

Paweł Rogala

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

Systemowe leczenie uzupełniające czerniaka

Systemic adjuvant treatment of skin melanoma

Adres do korespondencji:

Lek. Paweł Rogala
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
e-mail: progala@coi.pl

Copyright © 2021 Via Medica
ISSN 2450-1646
e-ISSN 2450-6567

STRESZCZENIE

Systemowe leczenie uzupełniające czerniaka skóry o wysokim ryzyku nawrotu po radykalnej resekcji jest obecnie standardem postępowania. Zarejestrowane opcje terapeutyczne to ipilimumab, niwolumab, pembrolizumab oraz dabrafenib i trametynib (dla pacjentów z mutacją *BRAF* V600). Wymienione leki stosowane w leczeniu uzupełniającym istotnie wpływają na zmniejszenie ryzyka nawrotu choroby. Wybór terapii uzupełniającej w grupie chorych z mutacją *BRAF* V600 opiera się na głównie na kryteriach klinicznych.

Słowa kluczowe: czerniak, leczenie uzupełniające, dabrafenib, trametynib, ipilimumab, vemurafenib, niwolumab, pembrolizumab

ABSTRACT

Systemic adjuvant treatment of skin melanoma with a high risk of recurrence after radical resection is now the standard of care. Registered agents are ipilimumab, nivolumab, pembrolizumab, and dabrafenib and trametinib (for patients with a *BRAF* V600 mutation). The listed drugs used in adjuvant therapy significantly reduce the risk of relapse. The choice of adjuvant therapy in the group of patients with the *BRAF* V600 mutation is based mainly on clinical criteria.

Key words: skin melanoma, systemic adjuvant treatment, dabrafenib, trametinib, ipilimumab, vemurafenib, nivolumab, pembrolizumab

Onkol Prakt Klin Edu 2021; 7, 2: 116–121

Wprowadzenie

Podstawową metodą leczenia czerniaka jest postępowanie chirurgiczne. Jednak nawet po doszczętnej resekcji u części chorych ryzyko nawrotu czerniaka pozostaje wysokie. Uzupełniające leczenie systemowe po leczeniu chirurgicznym jest aktualnie standardem postępowania u chorych o wysokim ryzyku nawrotu choroby.

Interferon

Przez wiele lat interferon jako jedyny lek wykazywał skuteczność w leczeniu uzupełniającym czerniaków o wysokim ryzyku nawrotu. Przeprowadzono wiele ba-

dań klinicznych porównujących interferon do obserwacji lub do interwencji, o których obecnie wiadomo, że są nieskuteczne. Część z nich [1–8] wykazała wydłużenie czasu wolnego od nawrotu choroby (RFS, *relapse free survival*), część także wydłużenie czasu przeżycia całkowitego (OS, *overall survival*) [3, 5, 6, 8], jednak w innych badaniach nie wykazano istotnego wydłużenia RFS i OS lub efekt terapii był widoczny jedynie dla wybranych podgrup [10–16].

Interferon α -2b w dużych dawkach został zarejestrowany do leczenia uzupełniającego chorych na czerniaki w stopniu zaawansowania IIB–III w Stanach Zjednoczonych i Unii Europejskiej na podstawie badania ECOG (*Eastern Cooperative Oncology Group*) 1684 [5]. Po medianie 12,6 roku obserwacji utrzymywało się wydłu-

Tabela 1. Porównanie kryteriów włączenia badań klinicznych z leczeniem uzupełniającym. Pacjenci w stopniu IV byli włączani po radykalnej resekcji bez cech rozsiewu choroby [18, 20, 21, 23, 24, 26]

Badanie	Interwencja	Zaawansowanie wg 7. edycji klasyfikacji AJCC				
		IIC	IIIA	IIIB	IIIC	IV
EORTC 18071	Ipilimumab 10 mg vs. placebo		+ > 1 mm	+	+, bez zmian <i>in-transit</i>	
Checkmate 238	Ipilimumab 10 mg vs. niwolumab			+	+	+
ECOG 1609	Ipilimumab 3 mg vs. ipilimumab 10 mg vs. HD-INF- α 2b			+	+	+ M1a-b
EORTC 1325	Pembrolizumab vs. placebo		+ > 1 mm	+	+, bez zmian <i>in-transit</i>	
COMBI-AD	Dabrafenib + trametynib vs. placebo		+ > 1 mm	+	+	
BRIM-8	Wemurafenib vs. placebo	+	+ > 1 mm	+	+	

HD-INF- α 2b — interferon α 2b w wysokiej dawce (*high dose*)

żenie RFS — iloraz ryzyka (HR, *hazard ratio*) wynosił 0,72 ($p = 0,02$), jednak HR dla OS wzrósł z 0,67 do 0,82 ($p = 0,18$) [6]. Interferon α -2b w niskiej dawce został zarejestrowany do leczenia uzupełniającego chorych w II stopniu zaawansowania na podstawie francuskiego badania, w którym wykazano korzyść w zakresie RFS (HR = 0,75; $p = 0,035$) oraz trend do poprawy OS (HR = 0,72; $p = 0,059$) [2].

W 2017 roku opublikowano metaanalizę 15 badań z leczeniem uzupełniającym różnymi schematami interferonu- α w odniesieniu do obserwacji w stopniach zaawansowania IIB–III. Stwierdzono, że zastosowanie interferonu wydłuża czas wolny od zdarzeń (EFS, *event free survival*), zdefiniowany jako czas od randomizacji do nawrotu choroby lub zgonu bez nawrotu choroby. Wartość HR dla EFS wyniosła 0,86 [95-procentowy przedział ufności (95% CI, *confidence interval*) 0,81–0,91; $p < 0,00001$]. Odnotowano również korzyść w zakresie OS (HR = 0,90; 95% CI 0,85–0,97; $p = 0,003$), co przekładało się na poprawę odsetka OS o 3% po 5 latach i o 2,8% po 10 latach. Poprawa przeżycia nie była zależna od dawki, czasu leczenia, wieku chorego, płci, lokalizacji miejsca pierwotnego, grubości ogniska pierwotnego wg Breslowa czy obecności klinicznych przerzutów. Grupę uzyskującą korzyść z uzupełniającego interferonu- α stanowią chorzy z owrzodzonym ogniskiem pierwotnym. W tej grupie HR dla EFS wyniósł 0,79 (95% CI 0,66–0,94), natomiast w grupie chorych bez owrzodzenia nie odnotowano różnicy w EFS (HR = 0,95; 95% CI 0,82–1,10). Podobnie, w zakresie OS zastosowanie interferonu było korzystne u chorych z owrzodzonym ogniskiem pierwotnym — HR w tej grupie wyniósł 0,77 (95% CI 0,64–0,92), w grupie bez owrzodzenia HR wyniósł zaś 1,02 (95% CI 0,87–1,20). U chorych z owrzodzonym czerniakiem różnica w odsetkach 10-letnich EFS i OS wyniosła odpowiednio 6,9% i 10,5% na korzyść interferonu.

Leczenie interferonem jest toksyczne — najczęstszy-
mi działaniami niepożądanymi są: objawy grypopodob-

ne, gorączka, neutropenia, hepatotoksyczność, depresja, zmęczenie [17].

Ipilimumab

W 2015 roku opublikowano wyniki podwójnie zaślepionego, randomizowanego badania III fazy EORTC (*European Organisation for Research and Treatment of Cancer*) 18071. W ramach tego badania losowo przydzielano chorych w stosunku 1:1 do ramienia ipilimumabu lub placebo. Włączano pacjentów w stadiach zaawansowania IIIA (w tym stopniu tylko chorych z przerzutem > 1 mm), IIIB i IIIC [obowiązywała 7. edycja klasyfikacji TNM (*tumor, nodus, metastases*) wg AJCC (*American Joint Committee on Cancer*)]. Do badania nie byli włączani pacjenci z nieznanym ogniskiem pierwotnym, czerniakiem błony śluzowej lub z przerzutami *in-transit*. Chorzy otrzymywali ipilimumab w dawce 10 mg/kg mc. lub placebo — 4 podania co 3 tygodnie, następnie co 3 miesiące przez 3 lata. Zastosowanie ipilimumabu istotnie wydłużyło czas wolny od nawrotu choroby: 5-letni odsetek RFS wyniósł 41% dla ipilimumabu w porównaniu z 30% dla placebo (HR = 0,76; 95% CI 0,64–0,89; $p < 0,001$). Pięcioletni odsetek czasu wolnego od przerzutów odległych (DMFS, *distant metastasis-free survival*) był wyższy w grupie ipilimumabu niż w grupie placebo: 48% vs. 39% (HR = 0,76; 95% CI 0,64–0,92; $p = 0,002$). W 5-letniej obserwacji odnotowano 11-procentową różnicę w odsetkach OS na korzyść ipilimumabu: 65 vs. 54% (HR = 0,72; 95% CI 0,58–0,88; $p = 0,001$). Działania niepożądane w stopniach 3–4 wystąpiły u 54% pacjentów (25% w grupie placebo). Z powodu powikłań po ipilimumacie zmarło 5 chorych (1%) — w 3 przypadkach przyczyną była biegunka, w 1 zapalenie mięśnia sercowego, w 1 zespół Guillaina-Barrégo. W grupie ipilimumabu 52% chorych nie zakończyło

Tabela 2. Przegląd skuteczności terapii uzupełniającej. Na podstawie danych z Kongresu ESMO 2019, Barcelona [18, 20, 21, 23, 24]

Badanie	Interwencja	Skuteczność terapii		
		HR RFS	HR DMFS	HR OS
EORTC 18071	Ipilimumab 10 mg vs. placebo	0,76	0,76	0,72
Checkmate 238	Ipilimumab 10 mg vs. niwolumab	0,65	0,73	Nie osiągnięto
ECOG 1609	Ipilimumab 3 mg vs. ipilimumab 10 mg vs. HD-INF- α 2b	1,0	Nie osiągnięto	Nie osiągnięto
EORTC 1325	Pembrolizumab vs. placebo	0,57	0,53	Nie osiągnięto
COMBI-AD	Dabrafenib + trametynib vs. placebo	0,47	0,51	0,57

HR (*hazard ratio*) — iloraz ryzyka; RFS (*relapse free survival*) — czas wolny od nawrotu choroby; DMFS (*distant metastasis-free survival*) — czas wolny od przerzutów odległych; OS (*overall survival*) — czas przeżycia całkowitego

leczenia ze względu działania niepożądane, w porównaniu z 5% w grupie placebo [18, 19].

Dostępne są także wstępne wyniki badania E1609, w którym porównano ipilimumab w dawce 10 mg/kg mc., ipilimumab w dawce 3 mg/kg mc. i interferon- α w wysokiej dawce. Do badania włączano chorych po radykalnej resekcji czerniaka o wysokim ryzyku nawrotu (IIIB, IIIC, M1a, M1b). Zrekrutowano łącznie 1670 chorych: 511 do grupy ipilimumabu 10 mg, 636 do grupy interferonu, 523 do grupy ipilimumabu 3 mg. Działania niepożądane w stopniu 3 lub wyższym zdarzały się częściej w grupie ipilimumabu 10 mg (57%) niż w grupie 3 mg (36,4%). Z powodu działań niepożądanych leczenia nie ukończyło 53,8% pacjentów w grupie 10 mg, w porównaniu z 35,2% w grupie 3 mg. Potencjalnie związane z leczeniem działania niepożądane w stopniu 5 wystąpiły w 8 przypadkach w grupie 10 mg i w 2 przypadkach w grupie 3 mg. Przy medianie czasu obserwacji wynoszącej 3,1 roku nie odnotowano różnicy między RFS w obu grupach ipilimumabu [20].

Niwolumab

W randomizowanym, podwójnie zaślepionym badaniu CheckMate 238 wzięło udział 906 chorych po radykalnej resekcji czerniaka w stadiach zaawansowania IIIB, IIIC lub IV; włączano również chorych z czerniakiem błon śluzowych. Pacjenci byli losowo przydzielani do grupy niwolumabu 3 mg/kg mc. co 2 tygodnie lub do grupy ipilimumabu 10 mg/kg mc., 4 podania co 3 tygodnie, następnie co 12 tygodni. Leczenie było zaplanowane na okres 12 miesięcy lub do nawrotu choroby, nieakceptowalnej toksyczności lub wycofania zgody. Zastosowanie niwolumabu spowodowało poprawę w zakresie RFS w porównaniu z ipilimumabem. Odsetek RFS dla niwolumabu wyniósł po 12 miesiącach 70%, po 24 miesiącach 62%, po 36 miesiącach 58%; dla ipilimumabu RFS wyniósł 61% po 12 miesiącach, 51% po 24 miesiącach i 45% po 36 miesiącach. Różnica

w RFS wydaje się zatem powiększać z czasem: 9% po 1 roku, 11% po 2 latach i 13% po 3 latach (HR = 0,68; 95% CI 0,56–0,82; $p < 0,0001$). Działania niepożądane w stopniu 3 lub 4 wystąpiły u 14,4% chorych leczonych niwolumabem oraz u 45,9% leczonych ipilimumabem. Odnotowano 2 przypadki zgonu z powodu powikłań związanych z ipilimumabem. W podgrupie chorych w III stopniu zaawansowania DMFS po 3 latach wyniósł 66% dla niwolumabu, a 58% dla ipilimumabu (HR = 0,78; 95% CI 0,62–0,99; $p = 0,044$). Korzyść z leczenia niwolumabem nie była zależna od statusu mutacji *BRAF* ani od ekspresji liganda receptora programowanej śmierci (PD-L1, *programmed death-ligand 1*).

Podczas kongresu ESMO (*European Society for Medical Oncology*) w 2019 roku w Barcelonie przedstawiono analizę biomarkerów mających potencjał, by zostać czynnikami predykcyjnymi dla terapii uzupełniającej inhibitorami punktów kontrolnych układu odpornościowego. Przed rozpoczęciem leczenia oceniano obciążenie mutacyjne guza (TMB, *tumor mutation burden*), profil ekspresji genów dla interferonu γ , liczbę komórek CD8+ naciekających guz, komórki supresorowe pochodzenia szpikowego w krwi obwodowej (MDSC, *myeloid-derived suppressor cells*). Za punkty odcięcia dla sprawdzenia wpływu na RFS przyjęto arbitralnie mediany wartości powyższych parametrów uzyskane w populacji chorych. Istotną różnicę na korzyść w zakresie RFS dla niwolumabu i ipilimumabu odnotowano dla wysokiej ekspresji genów dla interferonu γ oraz dla wysokiej ekspresji komórek CD8+. Silniejszą korelację z wydłużeniem RFS w przypadku niwolumabu odnotowano dla połączenia wysokiego TMB oraz wysokiej ekspresji genów dla interferonu γ — w takiej sytuacji, w porównaniu z niskim TMB oraz niską ekspresją genów dla interferonu γ , HR wyniósł 0,26 (95% CI 0,11–0,62). Podobnie, w przypadku ipilimumabu wysoki TMB i wysoka ekspresja genów dla interferonu γ , w porównaniu z odwrotnymi wartościami tych parametrów, były skorelowane z dłuższym RFS: HR = 0,45 (95% CI 0,25–0,81). Inną badaną konfiguracją powyższych parametrów był

Tabela 3. Przegląd skuteczności terapii uzupełniającej w zależności od stopnia zaawansowania. Na podstawie danych z Kongresu ESMO 2019, Barcelona [22]

Badanie	Interwencja	Zaawansowanie wg 7. edycji klasyfikacji AJCC				
		IIC	IIIA	IIIB	IIIC	IV
EORTC 18071	Ipilimumab 10 mg vs. placebo		> 1 mm HR 0,98	HR 0,75	HR 1,00 1–3 n HR 0,48 ≥ 4	
Checkmate 238	Ipilimumab 10 mg vs. niwolumab			HR 0,68	HR 0,68	HR 0,66 M1a/b HR 0,78 M1c
EORTC 1325	Pembrolizumab vs. placebo		> 1 mm HR 0,38	HR 0,58	HR 0,58	
COMBI-AD	Dabrafenib + trametynilb vs. placebo		> 1 mm HR 0,44	HR 0,50	HR 0,45	

HR (hazard ratio) — iloraz ryzyka

niski (korzystny) poziom MDSC we krwi obwodowej i wysoki poziom ekspresji genów dla interferonu γ — w porównaniu z odwrotną sytuacją RFS dla obu terapii był istotnie dłuższy: HR dla niwolumabu wyniósł 0,20 (95% CI 0,08–0,51), a dla ipilimumabu 0,33 (95% CI 0,18–0,63) [21, 22].

Pembrolizumab

Badanie Keynote 054/EORTC 1325 zostało przeprowadzone w celu oceny skuteczności pembrolizumabu w leczeniu uzupełniającym czerniaka o wysokim ryzyku nawrotu. Włączano chorych w stopniach zaawansowania IIIA (wielkość mikroprzerzutu > 1 mm), IIIB oraz IIIC. W ramach badania leczono 1019 chorych, których losowo przydzielono do ramienia z pembrolizumabem w dawce 200 mg co 3 tygodnie lub placebo. Leczenie zaplanowano na 12 miesięcy. W porównaniu z placebo pembrolizumab istotnie wydłużył RFS — odsetek RFS po 1 roku wyniósł 75,4% dla pembrolizumabu i 61% dla placebo; po 18 miesiącach odsetki te wyniosły 71,4% i 53,2% (HR = 0,57; 95% CI 0,43–0,74; $p < 0,001$). Korzyść z leczenia nie była uzależniona od stopnia zaawansowania, statusu mutacji *BRAF*, płci ani masy ciała.

Działania niepożądane w stopniu 3 lub wyższym wystąpiły u 14,7% chorych leczonych pembrolizumabem i u 3,4% otrzymujących placebo. Jeden chory zmarł z powodu zapalenia mięśni spowodowanego leczeniem pembrolizumabem [23].

Dabrafenib i trametynilb

W badaniu III fazy COMBI-AD dabrafenib i trametynilb porównano z placebo w leczeniu uzupełniającym czerniaka o wysokim ryzyku nawrotu, w populacji z obecnością mutacji *BRAF* V600E lub V600K. Do ba-

dania włączono 870 chorych na czerniaka w stopniach zaawansowania IIIA (mikroprzerzut > 1 mm), IIIB lub IIIC. Zastosowanie dabrafenibu i trametynilbu przez 12 miesięcy zmniejszyło ryzyko nawrotu choroby o 53% w porównaniu z placebo (HR = 0,47; 95% CI 0,39–0,58; $p < 0,001$). Odsetki RFS w grupie terapii celowanej wyniosły 88% po 1 roku, 67% po 2 latach, 58% po 3 latach i 54% po 4 latach, w porównaniu z 56% po 1 roku, 44% po 2 latach, 39% po 3 latach i 38% po 4 latach w grupie placebo. Okresowa analiza OS pokazała trend do poprawy w ramieniu ze skojarzeniem: 3-letni OS wyniósł 86% dla dabrafenibu i trametynilbu i 77% dla placebo (HR 0,57; 95% CI 0,42–0,79; $p = 0,0006$); nie został jednak osiągnięty założony poziom istotności $p = 0,000019$. Czas wolny od przerzutów odległych (DMFS) został wydłużony po zastosowaniu dabrafenibu i trametynilbu (HR = 0,53; 95% CI 0,42–0,67). Leczenie celowane było dobrze tolerowane — z powodu powikłań leczenie zakończyło przedwcześnie 26% pacjentów. Profil toksyczności w tej grupie chorych był zgodny z profilem obserwowanym w badaniach, w których leczeni byli chorzy na czerniaka w IV stadium zaawansowania [24, 25].

Wemurafenib

Badanie BRIM-8 przeprowadzono, aby ocenić skuteczność leczenia uzupełniającego wemurafenibem u chorych na czerniaki w stadiach zaawansowania IIC, IIIA (wymiar mikroprzerzutu > 1 mm), IIIB, IIIC. Leczenie stosowano przez 12 miesięcy. Wemurafenib wydłużył czas wolny od choroby (DFS, *disease free survival*) — mediana DFS w grupie pacjentów leczonych wyniosła 23,1 miesiąca w porównaniu z 15,4 miesiąca w grupie placebo (HR 0,80; 95% CI 0,54–1,18; $p = 0,026$). Jednak w kohorcie chorych z zaawansowaniem IIIC nie uzyskano istotnej statystycznie różnicy w DFS; różnica w DFS została stwierdzona w kohorcie

chorych z zaawansowaniem IIC, IIIA, IIIB. Z badań przeprowadzonych u chorych z zaawansowanymi czerniakami wynika, że monoterapia inhibitorami BRAF nie jest tak skuteczna, jak ich połączenie z inhibitorami MEK. Wemurafenib nie jest zarejestrowany w leczeniu uzupełniającym czerniaka [26].

Nawrót choroby w trakcie leczenia uzupełniającego lub po jego zakończeniu

Problemem, który wymaga rozwiązania, jest wybór leczenia systemowego u chorych z nawrotem czerniaka w trakcie leczenia uzupełniającego lub po jego zakończeniu. Dostępna jest retrospektywna analiza, przedstawiona na kongresie ASCO w 2019 roku, dotycząca leczenia systemowego po niepowodzeniu terapii uzupełniającej przeciwciałami anty-PD-1.

Spośród 137 pacjentów 97 (71%) doznało nawrotu choroby w trakcie terapii anty-PD-1, a 40 (29%) po zakończeniu leczenia (25 chorych zakończyło leczenie anty-PD-1 po medianie 3 miesięcy z powodu toksyczności leczenia, 14 zakończyło zaplanowane 12-miesięczne leczenie, 1 pacjent wycofał zgodę na leczenie po 1 miesiącu). Mediana czasu do wznowy choroby od rozpoczęcia leczenia anty-PD-1 wynosiła 4,6 miesiąca. Osiemdziesięciu jeden pacjentów (59%) otrzymało leczenie systemowe z powodu rozsiewu choroby. W grupie pacjentów z nawrotem choroby w trakcie leczenia uzupełniającego anty-PD-1 żaden chory (0/20) nie odpowiedział na leczenie anty-PD-1 w monoterapii (n = 8) lub w skojarzeniu z terapią eksperymentalną (n = 12; anty-LAG3, inhibitory IDO, inhibitory MEK, agoniści TLR9), 9 z 27 (33%) odpowiedziało na leczenie oparte na ipilimumabie (w monoterapii lub w skojarzeniu z anty-PD-1), 15 z 19 (79%) odpowiedziało na leczenie inhibitorami BRAF i MEK. W grupie pacjentów z nawrotem choroby po zakończeniu leczenia uzupełniającego anty-PD-1 2 chorych spośród 5 (40%) odpowiedziało na ponowne leczenie anty-PD-1 w monoterapii, 2 na 5 (40%) odpowiedziało na leczenie oparte na ipilimumabie, a 7 na 8 (88%) odpowiedziało na leczenie inhibitorami BRAF i MEK [27].

Grupa chorych, która doświadczyła nawrotu czerniaka po leczeniu uzupełniającym, wymaga opracowania postępowania terapeutycznego. Jedynym czynnikiem, jakim możemy się posługiwać, aby wybrać terapię w chorobie zaawansowanej, jest obecność mutacji *BRAF* V600.

Podsumowanie

Systemowe leczenie uzupełniające czerniaka skóry o wysokim ryzyku nawrotu po radykalnej resekcji jest

obecnie standardem postępowania. Zarejestrowane opcje terapeutyczne to ipilimumab, niwolumab, pembrolizumab oraz dabrafenib i trametynib (dla chorych z mutacją *BRAF* V600). W związku z wynikami badania Checkmate 238 ipilimumab nie jest aktualnie lekiem rekomendowanym jako pierwszy wybór w leczeniu uzupełniającym [28]. Niwolumab ma również rejestrację dla chorych w IV stopniu zaawansowania po radykalnej resekcji [29]. Wybór terapii uzupełniającej w grupie chorych z mutacją *BRAF* V600 opiera się na kryteriach klinicznych (profil toksyczności, choroby współistniejące, spodziewane stosowanie się do zaleceń lekarskich) oraz na preferencji pacjenta.

Na praktykę kliniczną mogą mieć wpływ wyniki dwóch badań: SWOG S1404 (pembrolizumab vs. ipilimumab vs. interferon α 2b w wysokiej dawce) oraz Checkmate 915 (niwolumab i ipilimumab vs. niwolumab).

Piśmiennictwo

1. Pehamberger H, Soyer HP, Steiner A, et al. Adjuvant interferon alfa-2a treatment in resected primary stage II cutaneous melanoma. Austrian Malignant Melanoma Cooperative Group. *J Clin Oncol.* 1998; 16(4): 1425–1429, doi: [10.1200/JCO.1998.16.4.1425](https://doi.org/10.1200/JCO.1998.16.4.1425), indexed in Pubmed: [9552047](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9552047/).
2. Grob JJ, Dreno B, de la Salmonière P, et al. Randomised trial of interferon alpha-2a as adjuvant therapy in resected primary melanoma thicker than 1.5 mm without clinically detectable node metastases. French Cooperative Group on Melanoma. *Lancet.* 1998; 351(9120): 1905–1910, doi: [10.1016/s0140-6736\(97\)12445-x](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(97)12445-x), indexed in Pubmed: [9654256](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9654256/).
3. Garbe C, Radny P, Linse R, et al. Adjuvant low-dose interferon {alpha} 2a with or without dacarbazine compared with surgery alone: a prospective-randomized phase III DeCOG trial in melanoma patients with regional lymph node metastasis. *Ann Oncol.* 2008; 19(6): 1195–1201, doi: [10.1093/annonc/mdn001](https://doi.org/10.1093/annonc/mdn001), indexed in Pubmed: [18281266](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18281266/).
4. Hansson J, Aamdal S, Bastholt L, et al. Nordic Melanoma Cooperative Group. Two different durations of adjuvant therapy with intermediate-dose interferon alfa-2b in patients with high-risk melanoma (Nordic IFN trial): a randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2011; 12(2): 144–152, doi: [10.1016/S1470-2045\(10\)70288-6](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(10)70288-6), indexed in Pubmed: [21256809](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21256809/).
5. Kirkwood JM, Strawderman MH, Ernstoff MS, et al. Interferon alfa-2b adjuvant therapy of high-risk resected cutaneous melanoma: the Eastern Cooperative Oncology Group Trial EST 1684. *J Clin Oncol.* 1996; 14(1): 7–17, doi: [10.1200/JCO.1996.14.1.7](https://doi.org/10.1200/JCO.1996.14.1.7), indexed in Pubmed: [8558223](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8558223/).
6. Kirkwood JM, Manola J, Ibrahim J, et al. Eastern Cooperative Oncology Group. A pooled analysis of eastern cooperative oncology group and intergroup trials of adjuvant high-dose interferon for melanoma. *Clin Cancer Res.* 2004; 10(5): 1670–1677, doi: [10.1158/1078-0432.ccr-1103-3](https://doi.org/10.1158/1078-0432.ccr-1103-3), indexed in Pubmed: [15014018](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15014018/).
7. Kirkwood JM, Ibrahim JG, Sondak VK, et al. High- and low-dose interferon alfa-2b in high-risk melanoma: first analysis of intergroup trial E1690/S9111/C9190. *J Clin Oncol.* 2000; 18(12): 2444–2458, doi: [10.1200/JCO.2000.18.12.2444](https://doi.org/10.1200/JCO.2000.18.12.2444), indexed in Pubmed: [10856105](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10856105/).
8. Kirkwood JM, Ibrahim JG, Sosman JA, et al. High-dose interferon alfa-2b significantly prolongs relapse-free and overall survival compared with the GM2-KLH/QS-21 vaccine in patients with resected stage IIB-III melanoma: results of intergroup trial E1694/S9512/C509801. *J Clin Oncol.* 2001; 19(9): 2370–2380, doi: [10.1200/JCO.2001.19.9.2370](https://doi.org/10.1200/JCO.2001.19.9.2370), indexed in Pubmed: [11331315](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11331315/).
9. Eggermont AMM, Suciu S, Santinami M, et al. EORTC Melanoma Group. 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.* 2008; 372(9633): 117–126, doi: [10.1016/S0140-6736\(08\)61033-8](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(08)61033-8), indexed in Pubmed: [18620949](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18620949/).
10. Cascinelli N, Belli F, MacKie RM, et al. Effect of long-term adjuvant therapy with interferon alpha-2a in patients with regional node metastases from cutaneous melanoma: a randomised trial. *Lancet.* 2001; 358(9285): 866–869, doi: [10.1016/S0140-6736\(01\)06068-8](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(01)06068-8), indexed in Pubmed: [11567700](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11567700/).

11. Hancock BW, Wheatley K, Harris S, et al. Adjuvant interferon in high-risk melanoma: the AIM HIGH Study--United Kingdom Coordinating Committee on Cancer Research randomized study of adjuvant low-dose extended-duration interferon Alfa-2a in high-risk resected malignant melanoma. *J Clin Oncol.* 2004; 22(1): 53–61, doi: [10.1200/JCO.2004.03.185](https://doi.org/10.1200/JCO.2004.03.185), indexed in Pubmed: [14665609](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/14665609/).
12. Kleeberg UR, Suciú S, Bröcker EB, et al. EORTC Melanoma Group in cooperation with the German Cancer Society (DKG). Final results of the EORTC 18871/DKG 80-1 randomised phase III trial. rIFN-alpha2b versus rIFN-gamma versus ISCADOR M versus observation after surgery in melanoma patients with either high-risk primary (thickness >3 mm) or regional lymph node metastasis. *Eur J Cancer.* 2004; 40(3): 390–402, doi: [10.1016/j.ejca.2003.07.004](https://doi.org/10.1016/j.ejca.2003.07.004), indexed in Pubmed: [14746858](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/14746858/).
13. Eggermont AMM, Suciú S, Rutkowski P, et al. EORTC Melanoma Group. Long term follow up of the EORTC 18952 trial of adjuvant therapy in resected stage IIB-III cutaneous melanoma patients comparing intermediate doses of interferon-alpha-2b (IFN) with observation: Ulceration of primary is key determinant for IFN-sensitivity. *Eur J Cancer.* 2016; 55: 111–121, doi: [10.1016/j.ejca.2015.11.014](https://doi.org/10.1016/j.ejca.2015.11.014), indexed in Pubmed: [26790144](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26790144/).
14. McMasters KM, Egger ME, Edwards MJ, et al. Final Results of the Sunbelt Melanoma Trial: A Multi-Institutional Prospective Randomized Phase III Study Evaluating the Role of Adjuvant High-Dose Interferon Alfa-2b and Completion Lymph Node Dissection for Patients Staged by Sentinel Lymph Node Biopsy. *J Clin Oncol.* 2016; 34(10): 1079–1086, doi: [10.1200/JCO.2015.63.3776](https://doi.org/10.1200/JCO.2015.63.3776), indexed in Pubmed: [26858331](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26858331/).
15. Agarwala SS, Lee SJ, Yip W, et al. Phase III Randomized Study of 4 Weeks of High-Dose Interferon- α -2b in Stage T2bNO, T3a-bNO, T4a-bNO, and T1-4N1a-2a (microscopic) Melanoma: A Trial of the Eastern Cooperative Oncology Group-American College of Radiology Imaging Network Cancer Research Group (E1697). *J Clin Oncol.* 2017; 35(8): 885–892, doi: [10.1200/JCO.2016.70.2951](https://doi.org/10.1200/JCO.2016.70.2951), indexed in Pubmed: [28135150](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28135150/).
16. Eggermont AMM, Suciú S, Testori A, et al. Long-term results of the randomized phase III trial EORTC 18991 of adjuvant therapy with pegylated interferon alfa-2b versus observation in resected stage III melanoma. *J Clin Oncol.* 2012; 30(31): 3810–3818, doi: [10.1200/JCO.2011.41.3799](https://doi.org/10.1200/JCO.2011.41.3799), indexed in Pubmed: [23008300](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23008300/).
17. Ives NJ, Suciú S, Eggermont AMM, et al. International Melanoma Meta-Analysis Collaborative Group (IMMCG). Adjuvant interferon- α for the treatment of high-risk melanoma: An individual patient data meta-analysis. *Eur J Cancer.* 2017; 82: 171–183, doi: [10.1016/j.ejca.2017.06.006](https://doi.org/10.1016/j.ejca.2017.06.006), indexed in Pubmed: [28692949](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28692949/).
18. Coens C, Suciú S, Chiarion-Sileni V, et al. Adjuvant ipilimumab versus placebo after complete resection of high-risk stage III melanoma (EORTC 18071): a randomised, double-blind, phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2015; 16(5): 522–530, doi: [10.1016/S1470-2045\(15\)70122-1](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(15)70122-1), indexed in Pubmed: [25840693](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25840693/).
19. Eggermont AMM, Chiarion-Sileni V, Grob JJ, et al. Prolonged survival in stage III melanoma with ipilimumab adjuvant therapy. *N Engl J Med.* 2016; 375(19): 1845–1855, doi: [10.1056/NEJMoa1611299](https://doi.org/10.1056/NEJMoa1611299), indexed in Pubmed: [27717298](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27717298/).
20. Tarhini A, Lee S, Hodi F, et al. A phase III randomized study of adjuvant ipilimumab (3 or 10 mg/kg) versus high-dose interferon alfa-2b for resected high-risk melanoma (U.S. Intergroup E1609): Preliminary safety and efficacy of the ipilimumab arms. *Journal of Clinical Oncology.* 2017; 35(15_suppl): 9500, doi: [10.1200/jco.2017.35.15_suppl.9500](https://doi.org/10.1200/jco.2017.35.15_suppl.9500).
21. 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/).
22. Weber J Adjuvant nivolumab (NIVO) versus ipilimumab (IPI) in resected stage III/IV melanoma: 3-year efficacy and biomarker results from the phase III CheckMate 238 trial. ESMO Congress 2019, Proffered Paper — Melanoma and other skin tumours.
23. Barker CA, Eggermont AMM, Robert C, et al. Adjuvant pembrolizumab in resected stage III melanoma. *N Engl J Med.* 2018; 379(6): 593–595, doi: [10.1056/NEJMc1807505](https://doi.org/10.1056/NEJMc1807505), indexed in Pubmed: [30089063](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30089063/).
24. 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/).
25. 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 [Epub ahead of print]: JCO1801219, doi: [10.1200/JCO.18.01219](https://doi.org/10.1200/JCO.18.01219), indexed in Pubmed: [30343620](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30343620/).
26. Maio M, Lewis K, Demidov L, et al. BRIM8 Investigators. Adjuvant vemurafenib in resected, BRAF mutation-positive melanoma (BRIM8): a randomised, double-blind, placebo-controlled, multicentre, phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2018; 19(4): 510–520, doi: [10.1016/S1470-2045\(18\)30106-2](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(18)30106-2), indexed in Pubmed: [29477665](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29477665/).
27. Owen C, Larkin J, Shoushtari A, et al. A multicenter analysis of melanoma recurrence following adjuvant anti-PD1 therapy. *J Clin Oncol.* 2019; 37(15_suppl): 9502–9502, doi: [10.1200/jco.2019.37.15_suppl.9502](https://doi.org/10.1200/jco.2019.37.15_suppl.9502).
28. https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/opdivo-epar-product-information_en.pdf.
29. https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/cutaneous_melanoma_blocks.pdf.