu zaawansowania [9]. Badania MSTL-II [10] i DeCOG-SLT [11] podważyły zasadność rutynowego wykonywania limfadenektomii (LDN). Należy jednak pamiętać, że pacjenci w stopniu IIIA (mikroprzerzuty w węzłach chłonnych, cecha N1a i N2a) według



Rycina 2. Odpowiedź na leczenie. Kolejne badania TK: A — 9.02.2017 roku; B — 23.02.2017 roku; C — 9.08.2017 roku; D — 19.11.2020 roku

8. edycji klasyfikacji *American Joint Committee on Cancer* (AJCC) mają wyraźnie lepsze rokowanie niż pozostałe grupy (93% 5-letnich przeżyć vs. odpowiednio 83%, 69%, 32% dla grup B-D [12]). Co za tym idzie, gdyby pacjentka zachorowała na czerniaka obecnie, należałoby omówić z nią opcje leczenia adjuwantowego po uzyskaniu wyniku dodatniej biopsji węzła wartowniczego i prawdopodobnie odstąpić od LDN. Biorąc pod uwagę obecność mutacji BRAF, pacjentka mogłaby również skorzystać z uzupełniającego leczenia celowanego jak wykazano w badaniu COMBI-AD [13], jednak nie ma konsensusu, która strategia jest jednoznacznie lepsza [14].

Po stwierdzeniu uogólnienia choroby pacjentka zaczęła być leczona w ramach badania klinicznego. Opublikowane wyniki [15] nie potwierdzają skuteczności badanej cząsteczki, ale również nie wykazują wpływu na skuteczność względem przyjmowania samego pembrolizumabu. Bez kwalifikacji do badania klinicznego, pacjentka zostałaby zakwalifikowana do paliatywnego leczenia systemowego. Wytyczne *European Society for Medical Oncology* (ESMO) ponownie oddają onkologowi wybór w doborze początkowej terapii — inhibitorów BRAF/MEK lub terapii anty PD-1 [16]. Autorzy tych rekomendacji sugerują, że terapia celowana powinna być rozważona jako leczenie pierwszej linii u pacjentów

z dużym obciążeniem chorobą (*high tumor burden*), ponieważ mechanizm ich działania pozwala na uzyskanie szybkiego, choć niekoniecznie długotrwałego efektu, w odróżnieniu od immunoterapii. Potwierdzają to doświadczenia własne naszej kliniki [17], które jednocześnie wykazały nie gorszą korzyść z leczenia anty PD-1 u pacjentów z mutacją BRAF. Warto jednak przy okazji podkreślić, że wszystkie wspomniane terapie są przeciwwskazane w ciąży. Andrikopoulou [18] przedstawia zbiór siedmiu przypadków klinicznych stosowania leczenia anty-PD-1 u pacjentek w zaawansowanej ciąży. Siedemdziesiąt procent z nich zakończyło się ciężkimi powikłaniami, przedwczesnym porodem i wadami płodu.

Przełomowym momentem w terapii pacjentki było wczesne zdiagnozowanie pseudoprogresji, co pozwoliło utrzymać terapię anty-PD-1 i uzyskać długotrwały efekt leczniczy. Około 7% pacjentów miało stwierdzoną pseudoprogresję [19] wg kryteriów RECIST 1.1 w badaniu KEYNOTE-001 przy jednoczesnej wyraźnej korzyści klinicznej przy kontynuacji leczenia. Autorzy szacują, że nawet do 15% pacjentów może mieć niedoszacowaną korzyść z leczenia przy użyciu standardowych kryteriów oceny.

Pembrolizumab początkowo był zarejestrowany w 2014 przez *Food and Drug Administration* i w lipcu

2015 przez *European Medicines Agency* (EMA) do leczenia w dawce 2 mg/kg m.c. q3w (co 3 tygodnie) na podstawie analizy badań KEYNOTE-001, 002 i 006 [3, 20, 21]. Analiza dostępnych danych pozwoliła stworzyć model matematyczny, na podstawie którego stwierdzono, że stała dawka 154 mg pozwala osiągnąć zbliżone AUC jak dawka 2 mg/kg m.c., natomiast dawka 200 mg pozwala z dużym prawdopodobieństwem osiągnąć AUC zapewniające skuteczność przy akceptowalnej toksyczności zarówno u osób z niską masą ciała, jak i w podgrupie chorych o masie ciała > 90 kg [22]. Kolejne analizy farmakokinetyki leku i symulacje [23] pozwoliły również na opracowanie schematu 400 mg Q6W, którego długofalową skuteczność ma potwierdzić ostatecznie badanie KEYNOTE-555 [24]. Jego wczesne doniesienia wraz z wcześniej wspomnianymi badaniami sprawiły, że w 2019 roku EMA zarejestrowała schemat 400 mg Q6W. Aktualnie w Polsce oba sposoby dawkowania są możliwe do zastosowania w ramach Programu Lekowego.

Większość danych na temat stosowania radioterapii w przypadku oligoprogresji dotyczy sytuacji, w której w trakcie terapii systemowej pojawiają się izolowane przerzuty do ośrodkowego układu nerwowego. Objawowe przerzuty podlegają ogólnym wytycznym radioterapii u pacjentów onkologicznych, jednakże istnieją doniesienia o skuteczności radioterapii u pacjentów w IV stopniu zaawansowania stosowanej celem kontroli miejscowej choroby [25]. Wytyczne *National Comprehensive Cancer Network* (NCCN) [26] omawiają wiele możliwych strategii postępowania, również w leczeniu paliatywnym. Hipertermia zwiększa kontrolę miejscową choroby [27] i jest stosunkowo dobrze tolerowana przez pacjentów.

Prawdopodobnie najbardziej kontrowersyjną decyzją terapeutyczną była kontynuacja u pacjentki immunoterapii po pojawieniu się objawów zapalenia stawów. Powikłania reumatologiczne występują u około 2–12% leczonych terapią anty PD-1 [28]. Wytyczne ESMO [29] w kontekście powikłań reumatologicznych są stosunkowo lakoniczne i pozwalają kontynuować immunoterapię w przypadku powikłań w stopniu 2 według *Common Terminology Criteria for Adverse Events* (CTCAE) pod warunkiem przyjmowania dawki steroidów nie większej niż ekwiwalent 20 mg prednizolonu na dzień, co zostało formalnie dotrzymane, gdyż z chwilą powrotu do leczenia pacjentka otrzymywała dawkę 8 mg metyloprednizolonu. Z kolei wytyczne *American Society of Clinical Oncology* [30] zalecają wstrzymanie immunoterapii i powrót do niej po uzyskaniu kontroli objawów z zastosowaniem steroidoterapii w dawce będącej ekwiwalentem poniżej 10 mg prednizolonu (nie prednizolonu). Po konsultacji z reumatologiem wobec niezadowolającej kontroli objawów steroidy zmieniono na metotreksat, uzyskując całkowite ustąpienie objawów na ponad rok, mimo kontynuacji leczenia onkologicznego.

Od 1 września 2020 roku po zmianie zapisu Programu Lekowego możliwe jest w Polsce zawieszenie terapii pembrolizumabem (tzw. „wakacje terapeutyczne”) po okresie minimum 6 miesięcy, jeśli stwierdzono korzyść kliniczną (wg RECIST) po konsolidacji 2 kolejnymi podaniami leku i za zgodą pacjenta. W przypadku wystąpienia progresji istnieje możliwość powrotu do leczenia, o ile oczywiście pacjent nie ma przeciwwskazań do terapii. Zasady te są zbieżne z założeniami i późniejszą analizą odległych wyników badań KEYNOTE-001 [31] i KEYNOTE-006 [4] i analizą kohortową pacjentów nieleczonych w badaniach klinicznych (*real-world cohort study*) [32].

*W oparciu o CHPL Ketruda: Pacjentom powinno się podawać produkt leczniczy KEYTRUDA do momentu stwierdzenia progresji choroby lub wystąpienia niemożliwych do zaakceptowania objawów toksyczności.

**MSD nie zaleca podawania leku pembrolizumabu poza zarejestrowanymi w Charakterystyce Produktu Leczniczego wskazaniami.

Piśmiennictwo

1. Atkins MB, Lotze MT, Dutcher JP, et al. High-dose recombinant interleukin 2 therapy for patients with metastatic melanoma: analysis of 270 patients treated between 1985 and 1993. *J Clin Oncol*. 1999; 17(7): 2105–2116, doi: [10.1200/JCO.1999.17.7.2105](https://doi.org/10.1200/JCO.1999.17.7.2105), indexed in Pubmed: [10561265](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10561265/).
2. Hamid O, Robert C, Daud A, et al. Five-year survival outcomes for patients with advanced melanoma treated with pembrolizumab in KEYNOTE-001. *Ann Oncol*. 2019; 30(4): 582–588, doi: [10.1093/annonc/mdz011](https://doi.org/10.1093/annonc/mdz011), indexed in Pubmed: [30715153](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30715153/).
3. 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(8): 908–918, doi: [10.1016/S1470-2045\(15\)00083-2](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(15)00083-2), indexed in Pubmed: [26115796](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26115796/).
4. Robert C, Ribas A, Schachter J, et al. Pembrolizumab versus ipilimumab in advanced melanoma (KEYNOTE-006): post-hoc 5-year results from an open-label, multicentre, randomised, controlled, phase 3 study. *Lancet Oncol*. 2019; 20(9): 1239–1251, doi: [10.1016/S1470-2045\(19\)30388-2](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(19)30388-2), indexed in Pubmed: [31345627](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31345627/).
5. Zhang Qi, Huo GW, Zhang HZ, et al. Efficacy of pembrolizumab for advanced/metastatic melanoma: a meta-analysis. *Open Med (Wars)*. 2020; 15(1): 447–456, doi: [10.1515/med-2020-0110](https://doi.org/10.1515/med-2020-0110), indexed in Pubmed: [33313405](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33313405/).
6. Robert C, Hwu WJ, Hamid O, et al. Long-term safety of pembrolizumab monotherapy and relationship with clinical outcome: A landmark analysis in patients with advanced melanoma. *Eur J Cancer*. 2021; 144: 182–191, doi: [10.1016/j.ejca.2020.11.010](https://doi.org/10.1016/j.ejca.2020.11.010), indexed in Pubmed: [33360855](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33360855/).
7. Eggermont AMM, Blank CU, Mandalà 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/).
8. Eggermont AMM, Blank CU, Mandalà M, Long GV, Atkinson VG, Dalle S, et al. Adjuvant pembrolizumab versus placebo in resected stage III melanoma (EORTC 1325-MG/KEYNOTE-054): distant metastasis-free survival results from a double-blind, randomised, controlled, phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2021 Apr; S1470204521000656.
9. Luke JJ, Ascierto PA, Carlino MS, et al. KEYNOTE-716: Phase III study of adjuvant pembrolizumab versus placebo in resected high-risk stage II melanoma. *Future Oncol*. 2020; 16(3): 4429–4438, doi: [10.2217/fo-2019-0666](https://doi.org/10.2217/fo-2019-0666), indexed in Pubmed: [31870188](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31870188/).
10. Faries MB, Thompson JF, Cochran AJ, et al. Completion Dissection or Observation for Sentinel-Node Metastasis in Melanoma. *N Engl J Med*. 2017; 376(23): 2211–2222.
11. 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/).
12. Gershenwald JE, Scolyer RA, Hess KR, et al. for members of the American Joint Committee on Cancer Melanoma Expert Panel and the International Melanoma Database and Discovery Platform. 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, doi: [10.3322/caac.21409](https://doi.org/10.3322/caac.21409), indexed in Pubmed: [29028110](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29028110/).
 13. 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/).
 14. Michielin O, van Akkooi A, Lorigan P, et al. ESMO consensus conference recommendations on the management of locoregional melanoma: under the auspices of the ESMO Guidelines Committee. *Ann Oncol.* 2020; 31(11): 1449–1461, doi: [10.1016/j.annonc.2020.07.005](https://doi.org/10.1016/j.annonc.2020.07.005), indexed in Pubmed: [32763452](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32763452/).
 15. Long GV, Dummer R, Hamid O, et al. Epacadostat plus pembrolizumab versus placebo plus pembrolizumab in patients with unresectable or metastatic melanoma (ECHO-301/KEYNOTE-252): a phase 3, randomised, double-blind study. *Lancet Oncol.* 2019; 20(8): 1083–1097, doi: [10.1016/S1470-2045\(19\)30274-8](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(19)30274-8), indexed in Pubmed: [31221619](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31221619/).
 16. Keilholz U, Ascierto PA, Dummer R, et al. ESMO consensus conference recommendations on the management of metastatic melanoma: under the auspices of the ESMO Guidelines Committee. *Ann Oncol.* 2020; 31(11): 1435–1448, doi: [10.1016/j.annonc.2020.07.004](https://doi.org/10.1016/j.annonc.2020.07.004), indexed in Pubmed: [32763453](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32763453/).
 17. Czarnecka AM, Teterycz P, Mariuk-Jarema A, et al. Treatment Sequencing and Clinical Outcomes in BRAF-Positive and BRAF-Negative Unresectable and Metastatic Melanoma Patients Treated with New Systemic Therapies in Routine Practice. *Target Oncol.* 2019; 14(6): 729–742, doi: [10.1007/s11523-019-00688-8](https://doi.org/10.1007/s11523-019-00688-8), indexed in Pubmed: [31754963](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31754963/).
 18. Andrikopoulou A, Korakiti AM, Apostolidou K, et al. Immune checkpoint inhibitor administration during pregnancy: a case series. *ESMO Open.* 2021 [Epub ahead of print]; 6(5): 100262, doi: [10.1016/j.esmoop.2021.100262](https://doi.org/10.1016/j.esmoop.2021.100262), indexed in Pubmed: [34487972](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34487972/).
 19. Hodi FS, Hwu WJ, Kefford R, et al. Evaluation of Immune-Related Response Criteria and RECIST v1.1 in Patients With Advanced Melanoma Treated With Pembrolizumab. *J Clin Oncol.* 2016; 34(13): 1510–1517, doi: [10.1200/JCO.2015.64.0391](https://doi.org/10.1200/JCO.2015.64.0391), indexed in Pubmed: [26951310](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26951310/).
 20. Ahamadi M, Freshwater T, Prohn M, et al. Model-Based Characterization of the Pharmacokinetics of Pembrolizumab: A Humanized Anti-PD-1 Monoclonal Antibody in Advanced Solid Tumors. *CPT Pharmacometrics Syst Pharmacol.* 2017; 6(1): 49–57, doi: [10.1002/psp4.12139](https://doi.org/10.1002/psp4.12139), indexed in Pubmed: [27863186](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27863186/).
 21. Robert C, Ribas A, Wolchok J, et al. Anti-programmed-death-receptor-1 treatment with pembrolizumab in ipilimumab-refractory advanced melanoma: a randomised dose-comparison cohort of a phase 1 trial. *The Lancet.* 2014; 384(9948): 1109–1117, doi: [10.1016/s0140-6736\(14\)60958-2](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(14)60958-2).
 22. Freshwater T, Kondic A, Ahamadi M, et al. Evaluation of dosing strategy for pembrolizumab for oncology indications. *J Immunother Cancer.* 2017; 5: 43, doi: [10.1186/s40425-017-0242-5](https://doi.org/10.1186/s40425-017-0242-5), indexed in Pubmed: [28515943](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28515943/).
 23. Lala M, Li TR, de Alwis DP, et al. A six-weekly dosing schedule for pembrolizumab in patients with cancer based on evaluation using modelling and simulation. *Eur J Cancer.* 2020; 131: 68–75, doi: [10.1016/j.ejca.2020.02.016](https://doi.org/10.1016/j.ejca.2020.02.016), indexed in Pubmed: [32305010](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32305010/).
 24. Jacobs C, Rapoport B, Chan S, et al. KEYNOTE-555 Cohort B: Efficacy, safety, and PK of pembrolizumab (pembro) 400 mg every 6 weeks (Q6W) as 1L therapy for advanced melanoma. *Journal of Clinical Oncology.* 2021; 39(15_suppl): 9541–9541, doi: [10.1200/jco.2021.39.15_suppl.9541](https://doi.org/10.1200/jco.2021.39.15_suppl.9541).
 25. Seegenschmiedt MH, Keilholz L, Altendorf-Hofmann A, et al. Palliative radiotherapy for recurrent and metastatic malignant melanoma: prognostic factors for tumor response and long-term outcome: a 20-year experience. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 1999; 44(3): 607–618, doi: [10.1016/s0360-3016\(99\)00066-8](https://doi.org/10.1016/s0360-3016(99)00066-8), indexed in Pubmed: [10348291](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10348291/).
 26. National Comprehensive Cancer Network. Melanoma: Cutaneous Version 2.2021. https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/cutaneous_melanoma.pdf.
 27. Overgaard J, Gonzalez Gonzalez D, Hulshof MC, et al. Randomised trial of hyperthermia as adjuvant to radiotherapy for recurrent or metastatic malignant melanoma. *European Society for Hyperthermic Oncology. Lancet.* 1995; 345(8949): 540–543, doi: [10.1016/s0140-6736\(95\)90463-8](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(95)90463-8), indexed in Pubmed: [7776772](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/7776772/).
 28. Spain L, Diem S, Larkin J. Management of toxicities of immune checkpoint inhibitors. *Cancer Treat Rev.* 2016; 44: 51–60, doi: [10.1016/j.ctrv.2016.02.001](https://doi.org/10.1016/j.ctrv.2016.02.001), indexed in Pubmed: [26874776](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26874776/).
 29. Haanen JB, Carbonnel F, Robert C, et al. ESMO Guidelines Committee. Management of toxicities from immunotherapy: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol.* 2017; 28(suppl_4): iv119–iv142, doi: [10.1093/annonc/mdx225](https://doi.org/10.1093/annonc/mdx225), indexed in Pubmed: [28881921](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28881921/).
 30. Brahmer J, Lacchetti C, Schneider B, et al. Management of Immune-Related Adverse Events in Patients Treated With Immune Checkpoint Inhibitor Therapy: American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline. *Journal of Clinical Oncology.* 2018; 36(17): 1714–1768, doi: [10.1200/jco.2017.77.6385](https://doi.org/10.1200/jco.2017.77.6385).
 31. Robert C, Ribas A, Hamid O, et al. Durable Complete Response After Discontinuation of Pembrolizumab in Patients With Metastatic Melanoma. *J Clin Oncol.* 2018; 36(17): 1668–1674, doi: [10.1200/JCO.2017.75.6270](https://doi.org/10.1200/JCO.2017.75.6270), indexed in Pubmed: [29283791](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29283791/).
 32. Jansen YJL, Rozeman EA, Mason R, et al. Discontinuation of anti-PD-1 antibody therapy in the absence of disease progression or treatment limiting toxicity: clinical outcomes in advanced melanoma. *Ann Oncol.* 2019; 30(7): 1154–1161, doi: [10.1093/annonc/mdz110](https://doi.org/10.1093/annonc/mdz110), indexed in Pubmed: [30923820](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30923820/).