

ORIGINAL

Evidencia en la práctica clínica del tratamiento adyuvante con inmunoterapia en pacientes con melanoma en estadios III y IV resecaos: Resultados finales del estudio CADIM. Experiencia de 2 centros de tercer nivel

M. Morellá Fernández^{a,b,*}, J. Balsalobre Yago^b, J. Martínez García^{a,b}, M. Peláez Gutiérrez^{a,b}, A. López Muñoz^c, A.I. Silvestre Ballesta^{a,b}, B. Sánchez Lafuente^d, I. Martínez Martín^e y P. Cerezuela Fuentes^{a,b}

^a Servicio de Oncología Médica, Hospital Clínico Universitario Virgen de la Arrixaca, Murcia, España

^b Instituto Murciano de Investigación Biosanitaria (IMIB), Murcia, España

^c Servicio de Oncología Médica, Hospital Universitario Santa Lucía, Cartagena, España

^d Servicio de Oncología Médica, Hospital Can Misses, Ibiza, España

^e Servicio de Oncología Médica, Complejo Hospitalario Universitario A Coruña, La Coruña, España

Recibido el 10 de junio de 2024; aceptado el 28 de julio de 2024

PALABRAS CLAVE

Melanoma;
Terapia adyuvante;
Inmunoterapia;
Estudios de práctica
clínica

Resumen

Introducción: Los ensayos clínicos han validado el uso de nivolumab y pembrolizumab en adyuvancia, en términos de supervivencia libre de recaída, en pacientes con melanoma resecao en estadios III y IV. La evidencia en pacientes en la práctica clínica es limitada.

Material y método: Para el estudio CADIM (Caracterización de la ADyuvancia con Inmunoterapia en pacientes con Melanoma) se seleccionó de febrero de 2018 a diciembre de 2022, a 81 pacientes con melanoma en estadios III y IV resecaos que recibieron nivolumab o pembrolizumab en adyuvancia.

Resultados: La distribución por estadios fue del 81,5% (n=71) para estadios III, mientras que 15 pacientes (18,5%) presentaban un estadio IV resecao. Entre los estadios III, 38 pacientes eran IIIC (46,9%). Con una mediana de seguimiento de 22,8 meses, la supervivencia libre de recaída en la población con intención de tratar fue del 84% a un año y del 81,5% a 2 años. La supervivencia global fue del 99% a un año y del 91,4% a 2 años. Los efectos adversos relacionados con el tratamiento de grado 3-4 aparecieron en el 12,3% de los pacientes.

* Autor para correspondencia.

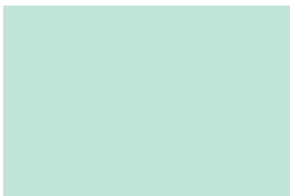
Correo electrónico: mmorella21@gmail.com (M. Morellá Fernández).

<https://doi.org/10.1016/j.ad.2024.07.021>

0001-7310/© 2024 AEDV. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Este es un artículo Open Access bajo la CC BY-NC-ND licencia (<http://creativecommons.org/licencias/by-nc-nd/4.0/>).

31
32
33
34
35
36
37

38
39
40
41
42
43
44
45
46
47
48
49
50
51
52
53
54
55
56
57
58



KEYWORDS

Melanoma;
Adjuvant therapy;
Immunotherapy;
Real-world studies

Conclusiones: Este estudio presenta los resultados de pacientes con melanoma en estadios III y IV resecados tratados con anti-PD-1 en adyuvancia. En él se confirma la eficacia y seguridad observada en ensayos clínicos. Contrastar los datos de los ensayos clínicos con la evidencia encontrada en práctica clínica es necesario para hacer más útil, confiable y cercano el uso de estos fármacos.

© 2024 AEDV. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Este es un artículo Open Access bajo la CC BY-NC-ND licencia (<http://creativecommons.org/licencias/by-nc-nd/4.0/>).

Real-World Evidence of Adjuvant Immunotherapy in Resected Stage III and IV Melanoma Patients: CADIM Trial Final Results. Experience from 2 Tertiary Referral Centers

Abstract

Introduction: Clinical trials have validated the use of nivolumab and pembrolizumab as adjuvant therapies regarding relapse-free survival in patients with resected stage III and IV melanoma. Evidence in real-world patients is currently limited.

Material and method: The CADIM trial (Characterization of adjuvant immunotherapy in melanoma patients) recruited a total of 81 patients with resected stage III and IV melanoma on nivolumab or pembrolizumab as adjuvant therapy from February 2018 through December 2022.

Results: The stage distribution rate was 81.5% (n = 71) for stage III, while 15 patients (18.5%) had resected stage IV. Among stage III patients, 38 were stage IIIc (46.9%). With a median follow-up of 22.8 months, the relapse-free survival in the intention-to-treat population was 84% at one year and 81.5% at 2 years. The overall survival rate was 99% at one year and 91.4% at 2 years. Grade 3-4 treatment-related adverse events were reported in 12.3% of the patients.

Conclusions: This study shows the results of resected stage III and IV melanoma patients on adjuvant therapy with anti-PD-1, and eventually confirmed the safety and efficacy profile described by clinical trials. Comparing clinical trial data with real-world evidence is necessary for a more practical, reliable, and accessible use of these drugs.

© 2024 AEDV. Published by Elsevier España, S.L.U. This is an open access article under the CC BY-NC-ND license (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

Introducción

Tanto la inmunoterapia como la terapia dirigida han mostrado eficacia en los pacientes con melanoma metastásico, lo que ha modificado el escenario actual de estos pacientes¹⁻³ y ha mostrado posteriormente el beneficio en situación adyuvante en pacientes de alto riesgo^{3,4}. Los ensayos CheckMate 238 y Keynote 054 son ensayos en fase III que incluían a pacientes con melanoma en estadios (AJCC 7.^a edición) IIIb, IIIc y IV resecados y IIIa (con afectación ganglionar mayor de 1 mm), IIIb y IIIc, respectivamente. Si bien el brazo control difería (ipilimumab a dosis altas para el CheckMate 238 y placebo para el Keynote 054), ambos fármacos (nivolumab y pembrolizumab) demostraron un beneficio en la supervivencia libre de recaída (SVLR): 50% para nivolumab y 39% con ipilimumab a los 5 años y 59,8% para pembrolizumab frente al 41,4% en el grupo placebo a 5 años. Actualmente, la SVLR, siguiendo la clasificación de la AJCC en su 8.^a edición, con nivolumab a 5 años es del 66% y del 49% con ipilimumab en estadios IIIb, del 44% vs. 39% para estadios IIIc y del 28% vs. 0% para los IIId⁵. La supervivencia libre de metástasis a distancia para pembrolizumab a 3,5 años es del 80,8% en estadio IIIa vs. 70,8% con placebo, del 68,1% vs. 51% en estadios IIIb y del 55,8% vs. 39,2% en estadios IIIc (AJCC 7.^a edición)⁵.

Los efectos secundarios de grado 3-4 relacionados con el tratamiento aparecieron en el 14,4% de los pacientes

con nivolumab y en el 14,5% con pembrolizumab, con una tasa de abandono del 7,7% y del 14,4%, respectivamente^{6,7}. La calidad de vida no se alteró con nivolumab ni con pembrolizumab^{7,8}.

Los resultados en la práctica clínica habitual pueden ser distintos a los de los ensayos. Los estudios de registro se realizaron utilizando la 7.^a edición de la clasificación de la AJCC y todos los pacientes fueron intervenidos con linfadenectomía tras la positividad de la biopsia selectiva del ganglio centinela (BSGC). Sin embargo, actualmente se utiliza la 8.^a edición de la AJCC⁹ y, tras los resultados de los estudios MLST II y DeCOG^{10,11}, hay un uso mínimo de la linfadenectomía, por lo que es útil obtener datos del uso de adyuvancia en pacientes con melanoma en la práctica clínica.

Estos datos son necesarios para validar los obtenidos en los ensayos, si bien en adyuvancia disponemos de pocos estudios. De Meza *et al.* han comunicado un análisis de práctica clínica de 641 pacientes en estadios III o IV en adyuvancia con nivolumab y pembrolizumab tras linfadenectomía y reclasificación a la 8.^a edición de la AJCC. A un año, la SVLR fue del 70,6%, y la toxicidad de grado 3 o mayor apareció en el 18% de los pacientes¹². En otro estudio de Hofmann *et al.*, de 30 pacientes tratados con nivolumab, observaron el 40% de recurrencias, la mitad durante la adyuvancia, con el 16,7% de toxicidad de grado 3-4¹³. El grupo alemán comunicó los resultados de un análisis retrospectivo de 100 pacientes que recibían inmunoterapia con una SVLR estimada a un año del

85
86
87
88
89
90
91
92
93
94
95
96
97
98
99
100
101
102
103
104
105
106
107
108
109
110
111

64,8%, con una toxicidad de grado 3 o mayor del 16% y una suspensión por efectos adversos del 22%¹⁴. Más recientemente, se comunicaron los resultados de una gran cohorte de Alemania, Austria y Suiza, con 1.198 pacientes tratados con anti-PD1 y anti-BRAF/anti-MEK. La SVLR a un año fue del 74,1% con un 12,3% de los pacientes que interrumpieron el tratamiento debido a los efectos adversos¹⁵. Asimismo, han sido comunicados los datos de una cohorte italiana de acceso expandido, con una SVLR y supervivencia global a un año del 76,6% y del 93,8%, respectivamente¹⁶.

Con el estudio CADIM (Caracterización de la ADyuvancia con Inmunoterapia en pacientes con Melanoma) se pretende analizar las características de los pacientes con melanoma tratados en adyuvancia con inmunoterapia en la Comunidad Autónoma de la Región de Murcia fuera de ensayo clínico. Se presentan los datos finales actualizados de los 81 pacientes tratados en el Hospital Clínico Universitario Virgen de la Arrixaca (HCUVA) de la ciudad de Murcia y en el Complejo Hospitalario de Cartagena (CHC).

Métodos

Plan de estudio y esquema de tratamiento

Desde febrero de 2018 hasta diciembre de 2022, 81 pacientes con melanoma resecaado en estadio III o IV recibieron, fuera de ensayo clínico, nivolumab (3 mg/kg iv cada 2 semanas) o pembrolizumab (3 mg/kg iv cada 3 semanas) hasta completar un año como práctica clínica habitual, incluyendo las suspensiones precoces a causa de la recurrencia de la enfermedad, toxicidad inaceptable o retirada del consentimiento.

Todos los pacientes firmaban el consentimiento informado habitual usado en los centros donde se ha realizado el estudio. El estudio fue aprobado por el Comité de Ética de Investigación Clínica del Hospital Virgen de la Arrixaca.

Fueron criterios de inclusión:

- Edad ≥ 18 años.
- Melanoma en estadios III (con afectación ganglionar igual o mayor de 1 mm) o IV de la 8.^a edición de la AJCC resecaados. Los melanomas de mucosas se estadiaron utilizando la propuesta de Cui *et al.* basada en la 8.^a edición de la AJCC¹⁷.
- Se incluyen melanomas acrales, de mucosas y de primario desconocido.
- Inicio de adyuvancia ≤ 12 semanas de la última cirugía.
- Los pacientes no han recibido previamente otros tratamientos (sistémicos, radioterapia).
- El estado libre de enfermedad se documenta antes del inicio de la adyuvancia, a través de la exploración física y las técnicas de imagen utilizadas en la práctica clínica habitual. El seguimiento se realiza con las mismas técnicas cada 3-4 meses.
- ECOG ≤ 2 .
- Pruebas de laboratorios normales antes del inicio (2 semanas) del tratamiento.
- Ausencia de metástasis cerebrales.

Se excluyeron del estudio los pacientes con:

- Otros tumores activos al menos 3 años antes de iniciar el tratamiento adyuvante, salvo cáncer de piel (no melanoma) o carcinomas *in situ*.
- Enfermedades autoinmunes conocidas y activas, salvo aquellos que requirieran reposición hormonal o alteraciones cutáneas sin necesidad de tratamiento sistémico.
- Melanoma ocular.

Análisis estadístico

El análisis estadístico se realizó utilizando el programa *Statistical Package for the Social Sciences* versión 20. Se hizo un análisis descriptivo de los datos. Las variables categóricas se describieron como valores absolutos y porcentajes y las cuantitativas como medianas e intervalos. Los tiempos de supervivencias se calcularon utilizando el método de Kaplan-Meier. La SVLR se calculó desde la fecha de inicio del primer ciclo hasta la fecha de la recaída, ya fuera locorreccional o a distancia, o de muerte (relacionada o no con el melanoma) o hasta la de censura del último seguimiento. La supervivencia global se calculó desde la fecha de inicio del tratamiento hasta la fecha del fallecimiento o la fecha de censura en el último seguimiento.

Resultados

Población a estudio

Las características de los pacientes se resumen en la tabla 1. Se incluyeron un total de 81 pacientes, con una mediana de edad de 58 años (18-82), la mayoría hombres (58%). El subtipo de melanoma más frecuente fue el cutáneo (76,5%), seguido del de mucosas (12,3%). Con relación

Tabla 1 Características de los pacientes

Sexo	Hombre	N (%)
		47 (58)
TNM 8. ^a - AJCC	Mujer	34 (42)
	IIIA	7 (8,6)
	IIIB	19 (23,5)
	IIIC	38 (46,9)
	IIID	2 (2,5)
Diagnóstico	IV resecaados	15 (18,5)
	MES	24 (29,6)
	Melanoma nodular	31 (38,3)
	Melanoma acral	7 (8,6)
	Melanoma de mucosas	10 (12,3)
Ulceración	Origen desconocido	3 (3,7)
	Otros ^a	6 (7,4)
	Sí	30 (37)
Afectación ganglionar	No	37 (45,7)
	ND	11 (13,6)
	Sí	65 (80,2)
	No	11 (13,6)
	ND	1 (1,2)

^a Corresponden a melanoma cutáneo no especificado (n=3), melanoma desmoplásico (n=1), melanoma fusocelular (n=1) y melanoma epiteloide (n=1).

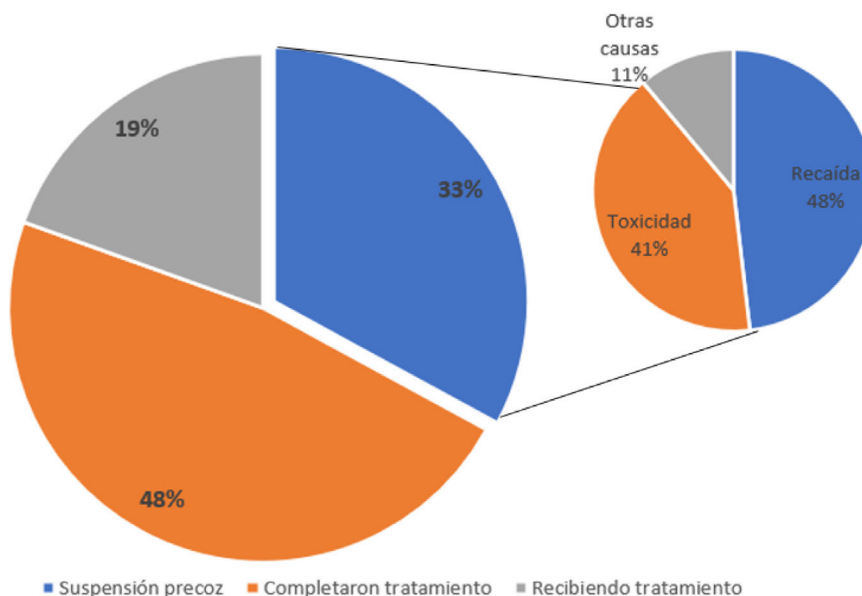


Figura 1 Distribución del estado de tratamiento y motivos de suspensión precoz.

a los estadios, según la clasificación TNM de la AJCC 8.^a edición, el 81,5% (n = 66, 7 de ellos eran melanoma de mucosas) eran estadios III, la mayor parte de ellos estadio III C (n = 38; 46,9%) y 15 pacientes (18,5%) en estadio IV resecaados. De los 10 pacientes con melanoma de mucosas, 7 eran estadio III y los 3 restantes, estadio IV resecaados.

La mayoría de los pacientes eran BRAF nativo (40,7%), el 28,4% eran BRAF mutados, y el 30,9% de los casos, desconocido.

La BSGC se realizó en el 79% de los pacientes y el 45,7% de los pacientes fueron intervenidos de linfadenectomía ganglionar.

Supervivencia libre de recaída y supervivencia global

Al corte de datos en diciembre de 2022, la mediana de seguimiento era de 22,8 meses.

La SVLR fue de 45,6 meses (IC 95%: 40,2-51,1) sin haberse alcanzado la mediana, con un porcentaje del 84% de pacientes libres de recaída a un año y del 81,5% a los 2 años.

La SVLR en función de estadio fue de 18,4 meses (IC 95%: 0-40,2), 19,1 meses (IC 95%: 0-38,6), 19,9 meses (IC 95%: 10,3-29,4), 3,6 meses (valor único) y 8,3 meses (IC 95%: 0-16,9) para los estadios IIIA, IIIB, IIIC, IIID y IV, respectivamente.

La mediana de supervivencia global fue de 49,3 meses (IC 95%: 44,3-54,2) sin alcanzar la mediana, con 12 pacientes fallecidos a la fecha de corte de datos. El 98% seguía vivo al año del inicio del tratamiento y el 91,4% a los 2 años.

La mediana de supervivencia global en función de estadio fue de 18,4 meses (IC 95%: 0-40,2), 25,1 meses (IC 95%: 15,6-34,6), 23,2 meses (IC 95%: 18,2-28,2), 38,6 meses (valor único) y 16,9 meses (IC 95%: 07,1-24,7) para los estadios IIIA, IIIB, IIIC, IIID y IV, respectivamente.

Se han observado diferencias estadísticamente significativas a favor de aquellos pacientes que completan la

adyuvancia tanto en SVLR, con HR 0,138 (0,040-0,471; p=0,002), como en supervivencia global con HR 0,189 (0,057-0,624; p=0,006). No se observaron otras diferencias estadísticamente significativas en función del resto de las variables, incluyendo el estado mutacional de BRAF.

Causas de finalización de tratamiento y patrones de recurrencia

El tratamiento lo completaron el 48% de los pacientes (n = 39). De los pacientes que no acabaron el tratamiento (n = 41), 16 lo estaban recibiendo en el momento de corte de los datos y 27 lo interrumpieron de forma precoz por recaída (n = 13), toxicidad (n = 11) u otras causas (n = 3) (fig. 1).

Hasta 16 pacientes presentaron recurrencia de la enfermedad (19,8%), la mayoría (n = 13; 81,2%) durante la adyuvancia. Las metástasis se produjeron de forma local (n = 8; 50%) y a distancia (n = 8; 50%).

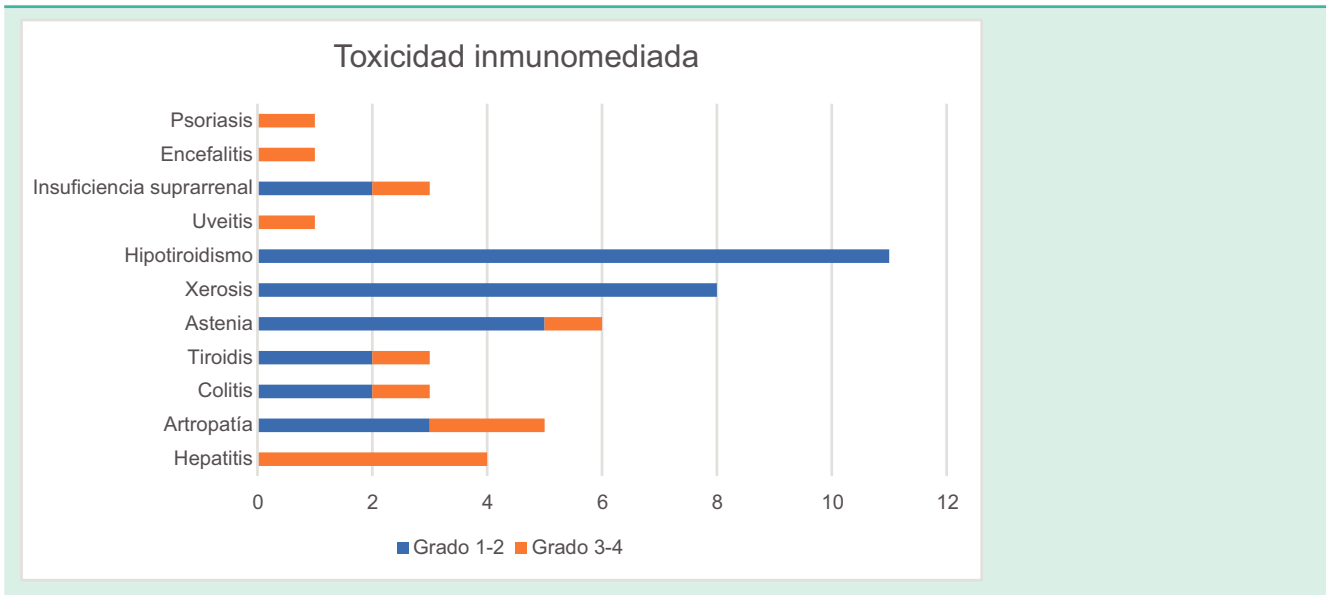
Seguridad

El 39,5% de los pacientes presentó efectos adversos inmunomediados (tabla 2). La mayor parte fueron leves, con un 34,5% de toxicidades de grado 1-2. El 12,3% de los pacientes presentó toxicidad inmunorrelacionada igual o superior al grado 3. La suspensión definitiva del tratamiento por efectos adversos ocurrió en el 13,6% de los casos (n = 11).

El efecto adverso grave más frecuente fue la toxicidad hepática (n = 4; 4,9%) seguida de la artropatía (n = 2; 2,4%) con casos aislados (n = 1) de colitis, uveítis, encefalitis y tiroiditis. No se registraron casos de neumonitis ni de toxicidad cardíaca en nuestra serie.

Ocurrieron 4 fallecimientos durante el tratamiento en pacientes sin recidiva, uno de ellos debido a toxicidad grave inmunomediada (crisis tirotoxicidad y encefalitis).

Tabla 2 Distribución por gravedad de los efectos adversos inmunomediados



Discusión

Los resultados del estudio CADIM se han comunicado parcialmente en diversas reuniones y congresos¹⁸. En este documento comunicamos los resultados finales de los 81 pacientes tratados en el HCUVA y en el CHC. Consideramos la población seleccionada como representativa de la población global de nuestra comunidad autónoma, al englobar estos centros más del 90% de la población total de los pacientes con melanoma tratados en adyuvancia con inmunoterapia.

Con relación a la población analizada, las características de nuestra población son similares a las comunicadas en otros estudios de práctica clínica, tanto en sexo^{12,13,15,16}, como en edad^{12,13,16,19,20}. En esta serie, la presencia de melanoma de primario desconocido es algo menos frecuente (3,7%) que en otros estudios de práctica clínica, en los que representa desde el 5,9% hasta el 11,9% de los pacientes^{12,13,16,19}. La distribución por estadios es similar a la de otros estudios; destaca la proporción de pacientes en estadios IV resecaos (18,5%), superior a la de estudios similares^{12-15,19,20} salvo en el análisis del acceso expandido italiano¹⁶ (23,1%). Destaca también el porcentaje de pacientes en tratamiento adyuvante con melanoma de mucosas (12,3%), superior también al de otros análisis (0,3-2,8%)^{12,16}. La mayoría de los pacientes que componen nuestra serie no presentan mutación en BRAF, lo que coincide con la distribución de la mayoría de las series de práctica clínica^{12,16,19,20}. La alta proporción (30,9%) de pacientes con BRAF desconocido se podría explicar porque no se solicita su determinación en situación de adyuvancia, pues no es un dato determinante para la toma de decisiones sobre el tratamiento en situación adyuvante, al no estar financiada la terapia dirigida a esta población en España. Por último, con relación a las características de los pacientes, en la serie presentada se realizó BSGC a un porcentaje importante de pacientes (79%), de manera similar a las series publicadas en la

práctica clínica (60-65,8%)^{14,15,17}; ocurre lo mismo con el porcentaje de pacientes tratados mediante linfadenectomía: el 45,7% en nuestra serie frente a otras (del 45,1 al 85,8%)^{14,15,17,19}.

Los resultados obtenidos de SVLR son numéricamente superiores (84% a un año) a los comunicados en la práctica clínica. Los datos de la cohorte austriaca son del 64,8%¹⁴, los de la neerlandesa del 70,6%¹² y los de la italiana del 76,6% de SVLR a un año. Todos ellos reflejan unas diferencias en supervivencia a favor de nuestro estudio, posiblemente debidas al número limitado de pacientes, pues la distribución por sexo, edad y estadios es similar, si bien la proporción de pacientes con melanomas de mucosas, ulcerados o con estadios IV resecaos en nuestra serie es mayor, lo que no favorece inicialmente una mayor supervivencia.

En nuestro estudio, el 49,2% de los pacientes habían completado el tratamiento, el 19,8% lo continuaban y el 30,9% habían suspendido el tratamiento, la mayoría por progresión (n = 13; 16%) y toxicidad (n = 11; 13,7%). Otros análisis muestran una amplia variación en los pacientes que completan el tratamiento, entre el 63,2%¹⁶ y el 42%¹⁹, que dejan el tratamiento precozmente por recidiva (el 18,7 y el 19%, respectivamente) o por toxicidad (el 10,3% y el 32%, respectivamente), entre otras causas.

La mayor parte de los pacientes que presentaron recaída de su enfermedad (n = 13/16; 81,3%) lo hicieron intraadyuvancia, porcentaje discretamente más elevado que el 76% observado por Owen *et al.*²¹.

Las distintas supervivencias observadas en los principales ensayos de práctica clínica se muestran en la [tabla 3](#). Aquellos estudios con un mayor seguimiento^{16,19,20} son los que presentan también una SVLR a 12 meses más elevada y cercana a nuestros datos (84% de pacientes libres de recaída a un año). En nuestro estudio se han identificado diferencias estadísticamente significativas que favorecen a los pacientes que finalizan la adyuvancia en términos de SLVR y supervivencia global, si bien otros estudios¹⁹ no encuentran diferencias en supervivencia entre los que

Tabla 3 Datos comparativos de nuestra población con ensayos clínicos y estudios en práctica clínica

Dato	CADIM	Checkmate 238 ⁵	Keynote-054 ⁶	Schumann <i>et al.</i> ¹⁵	De Meza <i>et al.</i> ¹²	Acierto <i>et al.</i> ¹⁶	Hoffmann <i>et al.</i> ¹³
n	81	453	514	1.003	641	611	109* (tratados con IT 91)++
Varones	58%	57%	63	54%	56,5%	62%	65,1%
Mediana de edad	58 (18-82)	56 (19-83)	54 (19-88)	59 y 63	62	60 (16-86)	60 (28-82)
Mediana de seguimiento	22,8 meses	12 meses	15 meses	Datos a 12 meses	12,8 meses	23 meses	11,3 meses
SVLR (ITT) a un año, %	84%	70,5%	75,4%	78,1%	70,6%	76,6%	63,5-77,7%
SVLR (ITT) a 2 años, %	81,5%					59,6%	
Supervivencia global (ITT) a 1 año, %	99%			95,8%		93,8%	
Supervivencia global (ITT) a 2 años, %	91,4%					85,5%	
EAG3-4	12,3	14,4	14,7%	11,2%	18%	11,5%	16%
Linfadenectomía		Sí	Sí	De todo	Sí		
Suspensión prematura	11 (13,6%)	9,7% por EA	No comunicado	11,8-14,2%	61%	10,8%	20,8%
IIIA 7. ^a		NA	80 (15,6%)		71 (11,1%)		
IIIB 7. ^a		163 (36%)	237 (46,1%)		253 (39,5%)		
IIIC 7. ^a		204 (45%)	197 (38,32%)		257 (40,1%)		
IV resecaados 7. ^a		82 (18,1%)	NA		44 (6,9%)		
IIIA 8. ^a	7 (8,6%)		77 (15%)	107 (10,6%)	36 (5,6%)	121 (19,8%)	7 (6,4%)
IIIB 8. ^a	19 (23,5%)		237 (46,1%)	269 (26,8%)	231 (36%)	129 (21,1%)	44 (40,4%)
IIIC 8. ^a	38 (46,9%)		197 (38,32%)	509 (50,7%)	255 (39,8%)	216 (35,4%)	50 (45,9%)
IIID 8. ^a	2 (2,5%)			18 (1,8%)	7 (1,1%)	4 (0,7%)	3 (2,8%)
IV resecaados 8. ^a	15 (18,5%)		NA	100 (9,9%)	46 (7,2%)	141 (23,1%)	5 (4,6%)
Mucosas	10 (12,3%)	16 (3,53%)	NA	NA	2 (0,3%)	17 (2,8%)	NA
Origen desconocido	3 (3,7%)					45 (7,3%)	

335 finalizan y los que abandonan de forma prematura el trata-
336 miento.

337 La frecuencia de toxicidades inmunomediadas graves en
338 nuestro estudio ha sido del 12,3%, similar a los estudios de
339 adyuvancia, con el 14,4% en el estudio Checkmate 238 y
340 el 14,7% en el Keynote 054 y a la de otros datos de prác-
341 tica clínica^{15,16}, pero inferior a los comunicados en otros
342 estudios^{12,20}, probablemente debida a una recogida menos
343 estricta de la toxicidad en estudios retrospectivos, como el
344 presentado.

345 La suspensión del tratamiento por toxicidad fue similar al
346 estudio Keynote 054 (13,6% vs. 13%) e inferior a la mostrada
347 en otros estudios de práctica clínica con suspensión, entre
348 el 17,9% y el 22%^{12,14}.

349 A pesar de las diferencias con otros ensayos y estudios y
350 las limitaciones de las comparaciones indirectas, considera-
351 mos que la prolongada mediana de seguimiento en nuestro
352 estudio y la concordancia en los datos de seguridad validan
353 los resultados obtenidos, por lo que nuestros resultados ava-
354 lan la actividad clínica de la inmunoterapia en pacientes con
355 melanoma en estadios III y IV resecaados.

356 Como debilidades, cabe señalar el carácter retrospectivo
357 de nuestro estudio y el limitado número de pacientes. En
358 cualquier caso, la mayoría de los pacientes completaron el
359 tratamiento, el seguimiento de los pacientes es prolongado
360 y ha sido posible obtener la gran mayoría de las variables
361 consideradas.

362 Conclusión

363 Un mayor seguimiento nos permitirá conocer el posi-
364 ble desarrollo de efectos inmunomediados a largo plazo,
365 caracterizar las recaídas en estos pacientes y determinar
366 el potencial impacto en la supervivencia de la finaliza-
367 ción precoz del tratamiento. Iniciativas europeas, como
368 EuMelaReg²², facilitarán y harán más homogénea la reco-
369 gida de datos, lo que aportará mayor calidad a los estudios
370 de la práctica clínica.

371 Financiación

372 No se ha precisado financiación para la elaboración de este
373 artículo.

374 Conflicto de intereses

375 Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

376 Bibliografía

- 377 1. Ugurel S, Röhm J, Ascierto PA, et al. Survival of patients
378 with advanced metastatic melanoma: The impact of MAP kinase
379 pathway inhibition and immune checkpoint inhibition - update
380 2019. *Eur J Cancer*. 2020;130:126-38.

- 381 Q3 2. Keilholz U, Ascierto PA, Dummer R, et al. ESMO consensus conference recommendations on the management of metastatic melanoma: Under the auspices of the ESMO Guidelines Committee. *Ann Oncol.* 2020;31:1435-48. 422
- 382
383
384
385 Q4 3. Seth R, Messersmith H, Kaur V, et al. Systemic therapy for melanoma: ASCO guideline. *J Clin Oncol.* 2020;38:3947-70. 423
- 386
387 Q5 4. Michielin O, van Akkooi A, Lorigan P, et al. ESMO consensus conference recommendations on the management of locoregional melanoma: Under the auspices of the ESMO Guidelines Committee. *Ann Oncol.* 2020;31:1449-61. 424
- 388
389
390
391 Q6 5. Ascierto PA, Del Vecchio M, Mandalá M, et al. Adjuvant nivolumab versus ipilimumab in resected stage IIIB-C and stage IV melanoma (CheckMate 238): 4-year results from a multicentre, double-blind, randomised, controlled, phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2020;21:1465-77. 425
- 392
393
394
395
396 Q7 6. Eggermont AM, Blank CU, Mandala M, et al. Longer follow-up confirms recurrence-free survival benefit of adjuvant pembrolizumab in high-risk stage III melanoma: Updated results from the EORTC 1325-MG/KEYNOTE-054 trial. *J Clin Oncol.* 2020;38:3925-36. 426
- 397
398
399
400
401 Q8 7. Bottomley A, Coens C, Mierzynska J, Blank CU, et al. Adjuvant pembrolizumab versus placebo in resected stage III melanoma (EORTC 1325-MG/KEYNOTE-054): Health-related quality-of-life results from a double-blind, randomised, controlled, phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2021;22:655-64, [http://dx.doi.org/10.1016/S1470-2045\(21\)00081-4](http://dx.doi.org/10.1016/S1470-2045(21)00081-4). 427
- 402
403
404
405
406
407 Q9 8. Weber J, Mandala M, Del Vecchio M, et al. Adjuvant nivolumab versus ipilimumab in resected stage III or IV melanoma. *N Engl J Med.* 2017;377:1824-35. 428
- 408
409
410 Q10 9. 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;67:472-92. 429
- 411
412
413
414 Q11 10. Faries MB, Thompson JF, Cochran AJ, et al. Completion dissection or observation for sentinel-node metastasis in melanoma. *N Engl J Med.* 2017;376:2211-22. 430
- 415
416
417
418 Q12 11. Leiter U, Stadler R, Mauch C, et al. German Dermatologic Cooperative Oncology Group (DeCOG). Complete lymph node dissection versus no dissection in patients with sentinel lymph node biopsy positive melanoma (DeCOG-SLT): A multicentre, randomised, phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2016;17:757-67. 431
- 419
420
421
422
423
424
425
426
427
428
429
430
431
432
433
434
435
436
437
438
439
440
441
442
443
444
445
446
447
448
449
450
451
452
453
454
455
456
457
458
459
460
461
12. De Meza MM, Ismail RK, Rauwerdink D, et al. Adjuvant treatment for melanoma in clinical practice - trial versus reality. *Eur J Cancer.* 2021;158:234-45. 422
13. Hoffmann M, Hayoz S, Özdemir BC. Prescription patterns, recurrence, and toxicity rates of adjuvant treatment for stage III/IV melanoma-a real world single-center analysis. *Biology (Basel).* 2022;11:422. 424
14. Koelblinger P, Hoellwerth M, Dernoscheg MT, et al. Adjuvant anti-PD-1 antibody treatment in stage III/IV melanoma: Real-world experience and health economic considerations. *J Dtsch Dermatol Ges.* 2021;19:1186-98. 425
15. Schumann K, Mauch C, Klespe KC, et al. Real-world outcomes using PD-1 antibodies and BRAF + MEK inhibitors for adjuvant melanoma treatment from 39 skin cancer centers in Germany, Austria and Switzerland. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2022;36:681-91. 426
16. Ascierto PA, Di Giacomo AM, Chiarion Sileni V, et al. Italian nivolumab expanded access programme in melanoma adjuvant setting: Patient outcomes and safety profile. *Eur J Cancer.* 2023;191:113246. 427
17. Cui C, Lian B, Zhang X, Wu D, Li K, Si L, et al. An evidence-based staging system for mucosal melanoma: A proposal. *Ann Surg Oncol.* 2022;29:5221-34. 428
18. Morellá Fernández M, Balsalobre Yago J, Macías Cerrolaza JA, et al. P-002 Adjuvant anti PD-1 treatment for melanoma in clinical practice: A retrospective observational study. The 19th International Congress of the Society for Melanoma Research; Edimburgo, Escocia. 2022 Oct 17-20. 429
19. Holmstroem RB, Pedersen S, Jurlander R, et al. Outcome of adjuvant immunotherapy in a real-world nation-wide cohort of patients with melanoma. *Eur J Cancer.* 2024;202:114023. 430
20. De Falco V, Suarato G, Napolitano R, et al. Real-world clinical outcome and safety of adjuvant therapy in stage III melanoma patients: Data from two academic Italian institutions. *Int J Cancer.* 2023;153:133-40. 431
21. Owen CN, Shoushtari AN, et al., Chauhan D. Management of early melanoma recurrence despite adjuvant anti-PD-1 antibody therapy. *Ann Oncol.* 2020;31:1075-82. 432
22. The European Melanoma Registry (EUMelaReg). Disponible en: <https://www.eumelareg.org/>. Fecha del último acceso: 26 de mayo de 2024. 433