

# Adjuvantná liečba melanómu v 3. štádiu po kompletnej resekcii

MUDr. Silvia Jurišová, PhD.

II. onkologická klinika, Národný onkologický ústav, Bratislava

V poslednej dekáde rozvoj imunoterapie a cielenej liečby priniesol zásadnú zmenu v liečbe pacientov v IV. klinickom štádiu malígneho melanómu. Tieto úspechy viedli k vzniku klinických štúdií, kde sa tieto lieky skúšali aj v adjuvantnej liečbe vysokorizikovej skupiny pacientov v klinickom štádiu III a IV. Ipilimumab bol prvý liek, ktorý v adjuvantnej liečbe preukázal zlepšenie prežívania bez recidívy a celkového prežívania, avšak jeho použitie bolo sprevádzané vysokou mierou závažnej toxicity. Vzhľadom na to sa v adjuvantnej liečbe začali skúšať anti-PD-1 látky nivolumab, pembrolizumab a cieľená liečba BRAF inhibítormi. Ich použitie prinieslo sľubné výsledky a priaznivejší profil toxicity.

**Kľúčové slová:** malígny melanóm, adjuvantná liečba, imunoterapia, cieľená liečba

## Adjuvant treatment of stage III melanoma after complete resection

Over the past decade the development of immunotherapies and targeted therapies has changed the treatment of stage IV melanoma patients. These successes led to trials studying the same therapies in the adjuvant setting, in high risk resected stage III and IV melanoma patients. Ipilimumab was the first drug in adjuvant treatment which showed an improvement in recurrence-free and overall survival but was accompanied by high severe toxicity rates. Therefore anti-PD-1 agents nivolumab, pembrolizumab and targeted therapy with BRAF-inhibitors started to be use in adjuvant treatment of melanoma. Their use has yielded to promising results and a favorable toxicity profile.

**Key words:** malignant melanoma, adjuvant therapy, immunotherapy, targeted therapy

Onkológia (Bratisl.), 2022;17(2):108-111

## Úvod

Hoci malígny melanóm predstavuje menej ako 10 % prípadov nádorov kože, pre svoju agresivitu a vysokú úmrtnosť je jej najsmrteľnejšou formou (1). Včasná diagnostika a účinná liečba v štádiu, keď je vyliečenie ešte ľahko dosiahnuteľné, sú kľúčovými faktormi na dosiahnutie úspechu (2). U väčšiny pacientov s lokoregionálnym malígnym melanómom je liečbou voľby chirurgická excízia. Zväčša má kuratívny potenciál, avšak u pacientov s tenkým ulcerovaným melanómom alebo u tých, ktorí majú postihnuté regionálne lymfatické uzliny, dochádza k relapsu a diseminácii ochorenia. Prítomnosť špecifických klinických znakov v primárnom nádore a v regionálnych lymfatických uzlinách sa spájajú so zvýšeným rizikom recidívy.

Ôsme vydanie American Joint Committee on Cancer (AJCC) TNM klasifikácie poukazuje na to, že prognóza malígneho melanómu úzko koreluje s charakteristikami primárneho nádoru zahrnujúc hrúbku nádoru, prítomnosť ulcerácie, mitotický index, mikroskopické a makroskopické uzlinové postihnutie a in-tranzitné metastázy (3). Zahŕňa teda najdôležitejšie determinanty prognózy

a tvorí základ na odporúčanie adjuvantnej liečby.

Pacienti s resekoványm melanómom štádia III B, III C a III D majú vyššie riziko rekurencie a úmrtia. Desaťročné celkové prežívanie (overall survival – OS) je 77 %, 60 % a 24 % (3). Pacienti v klinickom štádiu III A (T1a/b-T2a N1a alebo N2a) majú priaznivú prognózu s 10-ročným OS 88 %.

V minulosti bol v adjuvantnej liečbe malígneho melanómu využívaný interferón alfa. Interferón typu 1 produkovaný najmä endogénnymi makrofágmi bol prvý z liekov povolených na použitie v liečbe resekovaneho štádia III malígneho melanómu (4). Jeho účinnosť však bola nízka a navyše bol zaťažený značnou toxicitou. Napriek viacerým randomizovaným klinickým štúdiám s rôznymi navrhovanými schémami a režimami dostupné dáta potvrdili iba marginálny prínos na celkovom prežívaní v akomkoľvek režime, pričom prítomnosť ulcerácie bola najsilnejším prediktorom prínosu z tejto liečby. Metaanalýza klinických štúdií ukázala minimálny absolútny benefit na 10-ročnom OS (HR 0,90,  $P = 0,003$ ) a intervale bez relapsu ochorenia (RFS) (HR 0,86,  $P < 0,00001$ ) (5 – 12).

Použitie adjuvantnej rádioterapie po chirurgickom výkone lokálne pokročilého malígneho melanómu má takisto minimálny benefit. V jednej randomizovanej klinickej štúdií bola porovnávaná adjuvantná rádioterapia voči observácii u pacientov, ktorí podstúpili disekciu lymfatických uzlín. Išlo o skupinu pacientov s vysokým rizikom recidívy v lymfatických uzlinách, ktoré bolo definované počtom postihnutých uzlín, prítomnosťou extranodálneho šírenia a maximálnym rozmerom postihnutých uzlín. V danej štúdií bola potvrdená redukcia rizika uzlinovej rekurencie, avšak nebol potvrdený benefit na OS (13, 14). Adjuvantná rádioterapia teda nie je štandardom v starostlivosti vo väčšine centier.

Lieky, ktoré spôsobili prevrat v liečbe metastatickeho štádia malígneho melanómu, preukázali svoju účinnosť aj v redukcii rizika rekurencie v prípade, ak sú použité v adjuvantnej liečbe. Imunoterapia s inhibíciou kontrolného bodu a cieľená liečba sú významným pokrokom v liečbe pacientov s malígnym melanómom, a to tak v metastatickom štádiu, ako aj v adjuvantnej liečbe pacientov s vysokým rizikom recidívy po chirurgickom zákroku (15 – 17).

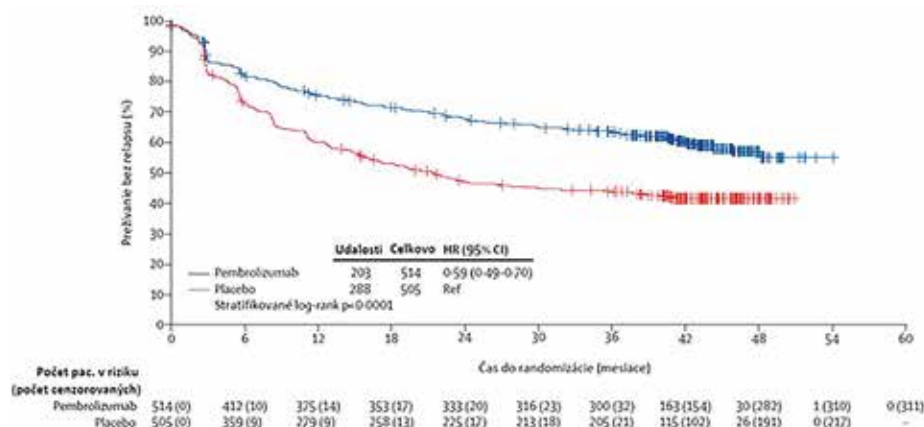
V adjuvantnom režime lokálne pokročilého malígneho melanómu a v niektorých prípadoch po kompletnej chirurgickej resekci metastatického ochorenia máme k dispozícii monoklonálne protilátky zamerané proti cytotoxickému antigénu asociovanému s T lymfocytmi (CTLA-4), membránovému proteínu programovanej bunkovej smrti (programmed death receptor 1, PD-1) a v prípade mutácie génu BRAF inhibítory BRAF a MEK kinázy (dabrafenib + trametinib). Rozhodnutie o podaní a výber adjuvantnej liečby ovplyvňujú viaceré faktory. Je to riziko rekurencie choroby, štádium ochorenia v čase stanovenia diagnózy, mutačný stav BRAF a v neposlednom rade aj charakteristiky zo strany pacienta ako vek, pridružené komorbidity a preferencie pacienta.

V roku 2015 boli publikované výsledky klinickej štúdie fázy III, ktorá hodnotila použitie ipilimumabu v adjuvantnej intencii u pacientov s resekovým malígnym melanómom klinického štádia III (18). Zo štúdie boli vylúčení pacienti s uzlinovými metastázami < 1 mm alebo s in-tranzitnými metastázami. Boli randomizovaní v pomere 1:1 na rameno, v ktorom dostávali ipilimumab v dávke 10 mg/kg raz za 3 týždne, celkovo štyri dávky, následne každé 3 mesiace po období 3 rokov, v porovnaní s placebom. V štúdiu bol dosiahnutý primárny cieľ, t. j. zlepšenie prežívania bez relapsu ochorenia v prospech ipilimumabu (HR 0,75,  $P = 0,0013$ ). Toxický profil sa zhodoval s podaním lieku v pokročilom štádiu ochorenia. Vedľajšie nežiaduce účinky viedli k prerušeniu liečby u 52 % pacientov. Výsledky dlhodobého sledovania ukázali pokračujúce zlepšenie, s odhadovaným absolútnym zvýšením 8,7 % v 7-ročnom OS. Navyše ipilimumab v dávke 3 mg/kg preukázal signifikantné zlepšenie OS v porovnaní s vysokodávkovaným interferónom vo fáze III klinickej štúdie ECOG 1609. HDI mal vyšší počet toxicity stupňa  $\geq 3$  a viedol k prerušeniu liečby v porovnaní s ipilimumabom (79 % versus 37 %) (19, 20).

### Nivolumab a pembrolizumab

Protilátky proti proteínu 1 programovanej bunkovej smrti (PD-1) nahradili ipilimumab v liečbe metastatického štádia malígneho melanómu, pretože

**Graf 1.** EORTC 1325-MG/KEYNOTE-054: Prežívanie bez relapsu podľa hodnotenia hlavného skúšajúceho v populácii pacientov so zámerom liečiť (24)



preukázali vyššiu účinnosť a lepší profil toxicity. Rovnako ho nahradili aj v adjuvantnej liečbe. U pacientov s resekovým štádiom III malígneho melanómu nivolumab a pembrolizumab nezávisle preukázali zlepšenie RFS v porovnaní s ipilimumabom a placebom, čo viedlo k schváleniu používania obidvoch preparátov v roku 2017 a 2019 (21, 22).

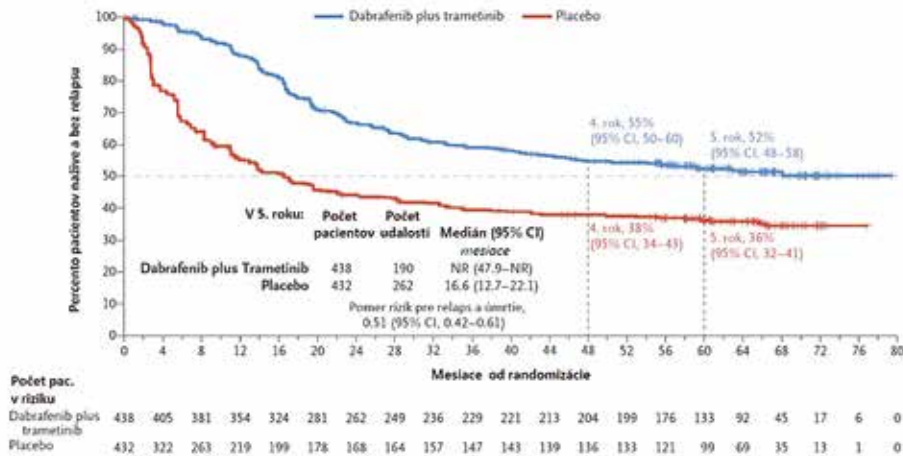
V klinickej štúdiu CheckMate-238 pacienti štádia III B, III C alebo IV resekového malígneho melanómu boli randomizovaní na podanie nivolumabu 3 mg/kg každé 2 týždne alebo na rameno s ipilimumabom, ktorí dostávali v dávke 10 mg/kg každé 3 týždne, celkovo 4-krát s následným podávaním každých 12 týždňov po období 1 roka (22). V prvej analýze adjuvantné podávanie nivolumabu viedlo k signifikantnému predĺženiu RFS v 12 mesiacoch liečby v porovnaní s ipilimumabom (70,5 % versus 60,8 %, HR 0,65,  $P < 0,001$ ). Zároveň bol pozorovaný lepší bezpečnostný profil stupňa 3 a 4 toxicity (14,4 % versus 45,9 %) a toxicity, ktorá viedla k prerušeniu liečby (9,7 % versus 42,6 %). Je pozoruhodné, že 20 % z patientskej populácie malo resekoválny malígný melanóm v klinickom štádiu IV, u ktorých mal nivolumab vyšší 12-mesačný RFS ako ipilimumab (63 % versus 57,5 %). Update 4-ročnej analýzy ukázal, že nivolumab je superiorný v porovnaní s ipilimumabom s HR 0,71 pre RFS (95 % CI 0,60 – 0,86,  $P < 0,0003$ ) a HR 0,79 pre čas bez prítomnosti vzdialených metastáz (DMFS) (95 % CI 0,63 – 0,99,  $P = 0,045$ ) (23). Najnovšia analýza uvádza aj podobné miery OS v obidvoch skupinách (78 % a 77 %, HR 0,87, 95 % CI 0,66 – 1,14,  $P = 0,31$ ), hoci málo pacientov liečených nivolumabom si vyžadovalo následnú systémovú liečbu

zahrnujúc imunoterapiu (49 % s nivolumabom versus 57 % s ipilimumabom). Zdá sa, že v skupine s nivolumabom pacienti profitujú viac na RFS aj DMFS nezávisle od mutačného stavu BRAF, expresie PD-L1 alebo štádia ochorenia.

Štúdia EORTC 1325/KEYNOTE-054 hodnotila účinnosť pembrolizumabu (200 mg 1-krát za 3 týždne v období jedného roka) proti placebu u pacientov resekového štádia III malígneho melanómu. Po progresii ochorenia pacienti mohli podstúpiť cross-over (v prípade, ak dostali placebo) alebo sa u nich mohla zopakovať liečba pembrolizumabom v druhej časti klinickej štúdie (v prípade, ak mali recidívu za obdobie > ako 6 mesiacov od kompletného ukončenia liečby pembrolizumabom). Pembrolizumab demonštroval signifikantne dlhší RFS v porovnaní s placebom (1-ročný rate 75,4 % versus 60,2 %, HR 0,58,  $P < 0,001$ ) s podobnými výsledkami pri PD-L1 pozitívnej a PD-L1 negatívnych nádoroch (22). Profil toxicity bol konzistentný s tým, ktorý bol pozorovaný v liečbe metastatického štádia. Aktualizované výsledky preukázali konzistentný prínos na RFS (HR 0,56 a 0,59 pre 3 a 3,5 roka) s konzistentným zlepšením v rámci podskupín, najmä podľa expresie PD-L1, AJCCv7 a AJCCv8 štádia a mutačného stavu BRAF. DMFS bol tiež v prospech pembrolizumabu (HR ,55 a 0,60 pre 3 a 3,5 roka) (ESMO MCBS skóre A) (graf 1) (24).

### Cielená liečba (dabrafenib a trametinib)

Inhibícia dráhy mitogénom aktivovanej proteín kinázy (MAPK) vyústila do impresívnej aktivity u pacientov s neresekovým alebo metastatickým malígnym me-

**Graf 2.** COMBI-AD: Prežívanie bez relapsu v populácii pacientov so zámerom liečiť (30)

lanómom (25 – 27) s mutáciou BRAF V600E alebo V600K, ktoré sú prítomné pri 40 % melanómov (28). V klinickej štúdiu COMBI-AD u pacientov s resekovaným melanómom štádia III A- IIIC AJCCv7, u ktorých bola prítomná BRAF V600E alebo V600K mutácia, preukázala kombinácia dabrafenibu s trametinibom počas 12-mesačnej liečby signifikantné zníženie počtu rekurencií v porovnaní s placebo (29). V súčasnosti máme k dispozícii 5-ročné dáta hodnotenia adjuvantnej štúdie COMBI-AD (30). Päť rokov bez relapsu preživalo 52 % chorých na kombinovanej liečbe a 36 % pacientov v skupine s placebo. Prínos kombinovanej liečby pre predĺženie obdobia bez relapsu oproti placebo bol zaznamenaný vo všetkých patientskych podskupinách. Závažné nežiaduce účinky v ramene s kombinovanou liečbou boli popísané u 36 % pacientov. Liečbu z dôvodu toxicity ukončilo 26 % pacientov na kombinovanej liečbe (ESMO MCBS skóre A) (graf 2).

### Aktuálne otázky v adjuvantnej liečbe malígneho melanómu

Primárny cieľ (RFS) každej randomizovanej klinickej štúdie, ktorá sa zaoberala adjuvantnou liečbou malígneho melanómu, bol dosiahnutý, aj keď so značnými

rozdielmi medzi populáciou zaradenou do každej štúdie. To vyvoláva otázku, koho liečiť, kedy začať liečbu a aké lieky vybrať pre každého pacienta podľa štádia, stavu BRAF mutácie, rozvrhu, spôsobu podávania liečby a komorbidít pacienta.

Významná otázka je, či by pacienti klinického štádia IIIA mali dostávať adjuvantnú liečbu. Do úvodných klinických štúdií boli zaraďovaní pacienti podľa TNM klasifikácie AJCCv7 s mikrometastázami  $\geq 1$  mm v sentinelovej uzline. Mnohí z týchto pacientov sú teraz preradení do štádia III B v TNM klasifikácii AJCCv8. Pacienti, ktorí sú teraz diagnostikovaní v štádiu III A podľa novej klasifikácie (AJCCv8), majú nízke riziko recidívy a úmrtia (10-ročné OS 88 %), takže absolútne zlepšenie výsledkov celkového prežívania je znížené a riziko vzniknutej toxicity je problém (31). Iné databázy (EORTC a nemecký centrálny register malígneho melanómu) však uvádzajú nižšiu mieru prežitia špecifického pre melanóm, najmä pre podštádia III A a III B melanómu v porovnaní s AJCCv8. Post hoc analýza EORTC 1325/KEYNOTE-054 podľa klasifikácie AJCCv8 naznačuje, že aj keď je prínos adjuvantnej liečby na prežívaní konzistentný vo všetkých skupinách

štádia III, najnižšie HR sa uvádza práve u skupiny pacientov III A (23, 30, 32). Je potrebné poznamenať, že v štúdiu EORTC bola odhadovaná 3-ročná miera RFS pre štádium III A AJCCv8 82,6 % v prospech pembrolizumabu v porovnaní so 67,4 % pre placebo (HR 0,43, 95 % CI 0,13 – 1,43,  $P = 0,063$ ), zatiaľ čo v rovnakej populácii u BRAF mutovaných pacientov bola 4-ročná miera RFS v štúdiu COMBI-AD 78 % pre dabrafenib/trametinib a 71 % pre placebo (HR 0,83, 95 % CI 0,36 – 1,91). Okrem zmien v TNM klasifikácii je potrebné prihliadať aj na zmenu súčasného postavenia k indikáciám kompletných lymfadenektómii. Na základe výsledkov klinických štúdií MSLT-I, MSLT-II a DeCOG je možné od tohto prístupu v určitých situáciách ustúpiť (33, 34). Ukazuje sa, že v prípade mikroskopického postihnutia uzlín môžu mať pacienti priaznivý priebeh len so samotným sledovaním a môžu byť ušetrení potenciálnych komplikácií v zmysle vzniku lymfedému končatiny. Prehľad adjuvantnej liečby malígneho melanómu ukazuje tabuľka.

### Aká liečba je preferovaná u BRAF pozitívnych pacientov?

Neexistujú žiadne klinické štúdie, ktoré by v adjuvantnom štádiu priamo porovnávali imunoterapiu a cieľnú liečbu, avšak narastajúce dôkazy z neresekovateľného štádia IV naznačujú, že BRAF/MEK inhibítory vykazujú nízku mieru primárnej rezistencie s pomerne rýchlou eradikáciou nádoru a lepšou krátkodobou odpoveďou, zatiaľ čo imunoterapia vykazuje vyššiu mieru primárnej rezistencie, ale trvácnejšie odpovede s možnosťou vyliečenia aj po prerušení liečby (26). Vyšší počet relapsov počas prvého roka sa vyskytuje u pacientov liečených imunoterapiou. V priebehu ďalších rokov je percento relapsov dvojnásobne vyššie pri cielej liečbe. Na posúdenie

**Tabuľka.** Prehľad výsledkov štúdií adjuvantnej liečby malígneho melanómu

Štúdia	COMBI AD (29,30)		KEYNOTE 054 (24)		CheckMate 238 (22,23)	
Intervencia	dabrafenib + trametinib	placebo	pembrolizumab	placebo	nivolumab	ipilimumab
Medián RFS	nedosiahnuté	16,6 mesiaca	-	-	52,4 mesiaca	24,1 mesiaca
Pomer rizík	HR 0,51 (95% IS; 0,42 – 0,61)		HR 0,59 (95% IS; 0,49 – 0,70)		HR 0,71 (95% IS; 0,60 – 0,86)	
RFS v 1. roku	88 %	56 %	75 %	60 %	71 %	66 %
RFS v 3. roku	58 %	39 %	60 %	42 %	58 %	44 %
RFS vo 4. roku	55 %	38 %	-	-	52 %	41 %
RFS v 5. roku	52 %	36 %	-	-	-	-

relatívnej účinnosti týchto postupov je potrebné dlhšie sledovanie. Viaceré dostupné možnosti liečby pre pacientov s BRAF mutáciou a absencia klinických dát zdôrazňujúcich najlepšiu terapeutickú stratégiu pre postupnosť liečby zdôrazňujú potrebu lepšieho pochopenia biomarkerov odpovede a rezistencie.

Dôležitou otázkou, ktorá vzniká pri zvažovaní trvalej aktivity imunoterapie v metastatickom prostredí, je, či je potrebné podanie adjuvantnej imunoterapie, alebo či by malo jej podanie ostať rezervované pre pacientov, u ktorých došlo k relapsu s neresekovateľným štádiom III alebo IV malígneho melanómu. Vzhľadom na fakt, že nemáme cross-over dáta o recidíve ochorenia v adjuvantnom štádiu, táto otázka naďalej ostáva aktuálnou (2).

Na zlepšenie liečebných výsledkov vo včasnom štádiu malígneho melanómu sú potrebné prognostické a prediktívne biomarkery, ktoré by identifikovali skupinu pacientov profitujúcich z podania adjuvantnej liečby. Exploratívna analýza biomarkerov klinickej štúdie COMBI-AD ukázala, že expresia IFN-gama génového podpisu a nádorová mutačná záťaž (tumor mutation burden) môžu slúžiť ako prognostické a prediktívne markery pre RFS pri BRAF-mutovanom malígnom melanóme (35). Pacienti v skupine s placebom s vysokým TMB a s vysokým IFN-gama podpisom mali lepšie klinické výsledky (RFS po 5 rokoch > 60 %) ako pacienti s nízkym TMB a nízkym podpisom IFN-gama (RFS po 5 rokoch ~ 20 %).

## Záver

U pacientov s vysokorizikovým malígnym melanómom máme v súčasnosti k dispozícii účinné možnosti adjuvantnej systémovej liečby na zníženie rizika recidívy. Pred rozhodnutím o podaní adjuvantnej liečby je potrebné zvažovať biológiu ochorenia (prítomnosť/nepriťomnosť BRAF mutácie), toxicitu liečby, jej pretrvávanie po ukončení adjuvantnej liečby a spoluprácu pacienta. Napriek súčasným liečebným možnostiam veľa pacientov recidivuje a zomiera na metastatické ochorenie. Potrebné je štúdium prognostických a prediktívnych biomarkerov, ktoré by umožnili nájsť skupinu pacientov profitujúcich z podania adjuvantnej liečby.

*Autorka vyhlasuje, že nemá žiadny potenciálny konflikt záujmov.*

## Literatúra

- Coricovac D, Dehelean C, Moaca EA, et al. Cutaneous melanoma – a long road from experimental models to clinical outcome: a review. *Int J Mol Sci.* 2018;19(6):1566.
- O. Michielin, A. van Akooi, P. Lorigan, 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.
- Gershenwald JE, Scolyer RA, Hess KR, et al. Melanoma staging: evidence-based changes in American Joint Committee on Cancer eighth edition cancer staging manual. *CA Cancer J Clin.* 2017;67:427-492.
- Theofilopoulos AN, Baccala R, Beutler B, Koni DH. Type I Interferons (alpha/beta) in immunity and autoimmunity. *Ann Rev Immunol* 2005;23:307-336.
- Suciu S, Ives N, Eggermont AM, et al. Predictive importance of ulceration on the efficacy of adjuvant interferon- $\alpha$  (IFN): an individual patient data (IPD) meta-analysis of 15 randomized trials in more than 7,500 melanoma patients (pts). *J Clin Oncol.* 2014;32:9067.
- Wheatley K, Ives N, Hancock B, et al. Does adjuvant interferon- $\alpha$  for high-risk melanoma provide a worth-while benefit? A meta-analysis of the randomised trials. *Cancer Treatment Rev.* 2003;29:241-252.
- Mocellin S, Pasquali S, Rossi CR, et al. Interferon  $\alpha$  adjuvant therapy in patients with high-risk melanoma: a systemic review and meta-analysis. *J Natl Cancer Inst* 2010;102:493-501.
- Eggermont AM, Suciu S, Testori A, et al. Long-term results of the randomized phase III trial EORTC 18991 of adjuvant therapy with pegylated interferon  $\alpha$ -2b versus observation in resected stage III melanoma. *J Clin Oncol.* 2012;30:3810-3818.
- Eggermont AM, Suciu S, MacKie R, et al. Post-surgery adjuvant therapy with intermediate doses of interferon  $\alpha$  2b versus observation in patients with stage IIb/III melanoma (EORTC 18952): randomised controlled trial. *Lancet.* 2005;366:1189-1196.
- Eggermont AM, Suciu S, Rutkowski P, et al. Long term follow up of the EORTC 18592 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.
- Eggermont AM, Suciu S, Testori A, et al. Ulceration and stage are predictive of interferon efficacy in melanoma: results of the phase III adjuvant trials EORTC 18952 and EORTC 18991. *Eur J Cancer.* 2012;48:218-225.
- Agarwala SS, Lee SJ, Yip W, et al. Phase III randomised study of 4 weeks of high-dose interferon- $\alpha$ 2b in stage T2bN0, T3a-bN0, T4a-bN0, 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;35:885-892.
- Burmeister BH, Henderson MA, Ainslie J, et al. Adjuvant radiotherapy versus observation alone for patients at risk of lymph-node field relapse after therapeutic lymphadenectomy for melanoma: a randomised trial. *Lancet Oncol.* 2012;13:589-597.
- Hendersaon MA, Burmeister BH, Ainslie J, et al. Adjuvant lymph-node field radiotherapy versus observation only in patients with melanoma at high risk of further lymph-node field relapse after lymphadenectomy (ANZMTC 01.02/TROG 02.01): 6-year follow-up of a phase 3, randomised controlled trial. *Lancet Oncol.* 2015;16:1049-1060.
- Luke JJ, Flaherty KT, Ribas A, Long GV. Targeted agents and immunotherapies: optimizing outcome in melanoma. *Nat Rev Clin Oncol.* 2017;14:463-482.
- Dummer R, Rozati S, Eggmann N, Rinderknecht J, Goldinger SM. From chemotherapy to targeted treatment. *Ann Oncol.* 2012;23(suppl 10):x101-x103.
- Maio M. Melanoma as a model tumor for immuno-oncology. *Ann Oncol.* 2012;23(suppl 8):viii10-viii14.
- Eggermont AM, Chiarion-Sileni V, Grob JJ, 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;16:522-530.
- Eggermont AM, Chiarion-Sileni V, Grob JJ, et al. Prolonged survival in stage III melanoma with ipilimumab adjuvant therapy. *N Engl J Med.* 2016;375:1845-1855.
- Eggermont AM, Chiarion-Sileni V, Grob, et al. Adjuvant ipilimumab versus placebo after complete resection of stage III melanoma: long-term follow-up results of the European Organisation for Research and Treatment of Cancer 18071 double-blind phase 3 randomised trial. *Eur J Cancer.* 2019;119:1-10.
- Eggermont AM, Blank CU, Mandala M, et al. Adjuvant Pembrolizumab versus placebo in resected stage III melanoma. *N Engl J Med.* 2018;378:1789-1801.
- Weber J, Mandala M, Del Vecchio M, et al. Adjuvant nivolumab versus ipilimumab in resected stage III or IV melanoma. *N Engl J Med.* 2017;377:1824-1835.
- 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;21:1465-1477.
- Eggermont AM, 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.
- Larkin J, Ascierto P, Dreno B, et al. Combined vemurafenib and cobimetinib in BRAF-mutated melanoma. *N Engl J Med.* 2014;372:1867-1876.
- Robert C, Grob JJ, Stoyakovskiy D, et al. Five-year outcomes with dabrafenib plus trametinib in metastatic melanoma. *N Engl J Med.* 2019;381:626-636.
- Dummer R, Ascierto PA, Gogas HJ, et al. Encorafenib plus binimetinib versus vemurafenib or encorafenib in patients with BRAF mutant melanoma (COLUMBUS): a multicentre, open-label, randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2018;19:603-615.
- Lyle M, Haydu LE, Menzies AM, et al. The molecular profile of metastatic melanoma in Australia. *Pathology.* 2016;48:188-193.
- Long GV, Hauschild A, Santinami M, et al. Adjuvant dabrafenib plus trametinib in stage III BRAF-mutated melanoma. *N Engl J Med.* 2017;377:1813-1823.
- 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;383:1139-1148.
- Garbe C, Keim U, Suciu S, et al. Prognosis of patients with stage III melanoma according to American Joint Committee on Cancer version 8: a reassessment on the basis of 3 independent stage III melanoma cohorts. *J Clin Oncol.* 2020;38:2543-2551.
- Eggermont AM, Blank CU, Mandala M, et al. Prognostic and predictive value of AJCC-8 staging in the phase III EORTC1325/KEYNOTE-054 trial of pembrolizumab vs placebo in resected high-risk stage III melanoma. *Eur J Cancer.* 2019;116:148-157.
- Faries MB, Thompson JF, Cochran AJ, et al. Completion dissection or observation for sentinel-node metastasis in melanoma. *N Engl J Med.* 2017;376:2211-2222.
- Leiter U, Stadler R, Mauch C, et al. Final analysis of DeCOG-SLT trial: no survival benefit for complete lymph node dissection in patients with melanoma with positive sentinel node. *J Clin Oncol.* 2019;37:3000-3008.
- Dummer R, Brase JC, Garrett J, et al. Adjuvant dabrafenib plus trametinib versus placebo in patients with resected, BRAF(V600)-mutant, stage III melanoma (COMBI-AD): exploratory biomarker analyses from a randomised, phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2020;21:358-372.

**MUDr. Silvia Jurišová, PhD.**  
II. onkologická klinika, NOÚ  
Klenová 1, 833 10 Bratislava  
silvia.juriso@nou.sk