

# TRATAMIENTO ADYUVANTE DEL MELANOMA: UNA CUESTIÓN TODAVÍA ABIERTA

Javier Cassinello Espinosa

Servicio de Oncología Médica  
Hospital General Universitario de Guadalajara. Guadalajara

## I. INTRODUCCIÓN

La incidencia de melanoma maligno ha aumentado notablemente a escala mundial en los últimos 30 años.

El melanoma maligno es una enfermedad potencialmente fatal y descansa su buena evolución en un diagnóstico precoz y en una adecuada cirugía. La excisión quirúrgica del tumor primario es suficiente para conseguir la curación del 90% de los pacientes portadores de un tumor localizado y con poco espesor (estadio I); sin embargo las tasas de supervivencia descienden conforme aumenta el nivel Breslow y, sobre todo, cuando están afectados los ganglios linfáticos locoregionales de drenaje. En estas situaciones el riesgo de recurrencia es alto, por lo que se necesita un tratamiento adyuvante a la cirugía que intente erradicar o prevenir el crecimiento de la enfermedad micrometastática.

En el tratamiento adyuvante los resultados más interesantes se han obtenido con interferon alfa (INF) tanto en estadios II como en los estadios III. Existe consenso general en que el beneficio del tratamiento adyuvante con interferon es mayor en la supervivencia libre de recurrencia que en la supervivencia global, donde los resultados de los ensayos clínicos tienen, como luego veremos, una interpretación polémica.

## II. TRATAMIENTO ADYUVANTE EN EL MELANOMA: EL DEBATE DEL INTERFERON

El tratamiento complementario a la cirugía del melanoma maligno continúa siendo una cuestión controvertida. La polémica se centra, fundamentalmente, en la propia interpretación de los diferentes estudios clínicos realizados con INF en el tratamiento adyuvante. La base de esta acalorada controversia hay que buscarla en la esperanza inicial generada por los resultados positivos que se obtuvieron con INF en algunos estudios en relación a la supervivencia global y la posible frustración e impotencia posteriores que sintieron muchos oncólogos al fracasar, al menos parcialmente, el intento de encontrar un tratamiento eficaz y bien tolerado que consiguiera inequívocamente dicho beneficio.

Por otra parte, la heterogeneidad y los resultados tan variables de los sucesivos estudios con INF en adyuvancia, no han hecho sino aumentar la confusión respecto a cuál sea la mejor actitud terapéutica tras la extirpación del tumor primario.

**Ila. Resultados de los estudios por estadios de la American Joint Committee on Cancer (AJCC) (Tablas 1-3)**

**A) Estadio II de la AJCC** (incluye Breslow 1.01-2.0 mm con ulceración, Breslow 2.01-4 mm sin ulceración (IIA); Breslow 2.01-4 mm con ulceración, Breslow > 4 mm sin ulceración (IIB); Breslow > 4 mm con ulceración (IIC).

**Estudios con altas dosis.** El estudio ECOG 1684 (Kirkwood<sup>1</sup> et al) con altas dosis de INF para melanoma estadio II –31 pacientes únicamente de los 280 incluidos en el ensayo– no mostró un beneficio en la supervivencia global (SG) en este estadio, aunque sí en la supervivencia libre de enfermedad (SLE). Los estudios E 1690 (Kirkwood<sup>2</sup> et al) y el North Cooperative Cancer Treatment Group-NCTTG (Creagan<sup>3</sup> et al) con altas dosis no mostraron, sin embargo, impacto sobre la SLE, además de no hacerlo sobre la SG.

Tabla 1: Resultados maduros de los estudios fase III en melanoma de alto riesgo (Estadios IIB-III) con INF frente a observación.

ENSAYO	N	SLE	SG
<b>Altas dosis</b>			
NCCTG	102	NS	NS
E 1684	280	.005	0.46*
E 1684	280	<.05	NS**
E 1690	426	.054	.995
<b>Bajas dosis</b>			
E 1690	216	NS	NS
WHO-16	426	NS	NS
<b>Muy bajas dosis</b>			
EORTC	830	NS	NS

\* a 6 años \*\* a 10 años.

Tabla 2: Resultados maduros de los estudios fase III en melanoma de riesgo intermedio (Estadios II) con INF frente a observación.

ENSAYO	N	SLE	SG
<b>Altas dosis</b>			
NCCTG	160	NS	NS
<b>Bajas dosis</b>			
Grupo francés	499	.038	NS*
Grupo austríaco	311	<.02	NS

\* a 8 años.

**Estudios con bajas dosis.** Los estudios francés (Grob<sup>4</sup> et al) y austríaco (Pehamberger<sup>5</sup> et al) con dosis bajas de INF tampoco mostraron beneficio en la SG, pero sí fueron beneficiosos en la SLE en comparación con el brazo control de observación.

Parece por tanto demostrarse un beneficio en estadios II en cuanto al intervalo libre de enfermedad, pero no en cuanto a la SG. La mejor tolerancia de las dosis bajas las hace de elección en este contexto para dicho objetivo. De hecho en Europa se ha aprobado el régimen de dosis bajas –3 MU sc tres veces a la semana durante 18 meses– para estadios II, régimen no aprobado en EEUU.

Tabla 3: Resumen del beneficio con INF en el tratamiento adyuvante del melanoma.

ESTADIO (AJCC)	TRATAMIENTO	EFECTO INFORMADO		NIVEL DE EVIDENCIA/REF
		Tiempo libre de recurrencia	Supervivencia global	
Metástasis linfáticas regionales clínicamente detectables (III N1 b-3)	Interferon-alfa	Sí	No determinado	Ib / 1
Metástasis linfáticas regionales clínicamente no detectables (III N1 a-2)	Interferon-alfa (altas dosis)	Sí	No	Ib / 1
No metástasis linfáticas	Interferon alfa (bajas dosis)	Sí	No	Ib / 4, 5

Ib = Evidencia obtenida en al menos un estudio randomizado.

**B) Estadios III de la AJCC.** (incluye metástasis *in transit*, metástasis linfáticas regionales subclínicas y metástasis linfáticas regionales clínicamente evidentes).

**Estudios con dosis altas.** El estudio del NCTTG no encontró impacto ni en la SG ni en la SLE. El estudio E 1684 mostró un impacto inicial significativo en la SLE y en la SG en estos estadios de alto riesgo; sin embargo en el estudio E1690, con un esquema similar, esta mejoría en la SG no fue confirmada, aunque sí en la SLE. Incluso el beneficio del E 1684 sobre la supervivencia se ha perdido a largo plazo<sup>6</sup>.

Cabe subrayar que en el estudio E 1684, el subgrupo en el que se demostró un aumento inicial de la supervivencia global fue el grupo con metástasis linfáticas clínicamente evidentes (107 pacientes se beneficiaron de los 215 de este grupo): con una mediana de seguimiento de 7 años, la supervivencia a 5 años en el grupo tratado fue del 37% frente al 26% en el grupo de observación. Lamentablemente no se realizó un análisis de supervivencia en relación al número de ganglios afectados que, como es sabido, constituye un factor pronóstico independiente para la supervivencia en melanoma. A su vez, en el grupo con metástasis linfáticas subclínicas el tratamiento no produjo diferencias estadísticas en la supervivencia.

Estos resultados negativos sobre la SG del E 1690 y los beneficios solo transitorios del E 1684, deben hacernos ver con prudencia los resultados del E 1694, que compara las altas dosis con la vacunación con gangliósidos GM-2 y parece conseguir un impacto sobre la SLE y la SG.

Los datos confusos sobre la SG, la toxicidad asociada y el elevado coste del tratamiento explican que el régimen terapéutico con altas dosis haya producido escaso entusiasmo en muchos oncólogos, sobre todo en Europa.

**Estudios con dosis bajas e intermedias.** La rama de bajas dosis del E 1690 con INF 3 MU tres veces por semana durante dos años, no tuvo impacto sobre la SLE ni sobre la SG, confirmando el resultado del estudio WHO-16 (Cascinelli<sup>8</sup> et al).

El análisis interino del estudio de la EORTC (Eggermont<sup>9</sup> et al) con dosis intermedias en pacientes de alto riesgo (IIB- III) muestra que es el brazo de las dosis de 5 MU sc durante 2 años el que ha mostrado por ahora un mayor tiempo libre de metástasis ( $p=0.0145$ ), objetivo que es un subrogado de la supervivencia global. Dada la frustrante experiencia con los estudios positivos previos en el tratamiento adyuvante del melanoma, se recomienda prudencia antes de dar estos resultados como definitivos. Si, finalmente, el mayor tiempo libre de metástasis se traslada en un impacto similar en la SG, el tratamiento con dosis inter-

Tabla 4: Estudios con altas dosis de INF alfa en pacientes con melanoma de alto riesgo.

ENSAYO	DOSIS INF ALFA	CONTROL	N	SEGUIM. MEDIANO	SLE	S GLOBAL	REFERENCIA
NCCTG 83-7052	20 MU/m <sup>2</sup> im 3/sem x 3 m	Observación	262	6.1 años	(-) + solo en N+	(-)	3
ECOG E 1684	20 MU/m <sup>2</sup> iv 5d/sem x 4 sem; 10 MU/m <sup>2</sup> sc 3d/sem x 48 sem	Observación	287	6.9 años 12.6 años	(+) a los 6.9 años ( $p=0.0023$ ) (+) a los 12.6 años ( $p=0.01$ )	(+) a los 6.9 años ( $p=0.0237$ ) (-) a los 12.6 años ( $p=0.09$ )	1
Intergroup E1690	20 MU/m <sup>2</sup> iv 5d/sem x4 sem; 10 MU/m <sup>2</sup> sc 3d/sem x 48 sem	Observación LDI (3 MU sc 3 x semana)	642	6.2 años	(+) (altas dosis) $p=0.054$	(-)	2
Intergroup E 1694	20 MU/m <sup>2</sup> iv 5d/sem x 4 sem; 10 MU/m <sup>2</sup> sc 3d/sem x 48 sem	Vacuna gangliósidos	774	1.9 años	(+) $p=0.0025$	(+)	7
ECOG <sup>10</sup> 2696	20 MU/m <sup>2</sup> iv 5d/sem x 4 sem; 10 MU/m <sup>2</sup> sc 3d/sem x 48 sem	Vacuna gangliósidos	107	2.0 años	(+) $p=0.016$ ; $p=0.03$	(-)	10

medias durante 2 años, podría ser un esquema aceptable en Europa para estos estadios, dada la escasa toxicidad que induce (grados 3-4 en el 10% de los pacientes).

Repasemos brevemente los estudios más importantes:

### (I) ESTUDIOS CON DOSIS ALTAS DE INF

#### 1. Estudio E 1684 con dosis altas de INF alfa: el mayor seguimiento no confirma los resultados iniciales positivos sobre la SG

Los resultados iniciales del estudio ECOG E 1684 fueron los que suscitaron la esperanza sobre el aumento de la supervivencia global en el tratamiento adyuvante del melanoma. Este estudio utilizó altas dosis de INF en el melanoma resecaado de alto riesgo e incluyó, predominantemente, a pacientes con estadios III (89%). Se incluyeron 287 pacientes estadios IIB o III (> 4 mm, cualquier N; cualquier T, pN1; recurrencia linfática regional). La mayor parte de los pacientes presentaban metástasis linfáticas clínicamente evidentes (n=215), que es el subgrupo que más se beneficia del tratamiento. Se randomizaron los pacientes a recibir INF-alfa a altas dosis o a observación. En este estudio se obtuvo, a los 6.9 años de seguimiento, unas cifras de SLE y de SG superiores al grupo de observación: 1.72 años frente a 0.98 años (p=0.0023) y 3.82 años frente a 2.78 años (p=0.0237), respectivamente. Estos hallazgos iniciales de aumento de la SG en este ensayo llevó a la FDA a aprobar el tratamiento con altas dosis de INF-alfa como tratamiento adyuvante en el melanoma de alto riesgo.

Los resultados positivos se mantuvieron en el seguimiento de los 12.6 años respecto a la SLE pero se han perdido en relación a la SG (p= 0.09).

Es estudio ECOG E 1684 ha sido interpretado de forma distinta a ambos lados del atlántico: en EEUU, como se ha dicho, ha servido para que el INF alfa a altas dosis sea aceptado como el tratamiento estándar mientras que, para muchos oncólogos europeos, analizando los mismos datos, no parecía recomendable el uso rutinario de INF fuera de un ensayo clínico.

#### 2. Estudio E 1690: no se reproducen los resultados del estudio E 1684

En este estudio 642 pacientes fueron randomizados tras excisión local amplia (no era imprescindible realizar disección linfática, uno de los problemas de este estudio, a diferencia del E 1684) a recibir a) el mismo régimen de dosis altas de INF-alfa; b) 2 años de INF a bajas dosis 3MU sc 3 veces por semana; o c) observación. Con un seguimiento mediano de 52 meses, se obtuvo una ventaja en la SLE a 5 años de las altas dosis frente a observación (44% frente a 35%, p=0.054), ventaja no demostrada para las bajas dosis. Sin embargo no se demostró ventaja alguna en la SG ni con dosis altas (52%), ni con dosis bajas (53%) sobre la observación (55%). A los 74 meses, hubo 103 muertes en el brazo de las altas dosis y 103 en el brazo de observación.

Se han barajado varias explicaciones a esta no reproducción de los resultados del ensayo anterior E 1684: 1) los pacientes recidivados en el grupo de observación recibían INF como tratamiento de rescate: se trataría, por tanto, de una suerte de tratamiento secuencial; 2) la mejor cirugía y el más correcto estadiaje de los pacientes podría conseguir una mejor supervivencia en el grupo de observación en el estudio 1690 que en el 1684, lo que explicaría la ausencia de diferencias; 3) el estudio 1684 exigía linfadenectomía previa para demostrar su positividad o negatividad, mientras que en el estudio E 1690 se admitían pacientes T4 cN0, lo que restaba especificidad y concreción a los resultados (si los verdaderos NO eran mayoritarios era lógico no esperar beneficio en este subgrupo, tal y como evidenció el E 1684).

#### 3. Estudio E 1694: cerrado por superioridad del INF frente a la vacuna

En este estudio se compararon las dosis altas de INF frente a una vacuna de gangliósidos experimental GMK, en estadios IIB/III de melanoma resecaado. Fueron elegibles 774 pacientes de los 880 incluidos. El ensayo fue cerrado tras un análisis interino al detectarse una superioridad de la rama del INF frente a la de la vacuna. Con un seguimiento de 16 meses, la SG en la rama del INF era de 78% frente al 73% de la de la vacuna (p=

0.009). La SLE a los dos años era del 62% frente al 49% ( $p=0.0015$ ), respectivamente. El máximo beneficio se obtuvo en pacientes con ganglios negativos (SLE: hazard ratio 2.07; SG hazard ratio 2.71).

#### 4. Estudio ECOG 2696

En este estudio pequeño se compararon dos combinaciones de altas dosis de INF con vacunas de gangliósidos frente a la vacuna sola. Se incluyeron 107 pacientes con melanoma de alto riesgo resecaado (estadios IIB, III o IV). Se demostró una ventaja en la SLE en el grupo de las altas dosis de INF frente a la rama de vacuna sola. No hubo beneficio en la SG.

#### Meta-análisis de los estudios con altas dosis con la observación como brazo control

El meta-análisis formal (Wheatley et al) que incluyó sólo los estudios que tenían la observación como brazo control y que excluía, por tanto, el estudio E 1694, no mostró efectos significativos sobre la SG del INF a altas dosis (reducción del 12% en el riesgo de mortalidad,  $2p=0.1$ ), aunque sí un efecto significativo sobre la SLE (reducción del 24% en el riesgo de recurrencia,  $2p=0.0009$ ). La revisión de Lens tampoco muestra evidencia de mejoría en la SG en estos estudios, si bien es muy difícil realizar un meta-análisis riguroso dada la heterogeneidad de los ensayos analizados.

#### Toxicidad del tratamiento con INF a altas dosis

Son frecuentes los efectos secundarios con el esquema de altas dosis de INF. En la fase de tratamiento intravenoso predominan los efectos pseudo-gripales con síndrome constitucional, fiebre, escalofríos, cefalea y mialgias. Esta toxicidad alcanzó un nivel G3-4 en un tercio de los pacientes, si bien cedía con rapidez con la reducción o con la suspensión del tratamiento. Se precisó reducción de dosis en el 33-58% de los pacientes durante la fase de inducción y del 38-59% durante la fase de mantenimiento en los estudios E1684, E1690 y E1694. Hay que subrayar que en los ensayos E1684 y E1690 la toxicidad fue calificada como severa por el 67.1 % y por 52.6%, respectivamente, durante una media de 7.3 meses. Sin embargo, en el ensayo E1694 más del 80% de los pacientes pudieron completar el tratamiento con las apropiadas modificaciones.

#### (II) ESTUDIOS CON DOSIS BAJAS E INTERMEDIAS DE INF

Las dosis bajas e intermedias han sido utilizadas también como tratamiento adyuvante en el melanoma. Algunos ensayos han demostrado un retraso en la recurrencia del melanoma sin impacto sobre la supervivencia (estudios francés y austríaco, ya citados).

##### 1. Estudio francés

Se incluyeron 489 pacientes con melanoma resecaado estadio II, que fueron randomizados a observación o a recibir INF 3 MU sc tres veces por semana durante 18 meses.

El periodo libre de recaída fue superior en el grupo tratado que en el brazo de observación ( $p=0.038$ ). A pesar de que los datos iniciales sugerían un impacto sobre la supervivencia global, la diferencia no fue significativa a 8 años de seguimiento.

##### 2. Estudio austríaco

Se incluyeron 311 pacientes a recibir INF 3 MU sc al día durante tres semanas y luego 3 veces por semana durante 49 semanas o sólo observación. El tiempo libre de recaída fue superior en el brazo del tratamiento que en el de observación ( $p<0.02$ ). No se registraron diferencias significativas en la supervivencia. Los efectos adversos con este régimen de dosis bajas fueron generalmente leves y la mayor parte de los pacientes pudieron finalizar el tratamiento.

##### 3. Estudio de EORTC

Recientemente la EORTC ha realizado un análisis preliminar de su estudio 18952 que compara INF-alfa2b a dosis de 10 MU sc tres veces por semana durante 1 año con la dosis de 5 MU vía sc tres veces a la semana

durante 2 años y un tercer brazo de sólo observación. Estas dosis suponen, aproximadamente, la mitad de la dosis acumulada del esquema de Kirwood a dosis altas. Este análisis preliminar mostró una mejoría en el tiempo de supervivencia libre de metástasis para el brazo de 2 años de tratamiento ( $p=0.0145$ ) con aceptable toxicidad (solo el 10% de los pacientes presentaron toxicidad G3-G4). De confirmarse estos datos, el tratamiento con dosis intermedias durante 2 años, podría ser un esquema aceptable en Europa por su buena tolerancia.

#### **IIb. Recomendaciones prácticas. Información al paciente del beneficio real del tratamiento<sup>13</sup>**

¿Qué se le debe decir a los pacientes con melanoma de alto riesgo (IIB-III) en relación al tratamiento adyuvante?

1. Que no existe ningún tratamiento con INF que prolongue inequívocamente la SG.
2. Que el tratamiento con INF parece prolongar la SLE en un 10% a 5 años con dosis altas e intermedias, pero no con dosis bajas.
3. Que este beneficio en la SLE es mayor en pacientes con alto que con bajo riesgo de recaída. De hecho, con la evidencia actual cabe sugerir el tratamiento con INF adyuvante en aquellos pacientes con mayor riesgo de recaída, en especial aquellos con ganglios linfáticos clínicamente palpables al diagnóstico y con lesiones ulceradas y de alto grado.
4. Que no existe evidencia de beneficio en la SG con INF en aquellos pacientes con afectación linfática subclínica o sin nódulos linfáticos afectados.
5. Que los efectos tóxicos a corto y largo plazo pueden ser importantes y que, en todo caso, el tratamiento con altas dosis se va a prolongar un año, con los efectos secundarios que ello acarrea.
6. Que debe enfrentar en una balanza el beneficio del tratamiento en la SLE y la toxicidad que conlleva, que puede ser considerable y puede alterar la calidad de vida del paciente. Debe indicársele, por otra parte, que esta toxicidad es rápidamente reversible con la suspensión del INF.
7. Que lo mejor que puede hacer todo paciente es ser incluido en estudios de investigación.

**Tras recibir toda esta información, será el paciente y sólo el quien decida recibir o no el tratamiento<sup>14</sup>.**

#### **Progresos en el tratamiento adyuvante del melanoma con INF**

Un mejor estadiaje, el empleo de la biopsia del ganglio centinela y la incorporación de la ulceración como factor pronóstico mejorará la estratificación de los pacientes en los estudios de adyuvancia.

Se está investigando el empleo de INF pegilado alfa2b a dosis bajas una vez por semana durante 5 años frente a observación en melanoma estadio III reseado.

El estudio del Intergrupo E 1697 compara la fase de inducción de 1 mes con INF por vía intravenosa frente a observación en melanoma de riesgo intermedio (estadio II). Ello está justificado por la rápida separación de las curvas tras este primer mes de tratamiento en los estudios E1684 y E 1690, así como por el fracaso de los estudios en los que no existe este componente de inducción.

El estudio *Sunbelt Melanoma Trial* investiga el tratamiento con INF a altas dosis frente a observación en pacientes con metástasis linfáticas regionales aisladas tras linfadenectomía y a observación frente a linfadenectomía sola frente a linfadenectomía con el tratamiento de inducción de un 1 mes en pacientes con PCR + en el ganglio centinela.

## CONCLUSIÓN

Todos los pacientes con melanoma intervenido por riesgo alto-intermedio deberían entrar en estudios clínicos. El empleo de un brazo control de sólo observación está justificado y es ético, en lo que a SG se refiere; sin embargo a los pacientes con enfermedad de alto riesgo se les debe explicar los tratamiento de altas dosis en relación a los datos de SG y SL de recurrencia; deben saber también que existe acuerdo general en que el tratamiento con altas dosis prolonga la SLE a 5 años en un 10% a expensas de 12 meses de elevada toxicidad; este impacto sobre la supervivencia libre de recaída solo se produce con una adherencia adecuada al tratamiento y cuando es administrado por facultativos experimentados.

**Pregunta final: ¿Debe considerarse estándar el tratamiento adyuvante con INF en el melanoma de alto riesgo? La respuesta debe ser NO, dado que el objetivo principal del tratamiento adyuvante es el AUMENTO DE LA SUPERVIVENCIA y esta no se consigue con los esquemas descritos de INF adyuvante en los estudios analizados.**

## BIBLIOGRAFÍA

1. Kirkwood JM, Strawdeman 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; 14:7-17.
2. Kirkwood JM, Ibrahim JG, Sondak VK et al. High and low-dose interferon alfa-2b in high-risk melanoma: first analysis of Intergroup Trial E 1690/S9111/C9190. *J Clin Oncol* 2000; 18:2444-2458.
3. Creagan ET, Dalton RJ, Ahmann DL et al. Randomized surgical adjuvant clinical trial of recombinant interferon alfa-2a in selected patients with malignant melanoma. *J Clin Oncol* 1995; 13: 2776-2783.
4. Grob JJ, Dreno B, de la Salmoniere, et al. Randomized trial of interferon alfa-2a as adjuvant therapy in resected primary melanoma thicker than 1.5 mm without clinically detectable node metastases. *Lancet* 1998; 351:1905-10.
5. Pehamberger H, Soyer P, Steiner A, et al. Adjuvant interferon alfa-2a treatment in resected primary stage II cutaneous melanoma. *J Clin Oncol* 1998; 16:1425-9.
6. Kirkwood JM, Manola J, Ibrahim JG, et al. Pooled analysis of four ECOG-Intergroup trials of high-dose interferon alfa-2b (HDI) in 1916 patients with high-risk resected cutaneous melanoma. *Proc Am Soc Clin Oncol* 2001, 20:1395.
7. Kirkwood JM, Ibrahim JG, Sosman JA et al. High dose interferon alfa-2b significantly prolongs relapsed-free and overall survival compared with the GM2-KLH/QS-21 vaccine in patients with resected stage IIB-III melanoma: results of Intergroup E 1694/S9512/C509801. *J Clin Oncol* 2001; 19:2370-2380.
8. Cascinelli N, Bufalino R, Morabito A, et al. Results of adjuvant interferon study in WHO melanoma programme. *Lancet* 1994; 343:913-4.
9. Eggermont AMM, Kleeberg UR, Ruiters DJ, et al. The European Organization for Research and Treatment of Cancer Melanoma Group trial with more than 2000 patients, evaluating adjuvant therapy with low or intermediate doses of interferon alpha-2b, in American Society of Clinical 2001 Educational Book. Alexandria, VA, ASCO 2001, pp88-93.
10. Kirkwood JM, Ibrahim JG, Lawson et al. High dose interferon alfa-2b does not diminish antibody response to GM2 vaccination in patients with resected melanoma: results of the Multicenter Eastern Cooperative Oncology Group phase II trial E 2696. *J Clin Oncol* 2001; 19:1430-1436.
11. Wheatley K, Hancock B, Gore M et al. Interferon-alpha as adjuvant therapy for melanoma: a meta-analysis of the randomised trials. *Proc Am Soc Clin Oncol* 2001; 20 #1394.
12. Lens MB, Dawes M. Interferon alpha therapy for malignant melanoma: a systematic review of randomized clinical trials. *J Clinical Oncol* 2002; 20:1818-1825.
13. Kefford RF. Adjuvant therapy of cutaneous melanoma: the interferon debate. *Ann Oncol* 2003; 14:358-365.
14. Spyros Retsas. Adjuvant therapy of malignant melanoma: is there a choice? *Critical Reviews in Oncology/hematology* 2001; 40:187-193.