

АДЮВАНТНА СИСТЕМНА ТЕРАПИЯ ПРИ МАЛИГНЕН МЕЛАНОМ

Съвременен поглед

Малигненият меланом на кожата е най-злокачественото дерматологично заболяване с агресивен ход и неблагоприятна прогноза. Хирургичната ексцизия е основен метод за лечение на пациенти с ранен стадий малигнен меланом. Въпреки огромните усилия да се постигне локорегионален контрол на заболяването чрез отстраняване на първичния тумор, сателитни и интранзитни лезии, сентинелна лимфна биопсия и лимфаденектомия хирургията самостоятелно, не се постига подобрена преживяемост. Поради нарастване на честотата на нови случаи е важно да се оптимизират терапевтичните стратегии при всички стадии на заболяването, за да се постигне удължаване живота на болните. Ролята на адювантната терапия при пациенти с пълна резекция в III стадий е област, която се развива изключително бързо. Първият одобрен медикамент в тази индикация – Интерферон, е последван много по-успешно от представителите на имунотерапия и таргетна терапия, което доведе и до промяна на терапевтичния стандарт в адювантното лечение на малигнения меланом.



**Ахмед Контиев,
Желязко
Арабаджиев**

Отделение по ме-
дицинска онкология,
Аджибадем Сити Кли-
ник Токуда Болница,
гр. София

Честотата на нови случаи с кожна форма на малигнен меланом продължава да нараства през последните години^[1]. За ранните стадии на заболяването, хирургичната резекция е стандартен подход и е асоциирана с отлична дългосрочна прогноза, с 5-годишна преживяемост от около 98% за I^{ва} стадий и 90% за II^{ра} стадий^[1]. Пациентите, диагностицирани в III^{та} стадий, които имат засягане на регионални лимфни възли при диагностицирането, имат по-висок риск от рецидив след провеждане на локорегионална резекция и много от тях в крайна сметка ще загинат от метастазирало заболяване^[1-3].

Подобно на други злокачествени заболявания, по-ранните стадии на диагностициране на малигнения меланом, се свързват с по-добра прогноза и по-голяма обща преживяемост. Петгодишната обща преживяемост при пациенти, диагности-

цирани в III стадий на болестта, с ангажимент на лимфни възли е 63%, а при макроскопско нодално ангажиране – е едва 43%^[3]. През последното десетилетие настъпи промяна в терапевтичния подход при метастазиралия малигнен меланом чрез навлизането на таргетната и имунотерапията. Терапевтичните стратегии, които са ефективни в метастатичен стадий, се изпитваха в контекста на адювантното лечение. Чрез елиминиране на микрометастатичната болест, която остава след хирургичното лечение, адювантната системна терапия целъ да редуцира възможността за рецидив и увеличава шансовете за излекуване след хирургична резекция на локорегионалното заболяване.

Година наред одобрените системни терапии за лечение на авансирал малигнен меланом се оказаха неефективни и без полза за преживяемостта при пациенти в IV^{та} ста-

дий, което се промени през 2010 г. Като резултат от това, стандарт в лечението при III^{та} стадий беше хирургично лечение и последващо наблюдение, без утвърдена адювантна терапия. Този подход претърпя много бързо развитие, навлизайки променящи рутинната практика резултати от редица адювантни клинични изпитвания.

Имунотерапевтичните агенти (т. нар. чекпойнт инхибитори) повлияват ключови механизми (от англ. "check-points") в имунния отговор на организма срещу туморни антигени. Този фармакологичен клас включва таргетиращи рецептора на програмираната клетъчна смърт 1 (PD-1) и цитотоксичния Т-лимфоцитен антиген 4 (CTLA-4). Представители на друг фармакологичен клас, прилагани в адювантното лечение на малигнения меланом, са медикаментите, таргетиращи сигналния път на митоген-активираната протеинкина-

Ключови думи:

анкилозиращ
спондилит,
нерентгенографски
аксиален
спондилоартрит,
класификационни
критерии

за (MAPK) – BRAF и MEK инхибитори и комбинацията между тях, подобрена преживяемостта при пациенти с метастатичен меланом^[4], но тяхната роля в адювантен план е все още територия на активни търсения^[5]. Системната адювантна терапия, одобрена от FDA за лечение на меланом включва Интерферон alfa-2b и Пегилиран интерферон, които показва незначително подобрене в общата преживяемост за сметка на не малко странични ефекти^[6-8]. Приложението на CTLA-4 инхибитора Ипилимумаб като адювантна терапия подобри значително 5-годишната преживяемост спрямо плацебо (65.4% срещу 54.4%; HR, 0.72)^[9], въпреки че лечението с Ипилимумаб се асоциира със сериозни странични ефекти, които водят до ранно прекъсване на лечението при значителна бройка пациенти и смъртност при 1.1% от пациентите^[9].

Интерферон

Интерферон-α-2b постига скромна противотуморна активност с обективен отговор 12-16% при метастатичен малигнен меланом, като механизмът му на действие все още не е напълно уточнен^[10]. Множество клинични изпитвания с различни дози Интерферон бяха проведени в Европа и САЩ, като повечето от тях не показват полза по отношение на общата преживяемост. В рандомизираното клинично изпитване ESOG 1684 приложението на Интерферон срещу наблюдение показва значително подобрене в преживяемостта без рецидив (RFS, Relapse free survival) с абсолютно подобрене от 11% (p=0.0023) и 9% абсолютно подобрене в общата преживяемост на 5^{-ма} година (p=0.0237). По-добри ползи са

наблюдавани в групата с позитивни лимфни възли^[11]. При последващ анализ на 12.6^{-ма} година, не е имало подобрене в общата преживяемост^[12].

Докато изследователите в САЩ използват високи дози Интерферон за 12 месеца, в Европа са изследвани ниски към средни дози Интерферон за лечение до 5 години^[13]. EORTC групата комбинира резултатите от две изпитвания, EORTC 18952 и 18991 в малък мета-анализ, използвайки индивидуалните данни на пациентите. Това показва, че HR за общата преживяемост на адювантния Интерферон е 0.77 (99% CI: 0.63-0.93) при пациенти с улцерация на първичния тумор и без никаква полза при 2 118 пациенти без улцерация (HR: 0.98; 99% CI: 0.87-1.17)^[14]. Отношението на пегилиран интерферон към улцерирани тумори е изследвано и в клиничното изпитване *Sunbelt*, в което са включени пациенти с микроскопска нодална инвазия, и не е имало никаква полза при пациенти без улцерация, за разлика от сигнификантна такава при тези с улцерация^[15]. В мета-анализ от *Mocellin* и съавтори от 17 рандомизирани клинични изпитвания, ползата от приложение на адювантен Интерферон е наблюдавана при показателите преживяемост без заболяване (DFS, Disease free survival) (HR:0.83; 95% CI: 0.78-0.87, p<0.00001) и в по-малка степен при обща преживяемост (HR:0.91; 95% CI: 0.85-0.97; p=0.003)^[16]. Тази скромна полза за общата преживяемост (3-4% подобрене в 5-годишната обща преживяемост), съпоставена спрямо токсичността и цената, ограничи употребата на Интерферон като адювантна терапия при малигнен меланом.

Ипилимумаб

Откритието на регулаторните пътища, които ограничават противотуморния имунитет доведе до еволюция в откриването на нови терапевтици. CTLA-4 има съществена роля в имунната чекпойнт регулация, понижавайки активацията на Т-клетките^[17]. Ипилимумаб, инхибитор на CTLA-4, постига противотуморен имунен отговор. Този медикамент е доказал активността си при метастазирало заболяване в редица фаза 3 клинични изпитвания^[18,19]. В едно от изпитванията, по-високата доза – 10 μg/kg спрямо 3 μg/kg е показала значително по-висока ефективност, но за сметка на повече токсичност^[20]. Тези открития иницират провеждане на изпитването EORTC 18071, фаза 3 клинично изпитване на Ипилимумаб срещу плацебо, при пациенти провели пълна резекция в стадий IIIA, IIIB или IIIC^[21]. Пациенти с интранзитни метастази са били изключени от изпитването. Стагирането на болестта е било извършвано спрямо AJCC седма ревизия. В това рандомизирано, двойно-сляпо, мултицентрично изпитване, пациентите са рандомизирани да получават Ипилимумаб 10 μg/kg или плацебо в съотношение 1:1. Лечението се е провеждало на всеки 3 седмици до 4 цикъла, след което през 3 месеца до 3^{-ма} година или до прогресия и/или неприемлива токсичност. Пациентите е трябвало да са преминали пълна лимфаденектомия до 12 седмици преди рандомизацията. Първичната цел на изпитването е била RFS, а вторичните – обща преживяемост и преживяемост без далечни метастази. На 5^{-ма} година е наблюдавано 10% абсолютно подобрене в общата преживяемост (65.4 срещу 54.4%), (HR за смърт:

0.72; 95.1% CI: 0.58-0.88; p=0.001), RFS (40.8 срещу 30.3%) (HR за рецидив или смърт: 0.76; 95% CI: 0.64-0.89; p<0.001) и преживяемост без далечни метастази (48.3 срещу 38.9%) (HR за смърт или далечни метастази: 0.76; 95.8% CI: 0.64-0.92; p=0.002). Подгруповият анализ не показва значителни разлики при наличие на улцерация, брой ангажирани лимфни възли или вид на ногално ангажиране (микро- или макроскопско)^[9]. Токсичността на този режим ограничи масовата му употреба сред онкологичната общност. Едва 13.4% от пациентите са приключили планираната терапия, а около 40% са прекъснали лечението след първите 4 цикъла поради нежелани странични ефекти. Степен 3 и 4 токсичности се наблюдавало при 54.1% от пациентите в рамките с Ипилимумаб с 5 (1.1%) смъртни случая, свързани с лечението. Тези високи проценти на токсичност и смъртност, ограничиха рутинната употреба на Ипилимумаб като адювантна терапия (Фиг. 1 и 2).

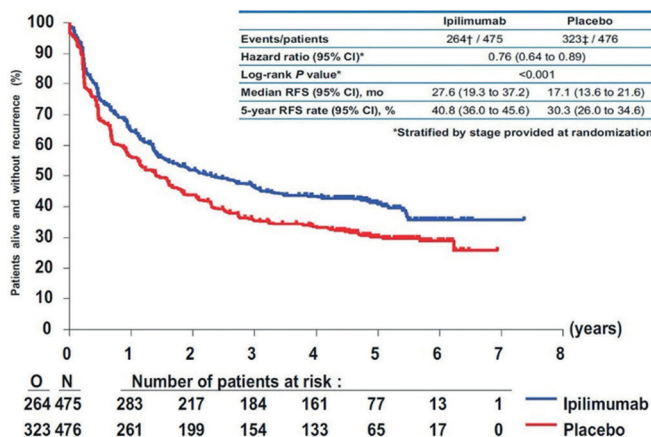
Рецепторът на програмираната клетъчна смърт 1 (PD-1) притежава способност да инактивира активирани Т-клетки, стигащи до тумора чрез свързване с лиганда си PD-L1, който се експресира в периферните тъкани и туморните клетки^[22]. Две моноклонални антители, таргетиращи този чекпойнт инхибиторен сигнален път (Ниволумаб и Пембролизумаб) са показали ефективност и дълготраен отговор в лечението на метастатичен малигнен меланом и съответно заменят Ипилимумаб монотерапията като стандартна първа линия при 4^{та} стадий малигнен меланом^[23-25]. Адювантната анти-PD-1 терапия е тествана в две големи, рандомизирани, фаза III клинични изпитвания – Checkmate 238 и Keynote 054.

В Checkmate 238 *Weber и съватори* сравняват ефективността на Ниволумаб срещу Ипилимумаб като адювантна терапия при пациенти с авансирал малигнен меланом, при които е проведена пълна резекция^[24]. Включени са общо 906 пациенти, при които е проведена пълна резекция в стадий IIIB, IIIC или IV и са рандомизи-

рани две рамена – Ниволумаб 3 mg/kg на всеки две седмици или Ипилимумаб 10 mg/kg на всеки 3 седмици за 4 цикъла и след това на всеки 12 седмици, за период от 1 година. При първоначалния анализ на 18^{ти} месец 12-месечната преживяемост без рецидив (RFS) е по-висока за Ниволумаб спрямо Ипилимумаб (70.5% [95% CI 66.1–74.0] vs 60.8% [95% CI 56.0-65.2]; HR: 0.65, 97.56% CI 0.51-0.83; p<0.001). Степен 3-4 токсичности са докладвани при 14.4% от пациентите, лекувани с Ниволумаб и при 45.9% от групата с Ипилимумаб, с по-малко пациенти, отказали се от изпитването поради странични ефекти при Ниволумаб (9.7% срещу 42.6%). Тези данни показват, че адювантната терапия с Ниволумаб при пациенти, провели пълна резекция в стадий IIIB, IIIC или IV постига по-добра RFS и по-ниска степен на токсичност в степен 3-4 в сравнение с Ипилимумаб (Фиг. 3).

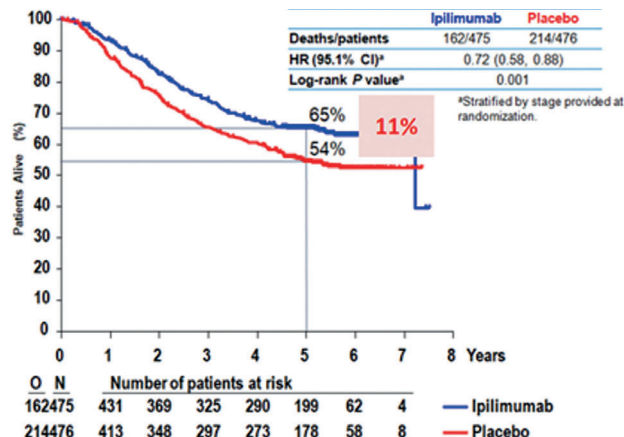
Адювантната терапия с Пембролизумаб при пациенти с резециран малигнен меланом в стадий III е била изпитвана в двойно-сляпо, рандомизирано клинично изпитване

PD-1 Инхибитори



Фигура 1:

Преживяемост без рецидив в клиничното изпитване EORTC 18071, Eggermont AM et al. Lancet Oncol. 2015; 16:522-30



Фигура 2:

Обща преживяемост в клиничното изпитване EORTC 18071, Eggermont AM et al. Lancet Oncol. 2015; 16:522-30

Keypnote-054^[26]. Пациентите са рандомизирани да получават Пембролизумаб (n=514) или плацебо (n=505) за период от 1 година. При среден период на проследяване от 15 месеца, пациентите, получили Пембролизумаб, са имали по-висока едногодишна RFS спрямо плацебо (75.4% [95% CI 71.3-78.9] срещу 61.0% [95% CI 56.5-65.1; HR: 0.57, 98.4% CI 0.43-0.74; p<0.001). Тези данни се потвърдени за 853 пациенти с PD-L1 позитивни тумори (77.1% срещу 62.6%; HR: 0.54, 95% CI 0.42-0.69; p<0.001). Степен 3-5 токсичности, свързани с лечението, са докладвани при 14.7% от пациентите в рамото с Пембролизумаб и при 3.4% от пациентите в плацебо групата. Един смъртен случай от миозит, свързан с провежданата терапия, е описан в групата с Пембролизумаб. Въвеждането на AJCC-8 класификацията в Keypnote-054 като прогностичен и предиктивен фактор, е дало възможност да се отиференцират подгрупите с различна 1-годишна RFS (за стадий IIIA [8% от пациентите]: 92.6%; за стадий IIID [4%]: 42.1%), което показва, че стадиянето по AJCC-8 е силен прогностичен фактор. Въпреки че ползата

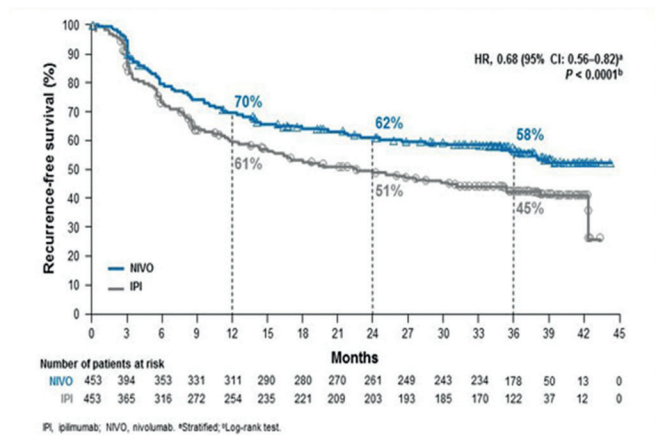
от приложението на Пембролизумаб е наблюдавана при всички AJCC-8 подгрупи, при пациенти, провели пълна резекция и притежаващи критерии за висок риск малигнен меланом в III^{тм} стадий, субстадирането не показва предиктивна важност при приложението на адювантна терапия.

Тези две клинични изпитвания имат ключова роля в промяна на лечебното поведение при адювантни пациенти, превръщайки PD-1 инхибиторите в логичен избор при III^{тм} стадий малигнен меланом, след проведена резекция. Въпреки необходимостта от още данни, PD-1 инхибиторите са неделима част от адювантното лечение на базата клинично значимото подобрение в преживяемостта без рецидив (Фиг. 4).

BRAF + MEK инхибитори

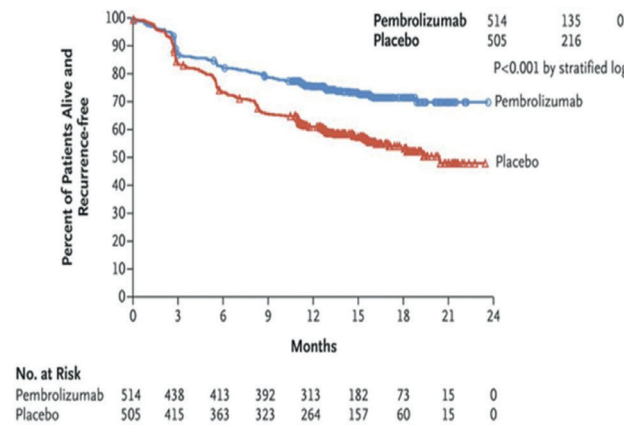
Откриването на онкогенните молекулярни сигнални пътища при малигнения меланом доведе до идентифициране на специфични мутации, които могат да бъдат атакувани.

Мутациите в BRAF гена е такъв таргет и те се наблюдават в приблизително 40% от пациентите с малигнен меланом. Тези мутации водят до спонтанна активация на MAPK сигнален път, който съдържа RAS/RAF/MEK/ERK гените и това го прави възможен терапевтичен таргет^[22]. Последователното развитие на BRAF и MEK инхибитори и тяхното комбиниране, води до двустранно инхибиране на MAPK сигнален път и до съществено по-добри лечебни резултати за пациентите с метастатичен BRAF мутирал малигнен меланом. Клиничните изпитвания BRIM-3 и BREAK-3 показват подобрена обща преживяемост на BRAF монотерапията (Vemurafenib и Dabrafenib съответно) в сравнение с DTIC^[27,28]. След това в изпитванията COMBI-V, COMBI-D, COLUMBUS и CO-BRIM бяха показани по-добрите резултати от комбинирането на BRAF и MEK инхибиторите спрямо BRAF монотерапията^[29-32]. Тези резултати дадоха зелена светлина за провеждането на адювантни клинични изпитвания с MAPK инхибитори при високорискови меланоми.



фигура 3:

Подобрение в преживяемост без рецидив (RFS) при Ниволумаб спрямо Ипилиумаб в Checkmate 238



фигура 4:

Преживяемост без рецидив в клиничното изпитване Keypnote-054

COMBI-AD е фаза III, двойно-сляпо, плацебо-контролирано клинично изпитване, което включва пациенти с напълно резециран, малигнен меланом в 3^{та} стадий с BRAF-V600E или BRAF-V600K мутации. Общо 870 болни са били рандомизирани да получават Дабрафениб 2x150 mg дневно плюс Траметиниб 2 mg дневно или плацебо. Лечението е продължило 1 година. При пациентите в стадии IIIA, IIIB и IIIC лечението е стартирало 12 седмици след прекараната хирургична интервенция.

COMBI-AD демонстрира на 3^{ма} година от анализа абсолютно подобрение в RFS при 19% (HR за рецидив или смърт: 0.47; 95% CI:0.39-0.58; p<0.001) и абсолютно подобрение в OS при 7%

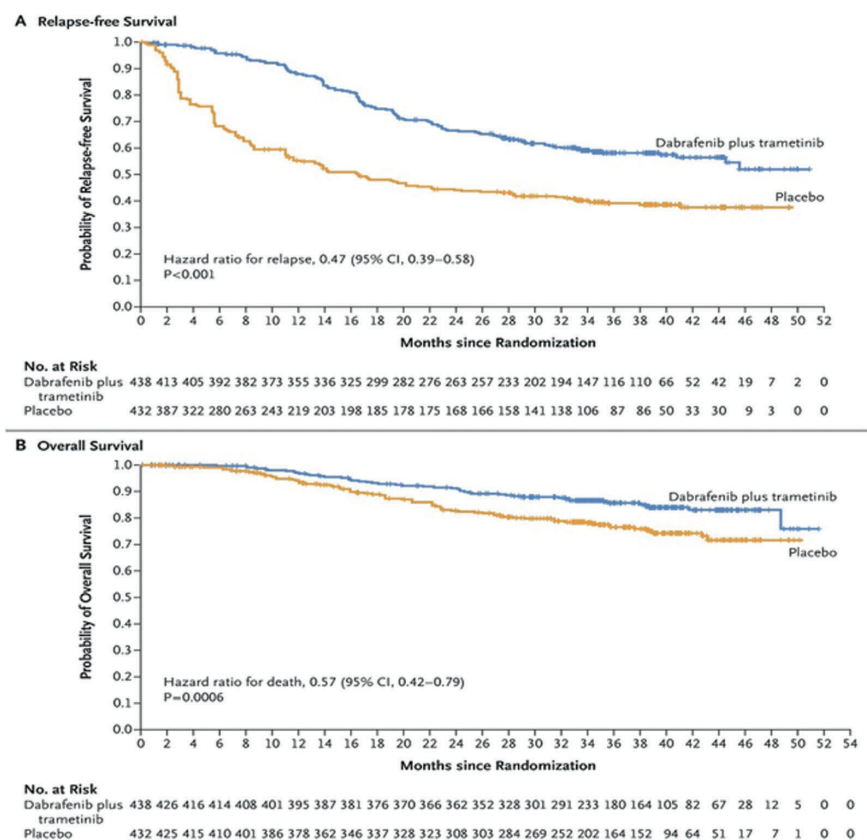
(HR за смърт: 0.57; 95% CI: 0.42-0.79; p=0.0006). Нивото на подобрение на общата преживяемост не достига до предварително предвидената стойност от p=0.00019 и съответно резултатът не е статистически значим на първия анализ. Степените 3 и 4 нежелани събития са наблюдавани при 41% от пациентите на комбинацията и при 14% в плацебо групата. Най-често са наблюдавани пирексия, умора и гадене в групата с комбинираната терапия^[33]. 26% от болните са прекратили лечението рано поради нежелани странични реакции. Въпреки това оценката на качеството на живот не е показала клинично значими разлики между двете рамена, вкл. и при тези, които са имали повече странични ефек-

ти в лечебното рамо. Удълженият анализ на 40^{ти} месец, демонстрира сигнификантна разлика от 16% в RFS между двете рамена (HR:0.49; 95% CI:0.40-0.59). Това предимство е еднакво при всички подгрупи, независимо от субстадия на болестта, метастатичния товар и наличието или липсата на улцерация^[34].

5-годишният анализ на COMBI-AD, валидира дългосрочната полза от адювантната терапия с Дабрафениб + Траметиниб при пациенти с резециран, стадий III BRAF V600E/K мутирал малигнен меланом^[35].

Стойностите на 4 и 5-годишната RFS са били 55% (95%CI, 50-60) и 52% (95%CI, 48-58) при двойната терапия срещу 38% (95%CI, 34-43) и 36% (95% CI, 32-41) за плацебо. Дългосрочната полза за RFS е потвърдена за всички AJCC7 подгрупи. HR е 0.61 (95%CI, 0.35-1.07) за стадий IIIA; 0.50 (95% CI, 0.37-0.67) за стадий IIIB; и 0.48 (95%CI, 0.36-0.64) за стадий IIIC. При пациенти с IIIA стадий заболяване 4-годишната RFS е 72% (95%CI, 62-83) при двойната терапия спрямо 62% (95% CI, 51-76) при плацебо. На 5^{ма} година стойността на RFS е 65% (95%CI, 55-77%) и 58% (95%CI, 46-72%) съответно. При пациенти с IIIB стадий на заболяването 5-годишната RFS също е в полза на Дабрафениб/Траметиниб, 55% срещу 34% (HR, 0.50; 95%CI, 0.37-0.67). При пациенти с IIIC стадий 5-годишната RFS стойност е 45% (95% CI, 38-53%) в Дабрафениб/Траметиниб рамото и 29% (95%CI, 23-37%) в плацебо рамото (HR, 0.48; 95%CI, 0.36-0.64)^[35]. (Фиг. 5)

BRIM-8 е рандомизирано, двойно-сляпо, плацебо-контролирано клинично изпитване, сравняващо адювантно приложение на Вемурафениб монотерапия при меланом^[36]. Общо 498 болни с хистологично потвърден



Фигура 5:

Преживяемост без рецидив и обща преживяемост в клиничното изпитване COMBI-AD

стадий IIC-IIIА-IIIВ или IIIC BRAF V600 позитивен меланом, които са радикално резецирани, са рандомизирани да приемат два пъти дневно Вемурафениб или плацебо за 52 седмици. Първичната цел на изпитването е преживяемост без заболяване (DFS), която е изследвана поотделно във всяка кохорта. Средното проследяване е 33.5 месеца при пациенти в IIIC стадий и 30.8 месеца при IIC-IIIА-IIIВ стадий. В първата кохорта DFS е 23.1 месеца (95%CI, 18.6–26.5) за Вемурафениб и 15.4 месеца (95%CI, 11.1–35.9) за плацебо (HR:0.80, 95%CI, 0.54–1.18; p=0.26). При втората кохорта (пациенти в стадий IIC–IIIА–IIIВ disease) средната DFS не е достигната в рамките с Вемурафениб в сравнение с 36.9 месеца (95%CI 21.4 – не е достигнат) в плацебо групата (HR:0.54; 95%CI, 0.37-0.78; p=0.0010); въпреки че статистическа значимост не е постигната поради предварително заложили йерархични предпоставки, заложили в първичния DFS анализ. Нещо повече, специфичната тенденция на DFS кривата в групата, лекувана с Вемурафениб, която показва нарастваща честота на рецидиви след известно време на лечение, предполага, че BRAF инхибиторите, прилагани самостоятелно, не са достатъчно ефективни за предотвратяване на рецидиви. Тоест адювантното приложение на Вемурафениб монотерапия не е най-оптималният терапевтичен режим в тази популация пациентни^[36].

Заклучение

Появата на таргетните и имуно-терапевтичните режими доведоха да старт на нова ера на ефективна адювантна терапия за високо-рисковите пациенти с малигнен меланом.

През последните години се наблюдава значителен напредък в адювантното лечение при малигнен меланом със значително и клинично значимо подобрение в преживяемост без рецидив, което се демонстрира в рецидивна фаза III клинични изпитвания, използвайки имуно-терапия и таргетни агенти. Към настоящия момент при избор на адювантна терапия няма достатъчно данни, кой от двата терапевтични варианта е по-добър – имуно- или таргетна терапия като първи избор. Бъдещи клинични изпитвания вероятно ще дадат повече яснота по този въпрос. Въпреки тези окуражаващи ранни резултати, адювантната терапия би следвало да се използва разумно, при внимателно подбрана група пациенти с оглед потенциалната токсичност и финансов товар и поради многото въпроси, на които тепърва предстои да бъде отговорено. ■

Книгопис:

1. Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer statistics, 2016. *CA Cancer J Clin.* 2016;66(1):7-30. doi:10.3322/caac.21332.
2. Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer statistics, 2017. *CA Cancer J Clin.* Published online 2017. doi:10.3322/caac.21387.
3. Balch CM, Gershenwald JE, Soong SJ, et al. Multivariate analysis of prognostic factors among 2,313 patients with stage III melanoma: Comparison of nodal micrometastases versus macrometastases. *J Clin Oncol.* Published online 2010. doi:10.1200/JCO.2009.27.1627.
4. Luke JJ, Flaherty KT, Ribas A, Long G V. Targeted agents and immunotherapies: Optimizing outcomes in melanoma. *Nat Rev Clin Oncol.* Published online 2017. doi:10.1038/nrclinonc.2017.43
5. Comprehensive N. Network C. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines®) Melanoma.; 2013.
6. Gray RJ, Pockaj BA, Kirkwood JM. An update on adjuvant interferon for melanoma. *Cancer Control.* 2002;9(1):16-21. doi:10.1177/107327480200900103.
7. Mocellin S, Pasquali S, Rossi CR, Nitti D. Interferon alpha adjuvant therapy in patients with high-risk melanoma: A systematic review and meta-analysis. *J Natl Cancer Inst.* Published online 2010. doi:10.1093/jnci/djq009.
8. Eggermont AM, Suci S, Santinami M, et al. Adjuvant therapy with pegylated interferon alpha-2b versus observation alone in resected stage III melanoma: final results of EORTC 18991, a randomised phase III trial. *Lancet.* Published online 2008. doi:10.1016/S0140-6736(08)61033-8.
9. Eggermont AMM, Chiarion-sileni V, Grob JJ, et al. Prolonged survival in stage III melanoma with ipilimumab adjuvant therapy. *N Engl J Med.* Published online 2016. doi:10.1056/NEJMoa1611299.
10. Castello G, Ruocco V, Satriano RA, Zarrilli D. Role of interferons in the therapy of melanoma. *Melanoma Res.* Published online 1992. doi:10.1097/00008390-199201000-00002.
11. Kirkwood JM, Strawderman MH, Ernstoff MS, Smith TJ, Borden EC, Blum RH. Interferon alpha-2b adjuvant therapy of high-risk resected cutaneous melanoma: The Eastern Cooperative Oncology Group trial EST 1684. *J Clin Oncol.* Published online 1996. doi:10.1200/JCO.1996.14.1.7.
12. Kirkwood JM, Manola J, Ibrahim J, Sondak V, Ernstoff MS, Rao U. A Pooled Analysis of Eastern Cooperative Oncology Group and Intergroup Trials of Adjuvant High-Dose Interferon for Melanoma. *Clin Cancer Res.* Published online

2004. doi:10.1158/1078-0432.CCR-1103-3.

13. Eggermont AMM, Suci 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.* Published online 2012. doi:10.1200/JCO.2011.41.3799.
14. Eggermont AMM, Suci 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.* Published online 2012. doi:10.1016/j.ejca.2011.09.028.
15. McMasters KM, Edwards MJ, Ross MI, et al. Ulceration as a predictive marker for response to adjuvant interferon therapy in melanoma. *Ann Surg.* Published online 2010. doi:10.1097/SLA.0b013e3181f20bb1.
16. Mocellin S, Lens MB, Pasquali S, Pilati P, Chiarion Sileni V. Interferon alpha for the adjuvant treatment of cutaneous melanoma. *Cochrane Database Syst Rev.* Published online 2013. doi:10.1002/14651858.CD008955.pub2.
17. Melero I, Hervas-Stubb S, Glennie M, Pardoll DM, Chen L. Immunostimulatory monoclonal antibodies for cancer therapy. *Nat Rev Cancer.* Published online 2007. doi:10.1038/nrc2051.
18. Robert C, Thomas L, Bondarenko I, et al. Ipilimumab plus dacarbazine for previously untreated metastatic melanoma. *N Engl J Med.* Published online 2011. doi:10.1056/NEJMoa1104621.
19. Hodi FS, O'Day SJ, McDermott DF, et al. Improved survival with ipilimumab in patients with metastatic melanoma. *N Engl J Med.* Published online 2010. doi:10.1056/NEJMoa1003466.
20. Wolchok JD, Neyns B, Linette G, et al. Ipilimumab monotherapy in patients with pretreated advanced melanoma: a randomised, double-blind, multicentre, phase 2, dose-ranging study. *Lancet Oncol.* Published online 2010. doi:10.1016/S1470-2045(09)70334-1.
21. Eggermont AMM, 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.* Published online 2015. doi:10.1016/S1470-2045(15)70122-1.
22. McArthur GA, Ribas A. Targeting oncogenic drivers and the immune system in melanoma. *J Clin Oncol.* Published online 2013. doi:10.1200/JCO.2012.45.5568.
23. Robert C, Long G V., Brady B, et al. Nivolumab in previously untreated melanoma without BRAF mutation. *N Engl J Med.* Published online 2015. doi:10.1056/NEJMoa1412082.
24. Weber J, Mandala M, Del Vecchio M, et al. Adjuvant nivolumab versus ipilimumab in resected stage III or IV melanoma. *N Engl J Med.* Published online 2017. doi:10.1056/NEJMoa1709030.
25. Dummer R, Daud A, Puzanov I, et al. A randomized controlled comparison of pembrolizumab and chemotherapy in patients with ipilimumab-refractory melanoma. *J Transl Med.* Published online 2015. doi:10.1186/1479-5876-13-s1-05.
26. Eggermont AMM, Blank CU, Mandala M, et al. Adjuvant pembrolizumab versus placebo in resected stage III melanoma. *N Engl J Med.* Published online 2018. doi:10.1056/NEJMoa1802357.
27. Chapman PB, Hauschild A, Robert C, et al. Improved survival with vemurafenib in melanoma with BRAF V600E mutation. *N Engl J Med.* Published online 2011. doi:10.1056/NEJMoa1103782.
28. Hauschild A, Grob JJ, Demidov L V., et al. Dabrafenib in BRAF-mutated metastatic melanoma: A multicentre, open-label, phase 3 randomised controlled trial. *Lancet.* Published online 2012. doi:10.1016/S0140-6736(12)60868-X.
29. Robert C, Karaszewska B, Schachter J, et al. Improved overall survival in melanoma with combined dabrafenib and trametinib. *N Engl J Med.* Published online 2015. doi:10.1056/NEJMoa1412690.
30. Long G V., Flaherty KT, Stroyakovskiy 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.* Published online 2017. doi:10.1093/annonc/mdx176.
31. 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.* Published online 2018. doi:10.1016/S1470-2045(18)30142-6.
32. Larkin J, Ascierto PA, Dréno B, et al. Combined vemurafenib and cobimetinib in BRAF-mutated melanoma. *N Engl J Med.* Published online 2014. doi:10.1056/NEJMoa1408688.
33. Long G V., 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.
34. 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.* Published online 2018. doi:10.1200/JCO.18.01219.
35. Hauschild A, Dummer R, Santinami M, et al. Long-term benefit of adjuvant dabrafenib + trametinib (D+T) in patients (pts) with resected stage III BRAF V600-mutant melanoma: Five-year analysis of COMBI-AD. *J Clin Oncol.* Published online 2020. doi:10.1200/jco.2020.38.15_suppl.10001.
36. 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.* Published online 2018. doi:10.1016/S1470-2045(18)30106-2.