

## Suomen Melanoomaryhmä ry:n Hoitosuositus 2022

### Melanooman onkologinen hoito

*Tiia Kettunen<sup>1</sup>, Tanja Skyttä<sup>2</sup>, Siru Mäkelä<sup>3</sup>, Pia Vihinen<sup>5</sup>, Sanna Iivanainen<sup>4</sup>, Kalle Mattila<sup>5</sup>, Leena Tiainen<sup>2</sup>, Meri-Sisko Vuoristo<sup>2</sup>, Laura Kohtamäki<sup>3</sup>, Kristiina Tyynelä-Korhonen<sup>5</sup>, Micaela Hernberg<sup>3</sup>*

*KYS Syöpäkeskus<sup>1</sup>, TAYS Syövänhoidon vastuualue<sup>2</sup>, HUS Syöpäkeskus<sup>3</sup>, OYS Syöpätaudit ja sädehoito<sup>4</sup>, TYKS Syöpätaudit ja sädehoito ja Läntinen Syöpäkeskus<sup>5</sup>*

### Sisällys

<b>1. Ihomelanooma</b> .....	2
<b>1.1. Patologian perusvaatimukset</b> .....	2
<b>1.2. Liitännäishoidon käyttöaiheet</b> .....	4
<b>1.3. Paikallisesti edenneen tai etäpesäkkeisen ihomelanooman hoito</b> .....	5
<b>2. Limakalvomelanooman onkologinen hoito</b> .....	7
<b>3. Silmämelanooman onkologinen hoito</b> .....	7
<b>3.1. Uveamelanooman onkologinen hoito</b> .....	7
<b>3.2. Sidekalvomelanooman onkologinen hoito</b> .....	8
<b>4. Viitteet</b> .....	8

## 1. Ihomelanooma

### 1.1. Patologian perusvaatimukset

#### Primaaridiagnostiikka

##### Primaarituumorista:

Breslow (tuumorin paksuus 0.1mm tarkkuudella)

Syvyyskasvun taso (Clark I-V)

Mitoosit / mm<sup>2</sup>

Ulseraatio (kyllä/ei)

Pienin sivumarginaali (mm)

Syvyysmarginaali (mm)

Histologinen alatyyppe, regressio, invaasion erityispiirteet

Satelliittipesäkkeet

##### Vartijaimusolmuketutkimuksesta:

Vartijaimusolmukkeiden etäpesäkkeet ja vartijaimusolmukkeiden kokonaismäärä (esim. 2/4)

Imusolmuke-etäpesäkkeen koko ja kasvu imusolmukkeen ulkopuolelle

Levinneisyysasteen III potilaista BRAF-analyysi

- BRAF-immunohistokemia (IHC) tunnistaa luotettavasti yleisimmän V600E-mutaation
- Jos BRAF-IHC negatiivinen, tarkempi mutaatioanalyysi (NGS/PCR) on tarpeen harvinaisempien BRAF-mutaatioiden toteamiseksi

#### Levinneen taudin diagnostiikka

Biopsiavarmennus etäpesäkkeestä, jos mahdollista

BRAF-analyysi

- BRAF-immunohistokemia (IHC) tunnistaa luotettavasti yleisimmän V600E-mutaation
- Jos BRAF-IHC negatiivinen, tarkempi mutaatioanalyysi (NGS/PCR) on tarpeen harvinaisempien BRAF-mutaatioiden toteamiseksi

Melanooman levinneisyysaste määritetään AJCC 8 –luokituksen mukaisesti [1].

AJCC8: TNM-luokka ja LEVINNEISYYS:					
T-luokka	Breslow	N-luokka	M-luokka	Stage	5v ennuste (%)
Tis	-	N0	M0	0	Ei määritetty
T1a	< 0.8 mm	N0	M0	IA	99
T1b	< 0.8 mm + ulseraatio	N0	M0	IA	99
T2a	0.8-1.0 mm +/- ulseraatio	N0	M0	IB	97
T2b	> 1.0-2.0 mm + uls	N0	M0	IIA	94
T3a	> 2.0-4.0 mm, ei uls	N0	M0	IIA	94
T3b	> 2.0-4.0 mm + uls	N0	M0	IIB	87
T4a	> 4.0 mm, ei uls	N0	M0	IIB	87
T4b	> 4.0 mm + uls	N0	M0	IIC	82
T0	Tuntematon	N1b, N1c	M0	IIIB	83
T0	Tuntematon	N2b, N2c, N3b tai N3c	M0	IIIC	69
T1a/b-T2a		N1a tai N2a	M0	IIIA	93
T1a/b-T2a		N1b/c tai N2b	M0	IIIB	83
T2b/T3a		N1a-N2b	M0	IIIB	83
T1a-T3a		N2c tai N3a/b/c	M0	IIIC	69
T3b/T4a		Mikä tahansa N ≥ N1	M0	IIIC	69
T4b		N1a-N2c	M0	IIIC	69
T4b		N3a/b/c	M0	IIID	32
Any T, Tis		Any N	M1	IV	Ei määritetty

N-luokka	Imusolmukkeiden määrä	In-transit/ mikrosatelliitti/ satelliitti	M-luokka	Metastasoinnin laajuus
N1	N1a: mikrokooppinen	Ei	M1a	lho, pehmytkudos, lihakset, ei-paikalliset imusolmukkeet
	N1b: yksi kliininen	Ei		
	N1c: ei paikallista imusolmukemetastasoitua	Kyllä		
N2	N2a: 2-3 mikrokooppista	Ei	M1b	Keuhkot +/- M1a
	N2b: 2-3, joista 1 ≥ kliininen	Ei		
	N2c: 1 mikro- tai makrokooppinen	Kyllä		
N3	N3a: 4 ≥ mikrokooppista	Ei	M1c	Viskeraalimetastaasit +/- M1a ja/tai M1b
	N3b: 4 ≥, joista 1 ≥ kliin.	Ei		
	N3c: 2 ≥ mikro- tai makro	Kyllä		
NX	Imusolmukkeita ei tutkittu		M1d	Aivometastaasit +/- M1a, M1b ja/tai M1c

M-luokan LD-tunniste: (0) LD normaali, esim. M1a(0), (1) LD koholla, esim M1a(1). Jos LD:tä ei ole määritetty, tunnistetta ei käytetä

## 1.2. Liitännäishoidon käyttöaiheet

### Lääkkeellinen liitännäishoito

Solunsalpaajista ei ole näyttöä liitännäishoitona. Interferonia ei enää käytetä.

Levinneisyysasteen IIB ja IIIA potilaiden liitännäislääkehoitoa ei pääsääntöisesti suositella, koska paremman ennusteen vuoksi liitännäislääkehoidon hyöty on vähäinen [2].

Immunoterapiaa (nivolumabi ja pembrolitsumabi) voidaan käyttää liitännäishoitona levinneisyysasteen IIC ja IIIB-D ja etäpesäkkeen leikkauksen jälkeen levinneisyysasteen IV taudeissa hyväkuntoisille potilaille (WHO 0-1), joilla ei ole aktiivista immunosuppressiivista lääkitystä vaativia autoimmuunisairauksia [3-8]. Hoidon kesto on yksi vuosi eikä lyhempää hoidon kesto ole tutkittu. Lääkkeiden aiheuttaman pitkäaikaishaitan (tyypin I diabetes, lisämunuaiskuoren tai aivolisäkkeen vajaatoiminta, sydänlihastulehdus jne.) riski suhteessa melanooman uusimisriskin pienentymiseen tulee punnita yhdessä potilaan kanssa.

Dabrafenibin ja trametinibin yhdistelmähoito (erityiskorvattava) yhden vuoden ajan on vaihtoehto BRAFV600-mutaatiopositiivisen levinneisyysasteen IIIB-D melanooman liitännäishoidoksi [9,10]. Pelkkää BRAF-estäjää yksinään ei käytetä liitännäishoidossa [11].

Liitännäislääkehoidon valinta tulee tehdä potilaskohtaisesti. Vertailevaa tutkimusta PD-1-vasta-aineiden ja BRAF+MEK-estäjähoidon tehosta liitännäishoidossa ei ole. Liitännäishoito voi vaikuttaa fertiilitettiin ja tämä on huomioitava hedelmällisessä iässä olevien potilaiden hoitoa suunniteltaessa. Liitännäishoidon aloituksesta voi konsultoida yliopistosairaaloiden onkologeja.

### Liitännäissädehoito

Primaarialueen sädehoitoa voidaan harkita, jos

- leikkauspreparaatissa todetaan satelliittipesäkkeitä
- leikkausmarginaali jää positiiviseksi eikä lisäleikkaukseen ole mahdollisuutta
- leikkaus on vasta-aiheinen
- kyseessä on desmoplastinen, kookas melanooma
- paikallisuusiutuman hoidoksi leikkauksen jälkeen tapauskohtaisesti, mikäli leikkaustulos on epävarma ja liitännäislääkehoidosta pidättäytytään

Paikallisen imusolmukealueen leikkauksen jälkeinen sädehoito voi olla hyödyllistä potilaille, joilla on korkea melanooman uusimisen riski paikallisella imusolmukealueella eikä liitännäislääkehoitoa voida käyttää [2]. Sädehoito voi puolittaa riskin taudin uusimiseen paikallisella imusolmukealueella, mutta ei todennäköisesti vaikuta potilaan elinaikaan. Sädehoidon vaikutuksesta potilaan ennusteeseen ei ole tietoa, jos potilaalle annetaan lääkkeellinen liitännäishoito. [12,13]

Paikallisen imusolmukealueen leikkauksen jälkeistä sädehoitoa voidaan harkita

- kainaloon, mikäli metastaattisia imusolmukkeita on  $\geq 3$  tai yksikin on  $>3$  cm kooltaan
- nivusalueelle, mikäli metastaattisia imusolmukkeita on  $\geq 4$  tai yksikin on  $>5$  cm
- kaulalle, mikäli metastaattisia imusolmukkeita on  $\geq 1$

### 1.3. Paikallisesti edenneen tai etäpesäkkeisen ihomelanooman hoito

#### Lääkehoito

#### Lääkitystä suunniteltaessa huomioitavia asioita

- potilaan kunto (ECOG-suorituskykyluokka = WHO)
- perussairaudet ja lääkitykset
- melanooman levinneisyys ja tautitaakka (vartalon ja pään kuvantaminen) ja tarvittaessa muita kuvantamisia
- laktaattidehydrogenaasi (LDH)
- BRAF<sup>V600</sup>-mutaatio

#### Hoidon valinta ja toteutus

- Immunologinen hoito on ensisijainen ensilinjan hoito BRAF-mutaatiostatuksesta huolimatta, jos potilas arvioidaan hoitoon soveltuvaksi
- Autoimmuunitaustaisilla potilailla immunologisen hoidon hyöty-/haittasuhde on punnittava tapauskohtaisesti
- Potilaan rekrytoimista kliinisiin hoitotutkimuksiin suositellaan aina kun mahdollista sekä ensilinjassa että myöhemmissä hoitolinjoissa. Avoimet tutkimukset ilmoitetaan sairaaloiden tai syöpäkeskusten verkkosivuilla.
- Hoitovastetta arvioidaan noin 12 viikon välein (vartalon ± pään kuvantaminen).
- Hoidon haittavaikutusten seurantaan suositellaan käyttämään digitaalisia työkaluja (Digihoitopolku, Noona, Kaiku jne. mobiiliseurantasovellukset).
- Potilaalle nimetty omahoitaja (infuusiohoitaja/tablettihoitaja) edistää hoidon haittavaikutusten seurantaa ja hoitoon sitoutumista.
- Immunoterapia suositellaan kirjaamaan potilaan riskitietoihin huomioitavana lääkityksenä.

#### Lääkehoitovaihtoehdot

##### ***Immunoterapia: nivolumabi ja pembrolitsumabi [14-17]***

##### ***Immunoterapia: Ipilimumabin ja nivolumabin yhdistelmähoito [18-22]***

- Voidaan harkita hyväkuntoisille (WHO 0-1) potilaille. Yhdistelmähoitoa puoltavia tekijöitä ovat suuri tautitaakka, koholla oleva LDH, kasvaimen BRAF<sup>V600</sup>-mutaatiopositiivisuus ja oireettomat, pienet aivoetäpesäkkeet.
- Annostelua ipilimumabi 3mg/kg ja nivolumabi 1mg/kg suositellaan erityisesti jos potilaalla on todettu aivometastaasit. Muussa tapauksessa voidaan vaihtoehtoisesti käyttää annostelua ipilimumabi 1mg/kg ja nivolumabi 3mg/kg.
- Yhdistelmähoito aiheuttaa yli 50 %:lle potilaista vakavia haittavaikutuksia, jotka vaativat korkea-annos kortikosteroidihoitoa ja mahdollisesti muita immunosuppressiivisia hoitoja (mm. infliksimabi, mykofenolaatti, IVIG [23,24]). Immunologisen yhdistelmähoito aloituksesta suositellaan konsultoimaan yliopistosairaalaa, joissa voidaan myös arvioida potilaan soveltuvuus avoimena oleviin lääkehoitotutkimuksiin.

***BRAF+MEK-estäjähoito [25-27]***

- Taudin edetessä immunologisen hoidon aikana BRAF-mutaatiopositiivisille
  - Ensilinjassa BRAF-mutaatiopositiivisille, joilla oireiset aivometastaasit tai immunologinen hoito ei sovellu
  - Lääkevaihtoehtoja
    - dabrafenibi ja trametinibi, enkorafenibi ja binimetinibi, vemurafenibi

***Solunsalpaajahoito [28-30]***

- Voidaan harkita, jos muita hoitoja ei ole käytettävissä
- Solunsalpaajavaihtoehtoja
  - dakarbatsiinipohjainen solunsalpaajahoito (DTIC (800-)1000mg/m<sup>2</sup> (1Q3W)), temotsolomidi, TOL=temotsolomidi-vinkristiini-lomustiini), paklitakseli+karboplatiini, sisplatiini+etoposidi

***Isoloitu raajaperfuusio (ILP) [31]***

- Potilas, jolla on yksittäisen raajan alueelle metastasoinut melanooma, saattaa soveltua ILP-hoitoon. Hoito toteutetaan HUS:ssa.

***TVEC [32]***

- Paikallisesti (iholle, ihon alle, pinnallisiin imusolmukkeisiin) edennyt, kirurgisen hoidon ulottumattomissa oleva levinneisyysasteen III tai IV M1a melanooma saattaa soveltua TVEC-pistoshoitoon. Hoidosta voi konsultoida HUS:n tai KYS:n onkologeja, etenkin jos potilas ei sovellu muuhun immunoterapiaan.

***Hoidon tauotus immunoterapiassa***

Täydellisessä hoitovasteessa (CR) immunoterapia voidaan harkita lopettaa noin vuoden mittaisen hoidon jälkeen, mikäli CR-vaste on säilynyt useammassa peräkkäisessä kuvauksessa. Osittaisessa hoitovasteessa (PR) tai stabiilissa tautitilanteessa (SD) hoidon lopettamista voidaan harkita 1-2 vuoden hoidon jälkeen, mikäli kahdessa perättäisessä kuvauksessa tilanne on muuttumaton. Harkitse FDG-PET-TT-kuvausta hoidon lopettamisen yhteydessä [33,34].

***Uusintahoito***

Mikäli immunoterapialla on saavutettu hoitovastetta ja tauti lähtee etenemään hoidon lopetuksen jälkeen, voidaan immunoterapiaa (PD-1-estäjä, CTLA-4-estäjä tai CTLA-4 + PD-1-estäjä [33,35]) harkita uudelleen tapauskohtaisesti. Myös BRAF+MEK-estäjähoidon käyttöä uudelleen voidaan harkita tapauskohtaisesti, jos potilas on välissä saanut jotain muuta hoitoa. Tieteellinen näyttö uusintahoidosta on vielä vähäistä.

***Sädehoito******Stereotaktinen sädehoito***

- paikallisesti radikaalitavoitteinen hoito yksittäisiin etäpesäkkeisiin (mm. aivot, keuhko, maksa)

***Palliativinen sädehoito***

- oireiset etäpesäkkeet (kivun hoito), kokoaivosädehoito (harvoin)

Sädehoito voidaan antaa samanaikaisesti immunoterapian kanssa ja se saattaa tehostaa immunoterapian vaikutusta. Haittojen minimoimiseksi on syytä noudattaa varovaisuutta keuhkojen, mediastinumien ja aivometastaasien sädehoidossa. Immunoterapian aikana kasvavaan yksittäiseen pesäkkeeseen voidaan harkita stereotaktista tai hypofraktioitua sädehoitoa [36,37,38,39].

BRAF+MEK-estäjähoidon osalta suositellaan turvallisuussyistä (sädenekroosiriski) noin viikon taukoa sädehoidon yhteydessä, etenkin kriittisten kohteiden (esim. aivot, selkäranka, keuhkot, maksa) osalta. Kansainväliset suositukset vaihtelevat: NCCN suosittelee lääketaukoa  $\geq 3$  vrk ennen ja jälkeen perinteisen fraktioitun sädehoidon ja  $\geq 1$  vrk ennen ja jälkeen stereotaktisen sädehoidon. ESMO suosittelee lääketaukoa kokoavosädehoidon aikana, mutta ei välttämättä stereotaktisen hoidon yhteydessä [33,39].

### ***Etäpesäkkeiden kirurginen hoito tai muut paikallishoidot (RF-ablaatio, HIFU)***

Yksittäisten etäpesäkkeiden kirurgista poistoa tai muuta paikallishoitoa voidaan harkita etenkin, jos taudin kulku on hidas.

## **2. Limakalvomelanooman onkologinen hoito**

Pään ja kaulan alueen limakalvomelanoomien liitännäissädehoitoa suositellaan leikkausalueelle ja lisäksi imusolmukealueelle, jos tautia on ollut paikallisissa imusolmukkeissa. Jos leikkaushoito on ollut epäradikaali tai tilanne on inoperaabeli, suositellaan definitiivistä sädehoitoa. Muiden alueiden limakalvomelanoomien liitännäissädehoidon näyttö on vähäinen. Myös liitännäislääkehoidon näyttö limakalvomelanoomien hoidossa on vähäinen.

Tapauskohtaisesti cKIT-mutaatioposiitivisilla etäpesäkkeistä limakalvomelanooma sairastavilla voi harkita imatinibi-hoitoa.

Etäpesäkkeisessä limakalvomelanoomassa immuno-onkologisella hoidolla vasteet ovat vähäisempiä kuin ihomelanoomassa, mutta hoitoja suositellaan samoin periaattein kuin etäpesäkkeisessä ihomelanoomassa [40].

## **3. Silmämelanooman onkologinen hoito**

### **3.1. Uveamelanooman onkologinen hoito**

Etäpesäkkeisen uveamelanooman hoidosta suositellaan konsultoimaan yliopistollisen keskussairaalan melanooma-asiantuntijaa.

Maksaan rajoittuneessa taudissa suositellaan kirurgista hoitoa tai paikallishoitoja (esim. SIRT, TACE, sädehoito).

HLA-A\*02:01-positiivisille potilaille tebentafusp-hoito on osoittautunut hyödylliseksi, mutta hoitoa ei ole tällä hetkellä saatavissa Suomessa [41].

Immunologisen hoidon (PD-1-estäjä, CTLA-4-estäjä tai CTLA-4 + PD-1-estäjä yhdistelmähoito) tutkimusnäyttö on vähäinen eikä sitä suositella etäpesäkkeisen uveamelanooman rutiinikäyttöön [42, 43, 44, 45].

Sytostaattihoidosta ei ole hyötyä etäpesäkkeisen uveamelanooman hoidossa [46].

### 3.2. Sidekalvomelanooman onkologinen hoito

BRAF-mutaatioanalyysi suositellaan etäpesäkkeisessä sidekalvomelanoomassa. Etäpesäkkeisen sidekalvomelanooman hoidossa suositellaan samoin periaattein kuin etäpesäkkeisessä ihomelanoomassa, mutta hoitovasteet ovat vähäisempiä [47].

## 4. Viitteet

1. Gershenwald JE, Scolyer RA, Hess KR, et al. Melanoma Staging: Evidence-Based Changes in the American Joint Committee on Cancer Eight Edition Cancer Staging Manual. *CA Cancer J Clin.* 2017;67:472-492.
2. 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;31:1435-1448.
3. Weber J, Mandala M, Del Vecchio M, et al. Adjuvant nivolumab versus ipilimumab in resected stage III melanoma. *N Engl J Med* 2017;377:1823-35.
4. Ascierto PA, Del Vecchio M, Mandala M, et al. Adjuvant nivolumab versus ipilimumab in resected stage IIIB-C and stage IV melanoma (CheckMate 238): 4-year results from a multicentre, double-blind, randomised controlled, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2020;21:1456-77.
5. Eggermont AMM, Blank CU, Manadala M, et al. Adjuvant pembrolizumab versus placebo in resected stage III melanoma. *N Engl J Med* 2018;378:1789-801.
6. Eggermont AMM, Blank CU, Mandala M, et al. Longer Follow-Up Confirms Recurrence-Free Survival Benefit of Adjuvant Pembrolizumab in High-Risk Stage III Melanoma: Updated Results From the EORTC 1325-MG/KEYNOTE-054 Trial. *J Clin Oncol* 2020;38:3925-3936.
7. Garbe C, Amaral T, Peris K et al European Dermatology Forum (EDF), the European Association of Dermato-Oncology (EADO), and the European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC). European consensus-based interdisciplinary guideline for melanoma. Part 2: Treatment - Update 2022. *Eur J Cancer.* 2022 Jul;170:256-284.
8. Luke JJ, Rutkowski P, Queirolo P et al KEYNOTE-716 Investigators. Pembrolizumab versus placebo as adjuvant therapy in completely resected stage IIB or IIC melanoma (KEYNOTE-716): a randomised, double-blind, phase 3 trial. *Lancet.* 2022 Apr 30;399(10336):1718-1729.
9. Hauschild A, Dummer R, Schadendorf D, et al. Longer Follow-Up Confirms Relapse-Free Survival Benefit With Adjuvant Dabrafenib Plus Trametinib in Patients With Resected BRAF V600-Mutant Stage III Melanoma. *J Clin Oncol* 2018;36:3441-3449.
10. Dummer R, Hauschild A, Santinami M, et al. Five-Year Analysis of Adjuvant Dabrafenib plus Trametinib in Stage III Melanoma. *N Engl J Med* 2020;383:1139-48.
11. Maio M, Lewis K, Demidov L, et al. Adjuvant vemurafenib in resected BRAFV600 mutation-positive melanoma (BRIM8): a randomised double-blind, placebo-controlled, multicentre, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2018;19:510-520.



12. Michielin O, Van Akkooi ACJ, Ascierto PA, Dummer R, Keilholz U. Cutaneous melanoma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2019;30:1884-1901.
13. [https://www.nccn.org/professionals/physician\\_gls/pdf/cutaneous\\_melanoma.pdf](https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/cutaneous_melanoma.pdf)
14. 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;30:582-588.
15. 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;20:1239-51.
16. Robert C, Long GV, Brady B, et al. Nivolumab in previously untreated melanoma without *BRAF* mutation. *N Engl J Med*. 2015;372:320-330.
17. Ascierto PA, Long GV, Robert C, et al. Survival Outcomes in Patients With Previously Untreated *BRAF* Wild-Type Advanced Melanoma Treated With Nivolumab Therapy. *JAMA Oncol* 2019;5:187-194.
18. Larkin J, Chiarion-Sileni V, Gonzales R, et al. Combined Nivolumab and Ipilimumab or Monotherapy in Untreated Melanoma. *N Engl J Med* 2015;373:23-43.
19. Wolchok JD, Chiarion-Sileni V, Gonzales R, et al. Overall Survival with Combined Nivolumab and Ipilimumab in Advanced Melanoma. *N Engl J Med* 2017;377:1345-56.
20. Larkin J, Chiarion-Sileni V, Gonzales R, et al. Five-Year Overall Survival with Combined Nivolumab and Ipilimumab in Advanced Melanoma. *N Engl J Med* 2019;381:1535-46.
21. Tawbi H, Forsyth P, Algazi A. Combined Nivolumab and Ipilimumab in Melanoma Metastatic to the Brain. *N Engl J Med* 2018;379:722-30.
22. Lebbe C, Meyer N, Mortier L, et al. Evaluation of Two Dosing Regimens for Nivolumab in Combination With Ipilimumab in Patients With Advanced Melanoma: Results From the Phase IIIb/IV CheckMate 511 Trial. *J Clin Oncol* 2019;37:867-875.
23. Haanen J, B, Carbonnel F, Robert C, et al. Management of toxicities from immunotherapy: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2017;28(suppl\_4):iv119-iv142.
24. Brahmer JR, Lacchetti C, Bryan J, et al. Management of Immune-Related Adverse Events in Patients Treated With Immune Checkpoint Inhibitor Therapy: American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline. *J Clin Oncol* 2018;36:1714-1768.
25. Long GV, Flaherty KT, Stroyakovski D, et al. Dabrafenib plus trametinib versus dabrafenib monotherapy in patients with metastatic *BRAF* V600E/K-mutant melanoma: long-term survival and safety analysis of a phase 3 study. *Ann Oncol*. 2017;28:1631-1639.
26. Dummer R, Ascierto PA, Gogas HJ, et al. Overall survival in patients with *BRAF*-mutant melanoma receiving encorafenib plus binimetinib versus vemurafenib or encorafenib (COLUMBUS): a multicentre, open-label, randomised, phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2018;19:1315-1327.

27. Ascierto PA, McArthur GA, Dreno 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;17:1248-60.
28. Eggermont AM, Robert C. New drugs in melanoma: it's a whole new world. *Eur J Cancer*. 2011;47:2150-7.
29. Pyrhonen S, Hahka-Kemppinen M, Muhonen T. A promising interferon plus four-drug chemotherapy regimen for metastatic melanoma. *J Clin Oncol*. 1992;10:1919-26.
30. Mattila KE, Vihinen P, Ramadan S, et al. Combination chemotherapy with temozolomide, lomustine, vincristine and interferon-alpha (TOL-IFN) plus vemurafenib or TOL-IFN as first-line treatment for patients with advanced melanoma. *Acta Oncol* 2019;28:1-5.
31. Moreno-Ramirez D, de la Cruz-Merino L, Ferrandiz, et al. Isolated Limb Perfusion for Malignant Melanoma: Systematic Review on Effectiveness and Safety. *Oncologist* 2010; 15:416-427.
32. Andtbacka RH, Kaufman HL, Collichio F, et al. Talimogene Laherparepvec Improves Durable Response Rate in Patients With Advanced Melanoma. *J Clin Oncol* 2015;33:2780-8.
33. 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;31:1435-1448.
34. Seth R, Messersmith H, Kaur V, et al. Systemic Therapy for Melanoma: ASCO Guideline. *J Clin Oncol* 2020;38:3947-3970.
35. Zimmer L, Susmitha A, Eroglu Z, et al. Ipilimumab alone or in combination with nivolumab after progression on anti-PD-1 therapy in advanced melanoma. *Eur J Cancer* 2017;75:47-55.
36. de Castro DG, Teixeira CHA, Gondim GRM et al Impact of cranial stereotactic radiotherapy associated with immunotherapy with nivolumab and ipilimumab on overall survival in patients with melanoma brain metastases: a real-world evidence. *Clin Transl Oncol*. 2022 doi: 10.1007/s12094-022-02838-3.
37. Hassel JC, Schank TE, Smetak H et al Evaluation of radio-immunotherapy sequence on immunological responses and clinical outcomes in patients with melanoma brain metastases (ELEKTRA). *Oncoimmunology*. 2022;11(1):2066609. doi: 10.1080/2162402X.2022.2066609.
38. Yin G, Guo W, Huang Z et al Efficacy of radiotherapy combined with immune checkpoint inhibitors in patients with melanoma: a systemic review and meta-analysis. *Melanoma Res*. 2022;32:71-78.
39. NCCN guidelines version 2.2021.  
[https://www.nccn.org/professionals/physician\\_gls/pdf/cutaneous\\_melanoma.pdf](https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/cutaneous_melanoma.pdf)
40. D'Angelo SP, Larkin J, Sosman JA, et al Efficacy and Safety of Nivolumab Alone or in Combination With Ipilimumab in Patients With Mucosal Melanoma: A Pooled Analysis. *J Clin Oncol*. 2017;35:226-235.

41. Nathan P, Hassel JC, Rutkowski P, et al. Overall Survival Benefit with Tebentafusp in Metastatic Uveal Melanoma. *N Engl J Med* 2021;385(13):1196-1206.
42. Pelster MS, Gruschkus SK, Bassett R, et al. Nivolumab and Ipilimumab in Metastatic Uveal Melanoma: Results From a Single-Arm Phase II Study. *J Clin Oncol* 2021;39(6):599-607.
43. Piulats JM, Espinosa E, de la Cruz Merino L, et al. Nivolumab Plus Ipilimumab for Treatment-Naïve Metastatic Uveal Melanoma: An Open-Label, Multicenter, Phase II Trial by the Spanish Multidisciplinary Melanoma Group (GEM-1402). *J Clin Oncol* 2021;39(6):586-598.
44. Najjar YG, Navrazhina K, Ding F, et al. Ipilimumab plus nivolumab for patients with metastatic uveal melanoma: a multicenter, retrospective study. *J Immunother Cancer*. 2020 Jun;8(1):e000331.
45. Rantala ES, Hernberg MM, Piperno-Neumann S, et al. Metastatic uveal melanoma: The final frontier. *Prog Retin Eye Res*. 2022 Jan 6:101041.
46. Rantala ES, Hernberg M, Kivelä TT. Overall survival after treatment for metastatic uveal melanoma: a systematic review and meta-analysis. *Melanoma Res*. 2019;29:561-568.
47. Georg C Lodde, Philipp Jansen, Inga Möller et al Genetic characterization of advanced conjunctival melanoma and response to systemic treatment. *Eur J Cancer*. 2022 May;166:60-72.