

# 晚期黑色素瘤的治疗进展综述

谢艳琳\*, 马金华#

青海大学, 青海 西宁

收稿日期: 2022年5月13日; 录用日期: 2022年6月1日; 发布日期: 2022年6月15日

## 摘要

黑色素瘤是世界上致命的癌症, 晚期黑色素瘤恶性程度较高, 由于发病比较隐匿, 绝大多数病人诊断恶性黑色素瘤时疾病往往已经进入中晚期; 黑色素瘤进入中晚期后治疗难度加大, 手术切除及化疗的预后通常很差, 随着对黑色素瘤不断地研究, 在传统手术及化疗的基础上, 出现了许多新的治疗方法, 包括免疫治疗、靶向治疗及联合治疗等, 本文对晚期黑色素瘤治疗的研究进展作一综述。

## 关键词

恶性黑色素瘤, 化疗, 免疫治疗, 靶向治疗, 联合治疗

# Progress in the Treatment of Advanced Melanoma

Yanlin Xie\*, Jinhua Ma#

Qinghai University, Xining Qinghai

Received: May 13<sup>th</sup>, 2022; accepted: Jun. 1<sup>st</sup>, 2022; published: Jun. 15<sup>th</sup>, 2022

## Abstract

Melanoma is a fatal cancer in the world. Advanced melanoma has a high degree of malignancy. Due to the hidden incidence, most patients often enter the middle and advanced stage when they diagnose malignant melanoma; after melanoma enters the middle and advanced stage, the treatment becomes more difficult, and the prognosis of surgical resection and chemotherapy is usually very poor. With the continuous in-depth research on melanoma, many new treatment methods have emerged on the basis of traditional surgery and chemotherapy, including immunotherapy,

\*第一作者。

#通讯作者。

targeted therapy and combined therapy. This paper summarizes the research progress of the treatment of advanced melanoma.

## Keywords

Malignant Melanoma, Chemotherapy, Immunotherapy, Targeted Therapy, Combination Therapy

Copyright © 2022 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

## 1. 介绍

恶性黑色素瘤(malignant melanoma, MM)起源于黑色素细胞的恶性转化的肿瘤, 恶性程度较高, 与其他癌症相比, 转移性黑色素瘤的发病率在过去 30 年中迅速增加, 全球死亡率也相应增加[1]。虽然 MM 在我国发病率较低, 但因我国人口基数大, 每年新发病例达 2 万例[2]。转移性黑色素瘤较早期生存率较低, 5 年生存率为 32.8%, 10 年生存率仅为 27.5% [3]。对于晚期黑色素瘤, 目前尚无有效的治疗方法。随着对黑色素瘤流行病学及生物学的研究, 其治疗的方法发生了革命性的改变, 在传统手术和化疗的基础上出现了许多新的治疗方式, 主要包括免疫治疗、靶向治疗和联合治疗。本文对晚期黑色素瘤的治疗进展做一综述。

## 2. 化疗

达卡巴嗪、替莫唑胺、氟莫司汀、紫杉醇和铂类等是晚期黑色素瘤常用的化疗药物, 这些药物既可以单独使用也可以联合使用。

### 2.1. 达卡巴嗪(DTIC)

DTIC 用于临床治疗转移性黑色素瘤, 于 1975 年获得 FDA 批准[4]。DTIC 的 III 期临床试验的成功率有限, 有效率为 10%至 20% [5]。单药 DTIC 治疗效果差, 此外, 由于其非特异性的细胞毒性, DTIC 有显著的副作用, 如抑制造血导致白细胞计数减少, 贫血。其他常见的不良反应包括恶心、呕吐和疲劳等[6]。

### 2.2. 替莫唑胺(TMZ)和氟莫司汀(FM)

TMZ 是 DTIC 的类似物。在一项随机 III 期临床试验中, 已证明其疗效与 DTIC 相似, 同时耐受性良好。与 DTIC 相比, TMZ 具有较高的口服生物利用度, 这可能为黑色素瘤患者提供一种方便的治疗方式[7]。与 TMZ 一样, FM 是一种用于治疗转移性黑色素瘤的化疗药物, 它的功能类似于 DTIC 和 TMZ [8]。在 III 期临床试验中显示出与 DTIC 类似或略高的应答率[9]。

### 2.3. 其他化疗方案

紫杉醇是一种常用的普通化疗药物。紫杉醇的主要作用机制是促进细胞内微管蛋白聚合, 导致 G2/M 期细胞周期抑制, 从而触发细胞凋亡。对未经治疗的转移性黑色素瘤患者使用紫杉醇进行评估的试验, 总有效率为 12%, 其中 4 名患者获得部分缓解。黑色素瘤导致的肺转移在 4 名患者中也出现消退, 显著持续时间为 11 个月[10]。顺铂、卡铂是两种广泛用于治疗转移性癌症的铂类似物。在一项对 15 名 DTIC

耐药的转移性黑色素瘤患者联合应用顺铂或卡铂的研究中, 总有效率为 26.4%, 中位总生存期为 12.5 个月[11]。

化学疗法虽然为治疗黑色素瘤的标准疗法, 但由于靶向治疗和免疫治疗的出现, 化学疗法有望被取代, 但其在黑色素瘤的治疗中的作用仍然不容忽视, 特别是在联合治疗中。

### 3. 免疫治疗

近年来, 免疫疗法已成为多种癌症的可行治疗方法。对于转移性黑色素瘤, 系统性免疫疗法可分为免疫检查点抑制剂、细胞因子、疫苗、溶瘤病毒等[12]。

#### 3.1. 免疫检查点抑制剂(ICIs)

免疫检查点是细胞表面的蛋白质(如细胞毒性 t 淋巴细胞抗原-4 [CTLA4]和程序性细胞死亡-1 [PD-1]), 其功能是控制细胞的启动、持续时间, CTLA4 和 PD-1 的 ICIs 已经彻底改变了晚期黑色素瘤和许多其他恶性肿瘤的治疗。

##### 3.1.1. 伊匹木单抗(Ipilimumab)

Ipilimumab 是一种抗 CTLA-4 的单克隆抗体, 于 2011 年 3 月 25 日获得 FDA 批准, 用于治疗不可切除或转移性黑色素瘤患者。最有助于批准的研究是一项 III 期随机临床研究, 它将 ipilimumab 加 gp100 (疫苗的一种)与单独使用 ipilimumab 和单独使用 gp100 进行比较, 各组的中位总生存期分别为 10.0 个月、10.1 个月和 6.4 个月。这项研究彻底改变了黑色素瘤的治疗, 它证明了接受 Ipilimumab 治疗的患者的总生存期优于单独接受 gp100 治疗的患者[13]。在一项比较 ipilimumab 联合 DTIC 与单独 DTIC 的 3 期研究中证实了 ipilimumab 的益处, 并再次证明了联合用药组接受 ipilimumab 治疗的患者 OS 为 11.2 个月, 而单独用药组为 9.1 个月[14]。使用 ipilimumab 观察到的最严重不良反应(3 级和 4 级)是皮炎和结肠炎[13]。

##### 3.1.2. 纳武利尤单抗(Nivolumab)

nivolumab 抗是针对抗 PD-1 的抗体, 该药物的成功在 CheckMate 238 试验中得到进一步证实, 该试验导致 2017 年 FDA 批准 nivolumab 作为辅助治疗。本试验将高危、完全切除的 IIIB 期、IIIC 期或 IV 期黑色素瘤患者随机分为 nivolumab 组或 ipilimumab 组。主要终点无复发生存时间(Relapse-Free-Survival, RFS)在接受辅助性 nivolumab 治疗的患者 12 个月时为 71%, 而辅助性 ipilimumab 为 61%。Nivolumab 也有更好的安全性, 3 级或 4 级治疗相关不良事件的发生率为 14.4%, 而 ipilimumab 的发生率为 45.9%。因此, 即使在缺乏更高存活率数据的情况下, 基于疗效和毒性的改善, nivolumab 优于 ipilimumab [15]。

##### 3.1.3. 帕博利珠单抗(Pembrolizumab)

Pembrolizumab 是一种抗 PD-1 的单克隆抗体。在一项随机对照试验中, 对完全切除的 III 期患者进行了 Pembrolizumab 评估。pembrolizumab 组的 1 年 RFS 为 75.4%, 而安慰剂组为 61.0%。在 pembrolizumab 组中, 3~5 级治疗相关不良事件的发生率仅为 14.7%。通过这项研究, pembrolizumab 成为高危、切除的 III 期黑色素瘤患者辅助治疗的另一种选择[16]。在 2014 年 9 月 4 日, 美国 FDA 批准了 pembrolizumab 用于治疗在使用 ipilimumab 或 BRAF 抑制剂治疗 BRAF 阳性疾病后出现疾病进展的不可切除或转移性黑色素瘤患者[17]。

### 3.2. 细胞因子

#### 干扰素 $\alpha$ -2b (IFN $\alpha$ -2b)和聚乙二醇化干扰素(PEG-IFN $\alpha$ -2b)

IFN $\alpha$ -2b 在 1995 年被批准用于恶性黑色素瘤, 由于其高毒性, 通常不考虑使用。PEG-IFN $\alpha$ -2b 被发

现是 IFN $\alpha$ -2b 的共价结合物[18]。在一项 III 期临床试验中, 对切除的 III 期转移性黑色素瘤患者进行辅助性 PEG-IFN $\alpha$ -2b 评估, PEG-IFN $\alpha$ -2b 治疗组的 4 年 RFS 为 45.6%, 而未经治疗的患者为 38.9%。然而, 两组之间的 OS 没有统计学差异[19]。与未接受治疗的患者相比, 在上述研究和其他 II/III 期临床实验中发现的不良事件包括疲劳(3~4 级 15%)、抑郁(3%~6%)和肝毒性(3%~10%) [19] [20]。尽管 PEG-IFN $\alpha$ -2b 具有相当大的毒性, 但这种治疗似乎比 IFN $\alpha$ -2b 更具耐受性, 并且可以随着治疗中断而逆转。2011 年, FDA 将 PEG-IFN $\alpha$ -2b 用于转移性黑色素瘤[20]。

### 3.3. 溶瘤病毒

Talimogene laherparepvec (T-VEC)是一种局部疗法, 它被注射到黑色素瘤病灶中, 通过选择性复制来溶解肿瘤细胞。2015 年, FDA 批准了溶瘤病毒衍生疗法 T-VEC 治疗皮肤黑色素瘤。OPTiM 随机 3 期研究比较了病变内 T-VEC 和皮下粒细胞巨噬细胞集落刺激因子(GM-CSF), 并证明 T-VEC 组的中位 OS 为 41 个月, 而 GM-CSF 组为 21.5 个月。此外, T-VEC 具有更高的持久应答率(16.3%比 2.1%,  $P < 0.001$ )和客观缓解率(ORR) (26.4%比 5.7%,  $P < 0.001$ )。T-VEC 的常见毒性包括疲劳、寒战、流感样症状和注射部位疼痛。

### 3.4. 疫苗

疫苗是癌症免疫治疗的早期形式, 发表在《自然》杂志上的一篇文章描述了一种针对多达 20 种个人肿瘤新抗原的黑色素瘤疫苗在 6 例切除的 III~IV 期黑色素瘤患者中的应用结果。4 例 III 期患者在接种疫苗后 25 个月没有复发, 2 例复发的转移性疾病患者在接受抗 pd-1 治疗时出现了完全缓解[21]。

由于免疫系统的在全身普遍存在, 因此与免疫相关的不良反应可以影响体内的任何器官或系统, 如果不及时发现和处理, 将会严重威胁患者生命; 目前免疫的不良反应及时发现和处理仍是目前需要探究的问题。

## 4. 靶向治疗

随着第二代测序基因技术突破性进步, 肿瘤“驱动基因突变”被发现。在黑色素瘤的发病机制中, 主要的细胞信号因子通路为 MAPK (RAS-raf-MEK-ERK)途径, 在近一半的皮肤黑色素瘤中发现突变, 蛋白激酶 B-raf (BRAF)是一种丝氨酸-苏氨酸激酶作用于此通路[22]。此通路在黑色素瘤的进展过程中发挥重要作用, 已成为治疗该疾病的主要手段。

### 4.1. BRAF 抑制剂(BRAF<sub>i</sub>)

#### 4.1.1. 维莫非尼(Vemurafenib)

vemurafenib 作为 I 型 BRAF<sub>i</sub>, 通常用于转移性黑色素瘤出现 BRAF V600 突变的情况。于 2011 年被 FDA 批准为 BRAF V600 阳性不可切除或转移性黑色素瘤的最早靶向疗法之一。在一项 III 期研究中, 比较了 vemurafenib 和 DTIC, vemurafenib 对比 6 个月的 OS 率 84% (DTIC 为 64%)、45%的有效率(DTIC 为 5%), 死亡减少 63%, 肿瘤进展减少 74%。除了对脑部突变患者的疗效增加外, vemurafenib 通常具有良好的耐受性, 然而, 在 III 期临床试验中观察到的一些不良反应包括关节痛、皮疹、疲劳和皮肤鳞状细胞癌[23]。

#### 4.1.2. 达拉菲尼(Dabrafenib)

该药物为 I 型 BRAF<sub>i</sub>, 通过抑制肿瘤细胞增殖, 为转移性黑色素瘤提供治疗效果。于 2013 年被 FDA 批准作为 BRAF 突变转移性黑色素瘤的单一药物治疗。在一项比较 Dabrafenib 单药和 DTIC 单药治疗的

随机 III 期临床试验中, 结果显示, Dabrafenib 的中位 PFS 为 5.1 个月高于 DTIC 组 2.7 个月[24]。本试验未达到中位 OS, 然而, 在本研究 3 个月的随访结果中, Dabrafenib 组和 DTIC 组 OS 分别为 18.2 个月和 15.6 个月[25]。在这项更新研究中, PFS 被重新评估, Dabrafenib 组和 DTIC 组分别为 10.5 个月和 9.9 个月。在 Dabrafenib 治疗中发现的常见不良事件包括角化过度、头痛、关节痛和发热。较高级别不良事件为皮肤鳞状细胞癌和发热[25]。

## 4.2. MEK 抑制剂

### 4.2.1. 曲美替尼(Trametinib)

该药物的作用机制是抑制有丝分裂原活化蛋白激酶 MEK1/MEK2。在一项随机 III 期临床试验中, 对 BRAF 突变黑色素瘤患者进行了 Trametinib 与标准化疗(DTIC 或紫杉醇)的比较, 给予 Trametinib 和化疗组的患者 PFS 分别为 4.8 个月和 1.5 个月, 6 个月总生存率分别为 81%和 67%, Trametinib 常见的 2 级以上不良反应为皮疹(57%)腹泻、发热、疲劳、恶心、眼功能受损和心功能受损[26]。2013 年, FDA 批准 Trametinib 药治疗晚期 BRAF V600 突变黑色素瘤。此外, FDA 于 2018 年批准 Trametinib 和 Dabrafenib 联合治疗 BRAF V600 突变的转移性黑色素瘤的辅助治疗[27]。

### 4.2.2. 考比替尼(Cobimetinib)

与 Trametinib 类似, cobimetinib 是一种选择性 MEK 抑制剂。2015 年被批准与 vemurafenib 联合应用于脑转移性黑色素瘤。在一项比较 cobimetinib 联合 vemurafenib (C + V)与单独 vemurafenib 的随机 III 期临床试验中, 发现 C + V 的 PFS 为 9.9 个月高于单独 vemurafenib 6.2 个月[28]。此外, 联合治疗的中位 OS 为 22.3 个月, 而 vemurafenib 单药治疗的中位 OS 为 17.4 个月。在联合治疗下发现的不良反应包括皮疹、腹泻、疲劳、肌酸激酶升高、射血分数降低和视网膜病变。在联合治疗中, 3 级不良事件的发生率比单用 vemurafenib 治疗高 12% [28]。

与单药 BRAF 抑制剂相比, BRAF 和 MEK 抑制剂联合治疗可提高总生存率和无进展生存率[29]。目前, FDA 批准临床使用的组合有三种: 1) vemurafenib 和 cobimetinib, 2) dabrafenib 和 trametinib, 3) encorafenib 和 binimetib。

## 4.3. 靶向联合免疫治疗

除了使用分子靶向剂的联合治疗, 靶向治疗联合免疫治疗也在如火如荼的进行, KEYNOTE-022 研究针对未经治疗的 BRAFV 突变黑色素瘤患者, 比较了 dabrafenib 和 trametinib 加 pembrolizumab 与 dabrafenib 和 trametinib 加安慰剂, 结果显示三联疗法导致更长的中位 PFS16.0 个月高于二联疗法 10.3 个月。IMspire150 研究比较了 vemurafenib 和 cobimetinib 加 atezolizumab 与 vemurafenib 和 cobimetinib 加安慰剂对未经 BRAF 突变的 IIIC-IV 期黑色素瘤的治疗效果, 以及显示三联疗法导致更长的中位 PFS15.1 个月高于二联疗法 10.6 个月。为了评估长期临床结果, 需要更长的随访数据。

分子靶向药物和 ICIs 的治疗进展导致了晚期黑色素瘤患者总生存期前所未有的改善。与单独的 MEK/BRAF 抑制剂或 ICIs 相比, ICIs 与 MEK/BRAF 抑制剂的结合在临床上更有意义, 对于 ICIs 和 (或)BRAF/MEK 靶向治疗无效的患者, 目前正在进行深入的研究, 以确定有效的治疗策略。

## 5. 小结

晚期黑色素瘤恶性程度高, 死亡率高, 预后及疗效差, 大量临床研究表明, 与标准化疗药物相比, 免疫治疗和靶向治疗更具有临床优势。尽管设计用于治疗黑色素瘤的药物取得了惊人的成功, 但对治疗的不良反应及耐药性问题仍是临床医生面临的主要挑战。因此, 最近批准的药物或新的有希望的药物的

各种组合的大量试验结果尚未公布, 仍需进一步研究。

## 参考文献

- [1] Siegel, R.L., Miller, K.D. and Jemal, A. (2018) Cancer Statistics, 2018. *CA: A Cancer Journal for Clinicians*, **68**, 7-30. <https://doi.org/10.3322/caac.21442>
- [2] Guo, J., Qin, S., Liang, J., et al. (2016) Chinese Guidelines on the Diagnosis and Treatment of Melanoma (2015 Edition). *Chinese Clinical Oncology*, **5**, 57. <https://doi.org/10.21037/cco.2015.12.02>
- [3] Read, R.L., Haydu, L., Saw, R.P.M., et al. (2015) In-Transit Melanoma Metastases: Incidence, Prognosis, and the Role of Lymphadenectomy. *Annals of Surgical Oncology*, **22**, 475-481. <https://doi.org/10.1245/s10434-014-4100-0>
- [4] Dacarbazine—FDA Prescribing Information, Side Effects and Uses. <https://www.drugs.com/pro/dacarbazine.html>
- [5] Jiang, G., Li, R.H., Sun, C., et al. (2014) Dacarbazine Combined Targeted Therapy versus Dacarbazine Alone in Patients with Malignant Melanoma: A Meta-Analysis. *PLoS One*, **9**, e111920. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0111920>
- [6] Reid, J.M., Kuffel, M.J., Miller, J.K., et al. (1999) Metabolic Activation of Dacarbazine by Human Cytochromes P450: The Role of CYP1A1, CYP1A2, and CYP2E1. *Clinical Cancer Research*, **5**, 2192-2197. <https://go.drugbank.com/articles/A38929>
- [7] Middleton, M.R., Grob, J.J., Aaronson, N., et al. (2000) Randomized Phase III Study of Temozolomide versus Dacarbazine in the Treatment of Patients with Advanced Metastatic Malignant Melanoma. *Journal of Clinical Oncology*, **18**, 158-166. <https://doi.org/10.1200/JCO.2000.18.1.158>
- [8] Guida, M., Tommasi, S., Strippoli, S., et al. (2018) The Search for a Melanoma-Tailored Chemotherapy in the New Era of Personalized Therapy: A Phase II Study of Chemo-Modulating Temozolomide Followed by Fotemustine and a Cooperative Study of GOIM (Gruppo Oncologico Italia Meridionale). *BMC Cancer*, **18**, Article No. 552. <https://moh-it.pure.elsevier.com/en/publications/the-search-for-a-melanoma-tailored-chemotherapy-in-the-new-era-of> <https://doi.org/10.1186/s12885-018-4479-2>
- [9] Quéreux, G. and Dréno, B. (2011) Fotemustine for the Treatment of Melanoma. *Expert Opinion on Pharmacotherapy*, **12**, 2891-2904. <https://doi.org/10.1517/14656566.2011.633513>
- [10] Legha, S., Ring, S., Papadopoulos, N., et al. (1990) A Phase II Trial of Taxol in Metastatic Melanoma. *Cancer*, **65**, 2478-2481. [https://doi.org/10.1002/1097-0142\(19900601\)65:11<2478::AID-CNCR2820651114>3.0.CO;2-S](https://doi.org/10.1002/1097-0142(19900601)65:11<2478::AID-CNCR2820651114>3.0.CO;2-S)
- [11] Güven, K., Kittler, H., Wolff, K., et al. (2001) Cisplatin and Carboplatin Combination as Second-Line Chemotherapy in Dacarbazine-Resistant Melanoma Patients. *Melanoma Research*, **11**, 411-415. <https://doi.org/10.1097/00008390-200108000-00012>
- [12] 晚期黑色素瘤的免疫治疗进展——《医学综述》2019年24期[EB/OL]. <https://www.cnki.com.cn/Article/CJFDTotal-YXZS201924009.htm>, 2022-04-22.
- [13] Hodi, F.S., O'Day, S.J., McDermott, D.F., et al. (2010) Improved Survival with Ipilimumab in Patients with Metastatic Melanoma. *The New England Journal of Medicine*, **363**, 711-723. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1003466>
- [14] Robert, C., Thomas, L., Bondarenko, I., et al. (2011) Ipilimumab plus Dacarbazine for Previously Untreated Metastatic Melanoma. *The New England Journal of Medicine*, **364**, 2517-2526. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1104621>
- [15] Weber, J., Mandala, M., Del Vecchio, M., et al. (2017) Adjuvant Nivolumab versus Ipilimumab in Resected Stage III or IV Melanoma. *The New England Journal of Medicine*, **377**, 1824-1835. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1709030>
- [16] Eggermont, A.M.M., Blank, C.U., Mandala, M., et al. (2018) Adjuvant Pembrolizumab versus Placebo in Resected Stage III Melanoma. *The New England Journal of Medicine*, **378**, 1789-1801. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1802357>
- [17] Foundation, M.R. (2014) FDA Approves Pembrolizumab for Advanced Melanoma. <https://www.prnewswire.com/news-releases/fda-approves-pembrolizumab-for-advanced-melanoma-274009831.html>
- [18] Herndon, T.M., Demko, S.G., Jiang, X., et al. (2012) U.S. Food and Drug Administration Approval: Peginterferon-Alpha-2b for the Adjuvant Treatment of Patients with Melanoma. *The Oncologist*, **17**, 1323-1328. <https://doi.org/10.1634/theoncologist.2012-0123>
- [19] Eggermont, A.M., Suci, S., Santinami, M., et al. (2008) 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 (London, England)*, **372**, 117-126. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(08\)61033-8](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(08)61033-8)
- [20] Sondak, V.K. and Kudchadkar, R. (2012) Pegylated Interferon for the Adjuvant Treatment of Melanoma: FDA Approved, But What Is Its Role. *The Oncologist*, **17**, 1223-1224. <https://europepmc.org/articles/PMC3481887>

- 
- <https://doi.org/10.1634/theoncologist.2012-0368>
- [21] Ott, P.A., Hu, Z., Keskin, D.B., *et al.* (2017) An Immunogenic Personal Neoantigen Vaccine for Patients with Melanoma. *Nature*, **547**, 217-221. <https://doi.org/10.1038/nature22991>
- [22] Khattak, M., Fisher, R., Turajlic, S., *et al.* (2013) Targeted Therapy and Immunotherapy in Advanced Melanoma: An Evolving Paradigm. *Therapeutic Advances in Medical Oncology*, **5**, 105-118. <https://doi.org/10.1177/1758834012466280>
- [23] Chapman, P.B., Hauschild, A., Robert, C., *et al.* (2011) Improved Survival with Vemurafenib in Melanoma with BRAF V600E Mutation. *The New England Journal of Medicine*, **364**, 2507-2516. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1103782>
- [24] Phase III, Randomized, Open-Label, Multicenter Trial (BREAK-3) Comparing the BRAF Kinase Inhibitor Dabrafenib (GSK2118436) with Dacarbazine (DTIC) in Patients with BRAFV600E-Mutated Melanoma. Semantic Scholar. <https://www.semanticscholar.org/paper/Phase-III%2C-randomized%2C-open-label%2C-multicenter-the-Grob-Demidov/be6017e92512064e2199a08d8da97eca19d44726?msclid=e2031aeac2b711ec80a5f150d8caac18>
- [25] Hauschild, A., Grob, J., Demidov, L., *et al.* (2013) An Update on BREAK-3, a Phase III, Randomized Trial: Dabrafenib (DAB) versus Dacarbazine (DTIC) in Patients with BRAF V600E-Positive Mutation Metastatic Melanoma (MM). *Annals of Oncology*, **25**, iv374-iv393. <https://doi.org/10.1093/annonc/mdu344.8>
- [26] Hoffner, B. and Benchich, K. (2018) Trametinib: A Targeted Therapy in Metastatic Melanoma. *Journal of the Advanced Practitioner in Oncology*, **9**, 741-745. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6570520/> <https://doi.org/10.6004/jadpro.2018.9.7.5>
- [27] FDA (2019) FDA Approves Dabrafenib plus Trametinib for Adjuvant Treatment of Melanoma with BRAF V600E or V600K Mutations. <https://www.fda.gov/drugs/resources-information-approved-drugs/fda-approves-dabrafenib-plus-trametinib-adjuvant-treatment-melanoma-braf-v600e-or-v600k-mutations>
- [28] FDA Approves Cobimetinib Approved for Advanced Melanoma—National Cancer Institute. <https://www.cancer.gov/news-events/cancer-currents-blog/2015/cobimetinib-melanoma?msclid=506475ebc2bc11ec8a4be0f0337d8287>
- [29] Combined BRAF and MEK Inhibition with PD-1 Blockade Immunotherapy in BRAF-Mutant Melanoma. Semantic Scholar. <https://www.semanticscholar.org/paper/Combined-BRAF-and-MEK-inhibition-with-PD-1-blockade-Ribas-Lawrence/eeb1335973f7d56963a3fdd3396c152a1ed8d4f?msclid=579541b9c2bd11ec8d6bab60c011441e>