

TERAPÉUTICA DERMATOLÓGICA

El uso de interferón alfa-2b en el melanoma

Mauricio Vera, Susana Puig, Rosa Martí y Teresa Castel

Servicio de Dermatología. Hospital Clínic. Universidad de Barcelona.

La incidencia del melanoma maligno (MM) ha aumentado considerablemente en las últimas décadas. Estudios epidemiológicos demuestran que uno de cada 84 estadounidenses nacidos en 1997 tendrá un melanoma durante su vida, un aumento del 1.800% desde 1930¹, y que en el año 2000, esta neoplasia afectará a uno de cada 75 norteamericanos caucásicos². Al menos un 20% de los pacientes diagnosticados desarrollarán una enfermedad avanzada y morirán dentro de los 5 años de realizado el diagnóstico³⁻⁵. Asimismo, se ha observado que el MM es la causa más importante de muerte por cáncer en mujeres estadounidenses entre los 25 y los 29 años de edad².

Las principales variables pronósticas^{6,7} que de forma más constante parecen influir en la supervivencia de los pacientes con MM primario de la piel son: el grosor del tumor, la presencia o no de ulceración, el patrón de crecimiento, el número de ganglios linfáticos regionales afectados, el número o sitio de las metástasis a distancia y la elevación de la LDH.

Recientemente, la American Joint Committee on Cancer (AJCC) ha propuesto una nueva clasificación TNM para la estadificación clinicopatológica de los pacientes con MM⁷. Sin embargo, en esta revisión nos referiremos siempre a la antigua clasificación TNM propuesta por la AJCC en 1997, ya que la práctica totalidad de los trabajos que se han publicado hasta ahora sobre la eficacia del interferón en el tratamiento de este tumor se basan en la antigua clasificación.

La expectativa de vida descrita^{6,8} para pacientes con MM a los 5 años, según el grosor del tumor, aparece en la tabla I.

Los pacientes con lesiones primarias con un índice de Breslow mayor de 1,5 mm (PT3, estadio II) tienen un 50% de probabilidad de progresión dentro de los 10 años después de realizado el diagnóstico^{9,10}. En cambio, los pacientes en estadio III tienen una supervivencia esti-

mada del 10-46%, dependiendo del tamaño y número de ganglios linfáticos comprometidos⁸.

Se ha descrito¹¹ que el pronóstico es inversamente proporcional al número de ganglios linfáticos afectados. Es decir, los pacientes con un ganglio positivo tienen un mejor índice de supervivencia a los 5 años (42-58%), que aquellos que tienen 5 o más ganglios afectados (10-18%).

PROPIEDADES DEL INTERFERÓN

Los interferones (IFN) son factores sintetizados y secretados por las células de los vertebrados, con efectos inmunomoduladores diversos en las células tumorales^{10,11}. Fueron identificados por primera vez en 1957 por dos científicos, Alick Isaacs y Jean Linderman¹², quienes investigaban el fenómeno de interferencia viral.

En diversos estudios, el interferón ha demostrado actividad biológica en el melanoma metastásico, que está mediada por la unión a receptores específicos que se expresan en casi todas las células¹³. Se ha descrito que el IFN tiene tanta actividad antiproliferativa¹⁴ como antiviral¹³, inhibiendo directamente el ADN viral y celular y la síntesis proteica. El IFN intensifica la actividad mediada de forma indirecta a través del sistema inmune¹⁵, al favorecer el desarrollo de la respuesta llevada a cabo por las células T y B, células *natural killer* (NK), células LAK, neutrófilos, macrófagos y células dendríticas¹⁴. El IFN también aumenta la expresión de los antígenos tumorales y/o de los del sistema HLA (clase I y II)¹⁰, y modula la expresión de un número crítico de genes que influyen en el reconocimiento de las células efectoras inmunes y el ciclo celular^{13,14}.

La pérdida de la B2 microglobulina, un componente del complejo mayor de histocompatibilidad, podría ser un mecanismo que explicaría que las células tumorales escapen al reconocimiento y destrucción por el sistema inmune¹⁶.

Se ha observado que el IFN alfa induce directa o indirectamente cambios endocrinos y metabólicos¹⁷, induciendo un aumento en la concentración de noradrenalina, adrenalina, glucagón, ácidos grasos libres, glicerol, así como de insulina, cortisol y hormona del crecimiento.

Se han descrito 2 grandes tipos de IFN¹⁸: el tipo I (alfa, beta, tau y omega) y el tipo II (gamma).

Los IFN tipo I se relacionan estrechamente y se derivan de genes localizados en el cromosoma 9. Llevan una estructura homóloga a todos ellos, se unen a un receptor común y se estimulan por la exposición de las células a los virus o ARN de doble cadena. Además, poseen actividad antiviral y antiproliferativa. Son potentes moduladores del sistema inmune porque inducen a las célu-

TABLA I. Supervivencia del paciente con melanoma maligno según Breslow y estadio del tumor^{6,8}

SUPERVIVENCIA (%)	BRESLOW (mm)	ESTADIO
96	≤ 0,75	IA
89	0,76 a ≤ 1,5	IB
72	1,6 a ≤ 4	IIA
56	> 4	IIB

Correspondencia: Dr. M. Vera.

Servicio de Dermatología. Hospital Clínic.
Villarroel, 170. 08036 Barcelona.

Correo electrónico: mverarec7@docd4.ub.edu

Piel 2001; 16: 357-362.

las NK, células T y a los monocitos. El IFN tipo II es producido por los linfocitos T, expuesto a las lectinas mitógenas y a los superantígenos¹⁸.

El IFN alfa humano está compuesto de una familia de 14 genes que codifican para 12 proteínas con un 75% de secuencia de aminoácidos homólogos¹⁸. Además de una potente acción antiproliferativa y antiviral, este IFN induce la expresión de los antígenos asociados a tumor, así como los antígenos de superficie del tumor del complejo mayor de histocompatibilidad (MAC) clase I, proporcionando a las células de melanoma una mayor susceptibilidad a los mecanismos efectores inmunológicos⁵. En estudios *in vitro* se ha documentado la activación de las células NK por el IFN alfa¹⁵.

Actualmente, hay en el mercado 3 tipos de IFN alfa 2 recombinante, que difieren en la secuencia de aminoácidos, en forma mínima:

- IFN alfa-2a (Roferón, Roche Pharmaceuticals, disponible en España).
- IFN alfa-2b (Intron A, Schering Plough, disponible en España).
- IFN alfa-2c (Boehringer Ingelheim, no disponible en España).

FARMACOCINÉTICA

El IFN alfa es metabolizado principalmente en el riñón, y la vida media de la administración i.v. es de 1,9-2,9 h. Este medicamento se puede administrar en forma i.v., i.m. y/o s.c. En la administración i.v. se debe agregar previamente una infusión i.v. de suero fisiológico a 200 ml/h, 10 min antes, procediéndose posteriormente a administrar el fármaco a un lapso de 30 min. Finalmente, se vuelve a administrar la infusión salina a la tasa ya señalada, durante 10 min¹⁹.

Las indicaciones y contraindicaciones en el uso de IFN alfa-2b se describen en la tabla II y las reacciones adversas están resumidas en la tabla III.

EL IFN ALFA-2B COMO TERAPIA ADYUVANTE

En aquellos pacientes con metástasis linfática regional, libres de enfermedad macroscópica, pero con un riesgo alto de recidiva, puede ser necesaria la utilización de una terapia adyuvante en el período postoperatorio. Esta terapia es más eficaz en los pacientes con un riesgo elevado de recidiva.

La terapia adyuvante idónea debe presentar una toxicidad mínima. Para valorar la eficacia de la terapia adyuvante es necesario el desarrollo de estudios clínicos aleatorizados controlados^{7,9,20}. Sin embargo, desde un punto de vista ético, no siempre es posible tomar un grupo de pacientes en los que se pueda administrar un tratamiento placebo.

La dosis idónea del IFN alfa-2b aún no ha sido establecida, por lo que en diferentes estudios²¹⁻²⁴ se han empleado diversos esquemas con dosis, vías de administración, duración de tratamiento y grupos de riesgo variables. La terapia adyuvante con IFN alfa en los pacientes con melanoma se describe en la tabla IV.

TABLA II. Uso de IFN alfa-2b

INDICACIONES	CONTRAINDICACIONES
Estadio II B, libre de enfermedad	IAM reciente
Estadio III, libre de enfermedad	Arritmia cardíaca
Estadio IV, libre de enfermedad	Enfermedad hepática
	Debilidad generalizada

IAM: infarto agudo de miocardio; libre de enfermedad: posterior al tratamiento quirúrgico adecuado.

TABLA III. Incidencia de la toxicidad clínica inducida por el IFN alfa⁴⁸

SÍNTOMAS	INCIDENCIA (%)
Toxicidad aguda	
Tipo gripe	> 90
Fiebre	80-100
Escalofríos	60
Mialgia	50
Cefalea	40
Artralgia	15
Diaforesis	10
Náusea y vómitos	20-50
Hipo o hipertensión y taquicardia	5-15
Toxicidad subaguda y crónica	
Alteraciones gastrointestinales	85
Anorexia	30-60
Diarrhea	30
Disgeusia	10-15
Pérdida de peso	18
Fatiga	30-90
Alteraciones del SNC	30-65
Vértigo	20
Disminución del estado mental	12
Somnolencia	11
Confusión	8
Depresión	5
Parestesia	7
Anormalidad en el gusto	13
Efectos cardiovasculares	
Cardiotoxicidad grave	< 2
IAM	< 1
Efectos dermatológicos	
Exantema	4
Prurito	4
Pérdida de pelo	5-30

SNC: sistema nervioso central; IAM: infarto agudo del miocardio.

Comentaremos a continuación algunos estudios realizados en pacientes con MM de alto riesgo (Breslow > 4 mm y/o ganglios positivos) y de riesgo intermedio (Breslow > 1,5 mm, ausencia de afección ganglionar). Para la evaluación crítica de estos estudios debe tenerse en cuenta que fueron realizados antes de que se generalizara el estudio del ganglio centinela y se aceptara mundialmente la necesidad de linfadenectomía electiva en pacientes con MM mayor a 4 mm. Por ello, en muchos de estos estudios, la valoración de la afección ganglionar es exclusivamente clínica.

Eficacia de la terapia con IFN alfa en MM de alto riesgo

Kirkwood et al fueron los primeros en presentar resultados concluyentes, en relación a la terapia adyuvante del MM, al utilizar IFN alfa-2b a dosis altas²⁵. En este es-

TABLA IV. Terapia adyuvante con IFN alfa en pacientes con melanoma

AUTOR	ESTADIO	DOSIS DE TRATAMIENTO	DURACIÓN DEL TRATAMIENTO	N.º DE PACIENTES
Kirkwood et al ²⁵	II B y III	IFN alfa-2b 20 MU/m ² i.v. día por 5-7 días/semana, luego 10 MU/m ² s.c. 3 veces/semana	4 semanas 48 semanas	287
Creagan et al ²⁹ /NCCTG	II B y III	IFN alfa-2 20 MU/m ² i.m. 3 veces/semana	12 semanas	262
Grob et al ³¹ /Francia	II	IFN alfa-3 MU/m ² s.c. 3 veces/semana	18 meses	493
Pehamberger et al ³² /Austria	II (A y B)	IFN alfa-2a 3MU/m ² s.c./día, luego 3 veces/semana	3 semanas	311
Kirkwood et al ³⁰ /ECOG 1690	II B y III	IFN alfa como en ECOG 1684 frente a IFN alfa-3 MU/m ² s.c. 3 veces/semana	12 meses 2 años	642
Eggermont/EORTC 18952 ²⁸	II B y III	IFN alfa-2b 10 MU/m s.c., 5 días/semana, seguido de 10 MU/m s.c. 3 veces/semana, frente a IFN alfa-2b 10 MU/m s.c. 5 veces/semana seguido de 5 MU s.c. 3 veces/semana	4 semanas 11 meses 4 semanas 23 meses	

ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; EORTC: European Organization for the Research and Treatment of Cancer; NCCTG: North Central Cancer Treatment Group; s.c.: subcutáneo; i.m. intramuscular; i.v.: intravenoso; MU: millón de unidades.

tudio, se evaluaron 287 pacientes con MM en estadio IIB (T4, AJCC) y III (N1, AJCC) entre 1984 y 1990, los cuales se aleatorizaron en dos grupos. Uno de ellos constituyó un grupo control que no recibió ningún tipo de tratamiento. El otro grupo recibió tratamiento con IFN alfa-2b a dosis altas durante un año según la siguiente pauta: fase de inducción, con dosis de 20 MU/M2/día i.v. durante 5 días por 4 semanas, seguido de una fase de mantenimiento, con dosis de 10 MU/M2 s.c. 3 veces por semana durante 48 semanas.

Al cabo de 84 meses de seguimiento, el grupo tratado ganó un promedio de 8,9 meses sin recidiva y 7 meses de supervivencia total, en comparación al grupo control. Después de un seguimiento de 6,9 años (rango 0,6-9,6), se observó un aumento significativo del tiempo libre de enfermedad de 1 a 1,7 años, y un aumento de la mediana de supervivencia de 2,8 a 3,8 años. La estimación del tiempo libre de enfermedad, a los 5 años fue del 37% en los pacientes tratados frente al 26% en el grupo control, siendo la supervivencia a los 5 años del 46 y el 37%, respectivamente. El impacto del tratamiento con IFN sobre el tiempo libre de enfermedad y la supervivencia fue especialmente significativa durante el período de terapia activa, es decir, durante el primer año de seguimiento.

El análisis multivariante confirmó el efecto positivo independiente del efecto del IFN en la supervivencia global. El tratamiento con IFN alfa aumentó ésta, en el subgrupo de pacientes con ganglios linfáticos afectados, desde un 30 a un 42% (J. Kirkwood, comunicación personal). Sin embargo, en el estudio de Kirkwood et al²⁵ se tuvo que aplazar o reducir la dosis de IFN por toxicidad en el 37% de los pacientes durante el primer mes y en el 36% durante las 48 semanas de seguimiento. Los efectos colaterales más frecuentemente descritos fueron de origen constitucional, hematológico, hepático y neurológico. Las alteraciones hematológicas y de la función hepática fueron transitorias y reversibles con el aplazamiento y/o reducción de la dosis. Sin embargo, el 67% de los pacientes presentó una toxicidad importante (grado 3) en algún momento durante el primer año de tratamiento. De los 143 pacientes del grupo tratado, dos fallecieron tempranamente por toxicidad hepática. Sin embargo, a pesar de las reacciones adversas,

el 74% de los pacientes tratados completó el estudio, aunque no todos ellos a dosis plenas. El porcentaje de pacientes que recibió al menos el 80% de la dosis teórica fue del 60%.

Un análisis sobre riesgo/beneficio, previamente realizado en pacientes con cáncer de mama²⁶, se aplicó en el protocolo ECOG 1684. Este análisis indicó que los beneficios clínicos del IFN alfa-2b compensaban los efectos negativos de la calidad de vida asociada a la toxicidad²⁷. Por otro lado, en otro estudio²⁸ se observó una disminución en la toxicidad general del IFN a altas dosis en comparación con el trabajo realizado por Kirkwood et al²⁵.

En diciembre de 1995, la Food and Drug administration (FDA) aprobó la administración del IFN alfa-2b como terapia adyuvante de la cirugía en pacientes con MM con enfermedad metastásica regional linfática, que están libres de enfermedad, pero con alto riesgo de recidiva sistémica.

En 1995, Creagan et al⁹ estudiaron 262 pacientes en estadio II B y III de melanoma, en los que se utilizó un esquema con dosis alta de IFN alfa-2, i.m., 3 veces a la semana durante 3 meses. Este estudio demostró el beneficio terapéutico del IFN alfa, con un 40% de los pacientes vivos y libres de enfermedad a los 5 años, en comparación al 30% del grupo observado. Posteriormente, Kirkwood et al realizaron otro protocolo (ECOG 1690)³⁰, donde evaluaron 642 pacientes con melanoma de alto riesgo. Dicho protocolo incluía 3 grupos, uno se trató con dosis altas de IFN iguales a las realizadas en el primer estudio²⁵, otro recibió dosis bajas y el último fue observado. A las 52 semanas de seguimiento, se objetivó una mejoría en el tiempo libre de enfermedad en ambos grupos tratados, pero no en la supervivencia global. Además, se observó que el beneficio del grupo tratado con dosis altas de IFN fue superior al grupo tratado con dosis bajas. El tiempo libre de enfermedad fue equivalente en los pacientes con ganglios linfáticos afectados que en aquellos con ganglios negativos. De estos estudios se puede concluir, de momento, que el interferón a dosis altas mejora el tiempo libre de enfermedad en los enfermos de alto riesgo. Hasta ahora, la mejoría en la supervivencia sólo se ha demostrado en el primer estudio de Kirkwood et al²⁵.

Eficacia de la terapia con IFN alfa en melanoma maligno de riesgo intermedio

Grob et al³¹ utilizaron dosis bajas de IFN (3 MU s.c. 3 veces/semana) durante 18 meses, en pacientes con MM de grosor mayor a 1,5 mm y ganglios linfáticos clínicamente negativos. Los resultados preliminares sugieren un pequeño pero significativo beneficio en los pacientes, en relación con el período libre de enfermedad, pero sin aumento de la supervivencia³¹. En otro estudio, Pehamberger et al³² utilizaron dosis bajas de IFN en pacientes con MM de grosor mayor a 1,5 mm. Estos autores observaron que el tiempo libre de enfermedad se prolongó significativamente ($p = 0,02$). Además, el análisis por subgrupos, en función del índice de Breslow, objetivó que el grosor del tumor primario no tenía influencia en los resultados del tratamiento en los pacientes investigados.

En 1996, el grupo cooperativo de melanoma EORTC designó el estudio N.º 18952 con el objetivo de explorar el valor del IFN alfa a dosis intermedias²⁸. Sin embargo, los resultados de este trabajo aún están pendientes de publicación. También se están realizando otros estudios que, junto a los análisis inmunológicos, podrían extender y precisar el uso de la terapia con IFN a dosis altas en el futuro. Algunos de estos estudios se resumen en la tabla V.

Tratamiento paliativo con IFN alfa en el melanoma diseminado

Estudios realizados en fases I y II, en pacientes con metástasis ganglionar y compromiso subcutáneo, han demostrado que el IFN tiene un efecto antitumoral, que varía inversamente con respecto al tamaño de la tumoreación¹⁵. Por ello, en pacientes con enfermedad metastásica el tratamiento con IFN es más efectivo en los tumores pequeños. En estudios en fase II, en los que se han empleado preparaciones diferentes de IFN alfa (10-50 MU/m², diarios o 3 veces a la semana), se ha observado que la tasa de respuesta global en el melanoma metastásico ha oscilado entre un 10 y un 20%; una tercera parte de estas respuestas han sido completas³³⁻³⁸. La duración media de la respuesta fue de 4 meses. Se han identificado factores predictivos para el índice de respuesta que incluyen: localización pulmonar, no visceral y tumores cutáneos de pequeño tamaño.

En conclusión, el tratamiento paliativo con IFN alfa, en los pacientes con melanoma diseminado, no aventaja

TABLA V. Algunos estudios de IFN a dosis altas y bajas en curso y en preparación

Vacunas GM2 (Intergroup. 16/94/S 9512)
IFN altas dosis junto a vacunas GM2 (E 2696)
IFN con una forma de Intrón menos tóxico. Peg-Intrón A: Observation frente a PEG-Intrón (N.º 18991) EORTC
Ganglioside vaccination trial in stage II A
ECOG N.º 1694/Kirkwood: IFN alfa como en ECOG N.º 1684 frente a vacunas, ya realizado
EORTC N.º 18952, para valorar del IFN alfa a dosis intermedia ^{48,49}

GM2: vacuna gangliósido; ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; EORTC: European Organization for the Research and Treatment of Cancer; IFN: interferón.

los resultados de la monoquimioterapia y es menos efectivo que la poliquimioterapia convencional. Sin embargo, los buenos resultados observados en tumoraciones de pequeño tamaño animaron a ensayar el uso de IFN alfa como tratamiento adyuvante en enfermos de riesgo alto e intermedio, o a su utilización asociado a otras citocinas y/o citostáticos para potenciar los tratamientos con fines paliativos.

Otras aplicaciones del IFN alfa en el tratamiento del melanoma

Interferón alfa asociado a IL-2. La administración de IL-2 i.v. a altas dosis, como agente único, a pacientes con melanoma diseminado, ha obtenido índices de respuestas del 15-20%, con un 4-6% de remisiones completas de largo tiempo de duración (hasta 5 años)³⁹. Se ha observado que la IL-2 y el IFN alfa pueden tener actividad sinérgica, lo que ha estimulado la asociación de ambos fármacos. Lee et al⁴⁰ notaron que índices altos de respuesta solamente ocurrían a dosis máximas de IFN alfa e IL-2, lo que sugiere que son dependientes de la dosis. Sin embargo, el desarrollo de toxicidad ha obligado a disminuir las dosis de estos fármacos.

Citocinas asociadas a citostáticos y bioquimioterapia. La combinación de IFN alfa e IL-2 con varios citostáticos ha demostrado los índices de respuesta más altos en el tratamiento del melanoma metastásico. Legha et al⁴¹ han publicado índices de respuesta de hasta el 60%, un 40% parciales y un 20% completas, con un porcentaje de respuestas duraderas (hasta 5 y 6 años) cercano al 10% y con una supervivencia media de aproximadamente un año. Pyrhönen et al⁴² reportaron un índice de respuesta del 62% en 45 pacientes tratados con el esquema BOLD más IFN alfa. Sin embargo, el 46% de los pacientes estudiados estaban en estadio III, que está asociado con mejor pronóstico que los de estadio IV. En cambio, Punt et al⁴³ observaron un índice de respuesta de sólo el 27%. Otras investigaciones han demostrado variaciones entre un 12 y un 33%⁴⁴.

En un estudio aleatorizado⁴⁵, usando un esquema decreciente de IFN alfa e IL-2, al agregar cisplatino, se obtuvo un aumento en el índice de respuesta del 18-33%. Sin embargo, no se observaron modificaciones en la supervivencia de los pacientes. Kirchner utilizó un esquema con carboplatino y DTIC/cisplatino, DTIC, BCNU y tamoxifeno seguido de inmunoterapia con IL-2 e interferón alfa-2a. Este investigador obtuvo un índice de respuesta del 49%⁴⁶. Posteriormente, Hoffmann, asociando DTIC, cisplatino, BCNU y tamoxifeno seguido de inmunoterapia con IL-2 e interferón alfa 2a, consiguió un índice de respuesta del 39%⁴⁷.

COMENTARIO

Hasta el momento, los pacientes con melanomas gruesos ($> 1,5$ mm) y con ganglios linfáticos negativos no han presentado un aumento en la supervivencia total al tratarse con IFN^{25,29}. Sin embargo, en el estudio realiza-

do por Kirkwood et al²⁵ los pacientes con melanoma maligno en estadio II B y III tratados con IFN tuvieron una significativa mejoría tanto en el tiempo libre de enfermedad como en la supervivencia en comparación al grupo observado.

El tratamiento con IFN alfa-2b no está exento de riesgos, ya que se ha observado el desarrollo de reacciones adversas y de toxicidad moderada a grave, lo que ha obligado a retrasar, disminuir o suspender la terapia con IFN. Sin embargo, a pesar de la alta toxicidad descrita, el uso de IFN alfa-2b produce un retraso en la aparición de la enfermedad en los pacientes tratados, con respecto a los que se observan²⁷. Los estudios que están en marcha permitirán definir si el tratamiento con IFN a dosis bajas o intermedias puede conseguir resultados similares al tratamiento con dosis altas. Queda por dilucidar si el tratamiento con vacunas tendrá un efecto similar al tratamiento con IFN alfa en algunas poblaciones. Si esto fuera así, podría asociarse en el futuro y quizás con ello se podrían disminuir la dosis de interferón, con la consiguiente disminución de la toxicidad.

Addendum

Con posterioridad a la redacción de este manuscrito, han sido presentados los resultados preliminares del protocolo E 1684⁵⁰, que compara la actividad del IFN alfa a altas dosis frente a vacunas anti-GM2, en pacientes con MM de alto riesgo, en el que nuevamente se demuestra un efecto positivo del tratamiento con IFN tanto sobre el tiempo libre de enfermedad como sobre la supervivencia de este grupo de pacientes.

BIBLIOGRAFÍA

- Rigel DS. Malignant melanoma: perspectives on incidence and its effect on awareness, diagnosis and treatment. *CA Cancer J* 1996; 46: 195-198.
- Landis SH, Murray T, Bolden S, Wingo PA. Cancer Statistics 1998. *CA Cancer J Clin* 1998; 48: 6-9.
- Balch CM, Cascinelli N, Drzewiecki KT, Eldh J, Mackie RM, McCarthy WH et al. A comparison of prognostic factors world wide. En: Balch CM, Houghton AN, Milton GW, Sober AJ, Soon SJ, editores. *Cutaneous melanoma* (2.^a ed.). Filadelfia: JB Lippincott, 1992; 188-199.
- Coit DG, Rogatko A, Brennan MF. Prognostic factors in patients with melanoma metastatic to axillary or inguinal lymph nodes. *Ann Surg* 1991; 214: 627-636.
- Beahrs OH, Henson DE, Hutter RVP, Kennedy BJ, editores. *Malignant melanoma of the skin (excluding eyelid)*. American Joint Committee on Cancer. Manual for staging of cancer (4.^a ed.). Filadelfia: JB Lippincott, 1992; 143-148.
- Balch CM, Soong SJ, Shaw HM, Urist MM, Carthy WH. An analysis of prognostic factors in 8,500 patients with cutaneous melanoma. En: Balch CM et al, editores. *Cutaneous melanoma*. Filadelfia, JB Lippincott, 1992; 165-167.
- Balch CM, Buzaid AC, Atkins MB, Cascinelli N, Coit DG, Fleming ID et al. A New American Joint Committee on Cancer Staging System for Cutaneous Melanoma. *Cancer* 2000; 88: 1484-1490.
- Buzaid AC, Ress MI, Balch CM, Soong S, McCarthy WH, Tinoco L et al. Critical analysis of the current American Joint Committee on Cancer Staging System for cutaneous melanoma and proposal of a new staging system. *J Clin Oncol* 1997; 15: 1039-1051.
- Centers for Disease Control. Morbidity and Mortality Weekly Reports. Deaths From Melanoma-United States 1973-1992. *Arch Dermatol* 1995; 131: 770-772.
- Frank SJ, Meyers M. Interferon as adjuvant therapy for high risk melanoma. *Melanoma Lett* 1995; 13: 1-4.
- Buzzell RA, Zitelli JA. Favorable prognosis factors in recurrent and metastatic melanoma. *J Am Acad Dermatol* 1996; 34: 798-803.
- Isaacs A, Lindeman JJ. Virus interference: the interferon. *Proc R Soc Lond* 1957; 147: 258-267.
- Borden EC, Parkinson D. A perspective on the clinical effectiveness and tolerance of interferon-alfa. *Semin Oncol* 1998; 25 (Supl 1): 3-8.
- Borden EC, Waldler S. Interferons as biochemical modulators. *J Clin Oncol* 1996; 14 (10): 2627-2630.
- Kirkwood JM. Studies of interferons in the therapy of melanoma. *Semin Oncol* 1991; 18: 83-90.
- Restifo NP, Marincel FM, Kawakami Y, Tanbenberger J, Yannelli JR, Rosenberg SA. Loss of functional beta-2-microglobulin in metastatic melanoma from five patients receiving immunotherapy. *J Natl Cancer Inst* 1996; 88: 100-108.
- Corssmit EPM, Heijligenberg R, Endert E, Ackermans MT, Sauerwein HP, Romijn JA. Endocrine and metabolic effects of interferon-alfa in humans. *J Clin Endocrinol Metab* 1996; 81: 3265-3269.
- Agarwala SS, Kirkwood JM. Adjuvant Interferon treatment for melanoma. *Hematol Oncol Clin North Am* 1998, 12: 823-833.
- The use of Intron A in oncology: a reference for the pharmacist. Datos facilitados por Schering-Plough Corporation, EE.UU., 1985; 17-33.
- Bigby M, Gadenne A. Understanding and evaluating clinical trials. *J Am Acad Dermatol* 1996; 34: 555-590.
- Cascinelli M. Evaluation of efficacy of adjuvant rIFN alfa-2 in melanoma patients with regional node metastases. *Proc Am Soc Clin Oncol* 1995; 14: 410.
- Cascinelli N, Bufalino R, Morabito A, Mackie R. Results of adjuvant interferon study in WHO melanoma programme. *Lancet* 1994; 343: 913-914.
- Grob JJ, Dreno B, Delaunay M, Chastang C, Cupissol D, Guillot B et al. Long term results of an adjuvant therapy with low doses IFN alfa-2a in resected primary melanoma thicker than 1.5 mm without clinically detectable node metastases. *Melanoma Res* 1997; 7 (Supl 1): S 33.
- Pehamberger H, Soyer P, Stein A, Kofler R, Binder M, Mischer P et al. Adjuvant interferon alpha-2a treatment in resected primary cutaneous melanoma. *Melanoma Res* 1997; 7 (Supl 1): S 31.
- Kirkwood JM, Strawderman MH, Ernstoff MS, Smith TJ, Borden EC, Blum RH. Interferon alfa-2b adjuvant therapy of high-risk resected cutaneous melanoma: the Eastern Cooperative Oncology Group trial EST 1684. *J Clin Oncol* 1996; 14: 7-17.
- Cole BF, Gelber RD, Goldhirsch A. A quality-adjusted survival meta-analysis of adjuvant chemotherapy for premenopausal breast cancer: International Breast Cancer Study Group. *Stat Med* 1995; 14: 1771-1784.
- Cole BF, Gelber RD, Kirkwood JM, Goldhirsch A, Barylak E, Borden E. A quality-of-life-adjusted survival analysis of interferon alpha-2b adjuvant treatment for high risk resected cutaneous melanoma: an Eastern Cooperative Oncology Group Study (E1684). *J Clin Oncol* 1996; 14: 2666-2673.
- Melanoma Cooperative Group. European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC). Extension of adjuvant IFN alfa-2b Trial N.º 18952 up to 1300.
- Creagan ET, Dalton RJ, Ahmann DL, Jung SH, Morton RF, Langden RM et al. Randomized, surgical adjuvant clinical trial of recombinant interferon alfa-2b in selected patients with malignant melanoma. *J Clin Oncol* 1995; 13: 2776-2783.
- Kirkwood JM, Ibrahim JG, Sondak VK, Ernstoff M, Richards J, Flaherty LE et al. High-and low-dose interferon alfa-2b in high-risk melanoma: first analysis of intergroup trial E 1690/S 9111/C 9100. *J Clin Oncol* 2000; 18: 2444-2458.
- Grob JJ, Dreno B, Delaunay M, Chastang C, Guillet B, Cupissol B et al. Results of the French multicenter trial on adjuvant therapy with interferon alfa-2a in resected primary melanoma (> 1.5 mm). *Proc Am Soc Clin Oncol* 1996; 15: 437.
- Pehamberger H, Soyer HP, Steiner A, Kofler R, Binder M, Mischer P et al. Adjuvant Interferon alfa-2-a. Treatment in resected primary stage II cutaneous melanoma. *J Clin Oncol* 1998; 16: 1425-1429.
- Kirkwood JM, Ernstoff MS. Interferon-clinical applications. En: De Vita VR, Hellman S, Rosenberg SA, editores. *Cutaneous melanoma. Biologic therapy of cancer*. Filadelfia: Lippincott, 1991; 311-333.
- Legha SS. Current therapy for malignant melanoma. *Semin Oncol* 1989; 16: 34-44.
- Steiner A, Wolf Ch, Pehamberger H. Comparison of the effects of three different treatment regimens of recombinant interferons (r-IFN alfa, r-IFN gamma and r-IFN alfa + cimetidine) in disseminated malignant melanoma. *J Cancer Res Clin Oncol* 1987; 13: 459-465.
- Balch CM, Houghton AN, Peter LJ. Cutaneous Melanoma. En: De Vita VT, Hellman S, Rosenberg SA, editores. *Cancer: principles and practice of oncology*. Filadelfia: JB Lippincott, 1993; 1612-1661.
- Johnson TM, Smith JM II, Nelson BR, Chang A. Current therapy for cutaneous melanoma. *J Am Acad Dermatol* 1995; 32: 689-697.
- Kirkwood JM. Melanoma. En: De Vita VR Jr, Hellman S, Rosenberg SA, editores. *Biologic therapy of cancer: principles and practice*. Filadelfia: JB Lippincott, 1995; 388-411.
- Atkins MB, Lotze M, Wiernik P, Fisher R, Margolin K, Weiss G et al. High dose IL-2 therapy alone results in longterm durable complete responses in patients with metastatic melanoma. *Proc Am Soc Clin Oncol* 1997; 16: 494.
- Lee KH, Talpaz M, Rothberg JM, Murray JL, Papadopoulos N, Plager C et al. Concomitant administration of recombinant human interleukin-2 and recombinant interferon alpha-2 A in cancer patients: a phase I study. *J Clin Oncol* 1989; 7: 1726-1732.
- Legha SS, Ringle S, Eton O, Bedikian A, Plager C, Papadopoulos N. Development and results of biochemotherapy in metastatic melanoma. The University

- of Texas M.D. Anderson Cancer Center Experience. *Cancer J Sci Am* 1997; 3: S9-S15.
42. Pyrhönen S, Hahka-Kemppinen M, Muhonen T. A promising interferon plus four-drug chemotherapy regimen for metastatic melanoma. *J Clin Oncol* 1992; 10: 1919-1926.
43. Punt CJA, Van Herpen CML, Jansen RLH, Vreugdenhil G, Muller EW, De Mulder PHM. Chemoimmunotherapy with bleomycin, vincristine, lomustine, dacarbazine (Bold) plus interferon alfa for metastatic melanoma: a multicentre phase II study. *Br J Cancer* 1997; 76: 266-269.
44. Vuoristo MS. Complete responses and survival after polychemotherapy plus interferon alfa for patients with metastatic melanoma. *Melanoma Res* 1996; 6: 331-336.
45. Keilholz U, Goey SH, Punt CJA, Proebstle TM, Salzmann R, Scheibenbogen C et al. Interferon-alpha and interleukin-2 with or without cisplatin in metastatic melanoma: a randomized trial of the EORTC Melanoma Cooperative Group. *J Clin Oncol* 1997; 15: 2579-2588.
46. Kirchner HH, Atzopodien J, Poliwoda H. Chemoimmunotherapy in advanced malignant melanoma: carboplatin and DTIC or cisplatin, dtic, bcnu and tamoxifen followed by immunotherapy with interleukin 2 and interferon alpha-2a. *Med Klin* 1996; 91 (supl 3): 44-49.
47. Hoffmann R, Muller I, Neuber K, Lassmann S, Buer J, Probst M et al. Risk and outcome in metastatic malignant melanoma patients receiving DTIC, Cisplatin, BCNU and tamoxifen followed by immunotherapy with interleukin 2 and interferon alpha 2a. *Br J Cancer* 1998; 78: 1076-1080.
48. Vial T, Descotes J. Clinical toxicity of the interferons. *Drug safety*, 1994; 10: 117.
49. Punt CJA. The use of interferon alfa in the treatment of cutaneous melanoma: a review. *Melanoma Res* 1998; 8: 95-104.
50. Kirswood JM, Ibrahim J, Sondak VK, Sosman JA, Emsloff MS. Relapse-free and overall survival are significantly prolonged by high-dose IFN alpha 2b (HDI) compared to vaccine GMW-KLH with QS21 (GMK, Progenics) for high-risk resected stage IIIB-III melanoma: results of the Intergroup Phase III study E1694/S9512/C503801. *Ann Oncol* 2000; 11 (Supl 4): 4.