

Systemische Behandlungsoptionen beim kutanen Melanom

Ein Rückblick auf die letzten 20 Jahre

In den letzten zwei Jahrzehnten gab es bedeutende Fortschritte in der Diagnostik und Behandlung von Melanomen, die zu verbesserten Überlebensraten und einer besseren Lebensqualität für Patienten geführt haben.

LAURA PAWLIK, SARAH MORGENROTH, RAMON STÄGER, LUKAS KRÄHENBÜHL, REINHARD DUMMER

SZO 2023; 4: 16–20



Laura Pawlik



Sarah Morgenroth



Ramon Stäger



Lukas Krähenbühl

Fotos: zVg

Das kutane Melanom gehört zu den aggressivsten aller Hautkrebsarten und geht von transformierten Melanozyten aus. Diese Melanin-produzierenden Zellen befinden sich typischerweise in der Oberhaut, können aber auch an anderen Orten wie den Augen, oral, genital, gastrointestinal, leptomeningeal oder auf sinonasaler Mukosa vorkommen (1). Als Ursache für die onkogene Transformation werden bei den meisten kutanen Melanomen UV-induzierte DNA-Alterationen gesehen (2, 3). Von den Krebspräventionsbehörden weltweit wird daher die Primärprävention mit Sonnenschutzverhalten zur Reduktion von UV-Belastung empfohlen (4). Während die Häufigkeit des Melanoms weiter zunimmt, ist die Sterblichkeit bei fortgeschrittener Erkrankung in den letzten 10 Jahren deutlich zurückgegangen (5). Die Erkenntnisse aus präklinischen und translationalen Studien haben zu einem besseren Verständnis der Tumorummunologie beigetragen und die Immuntherapie als wichtigen Ansatz in der Krebsbehandlung etabliert. In einer Übersichtsarbeit aus dem Jahr 2004 wurden die Immuntherapie mit Checkpoint-Inhibitoren und die BRAF-zielgerichtete Therapie vorrausschauend als zukünftige Behandlungsoptionen beschrieben. Diese beiden Ansätze haben die Behandlung des Melanoms revolutioniert (6). Die Erfolge beim Melanom haben auch bei anderen Tumorentitäten zu Fortschritten bei den Behandlungsmöglichkeiten geführt (7).

Heterogenität des Melanoms

Nach der aktuellen Klassifizierung von melanozytären Tumoren durch die Weltgesundheitsorganisation (WHO) können Melanome in neun Kategorien mit unterschiedlichen epidemiologischen, klinischen, histopathologischen Merkmalen und

genetischem Hintergrund eingeteilt werden. Das zunehmende Verständnis der Biologie von Melanomen mit verschiedenen molekularen Studien und Sequenzierungstechniken tragen dazu bei, die genetischen Signaturen von melanozytären Tumoren zu identifizieren und weitere therapeutische Strategien zu entwickeln (8). Die molekulargenetischen Auswertungen zeigen auch, dass das kutane Melanom zu den soliden Tumoren mit der höchsten Mutationslast gehört. Es wird angenommen, dass die hohe Tumormutationslast als Quelle für Neoantigene dient, gegen die adaptive Immunreaktionen des Wirts gerichtet werden und die für das Ansprechen auf eine Immuntherapie eine wesentliche Voraussetzung sind (9). Während es sich bei den meisten Mutationen des Melanoms um «Passagiermutationen» handelt, wurden rekurrente Treibermutationen beschrieben, welche eine präzise Inhibition mittels zielgerichteter Therapie ermöglichen. Die aktivierende Punktmutation V600E im BRAF-Gen, welche 2002 erstmals beschrieben wurde, ist zum Hauptziel der zugelassenen zielgerichteten Therapien geworden (10). Melanome weisen mit einer Häufigkeit von 40–50% eine BRAF-Mutation auf, die zu einer konstitutiven Aktivierung der MAPK-Signalübertragung führt (11, 12). Diese aktivierende Mutation führt zu einer Abhängigkeit der Tumorzellen und ist ein Hauptfaktor für die Proliferation, das Überleben und die Progression von kutanen Melanomen (13). Interessanterweise wurden BRAF-Alterationen auch bei anderen Entitäten, wie beispielsweise dem Kolonkarzinom, nachgewiesen (14, 15). Eine weitere häufige Treibermutation befindet sich im NRAS-Gen, welche in 15–20% der kutanen Melanome nachgewiesen wird und auch zu einer Aktivierung des MAPK-Signalwegs führt (12).

Rückblick und Stellenwert der zielgerichteten Behandlungen

Seit 2011 ist Vemurafenib als erste BRAF-gerichtete Therapie von der amerikanischen Zulassungsbehörde (Food and Drug Administration, FDA) für die Behandlung des fortgeschrittenen Melanoms zugelassen, basierend auf einer Ansprechrate von 48% und einer Verringerung des Sterberisikos um 63% im Vergleich zur Dacarbazin-Chemotherapie (16) (Abb. 1, Seite 18). Obwohl das anfängliche Ansprechen auf Vemurafenib schnell und klinisch bedeutsam war, betrug die mittlere progressionsfreie Überlebenszeit nur 5,3 Monate, was auf die schnelle Entwicklung einer Resistenz durch die Reaktivierung des MAPK-Signalwegs bei einer Monotherapie hindeutet. Die kombinierte BRAF- und MEK-Inhibition wie Vemurafenib/Cobimetinib, Dabrafenib/Trametinib und Encorafenib/Binimetinib adressiert diesen Resistenzmechanismus. Durch das Abzielen auf die BRAF-Mutation und das nachgeschaltete Wildtyp-MEK-Enzym lässt sich eine signifikante klinische Wirksamkeit mit einem längeren Gesamtüberleben und einem längeren progressionsfreien Überleben im Vergleich zur Monotherapie mit BRAF-Inhibitoren (Dabrafenib, Vemurafenib, Encorafenib) erzielen (17). Dies konnte in den Studien Combi-D (18, 19), CoBRIM (20, 21) und COLUMBUS (22, 23) gezeigt werden. Der wichtigste limitierende Faktor der zielgerichteten Therapie bleibt jedoch die erworbene Resistenz. Bei etwa 50% der Patienten tritt diese Resistenz innerhalb des ersten Jahres auf und bei 80% innerhalb von fünf Jahren (24, 25). Daher werden in der heutigen Praxis die BRAF- und MEK-Inhibitoren bei den meisten Patienten mit BRAF-mutiertem Melanom eingesetzt, um eine rasche Symptomkontrolle zu erreichen oder falls es keine andere Behandlungsmöglichkeit gibt (26). Gegenwärtig gibt es noch keine wirksamen NRAS-hemmenden Moleküle. Es wurden Studien durchgeführt, in denen MEK-Inhibitoren wie Binimetinib (NEMO-Studie) und Pimasertib (NCT01693068) in dieser Situation untersucht wurden. Leider zeigte

sich dabei eine niedrige Ansprechrate ohne signifikante Auswirkung auf das Gesamtüberleben (27).

Immuntherapien

Zu den paradigmatischen Fortschritten in der Therapie des Melanoms gehört die Immuntherapie mit Checkpoint-Inhibitoren, also monoklonalen Antikörpern, die insbesondere gegen das zytotoxische T-Lymphozyten-Antigen 4 (CTLA-4) und das programmierte Zelltodprotein 1 (PD-1) gerichtet sind. Ipilimumab (anti-CTLA4) wurde im Jahr 2011 als erstes Medikament, welches in einer randomisierten klinischen Phase-III-Studie eine signifikante Verlängerung der Überlebenszeit bei Patienten mit fortgeschrittenem Melanom zeigte, von der FDA zugelassen (28). Trotz tiefen Ansprechraten von 10–15% konnte bei 20% ein Überleben von mehr als 10 Jahren erreicht werden (29). Die Checkpoint-Inhibitoren sind, im Gegensatz zu den zielgerichteten Therapien, sowohl bei Patienten mit BRAF-Mutation wie auch mit Wildtyp-Melanom geeignet und haben das Potential, die Krebskrankheit dauerhaft unter Kontrolle zu bringen oder sogar bei einigen Patienten zu heilen (30, 31). Im Jahr 2014 zeigte die Studie CheckMate 037 mit dem Anti-PD1-Antikörper Nivolumab im Vergleich zur Chemotherapie mit 32 versus 10% ein deutlich höheres Ansprechen (32). 2014 bestätigten Robert et al. diese Ergebnisse mit Nivolumab als Erstlinientherapie, was zu einer beschleunigten Zulassung von Anti-PD1-Therapien durch die FDA führte (33). Davon profitierte auch Pembrolizumab, ebenfalls ein Anti-PD1-Antikörper, mit welchem in der KEYNOTE-001-Phase-Ib-Studie ein verlängertes Überleben den damit behandelten Melanompatienten gezeigt werden konnte (34, 35). Im Vergleich zu allen bisherigen Immuntherapien zeigte die Kombination aus Ipilimumab (3 mg/kg) und Nivolumab (1 mg/kg) die höchste Ansprechrate mit 58% und das längste 5-Jahres-progressionsfreie Überleben mit 52% bei fortgeschrittenem Melanom (36). Patienten mit asymptomatischen Hirnmetastasen, BRAF-V600E Mutation, erhöhter Laktatdehydrogenase (LDH), höherer Tumorlast, Lebermetastasen und möglicherweise mukosalen und akralen Melanotypen scheinen am meisten von dieser Kombinationstherapie im Vergleich zu einer Monotherapie zu profitieren. Allerdings mit einem hohen Preis an häufigen und schweren immunvermittelten Nebenwirkungen (37). Die Toxizität tritt bei Checkpoint-Inhibitoren generell häufig auf, kann aber in den meisten Fällen durch Dosisverzögerung, Glukokortikoide und entzündungshemmende Antikörper zum Beispiel gegen Tumornekrosefaktoren behandelt werden (38). Aufgrund von mehreren systemischen Behandlungsmöglichkeiten beim fortgeschrittenen Melanom stellt die Wahl der Therapie eine Herausforderung dar. In den Studienresultaten von SECOMBIT und DREAM-

SYSTEMIC TREATMENT OPTIONS FOR CUTANEOUS MELANOMA, A REVIEW OF THE LAST 20 YEARS

Cutaneous melanoma is a malignancy arising from melanocytes of the skin with a tendency towards early metastatic dissemination and poor prognosis. Over the last two decades, the incidence of primary melanoma has been continuously increasing. Systemic therapies with immune checkpoint inhibitors or targeted therapies have emerged as the mainstay of treatment in advanced melanoma and more recently also in earlier-stage melanoma. Melanoma-specific survival has been substantially improved by these systemic drug therapies, following a series of landmark approvals from 2011 onward. Here, we discuss the data over the last 20 years, supporting the use of systemic therapies and outlining future directions in treating cutaneous melanoma.

Keywords: Melanoma, targeted therapy, immunological therapies, immune checkpoint inhibitors

seq scheint die Kombination von Nivolumab plus Ipilimumab als Erstlinienbehandlung bei Patienten mit BRAF-mutiertem Melanom eine bessere Wirksamkeit zu haben, verglichen mit einer Zweitlinienbehandlung mit einer zielgerichteten Therapie (39, 40).

Neue Kombinationen und moderne Therapien mit neoadjuvanten Einsatz

Als neuartiges Ziel der Immuncheckpoint-Blockade hat sich LAG-3 hervorgetan. In der RELATIVITY-047-Studie wurde die Kombination von Nivolumab und dem Anti-LAG-3-Antikörper Relatlimab untersucht. Die bessere Wirksamkeit im Vergleich zur Nivolumab-Monotherapie spiegelte sich im progressionsfreien 1-Jahres-Überleben von 48 gegenüber 36% wider, bei geringer zusätzlicher Toxizität (41). Aufgrund der besseren Trennung von Aktivität und Nebenwirkungen entstand die Hoffnung, dass Nivolumab plus Relatlimab in gewissen Konstellationen, wie zum Beispiel bei Melanompatienten mit Hirnmetastasen, die relativ toxische Kombination Ipilimumab plus Nivolumab ersetzen könnte. Leider wurde bis heute keine Studie zu einem direkten Vergleich der Wirksamkeit und Toxizität der beiden Kombinationen durchgeführt (37).

Ein weiterer neuer Ansatz in der systemischen Therapie des kutanen Melanoms ist die neoadjuvante Immuntherapie (42, 43). Es wird zurzeit erforscht, ob die Gabe eines Checkpoint-Inhibitors vor der Operation von resezierbaren Melanommetastasen mit einem verbesserten rezidivfreien Überleben und Gesamtüberleben korreliert. Ein signifikanter Vor-

teil für das ereignisfreie Überleben (Zeitraum von der Randomisierung bis zu einem Rezidiv bis zur Krankheitsprogression oder zum Tod) durch die neoadjuvante gegenüber der adjuvanten Therapie mit Pembrolizumab konnte bereits in der Studie SWOG S1801 gezeigt werden (44). Dies ist besonders eindrücklich, da lediglich der Zeitpunkt der Resektion relativ zu den Pembrolizumabinfusionen verschoben wurde. Anstelle der 18 postoperativen Infusionen von Pembrolizumab in der adjuvanten Gruppe erhielten die Patienten im neoadjuvanten Arm drei Infusionen präoperativ, gefolgt von 15 Infusionen postoperativ. Ein weiterer Vorteil der neoadjuvanten Behandlung ergibt sich durch die Möglichkeit, dass das histologische Ansprechen im Resektat der Targetläsion beurteilt werden kann. Anhand des Tumoransprechens könnten anschliessend individuelle Entscheide für das weitere chirurgische und medikamentöse Prozedere sowie die Kontrollintervalle mittels Bildgebung getroffen werden (45, 46).

Patienten mit einem Melanomrezidiv und inoperablen, kutanen, subkutanen und nodalen Läsionen stellen eine besondere Herausforderung dar. In den USA wurde für diese Patientengruppe die erste virale onkolytische Immuntherapie Talimogene laherparepvec (T-VEC) als lokale Behandlung, basierend auf den Ergebnissen der randomisierten offenen Phase-III-Studie OPTiM, zugelassen (47).

Zukünftige Perspektiven

Trotz der grossen Fortschritte der systemischen

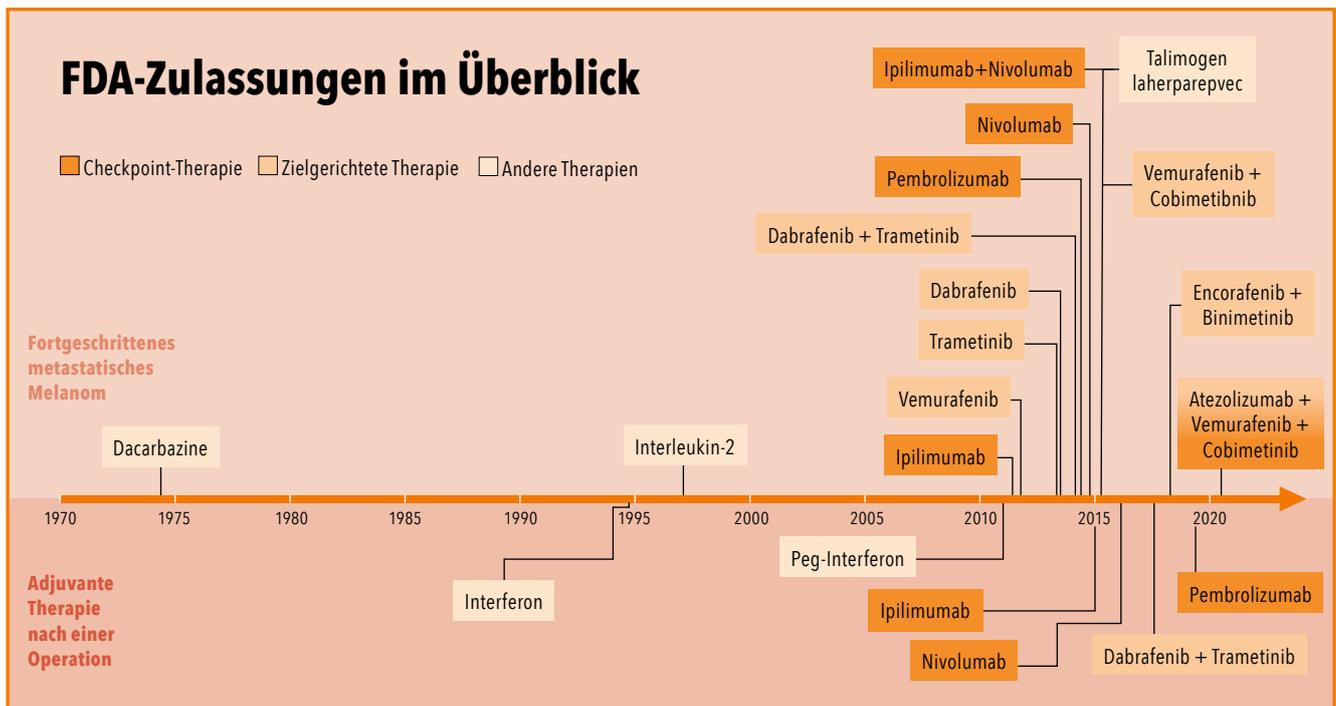


Abbildung 1: Zeitlicher Verlauf der Zulassungen der Food and Drug Administration (FDA) für systemische Therapien, einschliesslich Chemotherapie und Zytokin-, Checkpoint- und zielgerichteter Therapien für das fortgeschrittene Melanom und die adjuvante Therapie nach chirurgischer Resektion; adaptiert nach (52).

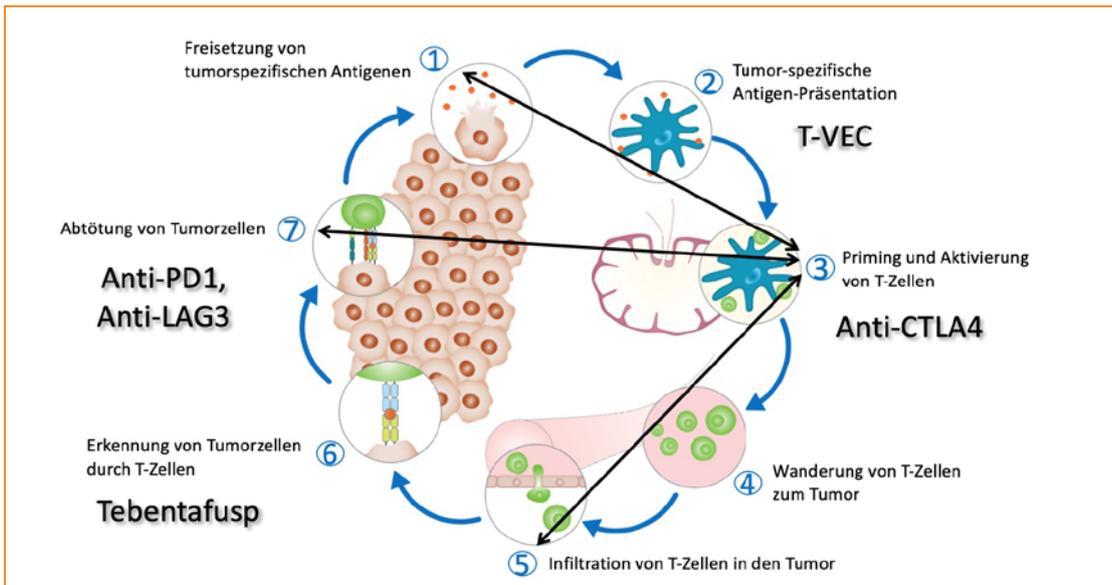


Abbildung 2: Krebsimmunitätszyklus (adaptiert nach 53, 54).

Tabelle 1 zu Abbildung 2:

	Medikament	Wirkstoffklasse
1	Anti-PD-1	Monoklonaler Antikörper
2	Anti-CTLA4	Monoklonaler Antikörper
3	Anti-LAG3	Monoklonaler Antikörper
4	T-VEC	Genetisch modifizierter replizierender Herpesvirus
5	Tebentafusp	Fusionsprotein

Behandlungsmöglichkeiten in den letzten 20 Jahren können wir bei etwa der Hälfte der Patienten mit fortgeschrittenem Melanom die Krankheit nicht aufhalten. Es werden deshalb dringend neue, innovative Therapieansätze benötigt. Eine adaptive zelluläre Therapie mit tumorinfiltrierenden Lymphozyten (TIL) scheint vielversprechend. Rosenberg et al. zeigten eine hohe Rate an klinischem Ansprechen und Langzeitüberleben bei Patienten mit fortgeschrittenem Melanom. Der Einsatz in der klinischen Routine wird gegenwärtig durch die hochkomplexe und kostenintensive Produktion der patientenspezifischen Zellen und die erhebliche Toxizität limitiert (48).

Im letzten Jahr konnten auch Fortschritte in der Behandlung des metastasierten Aderhautmelanoms erzielt werden. Mit Tebentafusp wurde die erste systemische Therapie von der FDA zugelassen (Abb. 2). Bei Tebentafusp handelt es sich um ein Fusionsprotein bestehend aus einem T-Zell-Rezeptor (ImmTAC) und einem T-Zell-stimulierenden Protein, das eine hohe Bindungsaffinität für das Melanom-assoziierte Antigen gp100 aufweist und von HLA-A*0201 präsentiert wird. In einer randomisierten Phase-III-Studie zeigte Tebentafusp in der Erstlinientherapie ein überlegenes progressionsfreies

Überleben und Gesamtüberleben im Vergleich zu einer Chemotherapie oder einem Immun-Checkpoint-Inhibitor (49). Zurzeit wird auch das erste Antikörper-Wirkstoff-Konjugat «DYP-688» am Universitätsspital Zürich im Rahmen einer multizentrischen Phase-I/II-Studie bei Patienten mit metastasiertem Aderhautmelanom untersucht (50).

Eine optimale Behandlung im Zeitalter der Präzisionsmedizin beinhaltet auch einen raschen Wechsel bei einer nicht wirksamen Therapie. Routinemässig bilden Bildgebungsverfahren die Grundlage dieser Entscheidungen. Bezüglich der frühen Detektion von Rückfällen und Therapieresistenzen erscheint aktuell die Detektion von zirkulierender TumordNA im Blut (ctDNA) als vielversprechendster Ansatz, wobei prospektive Daten noch fehlen (51).

Fazit

Die Behandlung des kutanen Melanoms hat sich in den letzten Jahren erheblich weiterentwickelt, wobei sich das Ansprechen und die Überlebensrate deutlich verbessert haben. Zu den derzeit in der Schweiz zugelassenen Erstlinientherapien beim fortgeschrittenen kutanen Melanom gehören die Anti-PD1-Antikörper allein, die Kombination von Nivolumab plus Relatlimab, die Kombination von Ipilimumab plus Nivolumab und die Kombination von BRAF/MEK-Inhibitoren (50). Die künftige Verbesserung der diagnostischen Genauigkeit und pro-

Merkmale

- Zahlreiche Erkenntnisse in der Grundlagenforschung konnten erfolgreich in therapeutische Massnahmen übersetzt werden.
- Aufgrund der ausgeprägten Immunogenität des Melanoms zeigen Immuntherapien eine hohe Ansprechrate. Dadurch hat das Melanom eine klare Vorreiterrolle in der Entwicklung der Immuntherapien eingenommen.

gnostischen Überwachung der Therapiewirksamkeit von Instrumenten wie ctDNA werden die Behandlungsauswahl weiter unterstützen (51). Als wichtigste Massnahme zur Verringerung der Inzidenz und Mortalität des kutanen Melanoms gilt weiterhin die Reduktion der UV-Exposition und die Früherkennung dünner Tumore mit tödlichem Potenzial (37).

Korrespondenzadresse:

Prof. Reinhard Dummer
Dermatologie Universitätsspital Zürich
Rämistrasse 100
8091 Zürich
E-Mail: reinhard.dummer@usz.ch

Interessenskonflikte:

Dr. med. Laura Pawlik, Sarah Morgenroth und Ramon Stäger haben keine Interessenskonflikte.

RD: Prof. Dummer hat intermittierende, projektbezogene Beratungs- und/oder Betreuungszusammenhänge zu Novartis, Merck Sharp & Dhome (MSD), Bristol-Myers Squibb (BMS), Roche, Amgen, Takeda, Pierre Fabre, Sun Pharma, Sanofi, Catalym, Second Genome, Regeneron, Alligator, T3 Pharma, MaxiVAX SA, Pfizer, Sincere und touchIME ausserhalb der eingereichten Arbeit.

LK: Dr. med. Lukas Krähenbühl ist intermittierender Berater für Janssen.

Referenzen:

- Garbe C et al.: European consensus-based interdisciplinary guideline for melanoma. Part 1: Diagnostics. Update 2022. *European Journal of Cancer*. 2022;170:236-255.
- Elder DE et al.: The 2018 World Health Organization classification of cutaneous, mucosal, and uveal melanoma: detailed analysis of 9 distinct subtypes defined by their evolutionary pathway. *Arch Pathol Lab Med*. 2020;144:500-522.
- Elder DE et al.: Melanocytic tumour classification and the pathway concept of melanoma pathogenesis. In: Elder DE, Massi D, Scolyer RA, Willemze R, eds. *WHO Classification of Skin Tumours*, 4th edn. Lyon: International Agency for Research on Cancer. 2018;66-71.
- Grossman DC et al.: Behavioral counseling to prevent skin cancer: US Preventive Services Task Force recommendation statement. *JAMA*. 2018;319:1134-1142.
- Cronin KA et al.: Annual report to the nation on the status of cancer, part 1: National cancer statistics. *Cancer*. 2022; 128(24):4251-4284.
- Tsao H et al.: Management of cutaneous melanoma. *N Engl J Med*. 2004;351:998-1012.
- Twomey JD et al.: Cancer immunotherapy update: FDA-approved checkpoint inhibitors and companion diagnostics. *The AAPS journal*. 2021;23:1-11.
- Ferrara G et al.: The WHO 2018 Classification of Cutaneous Melanocytic Neoplasms: Suggestions From Routine Practice. *Front Oncol*. 2021;11:675296.
- Jiang J et al.: Integrated genomic analysis identifies a genetic mutation model predicting response to immune checkpoint inhibitors in melanoma. *Cancer Med*. 2020;9:8498-518.
- Davies H et al.: Mutations of the BRAF gene in human cancer. *Nature*. 2002;417:949-954.
- Hayward NK et al.: Whole-genome landscapes of major melanoma subtypes. *Nature*. 2017;545:175-180.
- Scatena C et al.: Cutaneous melanoma classification: the importance of high-throughput genomic technologies. *Frontiers in Oncology*. 2021;11:635488.
- Alqathama A: BRAF in malignant melanoma progression and metastasis: potentials and challenges. *Am J Cancer Res*. 2020;10:1103-1114.
- Eddy K et al.: Overcoming immune evasion in melanoma. *Int J Mol Sci*. 2020;21:8984.
- Hummel M et al.: BRAF-V600E testing in metastatic colorectal cancer and new, chemotherapy-free therapy options. *Pathologie*. 2021;42(6):578-590.
- Chapman PB et al.: Improved survival with vemurafenib in melanoma with BRAF V600E mutation. *N Engl J Med*. 2011;364:2507-16.
- Fernandez MF et al.: New Approaches to Targeted Therapy in Melanoma. *Cancers*. 2023;15(12):3224.
- Robert C et al.: Five-Year Outcomes with Dabrafenib plus Trametinib in Metastatic Melanoma. *N Engl J Med*. 2019;381:626-636.
- Long GV 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*. 2017;28:1631-1639.
- Larkin J et al.: Combined Vemurafenib and Cobimetinib in BRAF-Mutated Melanoma. *N Engl J Med*. 2014;371:1867-1876.
- Ascierto PA et al.: Cobimetinib combined with vemurafenib in advanced BRAF(V600)-mutant melanoma (coBRIM): Updated efficacy results from a randomised, double-blind, phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2016;17:1248-1260.
- Dummer R 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.
- Dummer R et al.: Five-year overall survival (OS) in COLUMBUS: A randomized phase 3 trial of encorafenib plus binimetinib versus vemurafenib or encorafenib in patients (pts) with BRAF V600-mutant melanoma. *J Clin Oncol*. 2021;39:9507.
- Robert C et al.: Improved overall survival in melanoma with combined dabrafenib and trametinib. *N Engl J Med*. 2015;372:30-39.
- Ascierto PA et al.: 5-year outcomes with cobimetinib plus vemurafenib in BRAFV600 mutation-positive advanced melanoma: extended follow-up of the coBRIM study. *Clin Cancer Res*. 2021;27:5225-5235.
- Tian Y et al.: A Review of the Molecular Pathways Involved in Resistance to BRAF Inhibitors in Patients with Advanced-Stage Melanoma. *Med Sci Monit*. 2020;26:e920957-13.
- Eddy K et al.: Overcoming immune evasion in melanoma. *Int J Mol Sci*. 2020;21:8984.
- Hodi FS et al.: Improved survival with ipilimumab in patients with metastatic melanoma. *N Engl J Med*. 2010;363:711-723.
- Schadendorf D et al.: Pooled analysis of long-term survival data from phase II and phase III trials of ipilimumab in unresectable or metastatic melanoma. *J Clin Oncol*. 2015;33:1889-1894.
- Robert C et al.: Pembrolizumab versus ipilimumab in advanced melanoma (KEYNOTE-006): post-hoc 5-year results from an open-label, multicentre, randomised, controlled, phase 3 study. *Lancet Oncol*. 2019;20:1239-1251.
- Wolchok JD et al.: Long-term outcomes with nivolumab plus ipilimumab or nivolumab alone versus ipilimumab in patients with advanced melanoma. *J Clin Oncol*. 2022;40:127-137.
- Weber JS et al.: Nivolumab versus chemotherapy in patients with advanced melanoma who progressed after anti-CTLA-4 treatment (CheckMate 037): A randomised, controlled, open-label, phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2015;16:375-384.
- Robert C et al.: Nivolumab in previously untreated melanoma without BRAF mutation. *N Engl J Med*. 2014;372:320-330.
- Robert C et al.: Anti-programmed-death-receptor-1 treatment with pembrolizumab in ipilimumab-refractory advanced melanoma: A randomised dose-comparison cohort of a phase 1 trial. *Lancet*. 2014;384:1109-1117.
- Knight A et al.: Immunotherapy in Melanoma: Recent Advances and Future Directions. *Cancers*. 2023;15(4):1106.
- Wolchok JD et al.: Long-term outcomes with nivolumab plus ipilimumab or nivolumab alone versus ipilimumab in patients with advanced melanoma. *J Clin Oncol*. 2022;40:127-137.
- Long GV et al.: Cutaneous melanoma. *Lancet*. 2023;402(10400):485-502.
- Brahmer JR et al.: Management of immune-related adverse events in patients treated with immune checkpoint inhibitor therapy: American Society of Clinical Oncology clinical practice guideline. *J Clin Oncol*. 2018;36:1714-1768.
- Ascierto PA et al.: Sequencing of ipilimumab plus nivolumab and encorafenib plus binimetinib for untreated BRAF-mutated metastatic melanoma (SECOMBIT): a randomized, three-arm, open-label phase II trial. *J Clin Oncol*. 2023; 41:212-21.
- Atkins MB et al.: Combination dabrafenib and trametinib versus combination nivolumab and ipilimumab for patients with advanced BRAF-mutant melanoma: the DREAMseq trial-ECOG-ACRIN EA6134. *J Clin Oncol*. 2023;41:186-97.
- Tawbi HA et al.: Relatlimab and nivolumab versus nivolumab in untreated advanced melanoma. *N Engl J Med*. 2022;386:24-34.
- Long GV et al.: Neoadjuvant Checkpoint Immunotherapy and Melanoma: The Time Is Now. *Journal of Clinical Oncology*. 2023;41(17):3236-3248.
- Garbe C et al.: Neoadjuvant immunotherapy for melanoma is now ready for clinical practice. *Nature medicine*. 2023;1-3.
- Patel SP et al.: Neoadjuvant-adjuvant or adjuvant only pembrolizumab in advanced melanoma. *N Engl J Med*. 2023;388:813-23.
- Tetzlaff MT et al.: Pathological assessment of resection specimens after neoadjuvant therapy for metastatic melanoma. *Ann Oncol*. 2018;29:1861-68.
- Reijers ILM et al.: Personalized response-directed surgery and adjuvant therapy after neoadjuvant ipilimumab and nivolumab in high-risk stage III melanoma: the PRADO trial. *Nat Med*. 2022;28:1178-1188.
- Andtbacka RH et al.: Final analyses of OPTiM: a randomized phase III trial of talimogene laherparepvec versus granulocyte-macrophage colony-stimulating factor in unresectable stage III-IV melanoma. *Journal for immunotherapy of cancer*. 2019;7(1):1-11.
- Rohaam MW et al.: Tumor-infiltrating lymphocyte therapy or ipilimumab in advanced melanoma. *N Engl J Med*. 2022;387:2113-2125.
- Chen LN et al.: Tebentafusp for the treatment of HLA-A*02:01-positive adult patients with unresectable or metastatic uveal melanoma. *Expert Rev Anticancer Ther*. 2022;22(10):1017-1027.
- Switzer B et al.: Evolving Management of Stage IV Melanoma. *American Society of Clinical Oncology Educational Book*. 2023;43:e397478.
- Cohen SA et al.: Practical recommendations for using ctDNA in clinical decision making. *Nature*. 2023;619:259-268.
- Curti BD et al.: Recent advances in the treatment of melanoma. *N Engl J Med*. 2021;384(23):2229-2240.
- Chen DS et al.: Oncology meets immunology: the cancer-immunity cycle. *Immunity*. 2013;39(1):1-10.
- Raaijmakers MI et al.: (2013). Melanoma immunotherapy: historical precedents, recent successes and future prospects. *Immunotherapy*. 2013;5(2):169-182.