
Novosti v dopolnilnem sistemskega zdravljenju kožnega melanoma

New developments in adjuvant systemic treatment of cutaneous melanoma

Martina Reberšek^{1,2}

¹Sektor internistične onkologije, Onkološki inštitut Ljubljana, Zaloška 2, Ljubljana

²Medicinska fakulteta, Univerza v Ljubljani, Vrazov trg 2, Ljubljana

Povzetek

Bolniki z operiranim stadijem III in stadijem IV, brez ostanka bolezni, kot tudi z visoko rizičnim stadijem II, imajo visoko tveganje za ponovitev bolezni. V zadnjem desetletju se je prognoza bolnikov z metastatskim kožnim melanomom v zadnjem desetletju zaradi sistemskega zdravljenja močno izboljšala z daljšimi preživetji, so se tako po zaključenih kliničnih raziskavah faze III v zadnjih letih izboljšali tudi rezultati zdravljenja in prognoza z manjšo verjetnostjo ponovitve bolezni tudi pri bolnikih z operiranim kožnim melanomom v stadijih III in IV brez ostanka bolezni z uvedbo imunoterapije z zaviralci imunskih kontrolnih točk in tarčne terapije v primeru prisotne BRAF mutacije v adjuvantnem zdravljenju, kot tudi pri bolnikih z visoko rizičnim stadijem II z imunoterapijo z zaviralcem imunskih kontrolnih točk.

Ključne besede: dopolnilno zdravljenje, kožni melanom, stadij II in III, imunoterapija, tarčno zdravljenje, BRAF in MEK

Abstract

Patients with operable stage III and stage IV, without residual disease, as well as high-risk stage II, have a high risk of recurrence. In the last decade, the prognosis of patients with metastatic cutaneous melanoma has improved significantly with longer survival thanks to systemic therapy. Thus, following the completion of phase III clinical trials in recent years, treatment outcomes and prognosis have also improved with a lower likelihood of recurrence in patients with stage III and IV operated cutaneous melanoma without residual disease, with the introduction of immunotherapy with immune checkpoint inhibitors and target therapy in the presence of a BRAF mutation in the adjuvant setting, as well as in high-risk stage II patients with immune checkpoint inhibitor immunotherapy.

Keywords: adjuvant therapy, cutaneous melanoma, stage II and III, immunotherapy, targeted therapy, BRAF and MEK

1. Uvod

Maligni melanom kože je eden najpogostejših vzrokov smrti zaradi raka in najpogostejši med kožnimi raki. Večina primerov kožnega melanoma je nizkega stadija, stadija I, do 80% in bolniki ne potrebujejo dodatnega zdravljenja po radikalni operaciji. V primeru debelejšega primarnega melanoma, prisotne ulceracije, regionalno napredovale bolezni, pa je večja verjetnost ponovitve bolezni po operaciji s sistemskim razsojem. Do nekaj let nazaj smo imeli na voljo dopolnilno zdravljenje z visokimi odmerki interferona $\alpha 2b$, ki je po rezultatih kliničnih randomiziranih raziskav značilno podaljšalo preživetje brez ponovitve bolezni, ne pa tudi celokupnega preživetja. Tarčno sistemsko zdravljenje in imunoterapija z zaviralci imunskih kontrolnih točk, ki je spremenila prognozo bolnikov z metastatskim melanomom, sta sedaj glede na rezultate randomiziranih kliničnih raziskav faze III odobreni tudi v adjuvantnem zdravljenju. Sedaj pa imamo glede na randomizirano klinično raziskavo faze III na voljo tudi zdravljenje visoko rizičnega stadija II z imunoterapijo z zaviralcem imunskih kontrolnih točk.

2. Dopolnilno sistemsko zdravljenje kožnega melanoma stadija IIB in IIC z zaviralci imunskih kontrolnih točk

Pri bolnikih z operiranim kožnim melanomom v stadiju IIB ali IIC obstaja veliko tveganje ponovitve bolezni. Petletno tveganje za ponovitev bolezni je 35% v stadiju IIB in 43% v stadiju IIC.

2.1. Pembrolizumab v dopolnilnem zdravljenju melanoma stadija IIB in IIC

Pri bolnikih z operiranim kožnim melanomom stadija IIB in IIC je enoletno dopolnilno zdravljenje s pembrolizumabom izboljšalo preživetje brez ponovitve bolezni (RFS) v primerjavi s placebom v klinični raziskavi faze III KEYNOTE-716, ki je bila mednarodna dvojno slepo, s placebom nadzorovana klinična raziskava. Vključenih je bilo 976 bolnikov s z operiranim kožnim melanomom stadija IIB ali IIC, vključno z odraslimi in pediatričnimi bolniki, starejšimi od 12 let. Bolnikom so bili naključno randomizirani ali v skupino, v kateri so prejeli adjuvantni pembrolizumab v odmerku 200 mg intravensko vsake tri tedne (ali 2 mg/kg vsake tri tedne za pediatrične bolnike) ali v skupino s placebom, za obdobje do enega leta.

Pri vseh bolnikih je pembrolizumab po srednjem času sledenja 27 mesecev izboljšal RFS v primerjavi s placebom (dvoletni RFS 81 proti 73 odstotkom, HR 0,64, 95 % CI 0,50-0,84). V analizi podskupin je adjuvantni pembrolizumab izboljšal tudi RFS pri bolnikih z boleznijo v stadiju IIB (T3b, razmerje tveganj [HR] 0,57, 95 % CI 0,36-0,89; T4a, HR 0,48, 95 % CI 0,26-0,90) in imel tendenco k izboljšanju RFS pri bolezni v stadiju IIC (T4b, HR 0,76, 95 % CI 0,51-1,13). Adjuvantni pembrolizumab je izboljšal tudi preživetje brez oddaljenih metastaz (DMFS) v primerjavi s placebom (dvoletni DMFS 88 odstotkov proti 82 odstotkom, HR 0,64, 95 % CI 0,47-0,88), pri čemer je bila korist v vseh stadijih. Stopnja toksičnosti stopnje ≥ 3 je bila višja pri pembrolizumabu v primerjavi s placebom (17 proti 5 odstotkom). Najpogostejši imunsko pogojeni endokrini neželeni učinki so bili hipotiroidizem (17 proti 4 odstotkom), hipofizitis (2 proti 0 odstotkom), adrenalna insuficienca (3 proti 0 odstotkom), hipertiroidizem (2 proti < 1 odstotku) in sladkorna bolezen tipa I (< 1 proti 0 odstotkom).

2.2. Nivolumab v dopolnilnem zdravljenju melanoma stadija IIB in IIC

Pri bolnikih z operiranim kožnim melanomom stadija IIB in IIC) je enoletno dopolnilno zdravljenje z nivolumabom izboljšalo RFS v primerjavi s placebom v okviru klinične raziskave faze III (CheckMate-76K), v katero je bilo vključenih 760 bolnikov z operiranim melanomom stadija IIB in IIC. Po preliminarnih rezultatih je po srednjem času sledenja približno 16 mesecev enoletno dopolnilno zdravljenje z nivolumabom izboljšalo RFS (enoletni RFS 89 proti 79 odstotkom; HR 0,42, 95 % CI 0,30-0,59) in DMFS (enoletni DMFS 92 proti 87 odstotkom; HR 0,47, 95 % CI 0,30-0,72) v primerjavi s placebom. Daljši RFS pri adjuvantnem nivolumabu je bil viden tudi v vseh analiziranih podskupinah z boleznijo v stadijih IIB in IIC. Toksičnost stopnje ≥ 3 , povezana z zdravljenjem, je bila večja pri nivolumabu v primerjavi s placebom (10 proti 2 odstotkoma).

3. Dopolnilno zdravljenje kožnega melanoma stadija III

3.1. Dopolnilno sistemsko zdravljenje *BRAF* mutiranega kožnega melanoma z *BRAF* in *MEK* zaviralcema

V randomizirani klinični raziskavi faze III (COMBI-AD) so bolniki z operiranim kožnim melanomom stadija III (TNM klasifikacija, AJCC verzija 7) z *BRAF* mutacijo V600E ali V600K, prejeli ali *BRAF* zaviralec dabrafenib v kombinaciji z *MEK* zaviralcem trametinibom ali placebo 12 mesecev. Kombinirano tarčno zdravljenje je bilo učinkovitejše napram placebo, z daljšim preživetjem brez ponovitve bolezni. Tudi iz te raziskave so bili izključeni bolniki s stadijem IIIA mikrometastazami < 1 mm v varovalni bezgavki. V začetni analizi po srednjem času sledenja 2.8 let, je kombinirano tarčno zdravljenje v primerjavi s placebom značilno izboljšal 3-letno preživetje brez ponovitve bolezni v 58 % proti 39 % (HR 0.47, $P < 0.001$). Profil toksičnosti je bil podoben kot pri tarčnem zdravljenju metastatske bolezni, z višjim deležem prekinitve zdravljenja zaradi neželenih učinkov (26%) kot v zdravljenju metastatske bolezni. Glede na rezultate podaljšanega 5-letnega sledenja se še vedno kaže dobrobit daljšega preživetja brez ponovitve bolezni pri bolnikih po 1-letnem tarčnem zdravljenju napram placebo, saj je 52 % bolnikov po tarčnem zdravljenju po 5 letih brez ponovitve bolezni napram 36% bolnikov po placebo (HR 0.51, 95 % CI 0.42-0.61) in 65% bolnikov po tarčnem zdravljenju brez oddaljenih metastaz napram 54% bolnikov po placebo (HR 0.55, 95 % CI 0.44-0.70). Post hoc analiza v skladu s TNM klasifikacijo, AJCC verzija 8, je pokazala podobno korist pri vseh stadijih z najnižjo dobrobitjo za stadij IIIA (4-letno preživetje brez ponovitve bolezni v populaciji z namenom zdravljenja 78 % v primerjavi z 71 % na placebo (HR 0.83, 95 % CI 0.38-1.91). Bolniki s stadijem IIID (4-letno preživetje brez ponovitve bolezni v populaciji z namenom zdravljenja v 43% primerjavi z 18 % na placebo, HR 0.34, 95 % CI 0.14-0.79) so imeli še vedno slabšo

prognozo, zaradi česar je smiselno razmisliti o novejših terapijah in neoadjuvantnem zdravljenju pri teh bolnikih.

3.2. Dopolnilno zdravljenje kožnega melanoma z zaviralci imunskih kontrolnih točk

3.2.1. Protitelo proti citotoksični T limfocitni antigen- proteinu (anti-CTLA-4): Ipilimumab

Leta 2015 so bili objavljeni rezultati prve randomizirane klinične raziskave faze III (EORTC 18071), v adjuvantnem zdravljenju bolnikov z operiranim kožnim melanomom v stadiju III (TNM klasifikacija, AJCC verzija 7). Bolniki z metastazami v bezgavkah <1 mm ali in-tranzit metastazami so bili izključeni iz raziskave. Bolniki so bili randomizirani 1 : 1 v skupino, ki je prejela ipilimumab v odmerku 10 mg/kg vsak dan po 3 tedne za štiri odmerke, ki jim je sledil odmerek vsake 3 mesece za obdobje do 3 let, ali v skupino, ki je prejela placebo. Klinična raziskava je dosegla primarni končni cilj, z izboljšanjem preživetja brez ponovitve bolezni v korist ipilimumaba (HR 0.75, P =0.0013). Profil toksičnosti je bil podoben kot pri kot pri bolnikih z metastatsko boleznijo.

3.2.2. Protitelesa proti beljakovini 1 programirane celične smrti (anti-PD1): nivolumab in pembrolizumab
Nivolumab in pembrolizumab sta glede na rezultate randomiziranih kliničnih raziskav v primerjavi z ipilimumabom učinkovitejša z ugodnejšim profilom toksičnosti. Pri bolnikih z operiranim kožnim melanomom stadija III sta nivolumab in pembrolizumab statistično značilno izboljšala preživetje bolnikov brez ponovitve bolezni v primerjavi z ipilimumabom.

Nivolumab

V randomizirani klinični raziskavi CheckMate-238 so bolniki z operiranim melanomom stadija IIIB, IIIC ali IV brez ostanka bolezni melanoma (TNM klasifikacija, AJCC verzija 7) prejeli bodisi nivolumab 3 mg/kg na 2 tedna ali ipilimumab 10 mg/kg na 3 tedne v štirih odmerkih, ki jim je sledilo zdravljenje vsakih 12 tednov, do skupnega števila odmerkov v trajanju 1 leto. Posodobljena analiza 4-letnega sledenja je pokazala superiorno učinkovitost nivolumaba nad ipilimumabom glede preživetja brez ponovitve bolezni (HR 0.71 (95 % CI 0,60-0,86, P < 0,0003) in preživetja brez oddaljenih metastaz (HR 0.79, 95 % CI 0.63-0,99, P =0.045). Najnovejša analiza je poročala o podobnem OS v obeh skupinah (78 % oziroma 77 %, HR 0.87, 95 % CI 0.66-1.14, P=0.31), manj bolnikov z nivolumabom je potrebovalo nadaljnje sistemsko zdravljenje, vključno z imunoterapijo (49 % z nivolumabom v primerjavi s 57 % z ipilimumabom). Bolniki v skupini z nivolumabom so imeli daljše preživetje brez ponovitve bolezni in sistemskega razsoja, ne glede na mutacijski status v BRAF genu, izraženosti PD-L1 in stadija bolezni.

Pembrolizumab

V randomizirani klinični raziskavi faze III (EORTC 1325/KEYNOTE-054) so bolniki z operiranim kožnim melanomom stadija III (TNM klasifikacija, AJCC verzija 7; stadij IIIA mikrometastazami > 1 mm v varovalni bezgavki in brez in-tranzit metastaz) prejeli bodisi pembrolizumab 200 mg v fiksnem odmerku na 3 tedne bodisi placebo 1 leto. Bolniki, ki so prejeli pembrolizumab, so imeli značilno daljše preživetje brez ponovitve bolezni v primerjavi z bolniki na placebo (1-letno preživetje brez ponovitve bolezni 75.4 % napram 60.2 %, HR 0,57, P < 0,001) s podobnimi rezultati pri PD-L1-pozitivnih in PD-L1-negativnih tumorjih in profilom toksičnosti, kot pri napredovali bolezni (14.7 % bolnikov s stopnjo 3 do 5 z zdravljenjem povezanih neželenih učinkov). Posodobljeni rezultati so pokazali trajno (HR 0,56 in 0,59 za 3 in 3,5 leta,) z značilnim izboljšanjem v vseh podskupinah, zlasti glede na izraženost PD-L1, TNM klasifikacijo AJCC v7 in AJCC v8 ter status mutacij v BRAF genu. Prav tako je bilo tudi preživetje brez oddaljenih metastaz značilno daljše v korist pembrolizumaba (HR 0.55 in 0.60 za 3- in 3.5 letno sledenje). Podatki o celokupnem preživetju v tem času še niso bili objavljeni.

Na ESMO kongresu leta 2022 so bili predstavljeni rezultati 5- letnega sledenja klinične raziskave EORTC 1325/KEYNOTE-054.

Adjuvantni pembrolizumab je po skoraj 5-letnem srednjem obdobju sledenja pomembno izboljšal preživetje brez progressa bolezni in preživetje brez oddaljenih metastaz pri bolnikih z operiranim melanomom stadija III z visokim tveganjem.

3.2.3. Kombinacija anti-CTLA-4 in anti-PD-1 imunoterapije

V randomizirani klinični raziskavi kombinirane imunoterapije faze II (IMMUNED) se je ocenjevalo varnost in učinkovitost standardnega odmerka adjuvantnega nivolumaba 1 mg/kg in ipilimumaba 3 mg/kg ali samo nivolumaba v primerjavi s placebom pri bolnikih z operiranim stadijem IV brez ostanka bolezni. V populaciji z namenom zdravljenja je bilo 2-letno preživetje brez ponovitve bolezni 70 % (95 % CI 55.1-81.0) za nivolumab+ ipilimumab, 42 % (28.6-54.5) za nivolumab in 14 % (5.9- 25.7) za placebo, čeprav je bil v skupini s kombinirano imunoterapijo večji delež bolnikov z dobrim ECOG splošnim stanjem. Kot je bilo pričakovano, se je povečalo število z zdravljenjem povezanih toksičnosti stopnje 3-4 v skupini s kombinirano imunoterapijo v primerjavi z nivolumabom v monoterapiji (71 % v primerjavi s 27 %), s prekinitvijo zdravljenja pri 62 % bolnikov in srednjim časom zdravljenja le 6,5 tedna s kombiniranim zdravljenjem (tj. dva cikla). Bolniki z BRAF mutacijo so imeli večjo korist od zdravljenja z ipilimumabom in nivolumabom, kar je v skladu s podatki pri zdravljenju metastatske bolezni, ki kažejo na daljše celokupno preživetje pri kombinirani imunoterapiji. v tej podskupini 60 % v primerjavi z 48 % pri nivolumabu.

V letu 2022 so bili objavljeni rezultati randomizirane klinične raziskave faze III, v kateri so preučevali, ali adjuvantni pembrolizumab za eno leto (vključenih 648 bolnikov) izboljša preživetje brez ponovitve bolezni (RFS) ali celokupno preživetje (OS) v primerjavi z visokim odmerkom interferona alfa-2b za eno leto ali ipilimumabom za do tri leta (vključenih 655 bolnikov), ki sta bila v času vključitve v klinično raziskavo odobrena standardna adjuvantna imunoterapevtika za bolnike z operiranim kožnim melanomom stadija III. Primarna cilja sta bila RFS in OS. Pri srednjem času spremljanja 47.5 meseca je pembrolizumab pomembno podaljšal RFS v primerjavi s predhodnima standardnima adjuvantnima imunoterapijama ([HR] 0.77; 99.62 % interval zaupanja [CI] 0.59-0.99; P=0.002). Med bolniki glede na vrsto adjuvantne terapije ni bilo statistično pomembne povezave z OS (HR, 0.82; 96.3 % CI 0.61-1.09; P=0.15). Delež z zdravljenjem povezanih neželenih dogodkov stopnje 3 do 5 je bil 19.5 % pri pembrolizumabu, 71.2 % pri interferonu alfa-2b in 49.2 % pri ipilimumabu. Adjuvantni pembrolizumab je tako pri bolnikih z operiranim melanomom z visokim tveganjem pomembno izboljšal RFS, ne pa tudi OS v primerjavi s predhodnimi standardnimi imunoterapijami.

V Journal Clinical Oncology so bili v januarju 2023 objavljeni rezultati randomizirane dvojno slepe klinične raziskave III CheckMate 915 zdravljenja bolnikov z operiranim melanomom stadija IIIB-D in operiranim stadijem IV brez ostanka bolezni z adjuvantnim nivolumabom in ipilimumabom v primerjavi z nivolumabom v monoterapiji. Vključenih je bilo 1.833 bolnikov, ki so prejeli ali nivolumab 240 mg enkrat na dva tedna in ipilimumab 1 mg/kg enkrat na 6 tednov (916 bolnikov) ali nivolumab 480 mg enkrat na 4 tedne (917 bolnikov) 1 leto. Po naključni razporeditvi so bili bolniki stratificirani glede na tumor programirane smrti 1 (PD-L1) in stadija bolezni. Primarna cilja raziskave sta bila RFS v obeh skupinah in pri naključno dodeljenih bolnikih in v podskupini s stopnjo izražanja PD-L1 v tumorju <1 %. Po sledenju najmanj 23.7 mesecih spremljanja ni bilo bistvenih razlik med skupinami glede RFS v celotni populaciji bolnikov (HR:0.92; 95 % CI 0.77- 1,09; P=0.269) ali pri bolnikih z izražanjem PD-L1 ,< 1 % (HR: 0.91; 95 %CI, 0.73- 1.14). Pri vseh bolnikih je bil 24- mesečni RFS 64.6 % (kombinacija) in 63.2 % (nivolumab). O z zdravljenjem povezani neželeni učinki stopnje 3 ali 4 so poročali pri 32.6 % bolnikov v skupini s kombinacijo in 12.8 % v skupini z nivolumabom. Z zdravljenjem povezani smrti so poročali za 0.4 % bolnikov v skupini s kombinacijo, noben bolnik,, ki je bil zdravljen z nivolumabom, ni umrl zaradi neželenih učinkov. Kombinacija nivolumaba 240 mg enkrat na dva tedna in ipilimumaba 1 mg/kg enkrat na 6 tednov ni izboljšala RFS v primerjavi z nivolumabom 480 mg enkrat na 4 tedne pri bolnikih z operiranim melanomom stadija IIIB-D ali stadija IV. Nivolumab je pokazal primerljivo učinkovitost, ki je bila skladna s prejšnjimi adjuvantnimi kliničnimi raziskavami v populaciji, ki je podobna sedanji glede na osmo izdajo TNM klasifikacije American Joint Committee on Cancer, kar ponovno potrjuje, da je nivolumab v monoterapiji standardno dopolnilno zdravljenje melanoma.

4. Zaključek

Bolniki z visoko rizičnim stadijem IIB in IIC ter operiranim stadijem III in IV brez ostanka bolezni imajo sedaj na voljo učinkovito dopolnilno sistemsko zdravljenje za zmanjšanje verjetnosti ponovitve

bolezni in s tem daljšega preživetja. Pomembna je multidisciplinarna obravnava teh bolnikov in translacijo rezultatov kliničnih raziskav v vsakodnevno klinično prakso pri teh bolnikih. Poleg splošnega stanja bolnika in sočasnih bolezni je potrebno tudi opredeliti absolutno tveganje za ponovitev bolezni pri vsakem bolniku in pretehtati dobrobiti zdravljenja napram zapletom in neželenim učinkom sistemskega zdravljenja. V prihodnosti si obetamo več od poznavanja prognostičnih in prediktivnih biomarkerjev za sistemsko zdravljenje in vzrokov za rezistenco na zdravila ter tudi uspešnejšega obvladovanje neželenih učinkov sistemskega zdravljenja.

Viri

- Rak v Sloveniji 2019. Ljubljana: Onkološki inštitut Ljubljana, Epidemiologija in register raka, Register raka Republike Slovenije, 2022.
- Dimitriou F, Long GV, Menzies AM. Novel adjuvant options for cutaneous melanoma. *Ann Oncol.* 2021 Jul; 32(7):854-865.
- Long GV, Luke JJ, Khattak MA, de la Cruz Merino L, Del Vecchio M, Rutkowski P, et al; KEYNOTE-716 Investigators. Pembrolizumab versus placebo as adjuvant therapy in resected stage IIB or IIC melanoma (KEYNOTE-716): distant metastasis-free survival results of a multicentre, double-blind, randomised, phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2022 Nov;23(11):1378-1388.
- Long et al. Adjuvant therapy with nivolumab versus placebo in patients with Stage IIB/C melanoma (CheckMate-76K). Society of Melanoma Research. Presented as a late-breaking plenary abstract on October 19, 2022. <https://clin.larvol.com/abstract-detail/SMR%202022/60490438> (Accessed on December 06, 2022).
- 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 Sep 17; 383(12):1139-1148.
- Ascierto PA, Del Vecchio M, Mandalá 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 Nov; 21(11):1465-1477.
- Eggermont AMM, Blank CU, Mandala M, and 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 Nov 20; 38(33):3925-3936.
- Eggermont AMM, M. Kicinski M, Blank CU, M. Mandala M, G.V. Long GV, V.G. Atkinson VG, et al., 804P - Pembrolizumab versus placebo after complete resection of high-risk stage III melanoma: 5-year results of the EORTC 1325-MG/Keynote-054 double-blinded phase III trial. *Annals of Oncology* (2022) 33 (suppl_7): S356-S409.
- Zimmer L, Livingstone E, Hassel JC, et al. Adjuvant nivolumab plus ipilimumab or nivolumab monotherapy versus placebo in patients with resected stage IV melanoma with no evidence of disease (IMMUNED): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 2 trial. *Lancet.* 2020 May 16;395(10236):1558-1568.
- Grossmann KF, Othus M, Patel SP, Tarhini AA, Sondak VK, Knopp MV, et al. Adjuvant Pembrolizumab versus IFN α 2b or Ipilimumab in Resected High-Risk Melanoma. *Cancer Discov.* 2022 Mar 1;12(3):644-653.
- Weber JS, Schadendorf D, Del Vecchio M, Larkin J, Atkinson V, Schenker M, et al. Adjuvant Therapy of Nivolumab Combined With Ipilimumab Versus Nivolumab Alone in Patients With Resected Stage IIIB-D or Stage IV Melanoma (CheckMate 915). *J Clin Oncol.* 2023 Jan 20;41(3):517-527.