

Postępy w leczeniu uzupełniającym chorych na czerniaki

Piotr Rutkowski¹, Wojciech M. Wysocki², Tomasz Świtaj¹, Arkadiusz Jeziorski³

Leczenie chirurgiczne jest postępowaniem z wyboru u chorych na czerniaki, jednak rokowanie chorych na czerniaki w stopniach zaawansowania IIC–IV nawet po doszczętnej resekcji zmian jest niezwykle zróżnicowane i w dużej mierze związane z wysokim ryzykiem nawrotu choroby. Pozytywne wyniki badań wskazują, że w najbliższej przyszłości systemowe leczenie uzupełniające w omawianej grupie chorych na czerniaki będzie standardem postępowania. Nowe sposoby leczenia systemowego — zarówno leczenie ukierunkowane molekularnie inhibitorami BRAF i MEK, dabrafenibem z trametynibem, lub immunoterapią anty-PD-1, niwolumabem lub pembrolizumabem, są już zarejestrowane w Stanach Zjednoczonych i Unii Europejskiej.

Biuletyn PTO NOWOTWORY 2018; 3, 3: 157–162

Słowa kluczowe: czerniak, leczenie uzupełniające, inhibitory BRAF, MEK, immunoterapia, anty-PD-1

Leczenie chirurgiczne jest postępowaniem z wyboru u chorych na czerniaki, jednak rokowanie u chorych na czerniaki w stopniach zaawansowania IIC–IV nawet po doszczętnej resekcji zmian jest niezwykle zróżnicowane i w dużej mierze związane z wysokim ryzykiem nawrotu choroby [1–5].

Obecnie leczenie uzupełniające po leczeniu chirurgicznym stosuje się w szczególnych przypadkach, choć wyniki badań wskazują, że w najbliższej przyszłości systemowe leczenie uzupełniające w omawianej grupie chorych na czerniaki będzie standardem postępowania. Nowe sposoby leczenia systemowego są już zarejestrowane w Stanach Zjednoczonych i Unii Europejskiej. Z uwagi na skojarzenie metod leczenia chirurgicznego oraz zachowawczego podstawową i obowiązującą zasadą powinno być postępowanie prowadzone w ramach wielospecjalistycznych zespołów, których członkowie mają doświadczenie w diagnostyce

i leczeniu chorych na czerniaka o zaawansowaniu lokoregionalnym i uogólnionym.

Radioterapia uzupełniająca

W indywidualnych przypadkach po leczeniu chirurgicznym chorych na czerniaki o dużym ryzyku możliwe jest zastosowanie uzupełniającej radioterapii (RTH) — schemat dawkowania obejmuje hipofrakcjonowanie po 3–8 Gy/frakcję lub frakcjonowanie konwencjonalne w zależności od lokalizacji. Wskazania do uzupełniającej RTH po wycięciu guza pierwotnego mogą obejmować:

- rozpoznanie czerniaka desmoplastycznego wyciętego z wąskimi marginesami,
- obecność „dodatnich” marginesów chirurgicznych (zwłaszcza po wycięciu wznowy miejscowej), przy jednoczesnym braku możliwości radykalizacji chirurgicznej,
- obecność ognisk satelitarnych,

¹Klinika Nowotworów Tkanek Miękkich, Kości i Czerniaków, Centrum Onkologii im. Marii Skłodowskiej-Curie w Warszawie

²Klinika Chirurgii Onkologicznej, Centrum Onkologii im. Marii Skłodowskiej-Curie, Oddział w Krakowie

³II Oddział Chirurgii Onkologicznej, Wojewódzkie Wielospecjalistyczne Centrum Onkologii i Traumatologii im. Mikołaja Kopernika w Łodzi

Artykuł w wersji pierwotnej:

Rutkowski P, Wysocki WM, Świtaj T, Jeziorski A. Progress in adjuvant treatment of melanoma patients. *NOWOTWORY J Oncol* 2018; 68: 140–145. DOI: 10.5603/NJO.2018.0022

Należy cytować wersję pierwotną.

- nasilony neurotropizm,
- lokalizację w regionie głowy i szyi (uwaga: RTH jako wyłączna metoda leczenia może być zastosowana przy rozległej zmianie typu LMM).

W przypadku wycięcia wznowy miejscowej i limfadenektomii z powodu przerzutów w regionalnych węzłach chłonnych wskazaniami do uzupełniającej RTH mogą być:

- obecność naciekania pozatorebkowego węzła,
- zajęcie ≥ 4 węzłów chłonnych (stopień IIIC),
- średnica przerzutu > 3 cm,
- stwierdzenie przerzutów w węzłach chłonnych szyi (od 2 zmienionych przerzutowo węzłów chłonnych lub przy wielkości przerzutu minimum 2 cm),
- nawrót po uprzedniej resekcji [1, 2, 4, 6].

Wyniki jednego zakończonego badania z losowym doбором chorych, które oceniało wartość uzupełniającej radioterapii (48 Gy w 20 frakcjach) po limfadenektomii w przypadku dużego ryzyka nawrotu, potwierdziły poprawę kontroli miejscowej po zastosowaniu napromieniania, ale jednocześnie nie stwierdzono wpływu na przeżycia całkowite, obserwując przy tym zwiększenie częstości odległych powikłań lokoregionalnych i pogorszenie jakości życia chorych. Wnioski zatem z tego badania wskazują, że zastosowanie uzupełniającej radioterapii powinno być ograniczone [7, 8]. Należy także podkreślić, że nie ma wskazań do uzupełniającej RTH podejmowanej po uzupełniającej limfadenektomii w następstwie dodatniej biopsji węzła wartowniczego (CLND).

Leczenie uzupełniające systemowe

W ostatnim czasie do leczenia uzupełniającego u chorych po doszczętnym usunięciu zmiany pierwotnej i limfadenektomii zarejestrowane zostały dabrafenib z trametynibem, niwolumab oraz pembrolizumab. Wyniki ostatnio opublikowanych badań klinicznych wskazują na poprawę przeżyć zarówno z zastosowania w leczeniu uzupełniającym immunoterapii inhibitorami punktów kontrolnych układu immunologicznego, jak i leczenia skojarzonego inhibitorami BRAF i MEK [1–4].

Interferon

Przez wiele lat poza interferonem (IFN) żaden inny preparat nie wykazał skuteczności w leczeniu uzupełniającym czerniaków skóry o dużym ryzyku. Interferon (głównie IFN- α -2b, stosowany tylko w monoterapii) w terapii uzupełniającej chorych na czerniaki (dla wyselekcjonowanej grupy) w większości badań powodował przedłużenie (w sposób powtarzalny) czasu przeżycia wolnego od nawrotu choroby (RFS — *relapse-free survival*) (tab. I) [4, 9–13]. Dowody na poprawę przeżyć całkowitych (OS — *overall survival*) w wyniku stosowania IFN są znacznie słabsze i kontrowersyjne. W 10 z 17 ocenionych badań zaobserwowano poprawę RFS, przy czym ostatnie metaanalizy wykazują zmniejszenie ryzyka nawrotu choroby o 17–18% [ryzyko względne (HR

— *hazard ratio*) 0,82–0,83; $p < 0,0001$] przy zastosowaniu IFN w leczeniu adiuwantowym. Dowody na poprawę OS pochodzą głównie z metaanaliz i przekładają się w całej grupie chorych na poprawę OS o około 3% w ciągu 5 lat. Stosowanie uzupełniającej terapii IFN u wszystkich chorych na czerniaki o dużym ryzyku nie jest zatem uzasadnione (zwłaszcza biorąc pod uwagę jego znaczną toksyczność) i pozostaje opcjonalne jedynie u wyselekcjonowanych chorych. Interferon α -2b (IFN α -2b) w dużych dawkach został zarejestrowany w Stanach Zjednoczonych i Unii Europejskiej dla czerniaków w stopniu zaawansowania IIB–III na podstawie pozytywnego wyniku jednego z trzech badań Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) — ECOG 1684, natomiast wspomniany lek w małych dawkach zarejestrowano w Europie dla chorych w II stopniu. Podstawą rejestracji było znamienne wydłużenie czasu przeżycia całkowitego w okresie około 7-letniej obserwacji, które po dłuższym czasie (12 lat) nie zostało jednak potwierdzone. Wyniki metaanaliz wskazują, że podstawową grupą chorych odnoszącą korzyść z leczenia uzupełniającego IFN są chorzy z owrzodzonym ogniskiem pierwotnym czerniaka, zwłaszcza w podgrupie chorych z przerzutami niejawnymi klinicznie w węzle wartowniczym (dawniej tzw. mikroprzerzuty), a nie z jawnymi klinicznie przerzutami stwierdzanymi w powiększonych węzłach chłonnych (dawniej tzw. makroprzerzuty) [11, 12]. Obecnie oczekiwane są wyniki badania Europejskiej Organizacji do Badań nad Rakiem 18081 (EORTC 18081, European Organisation for Research and Treatment of Cancer 18081), oceniające zastosowanie pegylowanej formy IFN w leczeniu chorych po wycięciu pierwotnego czerniaka skóry z owrzodzeniem bez przerzutów do regionalnych węzłów chłonnych (badanie przerwane do rekrutacji). Do najczęstszych działań niepożądanych należą objawy rzekomogrypowe, gorączka, osłabienie, neutropenia i hepatotoksyczność oraz depresja. Część profilu toksyczności IFN zmienia się w czasie terapii. Wraz z długością trwania leczenia zmniejszają się objawy rzekomogrypowe, natomiast pozostałe zgłaszane działania niepożądane pozostają na niezmiennym poziomie lub nawet zwiększają się wraz z długością czasu trwania terapii (głównie: zmęczenie, anoreksja, objawy depresji/niepokoju).

Immunoterapia inhibitorami punktów kontrolnych układu immunologicznego

W 2015 roku opublikowane zostały wstępne wyniki badania nad zastosowaniem leczenia uzupełniającego przeciwciałem anty-CTLA-4 (ipilimumabem) po limfadenektomii z powodu przerzutów do regionalnych węzłów chłonnych (stopień III). Do badania włączono 951 chorych, których przydzielono w sposób losowy do grupy przyjmującej ipilimumab w wysokiej dawce 10 mg/kg mc. co 3 tygodnie, a następnie co 3 miesiące do 3 lat ($n = 476$) lub placebo ($n = 476$). Przy medianie okresu obserwacji

Tabela I. Zestawienie wyników najważniejszych badań klinicznych dotyczących leczenia uzupełniającego interferonem (INF). Tłustym drukiem wyróżniono badania, w których uzyskano znamienne korzyść z terapii INF [wg 13]

Badanie	Czas badania/ rodzaj INF	Stopień zaawansowania czerniaka	RFS	OS
Bardzo niskie dawki interferonu, 0,5–1 mln j.m.				
EORTC 18871/DKG-80	1 rok/ INF- α -2b	IIB, III	p = 0,02	p = 0,18
Niskie dawki interferonu, 3 mln j.m.				
Austria	1 rok/ INF- α -2a	IIB, III	p = 0,02	p = 0,6
Francja	18 miesięcy/ INF- α -2a	IIB, III	Korzyść (p = 0,035)	p = 0,06
WHO-16	3 lata/ INF- α -2a	III	p = 0,5	p = 0,7
E1690	2 lata/ INF- α -2b	IIB, III	p = 0,17	p = 0,81
Szkocja	6 miesięcy/ INF- α -2b	IIB, III	p = 0,051	p = 0,4
Niemcy	2 lata/ INF- α -2a	III	p = 0,0045	p = 0,018
UKCCCR	2 lata/ INF- α -2a	IIB, III	p = 0,3	p = 0,6
Pośrednie dawki interferonu, 10 mln j.m.				
EORTC 18952	13 miesięcy/ INF- α -2b	IIB, III	Korzyść jedynie w podgrupie IIB	Brak korzyści
	25 miesięcy/ INF- α -2b	IIB, III	Korzyść jedynie w podgrupie IIB lub w grupie chorych z mikroprzerzutami po dodatniej biopsji węzła wartowniczego	Brak korzyści
Wysokie dawki interferonu, 20 mln j.m./m² vs obserwacja				
E1684	52 tygodnie/ INF- α -2b	IIB, III	p = 0,02	p = 0,01
E1690	52 tygodnie/ INF- α -2b	IIB, III	Brak korzyści	Brak korzyści
NCCTG 83707	3 miesiące/ INF- α -2a	IIA, IIB, III	p = 0,24	p = 0,53
Sunbelt Melanoma Trial	52 tygodnie/ INF- α -2b	IIIA	Brak korzyści	Brak korzyści
Wysokie dawki interferonu, 20 mln j.m./m² vs szczepionka				
E1694	96 tygodni/ INF- α -2b vs GMK szczepionka	IIB, III	p = 0,0015	p = 0,009
Długotrwałe podawanie pegylowanego interferonu vs obserwacja				
EORTC 18991			p = 0,01 ; poprawa o 6,7%	p = 0,78

RFS (*relapse-free survival*) — przeżycia wolne od nawrotu choroby; OS (*overall survival*) — przeżycia całkowite

wynoszącej 2,7 roku stwierdzono 234 zdarzenia w odniesieniu do RFS w grupie otrzymującej ipilimumab w porównaniu z 294 w grupie przyjmującej placebo; mediana RFS wyniosła odpowiednio 26,1 miesiąca w porównaniu z 17,1 miesiąca (p = 0,0013). Poprawa RFS dotyczyła chorych zarówno z makro-, jak i z mikroprzerzutami (definicje wg wówczas obowiązującej 7. rewizji klasyfikacji TNM) do węzłów chłonnych, efekt leczenia uzupełniającego był istotniejszy przy owrzodzeniu ogniska pierwotnego. W grupie leczonej ipilimumabem u 54% chorych wystąpiły działania

niepożądane w 3–4 stopniu toksyczności w porównaniu z 25% w grupie przyjmującej placebo. Z powodu powikłań związanych z przyjmowaniem ipilimumabu 5 chorych (1%) zmarło. Działania niepożądane prowadziły do trwałego odstawienia terapii u 52% chorych rozpoczynających leczenie ipilimumabem [14]. Wyniki tego badania przedstawione w 2016 roku przy medianie okresu obserwacji wynoszącej 5,3 roku wskazują na istotną poprawę przy zastosowaniu leczenia uzupełniającego ipilimumabem w wysokich dawkach zarówno w odniesieniu do RFS, jak i przeżyć wolnych

Tabela II. Podsumowanie najnowszych badań klinicznych dotyczących leczenia uzupełniającego po resekcji czerniaka o dużym ryzyku nawrotu choroby

	EORTC 18071 Ipilimumab vs placebo	BRIM-8 Mémurafenib vs placebo	COMBI-AD Dabrafenib + trametynib vs placebo	Checkmate 238 IP1 vs NIVO	EORTC 1325/Keynote 054 Pembrolizumab vs placebo
Autor	Eggermont 2015 Eggermont 2016	Lewis 2017	Long 2017	Weber 2017	Eggermont 2018
Populacja	IIIA (> 1 mm), IIIB, IIIC	IIIC, IIIA, IIIB, IIIC	IIIA (> 1 mm), IIIB, IIIC	IIIB, IIIC, IV	IIIA (> 1 mm), IIIB, IIIC
Mutacja BRAF	?	100%	100%	41%/43%	
RFS	41% vs 30% (5 lat)	82% vs 63% (12 miesięcy); 62% vs 53% (24 miesięcy) 79% vs 58% (12 miesięcy) 46% vs 47% (24 miesięcy) IIIC	67% vs 44% (2 lata) HR = 0,47 58% vs 39% (3 lata) 54% vs 38% (4 lata)	66% vs 53% (18 miesięcy); 62,6% vs 50,2% (24 miesięcy) HR 0,66 HR 0,65	HR 0,57: różnica po 18 miesiącach 18,2%: 71,4% vs 53,2%
OS	65% vs 54% (5 lat) HR = 0,72	BD	91% vs 83% (2 lata) 86% vs 77% (3 lata) HR = 0,57	BD	

OS — przeżywa całkowite, RFS — przeżywa wolne od nawrotu choroby, BD — brak danych

od przerzutów odległych oraz OS. Odsetek 5-letnich OS w grupie otrzymującej ipilimumab wyniósł 65,4% w porównaniu z 54,4% w grupie z placebo (iloraz hazardu dla zgonu 0,72, 95,1% CI 0,58–0,88; $p = 0,001$) [15]. Wyniki wstępne kolejnego badania E1609 wykazały podobną skuteczność mniejszej dawki ipilimumabu (3 mg/kg) przy mniejszej toksyczności. Badanie EORTC 18071 doprowadziło do rejestracji ipilimumabu w Stanach Zjednoczonych w leczeniu uzupełniającym chorych na czerniaki po limfadenektomii z powodu przerzutów do regionalnych węzłów chłonnych, jednak praktyczne zastosowanie tej terapii jest ograniczone z powodu jej wysokiej toksyczności i korzystniejszych wyników badań z przeciwciałami anty-PD-1 (niwolumab i pembrolizumab) oraz inhibitorami kinaz.

Niwolumab w badaniu z losowym doborem (CheckMate 238) u chorych po wycięciu przerzutów w stopniu IIIB, IIIC i IV wykazał po roku leczenia 10-procentową poprawę przeżyć wolnych od nawrotu choroby w stosunku do ipilimumabu przy mniejszej toksyczności (18-miesięczne RFS: 65% vs 53%). Jest to jedyne badanie, gdzie włączono również chorych po resekcji przerzutów odległych. Wykazano również poprawę przeżyć wolnych od przerzutów odległych (DMFS — *distant metastases free survival*; HR 0,73). Zdarzenia niepożądane związane z leczeniem w stopniu 3 lub 4 raportowano u 14,4% chorych otrzymujących niwolumab w porównaniu z 45,9% w grupie leczonej ipilimumabem [16]. Zaktualizowane dane z 2018 roku przy dłuższym okresie obserwacji potwierdzają korzystny wpływ niwolumabu w leczeniu uzupełniającym przez rok niezależnie od statusu ekspresji PD-L1 i mutacji *BRAF* w odniesieniu do RFS (HR 0,66) i DMFS (HR 0,76) [17]. Niwolumab jest obecnie zarejestrowany do leczenia uzupełniającego w Stanach Zjednoczonych i Unii Europejskiej.

Wyniki badania Keynote-054/EORTC 1325 na 1019 chorych wskazują również na zmniejszenie ryzyka nawrotu choroby (HR dla RFS 0,57) oraz DMFS przy zastosowaniu leczenia uzupełniającego pembrolizumabem przez rok w porównaniu z placebo w grupie chorych w resekcyjnym stopniu III o większym ryzyku (IIIA o wielkości mikroprzerzutu > 1 mm, IIIB i IIIC) [18]. Trwa obecnie badanie porównujące zastosowanie w leczeniu uzupełniającym niwolumabu w porównaniu do kombinacji niwolumabu z ipilimumabem (CheckMate 915).

Leczenie ukierunkowane molekularnie

Zastosowanie uzupełniającego leczenia dabrafenibem z trametynibem w grupie chorych z obecnością mutacji *BRAF* w stopniu III o wysokim ryzyku (stopień IIIA o wielkości przerzutu >1 mm, IIIB/C; według klasyfikacji AJCC wersja 7) wykazało poprawę RFS (HR 0,47), DMFS (HR 0,51; 91% vs 70% po roku, 77% vs 60% po 2 latach i 71% vs 57% po 3 latach) i OS (HR 0,57) w stosunku do placebo. Korzyść z leczenia dabrafenibem z trametynibem obserwowano we

wszystkich analizowanych podgrupach. Zaktualizowane dane z 4-letnich obserwacji potwierdzają korzyść z leczenia dabrafenibem z trametynibem (RFS: 54%; HR: 0,49; DFS: 67%; HR: 0,53) [23]. Ponadto przedstawiono również model oceniający odsetek dodatkowo wyleczonych chorych po zastosowaniu leczenia uzupełniającego (*cure rate*), który wynosi w tym przypadku aż 17% [19]. Do przywołanego tu badania (COMBI-AD) włączono 870 pacjentów, z czego 438 osób otrzymało leczenie skojarzone dabrafenibem i trametynibem a 432 otrzymało placebo przez rok. Badanie to jest jedynym oprócz omawianego wyżej badania z ipilimumabem, które wykazało istotną poprawę przeżyć. Profil bezpieczeństwa dabrafenibu z trametynibem był zgodny z tym obserwowanym w badaniach, obejmujących chorych na czerniaka w IV stopniu zaawansowania. U wszystkich chorych o dużym ryzyku nawrotu choroby (od III stopnia zaawansowania) należy zatem wykonać badanie w kierunku obecności mutacji genu *BRAF* w materiale utrwalonym.

Formalnie „dodatnie” badanie kliniczne BRIM-8 [20] obejmowało również zastosowanie monoterapii wemurafenibem w leczeniu uzupełniającym przez rok w porównaniu z placebo u chorych na czerniaka po resekcji w stopniach IIC–III (to jedyne dotąd badanie obejmujące chorych w stopniu II). Mediana przeżycia wolnego od choroby (DFS — *disease-free survival*) wyniosła 23,1 miesiąca w grupie otrzymującej wemurafenib w porównaniu z 15,4 miesiąca w grupie z placebo (HR 0,8; $p = 0,026$), jednak efekt ten ograniczony był jedynie do podgrupy w stopniu IIC–IIIA–IIIB, a nie był widoczny dla chorych bardziej zaawansowanych w stopniu IIIC. Jednocześnie wiadomo z obecnej praktyki u chorych na przerzutowego czerniaka, że monoterapia inhibitorami *BRAF* nie jest optymalna w porównaniu z leczeniem skojarzonym chorych z obecnością mutacji *BRAF* za pomocą inhibitorów *BRAF* i MEK.

Podsumowanie

Podsumowanie wyników systemowego leczenia uzupełniającego z zastosowaniem immunoterapii po resekcji czerniaka o dużym ryzyku zawarto w tabeli II. Inne metody immunoterapii (np. interleukina-2), szczepionki lub leki o działaniu cytotoksycznym nie mają żadnego realnego w praktyce zastosowania w uzupełniającym leczeniu pooperacyjnym [1, 4, 5, 21].

Podsumowując, leczenie uzupełniające za pomocą immunoterapii anty-PD-1 (niwolumabem lub pembrolizumabem) lub leczenia skojarzonego inhibitorami *BRAF* i MEK (dabrafenibem z trametynibem dla populacji z obecnością mutacji *BRAF*) staje się nowym standardem po resekcji czerniaków zagrożonym wysokim ryzykiem nawrotu choroby (stopnie resekcyjne IIIA–IV) zgodnie z zaleceniami amerykańskimi i polskimi [2, 4, 22]. To z kolei powoduje, że leczenie wszystkich chorych na czerniaki w stopniu od IIIA do IV powinno być omawiane podczas spotkań zespołów wielospecjalistycznych, aby zapewnić im optymalne, nowoczesne

i maksymalnie skuteczne leczenie. Dodatkowo należy pamiętać, aby w miarę możliwości chorych na czerniaka o dużym ryzyku włączać do prospektywnych badań klinicznych nad nowymi metodami leczenia uzupełniającego.

Konflikt interesów: nie zgłoszono

P. Rutkowski otrzymał honoraria za wykłady i uczestnictwo w Radach Doradczych od firm Novartis, BMS, MSD, Roche, Amgen, Pfizer, Eli Lilly, Blueprint Medicines.

W.M. Wysocki otrzymywał honoraria za wykłady i uczestnictwo w Radach Doradczych od firm Novartis, BMS, MSD, Roche, Amgen.

prof. dr hab. n. med. Piotr Rutkowski

*Klinika Nowotworów Tkanek Miękkich, Kości i Czerniaków
Centrum Onkologii — Instytut im. Marii Skłodowskiej-Curie
ul. Roentgena 5, 02-781 Warszawa
e-mail: piotr.rutkowski@coi.pl*

Otrzymało: 23 sierpnia 2018 r.

Przyjęto do druku: 28 sierpnia 2018 r.

Piśmiennictwo

1. Rutkowski P (red.). Złośliwe nowotwory skóry. Via Medica, Gdańsk: 2014.
2. Rutkowski P, Wysocki PJ (red.). Cutaneous melanoma. Guidelines for diagnostic and therapeutic management. *Oncology in Clinical Practice* 2018 (in press).
3. Dummer R, Hauschild A, Lindenblatt N i wsp. ESMO Guidelines Committee. Cutaneous melanoma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2015; 26 Suppl 5: v126–v132.
4. NCCN Guidelines. Melanoma, Version 3.2018.
5. Eggermont AMM, Dummer R. The 2017 complete overhaul of adjuvant therapies for high-risk melanoma and its consequences for staging and management of melanoma patients. *Eur J Cancer* 2017; 86: 101–105.
6. Ballo MT, Ang KK. Radiotherapy for cutaneous malignant melanoma: rationale and indications. *Oncology* 2004; 18: 99–107.
7. Burmeister BH, Henderson MA, Ainslie J i wsp. 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.
8. Henderson MA, Burmeister BH, Ainslie J i wsp. Adjuvant lymph-node field radiotherapy versus observation only in patients with melanoma

at high risk of further lymph-node field relapse after lymphadenectomy (ANZMTG 01.02/TROG 02.01): 6-year follow-up of a phase 3, randomised controlled trial. *Lancet Oncol* 2015; 16: 1049–1060.

9. Eggermont AM, Gore M. Randomized adjuvant therapy trials in melanoma: surgical and systemic. *Semin Oncol* 2007; 34: 509–515.
10. Sondak VK, Gonzalez RJ, Kudchadkar R. Adjuvant therapy for melanoma: a surgical perspective. *Surg Oncol Clin North Am* 2011; 20: 105–114.
11. Eggermont AM, Suci S, Testori A i wsp. 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.
12. Ives NJ, Suci S, Eggermont AM i wsp.; 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.
13. Rutkowski P, Świtaj T. Immunoterapia czerniaków. W: *Immuno-onkologia*. Wysocki P (red.). Gdańsk: Via Medica, 2015.
14. Eggermont AM, Chiarion-Sileni V, Grob JJ i wsp. 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.
15. Eggermont AMM, Chiarion-Sileni V, Grob JJ i wsp. Prolonged survival in stage III melanoma with ipilimumab adjuvant therapy. *N Engl J Med* 2016; 375: 1845–1855.
16. Weber J, Mandala M, Del Vecchio M i wsp.; CheckMate 238 Collaborators. Adjuvant nivolumab versus ipilimumab in resected stage III or IV melanoma. *N Engl J Med* 2017; 377: 1824–1835.
17. Weber JS, Mandala M, Del Vecchio M i wsp. Adjuvant therapy with nivolumab (NIVO) versus ipilimumab (IPI) after complete resection of stage III/IV melanoma: Updated results from a phase III trial (CheckMate 238). *J Clin Oncol* 2018; 36 (Suppl; abstr 9502). ASCO Annual Meeting.
18. Eggermont AMM, Blank CU, Mandala M i wsp. Adjuvant pembrolizumab versus placebo in resected stage III melanoma. *N Engl J Med* 2018; 378: 1789–1801.
19. Long GV, Hauschild A, Santinami M i wsp. Adjuvant dabrafenib plus trametinib in stage III BRAF-mutated melanoma. *N Engl J Med* 2017; 377: 1813–1823.
20. Maio M, Lewis K, Demidov L i wsp.; BRIM8 Investigators. Adjuvant vemurafenib in resected, BRAFV600 mutation-positive melanoma (BRIM8): a randomised, double-blind, placebo-controlled, multicentre, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2018; 19: 510–520.
21. Dreno B, Thompson JF, Smithers BM i wsp. MAGE-A3 immunotherapeutic as adjuvant therapy for patients with resected, MAGE-A3-positive, stage III melanoma (DERMA): a double-blind, randomised, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2018; 19: 916–929.
22. Bello DM, Ariyan CE. Adjuvant therapy in the treatment of melanoma. *Ann Surg Oncol* 2018; 25: 1807–1813.
23. Hauschild A., Dummer R. i wsp. 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. Oncology* 2018 Oct 22;JCO1801219.