



Revisión

Estrategias de adyuvancia en melanoma: actualización e implicaciones para la práctica Adjuvant treatment in melanoma: update on practice changing evidence

Laura Bernal Vaca¹, Andrea Russi Noguera¹, Diego Lizarazo¹, Jairo Zuluaga¹, Henry Vargas¹,
Martín Zapata² y Fernando Contreras³

¹Oncología Clínica. Universidad El Bosque. Instituto Nacional de Cancerología. Bogotá, Colombia. ²Medicina Interna. Universidad El Bosque. Bogotá, Colombia. ³Oncología Clínica. Instituto Nacional de Cancerología. Bogotá, Colombia

Resumen

El melanoma en estadios localmente avanzados tiene un alto riesgo de recurrencia y muerte a 5 años, por lo que optimizar el manejo inicial con intervenciones que disminuyan este riesgo representa un reto. Hasta 2017, el Interferón era la única terapia adyuvante aprobada en melanoma, pero su uso en la práctica clínica era limitado por toxicidad.

Recientemente, se presentaron resultados favorables de diferentes ensayos clínicos fase III de adyuvancia con inhibidores de *check point* anti-PD-1 (nivolumab y pembrolizumab) y con terapia dirigida (dabrafenib/trametinib y vemurafenib), lo que llevó a su rápida inclusión en guías y a su aprobación por parte de los entes regulatorios. Teniendo a disposición estos nuevos medicamentos en el escenario adyuvante, es importante establecer criterios para escoger la terapia adecuada, como la presencia de mutaciones del BRAF, el estado funcional y comorbilidades del paciente, el estadio de la enfermedad, el costo y el perfil de seguridad.

Presentamos una revisión actualizada de la información que podría guiar la toma de decisiones en el escenario adyuvante.

Palabras clave:

Melanoma. Adyuvante.
Inmunoterapia. Terapia
Dirigida. Interferón.

Abstract

Locally advanced melanoma has a high 5-year risk of recurrence or death. Optimizing primary treatment and offering interventions looking to reduce this risk represents a challenge. Until 2017, interferon was the only approved adjuvant therapy in melanoma, but its use was limited because of toxicity.

Recently, a number of phase III trials were presented with favorable outcomes in the adjuvant setting, using checkpoint inhibitors (anti PD-1 nivolumab or pembrolizumab) and targeted therapy (dabrafenib/trametinib and vemurafenib). These options were promptly included in guidelines and approved by regulatory agencies in different countries. Once all these agents become available as adjuvant therapy, we need to identify different factors that will guide the choice between them: BRAF mutation, performance status, comorbidities, stage, cost and security profile.

We present an updated review on this topic, focusing on the recent evidence, differences of these therapies and their incorporation into clinical practice.

Key words:

Melanoma. Adjuvant.
Immunotherapy.
Molecular targeted
therapy. Interferon.

Autoría: Laura Bernal Vaca y Andrea Russi Noguera han contribuido de manera igualmente significativa a la realización de este artículo.

Bernal Vaca L, Russi Noguera A, Lizarazo D, Zuluaga J, Vargas H, Zapata M, Contreras F. Estrategias de adyuvancia en melanoma: actualización e implicaciones para la práctica. Rev. Cáncer de Piel 2018;1(1):31-43

Correspondencia:

Laura Bernal Vaca y Andrea Russi Noguera. Instituto Nacional de Cancerología. Calle 1 # 9-85. 111511 Bogotá, Colombia
e-mails: lbernalv@unbosque.edu.co y jrussi@unbosque.edu.co

INTRODUCCIÓN

Epidemiología del melanoma

El melanoma representa menos del 5% de las neoplasias cutáneas en el mundo, pero es responsable de más del 70% de las muertes por cáncer de piel cada año (1-3). La incidencia global ha aumentado en las últimas dos décadas debido a factores fenotípicos, genotípicos y exposicionales. Afecta principalmente a gente de mediana edad (con un promedio de 57 años) con un aumento lineal de la incidencia después de los 25 años y una tendencia a disminuir después de los 50, especialmente en mujeres (4,5).

La variación de la incidencia de melanoma en Europa radica en la localización geográfica de estos países: las regiones septentrionales tienen una prevalencia más alta que los países del sur debido al uso de dispositivos o filtros solares contra radiaciones ultravioleta en gente con piel pigmentada (6).

La población blanca tiene aproximadamente 10 veces mayor riesgo de desarrollo de melanoma cutáneo que los negros, asiáticos o poblaciones hispánicas. Sin embargo, los blancos y las poblaciones afroamericanas tienen un riesgo similar de desarrollo de melanoma acral, mientras que los melanomas no cutáneos son más comunes en poblaciones no blancas (7).

Factores de riesgo

Los factores de riesgo para melanoma cutáneo se encuentran agrupados en factores ambientales y adquiridos, demográficos, epigenéticos, familiares y genéticos. Dentro los factores adquiridos y ambientales se encuentran la luz ultravioleta, el estatus socioeconómico, la inmunosupresión, la obesidad y la historia familiar de cáncer (8).

El factor de riesgo ambiental más importante relacionado con el melanoma es la exposición a radiaciones ultravioleta, que se encuentran en el espectro electromagnético y tienen distintas longitudes de onda en un rango de 100 a 400 nm. La fuente principal de radiación ultravioleta es la luz solar. La luz ultravioleta puede dividirse en A, B y C, según la longitud de onda que se presente (8).

La capa de ozono bloquea la luz ultravioleta C, razón por la que su potencial de tumorigénesis es limitado, aunque se ha observado desarrollo de ciertos patrones mutacionales. La luz ultravioleta A representa entre el 90% y el 95% de la radiación terrestre UVR y puede alcanzar la capa dérmica humana. La luz ultravioleta B solo afecta a la capa epidérmica de la piel (8).

Dentro de los factores biológicos de riesgo, resalta la presencia de inmunosupresión por VIH, aunque no existe una relación directa entre el desarrollo del melanoma y la disminución de la población de linfocitos CD4. Los pacientes con terapia antiretroviral tienen un incremento en la inciden-

cia de melanoma, aunque algunos lo asocian a una mayor vigilancia de la piel en pacientes con inmunosupresión por retrovirus (9,10).

La mutación en CDKN2A es la anomalía genética más frecuente (15). Los pacientes portadores desarrollan melanoma antes de los 40 años, con múltiples lesiones primarias y nevos displásicos (16). Adicionalmente, se ha descrito el aumento del riesgo de melanoma en síndromes hereditarios, como retinoblastoma familiar, síndrome de Li-fraumeni y síndrome de Lynch tipo II (17).

En cuanto a los factores demográficos y fenotípicos, encontramos variables de riesgo asociadas, como la raza, el género masculino, la edad (mayor de 65 años), múltiples nevos atípicos, cabello y ojos claros y piel blanca (18).

En algunas series de casos, se han encontrado prevalencias desde un 4% a un 72% de nevos asociados a melanomas, y se ha encontrado que un 36% de los melanomas tenía un nevus preexistente (19,20).

La edad también se ha descrito como un factor de riesgo. Al respecto se ha propuesto una interacción entre la edad y el sistema inmune (21,22). Las alteraciones en la inmunidad adaptativa e innata pueden llevar a un mayor riesgo de desarrollo de este tipo de neoplasia (23,24). En poblaciones de adultos mayores se han observado células CD8 senescentes con una respuesta reducida a la apoptosis en respuesta a una amplia variedad de tratamientos y una disminución de la actividad de la caspasa 3 respecto a poblaciones generales (25).

Con base a los hallazgos previamente encontrados, se han intentado diseñar estrategias para prevenir estos factores de riesgo, con un especial énfasis en el uso de filtros solares (26).

En cuanto a los datos publicados sobre el uso de protectores solares, se dispone de dos estudios. El primero es en el que se basan las recomendaciones: la actualización de 2012 de *US Preventive Services Task Force*, publicado por Green y cols. En este estudio comparativo, un grupo realizó la aplicación de filtro solar diario, mientras que el grupo control continuó su comportamiento usual. Al seguirlos a 10 años, se presentaron la mitad de los melanomas comparado con grupo control (27). El segundo estudio, publicado por Lazovich y cols., fue un estudio de casos y controles en el que se demostró igualmente una disminución en el riesgo de melanoma en personas que usaban rutinariamente protector solar respecto a aquellas que no lo usaron (28).

Proceso de carcinogénesis

Como ya se ha mencionado, el principal factor de riesgo en el desarrollo de melanoma es la exposición a la luz ultravioleta. Distintas estructuras moleculares presentes en los tejidos, como ácidos nucleicos, proteínas y lípidos, son capaces de absorber las radiaciones (29), que provocan daños

en el ácido desoxirribonucleico (ADN), lo que genera dímeros de pirimidinas, bases oxidadas, entrecruzamiento de proteínas, entrecruzamiento del ADN y reacciones de ciclo adición con productos de ruptura de peróxidos lipídicos (30).

Después de la ruptura de peróxidos lipídicos, se producen radicales hidroxilos generados por procesos de estrés foto oxidativo que pueden atacar al ADN, generando rupturas (31). Además, la absorción directa de fotones de luz ultravioleta por el ADN induce la formación de fotoproductos en su genómica, que incluyen dímeros de pirimidinas ciclobutano (CPD), pirimidona e isómeros de Dewar (32,33) Las lesiones al ADN más frecuentes incluyen la formación de radicales libres de oxígeno, formación de pirimidinas oxidadas y purinas oxidadas (34,35).

Las células generan radicales libres y enzimas involucradas en la síntesis de melanina, lo que lleva a una desregulación en esta (8). Asimismo, el óxido nítrico y el anión superóxido pueden reaccionar para formar peroxinitrito oxidado, lo que degrada los polímeros de melanina a monómeros capaces de entrar al núcleo (8). El peroxinitrito también es capaz de excitar un electrón a un estado de triplete, que incluye fragmentos de melanina para producir una inestabilidad genómica que es capaz de reaccionar con las bases del ADN para producir CPD (8).

Una vez producido el daño genómico en los melanocitos, hay una proliferación exagerada de estos. La reparación de nucleótidos por escisión (NER), un sistema versátil para la reparación de lesiones inducidas por radiaciones ultravioletas, se encuentra alterada (36,37). Normalmente, una vez producido el daño, el gen XPC (xeroderma pigmentos, XP, grupo C) producirá la proteína XPC, que asiste en el reconocimiento de la lesión y después recluta proteínas adicionales (RPA *replication protein A*; TNFIIH, factores de transcripción II-H y XPA) para desatar el ADN alrededor, dejándole la conformación separada de la doble hebra, con lo que puede acoplarse y hacer escisiones en los sitios de agrupamiento para liberar el daño en las formas más pequeñas (38). Sin embargo, en los pacientes con melanoma estos mecanismos se encuentran alterados (39).

CLASIFICACIÓN PATOLÓGICA

El melanoma se clasifica patológicamente en: extensión superficial, nodular, lentigo maligno, acral lentiginoso y desmoplásico.

Los melanomas de extensión superficial corresponden al 70% de los casos. Son más frecuentes en jóvenes, aparecen en cualquier lugar del cuerpo (aunque predominan en tronco y extremidades) y se relacionan con la exposición solar. Clínicamente corresponden a nevus grandes que cambian de apariencia, son asimétricos, de bordes irregulares y pueden tener diferentes pigmentaciones (40). Presentan un crecimiento radial seguido por invasión a la dermis (41).

Los melanomas nodulares corresponden al 15%-30% del total y se localizan comúnmente en tronco o extremidades. Son lesiones elevadas polipoides en piel normal (las lesiones erosionan y sangran). En cuanto a su crecimiento, es vertical, sin fase radial. Este tipo de melanoma es el que tiene una mortalidad más elevada (40,42).

Los melanomas tipo lentigo maligno corresponden al 4%-15% de las lesiones y se presentan más en pacientes mayores (> 65 años de edad). Son derivados de lentigos, presentan una fase larga de crecimiento radial y se caracterizan por ser máculas planas, con frecuente presencia de áreas de regresión (43).

Los melanomas de tipo lentiginoso acral corresponden al 5%-10% de todas las lesiones. Tienen una mayor incidencia en africanos, asiáticos e hispanos, aparecen en zonas de piel sin pelo (normalmente las palmas, plantas y subungueales) y, clínicamente son lesiones oscuras, planas o nodulares de bordes irregulares. En la histopatología se observa un patrón de crecimiento lentiginoso, con melanocitos organizados como unidades solitarias en toda la epidermis basilar (44). Las lesiones parecen clínicamente benignas, surgiendo de placas o nódulos (45). Afecta más a los hombres que a las mujeres y más frecuentemente a adultos mayores. Las lesiones se presentan principalmente en la cabeza y en el cuello (46).

El melanoma desmoplásico tiene neurotropismo, frecuentemente con invasión neural que se extiende a los planos profundos. Histológicamente se caracteriza por la presencia de células fusiformes organizadas como una sola infiltración u organizadas en fascículos (47). Respecto a las pruebas de inmunohistoquímica, se encuentra la diferenciación melanocítica, con marcadores positivos para HMB45, melan-A, tirosinasa, MITF y Sox10 (48).

Cabe resaltar que los subtipos histológicos difieren en frecuencia entre las distintas poblaciones. Por ejemplo, para el caso específico de Colombia en comparación con los datos de Estados Unidos y de Australia, así como los de otros países anglosajones, el subtipo más común es el de extensión superficial, que corresponde aproximadamente al 70% de los casos, con una edad media de presentación de 40 años, según datos de una serie de casos de 599 pacientes (86).

CAMBIOS EN AJCC. OCHO IMPLICACIONES PRONÓSTICAS

La estadificación del melanoma es una herramienta fundamental para la comunicación entre los médicos y sus pacientes, además de ser útil en la toma de decisiones clínicas y en la evaluación pronóstica. Esta herramienta es ampliamente usada para el diseño de ensayos clínicos, elegibilidad, estratificación y análisis. De igual manera, es importante destacar que representa la base de información de los registros de datos institucionales, estatales, nacionales e internacionales, lo que, a su vez, facilita la comprensión del panorama más amplio de esta entidad clínica (49).

La 7.ª edición del sistema de estadificación de melanoma del American Joint Committee on Cancer (AJCC) mejoró en gran medida la comprensión de la biología molecular e inmune del melanoma, lo que llevó a la introducción sin precedentes y al uso generalizado de una serie de terapias sistémicas efectivas para pacientes con enfermedad avanzada y en el entorno adyuvante (50-54). Esta clasificación incorporó la ulceración, que se define como la ausencia de epidermis intacta, incluyendo estrato córneo y membrana basal en cualquier porción del primario dentro de la estadificación del melanoma. En este sentido, la ulceración es un factor pronóstico de compromiso nodal y supervivencia global. Muestra de ello son los resultados obtenidos en el seguimiento de 4.661 pacientes con melanoma realizado por Scolyer y cols.: la supervivencia específica por melanoma a 5 años para los tumores mínimamente/moderadamente ulcerados fue del 80,4% y del 82,7%, respectivamente, en comparación con los melanomas extensamente ulcerados (más del 70% o más de 5 mm), con un 66,4% y 59,3%, respectivamente (87).

Por su parte, la 8.ª edición del sistema de estadificación de melanoma del AJCC buscó facilitar el enfoque de esta entidad basado en evidencia mediante la creación de una base de datos internacional contemporánea sobre melanoma: The International Melanoma Database and Discovery Platform (IMDDP) (57). La estrategia general de la 8.ª edición del AJCC incluye factores pronósticos anatómicos estándar (tumor, nódulos, metástasis, "TNM"), pero también consideró factores no anatómicos que pueden ayudar a mejorar aún más la estadificación y la evaluación pronóstica (56).

Dentro de los cambios incluidos en la 8.ª clasificación de la AJCC, resaltan la exclusión de la tasa mitótica en pacientes con estadios T1 debido a que análisis multivariados de los factores predictivos de la supervivencia específica por melanoma revelaron que, en los pacientes con melanoma T1, el grosor y la ulceración del tumor fueron predictores más fuertes que la tasa mitótica. Asimismo, y en base a estos análisis, las subcategorías T1 se revisaron, puesto que se identificó un umbral clínicamente importante dentro de los tumores de 0,7 a 0,8 mm, lo que llevo a que los tumores T1a sean melanomas no ulcerados < 0,8 mm de grosor, mientras que los T1b sean melanomas < de 0,8 mm con ulceración o de 0,8 a 1,0 mm de grosor, independientemente del estado de ulceración (88).

Otro nuevo concepto incluido en la clasificación AJCC 8 en la categoría N de compromiso ganglionar es la distinción entre los pacientes sin evidencia clínica o radiográfica de metástasis ganglionares regionales, pero que tienen metástasis identificadas después de una biopsia de ganglio centinela, que se definen como con compromiso ganglionar "clínicamente oculto". Estos representan la mayoría de los pacientes que cursan con metástasis regional en el momento del diagnóstico (89). La supervivencia en aquellos pacien-

tes con metástasis regionales clínicamente ocultas es mejor que la de pacientes con compromiso clínico evidente. En este sentido, una cohorte de 2.313 pacientes con enfermedad en estadio III encontró cómo la supervivencia a 5 años fue del 67% para pacientes con micrometástasis nodales, y del 43% para aquellos con macrometástasis ganglionares ($p < 0,001$) (90).

Del mismo modo, en la octava edición del AJCC, hay cuatro subgrupos de etapa III basados en el grosor del tumor, el estado de ulceración y el número de ganglios linfáticos comprometidos, agrupándolos como clínicamente ocultos frente a clínicamente detectados. Cabe resaltar que existen diferencias significativas en el pronóstico entre los cuatro subgrupos de la etapa III respecto a la supervivencia a cinco años, que va desde el 93% para la etapa IIIA al 32% para la enfermedad en estadio IIID. Estas tasas son significativamente mejores respecto a la supervivencia a cinco años para etapas IIIA, IIIB y IIIC de la enfermedad descritas en la séptima edición (78%, 59% y 40%, respectivamente). Se espera que esta mejor clasificación de los pacientes tenga un impacto significativo en la toma de decisiones clínicas, en el tratamiento y en el diseño de ensayos clínicos (48,89).

TRATAMIENTO ADYUVANTE DE PACIENTES CON MELANOMA

Tratamiento quirúrgico y radioterapia

El manejo quirúrgico es crítico para el diagnóstico, el estadije y el tratamiento de los pacientes con melanoma. La resección local ampliada se refiere a remover el tejido celular subcutáneo hasta la fascia muscular, con un margen de tejido normal, que debe ser predefinido y medido, y que busca minimizar el riesgo de recurrencia. Se han llevado a cabo múltiples ensayos clínicos aleatorizados para definir el margen óptimo. Inicialmente se recomendaron márgenes de hasta 5 cm, pero los márgenes tan amplios también acarrear una mayor morbilidad, desenlaces cosméticos desfavorables con impacto psicológico y dolor crónico, además de consecuencias económicas, ya que se requieren reconstrucciones complejas (91).

La tasa de recurrencia local que se ha logrado con márgenes adecuados es muy baja, de alrededor del 1%. Las recomendaciones de ESMO y NCCN son de al menos 1 cm para tumores menores de 2 mm y de al menos 2 cm de margen para mayores.

Se encuentra en curso el ANZMTG0312, un estudio aleatorizado multicéntrico que evalúa 1 cm de margen frente a 2 cm.

Como se mencionó anteriormente, de realizarse una cirugía oncológica con márgenes adecuados, la posibilidad de recaída local aislada es muy baja, por lo que no hay indicación de radioterapia (RT) posoperatoria al sitio del primario, a menos que los márgenes sean subóptimos, no sea posible reintervenir.

nir y se busque mejorar el control local. Podría considerarse en tumores localmente muy agresivos (por ejemplo, en melanoma desmoplásico puro o con invasión perineural extensa).

Múltiples estudios retrospectivos sugirieron algún beneficio de la radioterapia adyuvante al drenaje ganglionar. Una serie de 615 pacientes del MD Anderson administró radioterapia adyuvante a pacientes definidos con alto riesgo de recurrencia como compromiso ganglionar cervical más de 2 cm o más de 2 ganglios, compromiso axilar o inguinal mayor de 3 cm o más de 4 ganglios o presencia de extensión extranodal en cualquier localización. Se lograron tasas de control regional mayores con RT adyuvante, con diferencias estadísticamente significativas (69% con radioterapia frente a 43% sin radioterapia) (92).

Más recientemente, un estudio aleatorizado llevado a cabo en Australia, Nueva Zelanda y Brasil aleatorizó 217 pacientes y los siguió durante 73 meses. Se incluyeron pacientes con ganglios palpables completamente resecaos, con alto riesgo de recaída poslinfadenectomía, definidos como más de 2 ganglios cervicales (o diámetro mayor de 3 cm) o axilares o más de 3 ganglios inguinales (o diámetro mayor de 4 cm). Se aleatorizaron a RT adyuvante 48 Gy en 20 fracciones frente a observación. El objetivo primario fue la recaída nodal en el campo como primera recaída. Si bien se logró un beneficio en recurrencia nodal (a 5 años, 21% frente a 35%, HR 0,52 [95% CI 0,31-0,88], $p = 0,023$), no se demostró beneficio significativo en supervivencia libre de recurrencia (0,89 [0,65-1,22], $p = 0,51$) e incluso se observó un efecto deletéreo no significativo en supervivencia global [95% CI 0,89-1,79, $p = 0,21$], diferencia absoluta 5% a 5 años a favor de observación). Los efectos adversos fueron significativos, con un 22% de eventos grado 3-4 asociados al tratamiento, principalmente dolor, fibrosis y linfedema. Aunque se trata de un estudio pequeño y el efecto en supervivencia global no tiene significancia estadística, invita a mostrar precaución hacia esta terapia (93,94).

Es así cómo las guías actuales recalcan que el beneficio de la RT adyuvante es únicamente la recurrencia nodal, pero no mejora desenlaces duros, con lo que debe lograrse un equilibrio contra toxicidades significativas y duraderas como la linfedema. En las guías NCCN, la radioterapia a la zona de drenaje ganglionar es una recomendación categoría 2B, y se sugiere considerarla solamente en enfermedad ganglionar clínicamente evidente y extensión extranodal clínica. Para ESMO, esta es una recomendación IIIB: considerar radioterapia regional posresección de enfermedad ganglionar voluminosa. El impacto de la radioterapia y su toxicidad a largo plazo deben ahora considerarse en el contexto de las nuevas terapias adyuvantes, ya que en estos estudios no se administró radioterapia.

Tratamiento adyuvante con interferón

Los pacientes incluidos en los estudios de adyuvancia han variado significativamente, y aunque se utiliza el término

“alto riesgo”, esta definición no es estándar. Algunos han incluido tumores a partir de T3, otros solo ganglios positivos, pero algunos han incluido poblaciones de bajo riesgo (T2N0). Los análisis de subgrupos han permitido aclarar qué estadios serían los que podrían tener más beneficio en estas terapias. Generalmente se han excluido los pacientes con enfermedad en tránsito o se han incluido en número pequeño.

Cabe aclarar que todos los estudios que se mencionarán en adyuvancia requerían vaciamiento ganglionar previo para el ingreso, lo que supone un reto para combinar estos resultados con la evidencia reciente, que cuestiona el beneficio terapéutico del vaciamiento ganglionar y su realización sistemática (57).

Los interferones (IFN) son un grupo de proteínas pleiotrópicas que actúan como citoquinas, con propiedades antiangiogénicas, funciones de regulación de crecimiento y de diferenciación celular, así como efectos inmunomodulares. Su administración estimula la inmunidad antitumoral con acciones sobre casi todos los tipos de células: aumenta la proliferación y la citotoxicidad de los NK y las células T efectoras, promueve la supervivencia y la producción de anticuerpos de la célula B y favorece la expresión del complejo mayor de histocompatibilidad tipo I y la expresión antigénica en la célula tumoral. Estas acciones se llevan a cabo a través de varias vías (principalmente por vías STAT, pero también por vías no STAT: NFκB, MAPK) (58).

Se han realizado estudios con dosis y duraciones variadas, utilizando IFN-alfa-2a/2b (principalmente) o IFN pegilado. Se ha denominado “muy bajas dosis” a la administración de IFN a 1 MU 3 veces por semana; baja dosis, 3 MU 3 veces por semana; intermedias, 5 a 10 MU SC 3 a 5 veces por semana, y dosis altas 20 MU/m²/d por 4 semanas (inducción). Luego consolidación/mantenimiento con 10 MU/m²/d SC 3 veces a la semana por 48 semanas.

Buen número de estudios de IFN en adyuvancia fueron liderados por la EORTC, dirigidos por el profesor Alexander Eggermont (Institut Gustave Roussy). De los estudios que utilizaron dosis bajas y muy bajas (italiano, austriaco, francés, programa de la OMS, AIM HIGH, EORTC 18871, DKG-80-1 y ECOG 1690), solo algunos demostraron beneficio en supervivencia libre de progresión, pero esto fue inconsistente, y no se acompañó de un beneficio en supervivencia global. Solamente el más reciente (DeCOG), que comparaba la administración de interferón alfa 2a a dosis bajas con o sin dacarbazina contra cirugía sola, demostró un beneficio en supervivencia global (59% en brazo de IFN solo frente a 45% en brazo de observación, $p = 0,0045$; la dacarbazina no aportó ningún beneficio). Sin embargo, dados los resultados contradictorios con estudios previos, no es estándar la utilización de IFN a bajas dosis. El estudio más representativo de IFN administrado a dosis intermedias (EORTC 18952) incluyó un gran número de pacientes, y no demostró beneficio en supervivencia libre

de enfermedad (SLE) ni supervivencia global (SG). En el análisis de subgrupos, la mayor duración de la terapia (25 meses) se asoció con un beneficio estadísticamente significativo en SLE, SG y supervivencia libre de metástasis a distancia en los pacientes con lesiones primarias ulceradas (59).

En cuanto a los estudios de IFN a dosis altas, en su mayoría fueron desarrollados en Estados Unidos por el grupo de Kirkwood entre los años 1996 y 2004 (ECOG 1684, 1690, 1694, 2696). El estudio pivotal (1684) comparó IFN a altas dosis contra observación e incluyó pacientes con más de 4 mm de profundidad y/o ganglios positivos. El 60% de los pacientes tenía compromiso ganglionar recurrente (solo el 16% eran pacientes ulcerados). En un primer seguimiento a 7 años, se encontró beneficio en SLE (1,7 años frente a 1 año, SLP a 5 años del 37% frente al 26%, HR 0,61, $p = 0,001$) y en SG (3,8 años frente a 2,8 años, a 5 años 46% frente a 37%). El 67% presentó eventos adversos mayores a grado 2 y las tasas de suspensión por eventos adversos fueron altas. Solo un 60% completó el tratamiento.

A los 12 años de seguimiento, se mantuvo el beneficio en SLE, pero el beneficio en SG perdió significancia estadística, aunque se mantuvo una diferencia numérica (mediana de 3,8 frente a 2,8 años), lo que se atribuyó a causas de muerte no relacionadas (no caracterizadas). Con este estudio se aprobó el IFN a altas dosis por la FDA en 1995 (60).

El ECOG 1690 comparó dosis altas frente a intermedias y frente a observación. Mostró beneficio en SLE para altas dosis, pero no para dosis intermedias, sin beneficio en SG (61). randomized, three-arm, intergroup trial evaluated the efficacy of high-dose IFN α 2b (HDI La cuestión de la duración también es un asunto debatible, pues los estudios que han comparado recibir solamente la inducción o recibirla con 1 año de mantenimiento no han logrado demostrar de manera contundente el beneficio del mantenimiento (estudio griego) (62). El estudio DeCOG evaluó duración de dosis bajas (63) y el estudio nórdico comparó duraciones en dosis intermedias sin encontrar diferencias (64).

Se analizó también el beneficio del IFN alfa2b pegilado, teniendo en cuenta su mayor vida media, lo que permitiría una administración menos frecuente y un perfil de toxicidad que se suponía más aceptable. El EORTC 18991, que incluyó exclusivamente estadios III, comparó IFN pegilado por 5 años con observación. En el seguimiento a 4 años se demostró un beneficio en SLR (absoluto del 7%, estadísticamente significativo), que no mantuvo su significancia estadística en el seguimiento posterior a 7 años. En ninguno de los seguimientos hubo diferencias en SG y la tasa de discontinuación por toxicidad fue igualmente importante (del 37%), con una mediana de tratamiento de 14 meses (65).

El grupo de Eggermont ha desglosado de manera interesante en los estudios de la EORTC el efecto en los distintos

subgrupos, y han encontrado de manera recurrente que el beneficio de la terapia con IFN se limita a los melanomas ulcerados, especialmente en los estadios IIB y III-N1. Varios metaanálisis, en particular los más recientes, que incluyen los resultados del 1694, muestran beneficio significativo en SLE y SG, aunque en el análisis de subgrupos no logran definir alguno con mayor beneficio, una dosis ni una duración óptima (66,67).

El metaanálisis más reciente, del International Melanoma Meta-analysis Collaborative Group (IMMCG), el único que toma datos individuales de pacientes, informa de un beneficio en supervivencia libre de enfermedad (HR 0,86, CI 0,81-0,91; $p < 0,00001$), con un beneficio absoluto del 3,5% a 5 años y del 2,7% a 10 años y supervivencia global (HR 0,90, CI 0,85-0,97; $p = 0,003$), con un beneficio absoluto del 3% a 5 años y del 2,8% a 10 años, efecto que se limitó exclusivamente a los melanomas ulcerados, alcanzando en este subgrupo (33% de todos los pacientes) un beneficio absoluto del 8% a 5 años y del 10,5% a 10 años (frente al 0,3% y al 1,3%, respectivamente, en no ulcerados). Es en este sentido que las preguntas acerca de la dosis y la duración óptima deberían confinarse en el subgrupo que consistentemente ha obtenido un beneficio mayor, lo que explicaría la incapacidad de demostrar el beneficio del mantenimiento en el grupo global de pacientes (68).

Así, la ulceración parece ser el principal factor predictivo identificado hasta el momento para el beneficio con IFN en adyuvancia, y esto se ha explicado por un distinto perfil genético. El melanoma ulcerado ha mostrado tener un perfil genético distinto al no ulcerado, con repercusiones a nivel linfovascular e inmune (69).

Una de las principales limitaciones para el uso rutinario de estos medicamentos han sido los efectos adversos, bien conocidos como síntomas similares al resfriado (*flu-like* o *influenza-like*): fatiga, anorexia, fiebre, cefalea, mareo, anorexia y mialgias generalizadas, además de otros frecuentes, como náuseas, depresión y leucopenia (58).

Por lo expuesto anteriormente, y dada la toxicidad junto con el beneficio absoluto pequeño e inconsistente en supervivencia global, el IFN ha caído en desuso, especialmente en países con acceso a otras terapias adyuvantes que, aunque con seguimientos cortos, sugieren una mayor efectividad y un mejor perfil de seguridad, por lo que las guías internacionales no recomiendan el IFN de manera universal. De administrarse, debe preferirse un esquema a dosis altas, hay que tener gran precaución en los pacientes de edad avanzada y brindar un adecuado manejo de soporte para la sintomatología intensa que pueden presentar los pacientes debido a su administración.

Inmunoterapia adyuvante para todos los pacientes

Por su parte, en la actualidad la inmunoterapia está cambiando la visión en oncología y, en concreto, el melanoma

es el ejemplo prototipo de éxito terapéutico. Los mecanismos de la inmunoterapia están basados en la interacción entre el sistema inmune y las moléculas presentes en la superficie de las células tumorales. La respuesta inmune en contra de los tumores es mediada principalmente por el sistema inmune y los linfocitos T citotóxicos. La inmunoterapia ha modificado significativamente el pronóstico del melanoma en estadio metastásico, y representa un estándar actualmente en dicho escenario, razón por la cual se desarrollaron estudios en escenario adyuvante.

El primer estudio: EORTC18071. Estudio doble ciego, fase III con melanoma cutáneo estadio III, que excluía metástasis a nódulos linfáticos < 1 mm o metástasis en tránsito, con adecuada resección de nódulos linfáticos (adecuados márgenes quirúrgicos), en pacientes que no recibían terapia sistemática previa para melanoma. Ellos aleatorizaron 1:1 para recibir infusiones de 10 mg/kg de ipilimumab o placebo cada 3 semanas de 4 dosis, y después cada 3 meses durante los siguientes 3 años. El seguimiento se realizó durante 2,74 años. La supervivencia libre de recurrencia fue de 26,1 meses (95% IC, 19,3-39,3) en ipilimumab, mientras que para placebo fue de 17,1 meses (95% IC 13,4-21,6). El Hazard ratio fue de 0,75 (IC 95%, 0,64-0,9; $p = 0,0013$). En el seguimiento se encontró una mayor supervivencia libre de recurrencia del 46,5% (IC 95%, 41,5-51,3) para ipilimumab, mientras que para el placebo fue de 34,8% (30,1-39,5). La toxicidad con ipilimumab fue más a nivel gastrointestinal (16%), hepático (11%) y endocrino (8%). La suspensión del tratamiento fue mayor en el grupo de ipilimumab que en el de placebo (52% frente a 39%) (70).

De los anteriores resultados, puede concluirse que para pacientes con melanoma estadio III la terapia con ipilimumab llevó a una mejoría de la supervivencia libre de recaída, con una toxicidad parcial a nivel endocrinológico, con aparición de hipofisitis y toxicidad gastrointestinal.

El checkmate238 es un estudio fase III de 906 pacientes con melanoma estadio IIIB, IIIC o IVC (el 80% era estadio III). Los pacientes fueron aleatorizados a recibir nivolumab durante 1 año (a una dosis de 3 mg/kg cada 2 semanas) o altas dosis de ipilimumab (a una dosis de 10 mg/kg cada 3 semanas por 4 dosis y después cada 12 semanas). La media de seguimiento fue de 1,6 años (la media de supervivencia libre de recaída no se alcanzó en el grupo de tratamiento). A los 18 meses, la tasa de recurrencia libre de tumor fue más alta para nivolumab que para ipilimumab (66,4% y 52,7%, respectivamente). La principal toxicidad presentada fue gastrointestinal, incluyendo colitis, hepatitis y presencia de *rash*. Los eventos adversos se presentaron en un 14% con nivolumab y en un 46% con ipilimumab. El tratamiento fue discontinuo en el 9,7% de los pacientes que recibieron nivolumab y en el 42,6% de aquellos que recibieron ipilimumab (71). Es así como nivolumab superó a ipilimumab tanto en efectividad como en seguridad, posicionándose como un nuevo

estándar de tratamiento en adyuvancia. El seguimiento de 24 meses presentado en ASCO 2018 muestra que el beneficio se mantiene en una magnitud similar.

En el estudio de Eggermont y cols. se evaluó el inicio de terapia adyuvante con Pembrolizumab en pacientes con melanoma reseado de estadio III, en el que se evaluaron 1019 pacientes, 514 en adyuvancia con Pembrolizumab, a los que se les administró 200 mg endovenoso cada 3 semanas hasta un total de 18 dosis (1 año) o hasta que la enfermedad recurriera o aparecieran efectos tóxicos. Se realizó un seguimiento durante 15 meses, en el que Pembrolizumab obtuvo un periodo más largo de supervivencia libre de recaída, con tasas de 1 año de supervivencia del 75,4% (IC 95%, 71,3 a 78,9) frente al 61% (IC 95%, 56,5 a 65,1). Los HR para recurrencia o muerte fueron de 0,57 (IC 98,4%, 0,43 a 0,74; $p > 0,001$). En el subgrupo de 853 pacientes con PD-L1 positivos se obtuvo una tasa de supervivencia libre de recurrencia a 1 año de 77,1% para Pembrolizumab (IC 95%, 72,7 a 80,9) y del 62,6% (IC 95%, 57,7 a 67) en el grupo placebo con HR de 0,54 (IC 95%, 0,42 a 0,69; $p < 0,001$). La toxicidad fue mayor en el grupo de Pembrolizumab: un 14,7% en comparación con el 3,4% del grupo placebo. La toxicidad principal observada fue: enfermedades endocrinas (37,3%), hipotiroidismo, tiroiditis y se observó hipofisitis en 11 pacientes. Asimismo, se observó una muerte debido a miositis en el grupo de Pembrolizumab (72).

En la actualidad se encuentran en desarrollo dos estudios en adyuvancia para melanoma. El primero corresponde a Tarhini y cols. Iniciaron el estudio ECOG1609, que busca evaluar ipilimumab a una dosis de 3 mg o 10 mg por kilogramo contra altas dosis de interferón. Únicamente escogieron pacientes con melanoma de alto riesgo (estaticados como IIIB, IIIC, M1a y M1b). En los resultados preliminares del estudio se obtuvo mayor toxicidad grado 3 para pacientes con ipilimumab 10 mg (57%) y menos con ipilimumab 3 mg (36,4%), con mayores tasas de abandono del tratamiento para ipilimumab 10 mg (34,8%) comparado con ipilimumab 3 mg (35,2%). En cuanto a los resultados primarios (supervivencia global y supervivencia libre de recurrencia), hasta el momento no hay diferencias (73).

El segundo, es un estudio fase II realizado por Khushalani y cols. en el que se evalúan terapias adyuvantes con ipilimumab y nivolumab en combinación con dos esquemas de posología para melanoma reseado estadio IIIC o IV con muy alto grado de recurrencia. Los requerimientos para los pacientes incluían índices adecuados de laboratorios y ECOG 0-1. El primer esquema incluía Nivolumab a 1 mg/kg + ipilimumab 3 mg/kg cada 3 semanas en 4 dosis (como terapia de inducción), seguido de 2 años de Nivolumab a 3 mg/kg cada 2 semanas.

Dada la toxicidad presentada durante la inducción, se inició una segunda cohorte de Nivolumab a 3 mg/kg + ipilimumab 1 mg/kg cada 3 semanas en 4 dosis, seguido de nivolumab

a 3 mg/kg cada 2 semanas durante 2 años. Se asignaron 20 pacientes a cada cohorte. Los pacientes con estadio IIIc fueron del 65% y del 60% para la cohorte A y B, respectivamente. La toxicidad presentada en la cohorte A grado 3-4, principalmente por elevación de transaminasas, se presentó en el 50% en la cohorte A y en el 35% en la cohorte B.

La complicación endocrina más frecuente fue hipofisitis (28% en la cohorte A). La media de seguimiento fue de 21,3 meses y 11 meses. No se han alcanzado las medias de supervivencia libre de progresión y supervivencia global. En la actualidad, se está a la espera de los resultados finales del estudio (74).

En este sentido, cabe mencionar que la terapia estándar actual en adyuvancia para melanoma resecado de estadio clínico III es con Nivolumab por los desenlaces en supervivencia libre de recurrencia, con un mejor perfil de toxicidad. Es importante destacar los resultados presentados en adyuvancia de la combinación de Ipilimumab y Nivolumab, aunque la toxicidad es una limitante, ya que puede llegar a limitar el tratamiento.

Terapia dirigida. Pacientes con BRAF mutado: vemurafenib frente a trametinib en combinación con dabrafenib

Dos factores han contribuido a la revolución en la terapia molecular de pacientes con melanoma. El primero fue el descubrimiento de mutaciones oncogénicas en BRAF, una proteínquinasa de la familia RAF implicada en la señalización y activación de la vía MAP hasta en el 50% de los pacientes con melanoma. El segundo, el desarrollo de moléculas inhibitoras de quinasas tales como Dabrafenib y Vemurafenib (75). Al respecto, la gran mayoría de las mutaciones en BRAF se han encontrado en melanomas que provienen de piel con exposición intermitente al sol. La más usual es la mutación puntual T1796A, que provoca la sustitución de una valina por ácido glutámico en la segunda posición en el codón 600 del exón 15 (V600E), lo que produce una activación anormal de la proteína con mayor actividad en la vía MAP quinasa, lo que favorece la angiogénesis, la supervivencia y la proliferación celular (76). En este sentido, se han descrito varias mutaciones que involucran el codón 600, como la V600K, en la que la valina es sustituida por lisina (K), V600D (ácido aspártico) y V600R (arginina). De estas, ocupa el segundo lugar en frecuencia la V600K, asociada a edad avanzada y daño solar crónico, que se ha encontrado hasta en el 20% de los pacientes, seguida de la V600R, que es la tercera más prevalente, con un 5-7% (77).

El primer compuesto aprobado por la FDA en 2011 para el tratamiento de melanoma metastásico con BRAFV600E fue vemurafenib, un fármaco capaz de unirse al sitio activo catalítico de la quinasa, donde causa un cambio conformacional de la hélice alfa, impidiendo la dimerización del complejo, lo que bloquea la señalización (78). El estudio pivotal para

su aprobación consistió en un ensayo clínico fase III (675 pacientes), donde se evaluó la eficacia y la seguridad de Vemurafenib como monoterapia en comparación con dacarbazina en pacientes no tratados previamente con melanoma irreseccable en estadio IIIc o estadio IV, positivos para la mutación BRAFV600, que encontró una mejor tasa de respuesta general de > 50% y una mediana de supervivencia global de 84% frente a 64% para la dacarbazina. (79).

Otro inhibidor desarrollado posteriormente fue dabrafenib, que tiene selectividad sobre formas mutadas de BRAF quinasas (concentraciones inhibitoras máximas *in vitro* [IC50] de 0,6, 0,5 y 2,0 nmol/L para BRAFV600E, BRAFV600K y BRAFV600D, respectivamente), de igual forma que para las quinasas no mutadas BRAF y CRAF (IC50 3,2 y 5,0 nmol/L, respectivamente) y para otras quinasas (SIK, NEK11 y LIMK1; IC50 15-27 nmol/L) (80). Dabrafenib inhibe la actividad quinasa de BRAFV600E en las líneas celulares mutantes, con lo que hay una disminución de la fosforilación de las MAP quinasas MEK y ERK, lo que produce la inhibición de la proliferación celular (arresto en fase 1 del ciclo celular) y muerte celular. Sin embargo, para líneas celulares con BRAF no mutado, pero con mutación en la quinasa RAS, Dabrafenib induce una activación de la quinasa CRAF dependiente de la activación de la vía ERK/MAP quinasa también vista con el tratamiento con Vemurafenib (81). Esta activación paradójica de la vía puede explicar la ocurrencia de carcinoma escamocelular y queratoacantomas en pacientes tratados con inhibidores de Dabrafenib y Vemurafenib BRAF en monoterapia. En este caso, es de notar que la señalización por vía ERK es resistente a los inhibidores BRAF, pero sensible a los inhibidores MEK, como Trametinib, que es un inhibidor alostérico altamente potente de la activación dependiente de RAF a través de MEK 1 y MEK2, dos proteínquinasas (82). Su actividad antitumoral se ha comprobado en modelos xenográficos, donde produce una supresión sostenida de más de 24 horas de la fosforilación de ERK1 y 2, lo cual regula hacia la baja proteínas como ki67 y aumenta la expresión de ki67, lo que provoca la inhibición del crecimiento tumoral, que tiene un mayor efecto cuando se trata de tumores con mutaciones en BRAF o RAS (>50% de inhibición) en comparación con tumores no mutados para BRAF o RAS (25-50%) (83).

Dado que tanto dabrafenib como trametinib inhiben las dos quinasas de la vía MAPK (BRAF y MEK), el tratamiento en combinación provee una inhibición concomitante de la vía que reduce la ocurrencia de lesiones en piel, además del crecimiento tumoral de forma más significativa que la monoterapia (80). Por ello, la terapia combinada se ha usado previamente para el tratamiento de pacientes con melanoma metastásico con la mutación V600E o V600K en el estudio COMBI-d, en el que 423 pacientes fueron aleatorizados a tomar 150 mg de Dabrafenib dos veces por día, más Trametinib 2 mg cada día o Dabrafenib más placebo. Después de un seguimiento de 20 meses, se vio mejoría en la supervivencia libre de progresión (PFS), con 11 meses frente a 8 (HR 0,67,

95%; CI 0,53-0,84), además de mejoría de la supervivencia global: 25,1 frente a 18,7 meses (HR 0,71, 95%; CI 0,55-0,92) (84).

Respecto al manejo adyuvante con inhibidores de quinasas de la vía BRAF, dada la evidencia del beneficio en pacientes con enfermedad metastásica, se ha evaluado su uso en dos ensayos clínicos fase III.

El primero fue el estudio BRIM 8, un ensayo clínico fase III que incluyó 498 pacientes mayores de 18 años con BRAF-V600E estadios IIC-III A-III B (cohorte 1), estadio IIIC (cohorte 2), los cuales se aleatorizaron después de una intervención quirúrgica para recibir tratamiento con Vemurafenib 960 mg cada 12 horas frente a placebo durante 52 semanas hasta recurrencia, toxicidad o muerte. Después de un seguimiento de 30,8 meses en la cohorte 1 y de 33,8 meses en la cohorte 2, la media de supervivencia libre de enfermedad fue de 23,1 meses con Vemurafenib y 15,4 meses con placebo en la cohorte 1 (HR 0,80 [95%; CI 0,54-1,18] $p = 0,26$); en la cohorte 2, la media de supervivencia libre de enfermedad no se alcanzó en el grupo de Vemurafenib frente a los 36,9 meses en el grupo placebo. Sin embargo, dado que el desenlace primario no se cumplió en la cohorte 2, los datos de la cohorte 1 no pueden interpretarse como significativos. Respecto a los eventos adversos, los más frecuentes fueron el desarrollo de queratoacantoma (10%), artralgias 7% y *rash* 6% (85).

El segundo estudio relevante fue el COMBI-AD, que se desarrolló en 169 centros de investigación de 26 países. Incluyó pacientes de > 18 años con estadios IIIA, IIIB o IIIC de melanoma de acuerdo a la séptima edición del American Joint Committee on Cancer (AJCC) con mutación BRAF V600E o V600K. Ninguno de los pacientes había recibido tratamiento previo sistémico o radioterapia. Todos fueron llevados a resección completa con linfadenectomía, sin evidencia de enfermedad residual regional dentro de las 12 semanas previas a aleatorización a Trametinib a dosis de 2 mg oral una vez al día y Dabrafenib a dosis de 150 mg dos veces al día. Los pacientes se trataron durante 12 meses en ausencia de recurrencia, toxicidad o muerte. En total se incluyeron 870 pacientes, de los que 438 se asignaron para recibir la combinación y 432 pacientes, el placebo. Después de un seguimiento de 2,5 años, se encontró una tasa estimada de supervivencia global del 97% a 1 año, del 91% a los 2 años y del 86% a los 3 años en el grupo de terapia combinada, en comparación con el 94%, 83% y 77% en el grupo del placebo ($p = 0,0006$). A pesar de este valor de p , no hubo significancia estadística, ya que no se alcanzó el valor predeterminado en el análisis interino.

Respecto a la supervivencia libre de recaída, las tasas fueron de 88% en 1 año, de 67% en 2 años y del 58% en 3 años en el grupo de terapia combinada, en comparación con el 56%, 44% y 39% en el grupo de placebo. Los eventos adversos más relevantes fueron la pirexia (63%), fatiga (47%) y la

náusea (40%). En este sentido, los eventos adversos serios se presentaron en el 36% de los pacientes con terapia combinada frente al 10% en el grupo placebo. En este sentido, el 26% de los pacientes en el grupo de terapia combinada requirió abandonar el medicamento de forma permanente por toxicidad; el 38% requirió disminución de dosis y cerca del 66% tuvo algún evento adverso que llevó a la interrupción de una dosis. Asimismo, en el 2% de los pacientes tratados con combinación y en el 2% del grupo placebo (54) se reportó carcinoma escamocelular o queratoacantoma.

Una reciente actualización de los resultados presentada en el Congreso de la Asociación Europea de Oncología ESMO 2017 (European Society For Medical Oncology), después de una media de seguimiento de 2,8 años, encontró cómo el riesgo de recurrencia o muerte estuvo reducido por el tratamiento adyuvante con Dabrafenib-Trametinib (HR 0,47; 95% IC, 0,39, 0,58) en comparación con placebo.

La media de supervivencia libre de recaída no se alcanzó en el grupo de intervención en comparación con los 16,6 meses para el placebo ($p < 0,001$). Este beneficio fue constante en todos los subgrupos de pacientes. El desenlace secundario de supervivencia global también mostró un beneficio en favor de la combinación, con un HR de 0,57 (IC 95%, 0,42, 0,79), al igual que para la supervivencia libre de metástasis: HR 0.51 (IC 95%, 0,40, 0,65) y el tiempo libre de recaída: HR 0.47 (IC 95%, 0,39, 0,57) (95) (Tabla I).

CONCLUSIONES

La elección de estrategias terapéuticas en el manejo adyuvante del melanoma constituye un reto en el escenario de la práctica actual del oncólogo. El abordaje tradicional de adyuvancia con interferón (IFN) tiene un beneficio en la supervivencia global restringido a los tumores ulcerados, además de presentar una alta frecuencia de eventos adversos que comprometen la adherencia, limitándose su rol al hacerse disponible la terapia antiPD-1 o terapia dirigida combinada para manejo adyuvante. De administrarse IFN, debe preferirse un esquema a dosis altas, hay que tener gran precaución en los pacientes de edad y hay que brindar un adecuado manejo de soporte para la sintomatología intensa que pueden presentar los pacientes debido a su administración. Asimismo, el tratamiento adyuvante con Ipilimumab confiere una toxicidad inaceptable frente a los antiPD-1.

El uso de la monoterapia con Vemurafenib presenta resultados menos favorables frente a la terapia combinada, y se asocia con una mayor frecuencia de eventos adversos cutáneos, tales como queratoacantomas, por lo que no representa ninguna ventaja en el panorama futuro de adyuvancia.

La elección entre inmunoterapia y terapia combinada BRAF/MEK en pacientes BRAF mutado representa un reto en la actualidad, dado que no se cuenta con un estudio comparativo directo entre ambas, y aún se espera seguimiento

Tabla I. Estudios fase III pivotaes en tratamiento adyuvante en melanoma

Medicamento	Estudio clínico	Pacientes Incluidos	Supervivencia global	Supervivencia libre de progresión	Eventos adversos G3/4
IFN alfa 2B	ECOG 1684	<ul style="list-style-type: none"> – IIB Profundidad mayor a 4 mm – III: Ganglios positivos – Recurrencia ganglionar 	3,8 años frente a 2,8 A 5 años 46 frente a 37% HR 0,67 p = 0,01 A 12 años HR 0,82 p = 0,18	1,7 frente a 1 año A 5 años 37 frente a 26% HR 0,61 p = 0,001 A 12 años HR 0,72 p = 0,02	67%
Ipilimumab	EORTC 19071	IIIA (N1a > 1 mm) IIIB IIIC sin lesiones en tránsito	A 5 años 65 frente a 54% HR 0,72; p = 0,001	A 5 años 41 frente a 30% HR 0,76; p < 0,001	41%
Nivolumab	CHECKMATE 238	IIIB, IIIC, IV resecao	No reportado	A 18 meses 66 frente a 53% HR 0,65 (0,51, 0,83)	25%
Pembrolizumab	KEYNOTE 54	IIIA (N1a > 1mm) IIIB, IIIC sin lesiones en tránsito	No reportado	A 1 año, 75 frente a 61% HR 0,57; p < 0,001	15%
Vemurafenib	BRIM 8	IIC-IIIA-IIIB (cohorte 1) Estadio IIIC (cohorte 2)	No reportada	A 2 años – Cohorte 1 93% frente a 87% HR 0,54 p = 0,001 – Cohorte 2 84% frente a 85% HR 0,80 p = 0,25	57%
Dabrafenib - trametinib	COMBI-AD	IIIA, IIIB IIIC	A 3 años 86 frente a 77% HR 0,57, p = 0,0006	A 3 años 58 frente a 39% HR 0,57 p < 0,001	41%

a largo plazo y resultados de supervivencia global para todos los estudios. Ya se cuenta con datos del beneficio en supervivencia global de la terapia combinada, y estamos a la espera del beneficio de la inmunoterapia.

En cuanto a los resultados de supervivencia libre de progresión, el beneficio es similar para ambas intervenciones, aunque el perfil de toxicidad es desfavorable para la terapia combinada, con una mayor frecuencia de interrupción del tratamiento y mayor tasa de eventos adversos grado 3 y 4. En este sentido, en la actualidad esta es una de las herramientas de peso para elegir entre un tratamiento u otro. Podría preferirse la terapia dirigida en quienes se espera que la toleren, y la balanza se decantaría a favor de los inhibidores de *check point* en aquellos con factores que confieran riesgo de mayor toxicidad y, por ende, requieran un medicamento con un mejor perfil de seguridad. Es importante anotar que la toxicidad es diferencial. Si bien los eventos adversos severos de la terapia antiPD-1 tienen una incidencia menor, debe contarse con experiencia

para el tratamiento de los eventos inmunorrelacionados, que además usualmente requieren de enfoques multidisciplinarios. Habrá que refinar aún más los criterios de selección y deberán estudiarse otros biomarcadores a futuro teniendo en cuenta la alta efectividad de ambas terapias.

Además, es necesario recalcar que todos los estudios clínicos citados incluyeron pacientes llevados a vaciamiento ganglionar completamente estadificados, por lo que es un desafío integrar los resultados de los estudios de adyuvancia con los del MLST-II, aunque resulta difícil la implementación de ambas estrategias a la vez (adyuvancia con terapias modernas y dejar atrás el vaciamiento ganglionar). La posibilidad de impactar en el pronóstico de la enfermedad locorregional con la administración del tratamiento adyuvante supone, por ahora, el vaciamiento ganglionar en la mayoría de los casos, incluso cuando esto supone morbilidad para el paciente sin un beneficio terapéutico *per se*, pero de esta depende la aplicación más juiciosa de la terapia adyuvante adecuada.

El abandono del IFN implica que el panorama para los estadios IIB y IIC no sea claro. Los estudios más recientes no incluyen estos pacientes, que también son de alto riesgo, con una supervivencia a 5 y 10 años inferiores al estadio IIIA, según cifras de la última edición de la AJCC (a 5 años 87% EIIIB; 82% EIIC; 93% EIIIA y a 10 años 82% EIIIB; 75% EIIC y 88% EIIIA). En este mismo sentido, quedan dudas acerca de la costo-efectividad de estas terapias modernas en adyuvancia en el estadio IIIA, en las que el pronóstico parece no modificarse sustancialmente.

Finalmente, la evidencia reciente nos deja nuevas preguntas: ¿cuál será la estrategia terapéutica a la recaída posterior a adyuvancia con estas terapias? ¿Cuál es el beneficio real de utilizar estas terapias en la adyuvancia comparado con reservarlas para la progresión a estadio metastásico? El diseño del estudio KeyNote054 contribuirá a responder esta última pregunta.

BIBLIOGRAFÍA

- Pardo Ramos C, Cendales Duarte R. Incidencia, mortalidad y prevalencia de cáncer en Colombia, 2007-2011. Instituto Nacional de Cancerología; 2015.
- Ferlay J, Soerjomataram I, Ervik M, et al. GLOBOCAN 2012 v1.0, Cancer Incidence and Mortality Worldwide: IARC CancerBase No. 11.
- Bray F, Ren JS, Masuyer E, et al. Global estimates of cancer prevalence for 27 sites in the adult population in 2008. *Int J Cancer* 2013;132(5):1133-45.
- Rastrelli M, Tropea S, Rossi CR, et al. Melanoma: epidemiology, risk factors, pathogenesis, diagnosis and classification. *In Vivo* 2014;28(6):1005-11.
- Caini S, Gandini S, Sera F, et al. Meta-analysis of risk factors for cutaneous melanoma according to anatomical site and clinico-pathological variant. *Eur J Cancer* 2009;45(17):3054-63.
- Lasithiotakis K, Leiter U, KrügerMacKie RM, et al. Epidemiology of invasive cutaneous melanoma. *Ann Oncol* 2010;20(Suppl. 6):vi1-7.
- Lasithiotakis K, Leiter U, Krüger-Krasagakis S, et al. Comparative analysis of incidence and clinical features of cutaneous malignant melanoma in Crete (Greece) and southern Germany (central Baden-Württemberg). *Br J Dermatol* 2006;154(6):1123-7.
- Khan AQ, Travers JB, Kemp MG. Roles of UVA radiation and ADN damage responses in melanoma pathogenesis. *Environ Mol Mutagen* 2018;59(5):438-60.
- Yanik EL, Hernández-Ramírez RU, Qin L, et al. Brief Report: Cutaneous Melanoma Risk Among People with HIV in the United States and Canada. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2018;78(5):499-504.
- Hu S, Sherman R, Arheart K, et al. Predictors of neighborhood risk for late-stage melanoma: addressing disparities through spatial analysis and area-based measures. *J Invest Dermatol* 2014;134(4):937-45.
- Paz-Filho G, Lim EL, Wong ML, et al. Associations between adipokines and obesity-related cancer. *Front Biosci (Landmark edition)* 2011;16:1634-50.
- Sharma D, Wang J, Fu PP, et al. Adiponectin antagonizes the oncogenic actions of leptin in hepatocellular carcinogenesis. *Hepatology* 2010;52(5):1713-22.
- Gallagher EJ, LeRoith D. The proliferating role of insulin and insulin-like growth factors in cancer. *Trends Endocrinol Metab* 2010;21(10):610-8.
- Chen J, Chi M, Chen C, et al. Obesity and melanoma: exploring molecular links. *J Cell Biochem* 2013;114(9):1955-61.
- Tsao H, Niendorf K. Genetic testing in hereditary melanoma. *J Am Acad Dermatol* 2004;51(5):803-8.
- Stam-Posthuma JJ, Van Duinen C, Scheffer E, et al. Multiple primary melanomas. *J Am Acad Dermatol* 2001;44(1):22-7.
- Markovic SN, Erickson LA, Rao RD, et al. Malignant melanoma in the 21st century, part 1: epidemiology, risk factors, screening, prevention, and diagnosis. *Mayo Clin Proc* 2007;82(3):364-80.
- Whiteman DC, Pavan WJ, Bastian BC. The melanomas: a synthesis of epidemiological, clinical, histopathological, genetic, and biological aspects, supporting distinct subtypes, causal pathways, and cells of origin. *Pigment Cell Melanoma Res* 2011;24(5):879-97.
- Kaddu S, Smolle J, Zenahlik P, et al. Melanoma with benign melanocytic naevus components: reappraisal of clinicopathological features and prognosis. *Melanoma Res* 2002;12(3):271-8.
- Lin WM, Luo S, Muzikansky A, et al. Outcome of patients with de novo vs nevus-associated melanoma. *J Am Acad Dermatol* 2015;72(1):54-8.
- Malaguarnera G, Giordano M, Cappellani A, et al. Skin cancers in elderly patients. *Anticancer Agents Med Chem* 2013;13(9):1406-11.
- Hegde UP, Grant-Kels JM. Metastatic melanoma in the older patient: special considerations. *Clin Dermatol* 2013;31(3):311-6.
- Malaguarnera L, Ferlito L, Di Mauro S, et al. Immunosenescence and cancer: a review. *Arch Gerontol Geriatr* 2001;32(2):77-93.
- Malaguarnera L, Cristaldi E, Malaguarnera M. The role of immunity in elderly cancer. *Crit Rev Oncol Hematol* 2010;74(1):40-60.
- Spaulding C, Guo W, Effros RB. Resistance to apoptosis in human CD8+ T cells that reach replicative senescence after multiple rounds of antigen-specific proliferation. *Exp Gerontol* 1999;34(5):633-44.
- Boniol M, Autier P, Boyle P, et al. Cutaneous melanoma attributable to sunbed use: systematic review and meta-analysis. *BMJ* 2012;345:e4757.
- Green AC, Williams GM, Logan V, et al. Reduced melanoma after regular sunscreen use: randomized trial follow-up. *J Clin Oncol* 2011;29(3):257-63.
- Lazovich D, Vogel RI, Berwick M, et al. Melanoma risk in relation to use of sunscreen or other sun protection methods. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2011;20(12):2583-93.
- Dedon PC. The chemical toxicology of 2-deoxyribose oxidation in ADN. *Chem Res Toxicol* 2008;21(11):206-19.
- Kemp MG, Sancar A. ATR Kinase Inhibition Protects Non-cycling Cells from the Lethal Effects of ADN Damage and Transcription Stress. *J Biol Chem* 2016;291(17):9330-42.
- Cadet J, Mouret S, Ravanat JL, et al. Photoinduced damage to cellular ADN: direct and photosensitized reactions. *Photochem Photobiol* 2012;88(5):1048-65.
- Cadet J, Sage E, Douki T. Ultraviolet radiation-mediated damage to cellular ADN. *Mutat Res* 2005;571(1-2):3-17.
- Poulos RC, Thoms JAI, Guan YF, et al. Functional Mutations Form at CTCF-Cohesin Binding Sites in Melanoma Due to

- Uneven Nucleotide Excision Repair across the Motif. *Cell Rep* 2016;17(11):2865-72.
34. Premi S, Brash DE. Chemical excitation of electrons: A dark path to melanoma. *ADN Repair (Amst)* 2016;44:169-77.
 35. Premi S, Wallisch S, Mano CM, et al. Photochemistry. Chemical excitation of melanin derivatives induces ADN photoproducts long after UV exposure. *Science* 2015;347(6224):842-7.
 36. Reardon JT, Sancar A. Nucleotide excision repair. *Prog Nucleic Acid Res Mol Biol* 2005;79:183-235.
 37. Schärer OD. Nucleotide excision repair in eukaryotes. *Cold Spring Harb Perspect Biol* 2013;5(10):a012609.
 38. Kemp MG, Sancar A. ADN excision repair: where do all the dimers go? *Cell Cycle* 2012;11(16):2997-3002.
 39. Choi JH, Gaddameedhi S, Kim SY, et al. Highly specific and sensitive method for measuring nucleotide excision repair kinetics of ultraviolet photoproducts in human cells. *Nucleic Acids Res* 2014;42(4):e29.
 40. Mar V, Roberts H, Wolfe R, et al. Nodular melanoma: a distinct clinical entity and the largest contributor to melanoma deaths in Victoria, Australia. *J Am Acad Dermatol* 2013;68(4):568-75.
 41. Lin MJ, Mar V, McLean C, et al. An objective measure of growth rate using partial biopsy specimens of melanomas that were initially misdiagnosed. *J Am Acad Dermatol* 2014;71(4):691-7.
 42. Purdue MP, From L, Armstrong BK, et al. Genes, Environment, and Melanoma Study Group. Etiologic and other factors predicting nevus-associated cutaneous malignant melanoma. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2005;14(8):2015-22.
 43. Buonaccorsi JN, Prieto VG, Torres-Cabala C, et al. Diagnostic utility and comparative immunohistochemical analysis of MITF-1 and SOX10 to distinguish melanoma in situ and actinic keratosis: a clinicopathological and immunohistochemical study of 70 cases. *Am J Dermatopathol* 2014;36(2):124-30.
 44. Ravaoli GM, Dika E, Lambertini M, et al. Acral melanoma: correlating the clinical presentation to the mutational status. *G Ital Dermatol Venereol* 2018.
 45. Thorne C, Grabb WC, Smith JW. *Grabb and Smith's Plastic Surgery*. Philadelphia: Wolters Kluwer Health/Lippincott Williams & Wilkins; 2014.
 46. Conley J, Lattes R, Orr W. Desmoplastic malignant melanoma (a rare variant of spindle cell melanoma). *Cancer* 1971;28(4):914-36.
 47. Lens MB, Newton-Bishop JA, Boon AP. Desmoplastic malignant melanoma: a systematic review. *Br J Dermatol* 2005;152(4):673-8.
 48. Luca R. Diagnostic, Prognostic and Predictive Immunohistochemistry in Malignant Melanoma of the Skin. *Klin Onkol* 2018;31(2):152-55.
 49. Gershenwald JE, Scolyer RA. Melanoma Staging: American Joint Committee on Cancer (AJCC). 8th Edition and Beyond. *Ann Surg Oncol* 2018;25(8):2105-10.
 50. Larkin J, Chiarion-Sileni V, González R, et al. Combined Nivolumab and Ipilimumab or Monotherapy in Untreated Melanoma. *N Engl J Med* 2015;373(1):23-34.
 51. Long GV, Stroyakovskiy D, Gogas H, et al. Combined BRAF and MEK inhibition vs BRAF inhibition alone in melanoma. *N Engl J Med* 2014;371(20):1877-88.
 52. Robert C, Schachter J, Long GV, et al. Pembrolizumab vs Ipilimumab in Advanced Melanoma. *N Engl J Med* 2015;372(26):2521-32.
 53. Wolchok JD, Chiarion-Sileni V, González R, et al. Overall Survival with Combined Nivolumab and Ipilimumab in Advanced Melanoma. *N Engl J Med* 2017;377(14):1345-56.
 54. Long GV, Hauschild A, Santinami M, et al. Adjuvant Dabrafenib plus Trametinib in Stage III BRAF-Mutated Melanoma. *N Engl J Med* 2017;377(19):1813-23.
 55. Gershenwald JE, Scolyer RA, Hess KR, et al. Melanoma of the skin. In: Amin MB, et al., editors. *AJCC cancer staging manual*. Switzerland: Springer; 2017. pp. 563-85.
 56. Gress DM, Edge SB, Greene FL, et al. Principles of cancer staging. In: Amin MB, et al., editors. *AJCC cancer staging manual*. Switzerland: Springer; 2017. pp. 3-30.
 57. Faries MB, Thompson JF, Cochran AJ, et al. Completion Dissection or Observation for Sentinel-Node Metastasis in Melanoma. *N Engl J Med* 2017;376(23):2211-22.
 58. Parker BS, Rautela J, Hertzog PJ. Antitumor actions of interferons: Implications for cancer therapy. *Nat Rev Cancer* 2016;16(3):131-44.
 59. Eggermont AMM, Suciú S, Rutkowski P, et al. Long term follow up of the EORTC 18952 trial of adjuvant therapy in resected stage IIB-III cutaneous melanoma patients comparing intermediate doses of interferon-alpha-2b (IFN) with observation: Ulceration of primary is key determinant for IFN-sensitivity. *Eur J Cancer* 2016;55:111-21.
 60. Kirkwood JM, Strawderman MH, Ernstoff MS, et al. Interferon alfa-2b adjuvant therapy of high-risk resected cutaneous melanoma: the Eastern Cooperative Oncology Group Trial EST 1684. *J Clin Oncol* 1996;14(1):7-17.
 61. Kirkwood JM, Ibrahim JG, Sondak VK, et al. High- and low-dose interferon alfa-2b in high-risk melanoma: First analysis of intergroup trial E1690/S9111/C9190. *J Clin Oncol* 2000;18(12):2444-58.
 62. Pectasides D, Dafni U, Bafaloukos D, et al. Randomized phase III study of 1 month vs 1 year of adjuvant high-dose interferon alfa-2b in patients with resected high-risk melanoma. *J Clin Oncol* 2009;27(6):939-44.
 63. Hauschild A, Weichenhath M, Ross K, et al. Efficacy of low-dose interferon $\alpha 2a$ 18 vs 60 months of treatment in patients with primary melanoma of ≥ 1.5 mm tumor thickness: Results of a randomized phase III DeCOG trial. *J Clin Oncol* 2010;28(5):841-6.
 64. Hansson J, Aamdal S, Bastholt L, et al. Two different durations of adjuvant therapy with intermediate-dose interferon alfa-2b in patients with high-risk melanoma (Nordic IFN trial): A randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2011;12(2):144-52.
 65. Eggermont AMM, Suciú S, Santinami M, et al. Adjuvant therapy with pegylated interferon alfa-2b vs observation alone in resected stage III melanoma: final results of EORTC 18991, a randomised phase III trial. *Lancet* 2008;372(9633):117-26.
 66. Mocellin S, Pasquali S, Rossi CR, et al. Interferon alpha adjuvant therapy in patients with high-risk melanoma: A systematic review and meta-analysis. *J Natl Cancer Inst* 2010;102(7):493-501.
 67. Mocellin S, Lens MB, Pasquali S, et al. Interferon alpha for the adjuvant treatment of cutaneous melanoma. *Cochrane Database Syst Rev* 2013;6(6):CD008955.
 68. Ives NJ, Suciú S, Eggermont AMM, et al. Adjuvant interferon- α for the treatment of high-risk melanoma: An individual patient data meta-analysis. *Eur J Cancer* 2017;82:171-83.
 69. Eggermont AMM, Spatz A, Lazar V, et al. Is ulceration in cutaneous melanoma just a prognostic and predictive factor or is

- ulcerated melanoma a distinct biologic entity? *Curr Opin Oncol* 2012;24(2):137-40.
70. Eggermont A, Chiarion-Sileni V, Grob JJ, et al. Adjuvant ipilimumab vs placebo after complete resection of high-risk stage III melanoma (EORTC 18071): a randomised, double-blind, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2015;16:522-30.
 71. Weber J, Mandala M, del Vecchio M, et al. Adjuvant Nivolumab vs Ipilimumab in Resected Stage III or IV Melanoma. *N Engl J Med* 2017;377(19):1824-35.
 72. Eggermont A, Blank CU, Mandala M, et al. Adjuvant Pembrolizumab vs Placebo in Resected Stage III Melanoma. *N Engl J Med* 2018;378:1789-801.
 73. Tarhini AA, Lee SJ, Hodi FS, et al. A phase III randomized study of adjuvant ipilimumab 3 or 10 mg vs high dose interferon alfa-2b for resected high-risk melanoma (US intergroup E1609): Preliminary safety and efficacy of the ipilimumab arms. *J Clin Oncol* 2017; 35:9500.
 74. Khushalani N, Kim Y, Gibney G, et al. Adjuvant nivolumab (NIVO) plus ipilimumab (IPI) for resected high-risk stages IIIc/IV melanoma (MEL). *J Clin Oncol* 2016;15:9586.
 75. Davies H, Bignell GR, Cox C, et al. Mutations of the BRAF gene in human cancer. *Nature* 2002;417(6892):949-54.
 76. Poynter JN, Elder JT, Fullen DR, et al. BRAF and NRAS mutations in melanoma and melanocytic nevi. *Melanoma Res* 2006;16(4):267-73.
 77. Karachaliou N, Pilotto S, Teixidó C, et al. Melanoma: oncogenic drivers and the immune system. *Ann Transl Med* 2015;3(18):265.
 78. Bollag G, Tsai J, Zhang J, et al. Vemurafenib: the first drug approved for BRAF-mutant cancer. *Nat Rev Drug Discov* 2012;11(11):873-86.
 79. Chapman PB, Hauschild A, Robert C, et al. Improved survival with vemurafenib in melanoma with BRAF V600E mutation. *N Engl J Med* 2011;364(26):2507-16.
 80. No authors listed. Dabrafenib (Tafinlar) and trametinib (Mekinist) metastatic melanoma. *Med Lett Drugs Ther* 2013;55(1422):62-3.
 81. Su F, Viros A, Milagre C, et al. RAS mutations in cutaneous squamous-cell carcinomas in patients treated with BRAF inhibitors. *N Engl J Med* 2012;366(3):207-15.
 82. Yoshida T, Kakegawa J, Yamaguchi T, et al. Identification and characterization of a novel chemotype MEK inhibitor able to alter the phosphorylation state of MEK1/2. *Oncotarget* 2012;3(12):1533-45.
 83. Gilmartin AG, Bleam MR, Groy A, et al. GSK1120212 (JTP-74057) is an inhibitor of MEK activity and activation with favorable pharmacokinetic properties for sustained in vivo pathway inhibition. *Clin Cancer Res* 2011;17(5):989-1000.
 84. Long GV, Flaherty KT, Stroyakovskiy D, et al. Dabrafenib plus trametinib vs dabrafenib monotherapy in patients with metastatic BRAFV600E/K-mutant melanoma: long-term survival and safety analysis of a phase 3 study. *Ann Oncol* 2017;28(7):1631-9.
 85. 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* 2018;19(4):510-20.
 86. Pozzobon Torres F. Epidemiología del Melanoma en el Instituto Nacional de Cancerología, 2006-2010. Bogotá, Colombia.
 87. Scolyer RA. Prognostic importance of the extent of ulceration in patients with clinically localized cutaneous melanoma. *Ann Surg* 2012;255(6):1165-70.
 88. Gimotty PA, Elder DE, Fraker DL, et al. Identification of high-risk patients among those diagnosed with thin cutaneous melanomas. *J Clin Oncol* 2007;25(9):1129-34.
 89. Gershenwald JE, Scolyer RA, Hess KR, et al. Melanoma staging: evidence-based changes in the American Joint Committee on Cancer eighth edition cancer staging manual. *CA Cancer J Clin* 2017;67(6):472-92.
 90. 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 vs macrometastases. *J Clin Oncol* 2010;28(14):2452-9.
 91. Cohn-Cedermark G, Rutqvist LE, Andersson R, et al. Long-term results of a randomized study by the Swedish Melanoma Study Group on 2-cm vs 5-cm resection margins for patients with cutaneous melanoma with a tumor thickness of 0.8-2.0 mm. *Cancer* 2000;89(7):1495.
 92. Agrawal S, Kane JM, Guadagnolo BA, et al. The benefits of adjuvant radiation therapy after therapeutic lymphadenectomy for clinically advanced, high-risk, lymph node-metastatic melanoma. *Cancer* 2009;115(24):5836-44.
 93. Burmeister BH, Henderson MA, Ainslie J, et al. Adjuvant radiotherapy vs observation alone for patients at risk of lymph-node field relapse after therapeutic lymphadenectomy for melanoma: A randomised trial. *Lancet Oncol* 2012;13(6):589-97.
 94. Henderson MA, Burmeister BH, Ainslie J, et al. Adjuvant lymph-node field radiotherapy vs 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(9):1049-60.
 95. ESMO 2017: Adjuvant Dabrafenib Plus Trametinib Significantly Lowers Risk of Death in Stage III BRAF V600-Mutated Melanoma.