

Diferencias pronósticas en melanoma entre pacientes con enfermedad locorregional en el diagnóstico inicial y aquellos que desarrollan enfermedad locorregional tras la progresión durante el seguimiento

AUTHORS: Luna A^{1,2}, Alkhawaja A¹, Rizo D¹, Carrera C^{1,2,3}, Malveyh J^{1,2,3}, Puig S^{1,2,3}, and Podlipnik S^{1,2*}

AFFILIATIONS:

1. Departamento de Dermatología, Hospital Clinic of Barcelona, University of Barcelona, Spain
2. Institut d'Investigacions Biomèdiques August Pi I Sunyer (IDIBAPS), Barcelona, Spain
3. Centro de Investigaciones Biomédicas en Red de Enfermedades Raras (CIBERER) Instituto de Salud Carlos III, Spain

*** CORRESPONDING AUTHOR:**

Sebastian Podlipnik, MD PhD

E-mail address: podlipnik@clinic.cat

Resumen

ANTECEDENTES Y OBJETIVOS: El melanoma cutáneo en estadio III afecta a un grupo heterogéneo de pacientes. La clasificación de la AJCC subdivide el estadio III según la afectación a los ganglios linfáticos detectada de forma microscópica o macroscópica o la metástasis locorregional cutánea/en tránsito, sin tener en cuenta si la afectación locorregional se identifica en el momento del diagnóstico o tras la progresión. No se dispone de información sobre el posible comportamiento divergente entre estos subgrupos.

El objetivo del estudio es analizar las diferencias en la supervivencia de pacientes con melanoma en estadios IIIB-IIID en el momento del diagnóstico frente a aquellos en estadios IIIB-IIID tras la recidiva.

MATERIALES Y MÉTODO: Se realizó un estudio de cohortes con pacientes diagnosticados de melanoma cutáneo entre 1998 y 2022. Se identificó a los pacientes en estadio III (AJCC 8.^a) y se dividieron en dos cohortes: estadios IIIB-D en el diagnóstico inicial (iSIII) y estadios IIIB-D durante la progresión (pSIII). Se analizaron las características clínicas e histopatológicas así como un análisis de regresión de Cox para evaluar la supervivencia específica del melanoma (SEM) y la supervivencia global (SG).

RESULTADOS: De los 939 pacientes incluidos, 608 tenían melanoma incidente en estadio III (iSIII) y 331 tenían melanoma progresivo en estadio III (pSIII). Los melanomas primarios de la cohorte iSIII mostraron mayor índice de Breslow y mayores índices mitóticos, y presentaron ulceración con mayor frecuencia que los del grupo pSIII ($P < 0,001$). El análisis de regresión multivariable de Cox mostró una SEM y una SG ligeramente peores para los

pacientes de la cohorte pSIII, con un HR de 1,32 (IC del 95 %, 1,05-1,66; $p = 0,017$) y un HR de 1,40 (IC del 95 %, 1,14-1,72; $p = 0,001$), respectivamente.

CONCLUSIONES: Aunque los pacientes de la cohorte pSIII presentaron inicialmente tumores primarios con características menos agresivas que los de la cohorte iSIII, tras progresar al estadio III mostraron una SEM y una SG ligeramente peores que la cohorte iSIII.

Palabras clave: melanoma cutáneo; supervivencia; pronóstico

INTRODUCCIÓN:

El melanoma cutáneo es una neoplasia agresiva responsable del 75 % al 90 % de las muertes relacionadas con cáncer de piel.¹ Las tasas de supervivencia varían ampliamente, dependiendo en primer lugar de la disponibilidad de terapia sistémica, con tasas de supervivencia a 5 años > 90 % para pacientes con enfermedad localizada (estadios I-II), del 20 % al 70 % para aquellos con afectación locorregional (estadio III) y del 9 % al 28 % para aquellos con enfermedad metastásica a distancia (estadio IV).^{2,3,4}

Un tercio de los pacientes con melanoma experimentarán recidivas o metástasis debido a la progresión de la enfermedad. Los pacientes con estadios inferiores en el momento del diagnóstico tienen un período de latencia más largo hasta la progresión y una mayor proporción de metástasis locorregionales, mientras que los pacientes con diagnóstico inicial de estadio III tienden a desarrollar metástasis a distancia más precozmente.⁵

Los pacientes con melanoma cutáneo en estadio III son un grupo heterogéneo con enfermedad locorregional cutánea y/o ganglionar. Aunque el sistema de estadificación de la AJCC² subdivide el melanoma en estadio III en categorías basadas en la metástasis microscópica en los ganglios linfáticos (A), la metástasis macroscópica en los ganglios linfáticos (B) o la metástasis cutánea/en tránsito (C), no tiene en cuenta si la afectación locorregional se identifica en el diagnóstico inicial o si esta se desarrolla durante el seguimiento.

Aunque la aprobación de la terapia adyuvante para pacientes en estadio III de alto riesgo ha mejorado la supervivencia libre de recidiva (SLR), aproximadamente el 25 % sufrirá una recidiva en el plazo de un año.⁶

La mayoría de los ensayos clínicos sobre terapia adyuvante se han centrado en el melanoma en estadio III en el diagnóstico inicial; sin embargo, los pacientes elegibles para este

tratamiento incluyen pacientes en estadio inicial III y pacientes en estadio III tras la progresión desde los estadios I o II.^{7–12} No se dispone de información sobre la probabilidad de que estos subgrupos presenten comportamientos diferentes.

El objetivo de este estudio es analizar las características tumorales basales y los resultados de supervivencia de pacientes con melanoma (incidente) en estadio (inicial) III y pacientes en estadio III tras la progresión.

MATERIALES Y MÉTODOS:

Se llevó a cabo un estudio de cohortes. Se incluyeron pacientes diagnosticados de melanoma cutáneo que acudieron al Servicio de Dermatología del Hospital Clínic de Barcelona entre 1998 y 2022. Los pacientes con melanoma en estadio III se clasificaron en dos cohortes: **estadio inicial III (iSIII)**, que comprendía a los pacientes diagnosticados con enfermedad en estadio III en el momento de la presentación, y **estadio progresivo III (pSIII)**, que comprendía a pacientes con diagnóstico inicial de enfermedad estadio I o II que progresaron a estadio III durante el seguimiento.

Dado que este estudio solo incluyó a pacientes con metástasis evidentes clínicamente, se excluyó a aquellos con micrometástasis ganglionares (estadio IIIA), ya que no se observan micrometástasis en la cohorte con progresión (pSIII). También se excluyeron los pacientes con afectación ganglionar de un melanoma cutáneo primario desconocido.

Para estandarizar el estadio en el momento del diagnóstico de los pacientes incluidos en el estudio, estos fueron reclasificados según la 8ª edición del manual de estadificación del American Joint Committee on Cancer (AJCC)², y tratados y monitorizados según las guías de práctica clínica estándar.¹³

Las variables dependientes incluidas fueron la supervivencia específica del melanoma (SEM), definida como el tiempo transcurrido desde el diagnóstico de estadio III hasta la muerte causada por la enfermedad, y la supervivencia global (SG), definida como el tiempo transcurrido desde el diagnóstico de estadio III hasta la muerte por cualquier causa. Los pacientes que no presentaron ninguno de estos eventos fueron censurados en la fecha de la última visita de seguimiento.

Las variables independientes categóricas incluidas fueron:

- Sexo, definido como el sexo biológico al nacer: hombre/mujer.
- Edad en el momento del diagnóstico de melanoma cutáneo.
- Estadio TNM: definido como la estadificación según la 8ª edición de la AJCC en el momento del diagnóstico en la cohorte iSIII y, en el momento del diagnóstico y tras la progresión a estadio III en la cohorte pSIII.
- Localización del melanoma primario, definida como la zona del cuerpo donde se localizó el melanoma primario: cabeza y cuello/tronco/extremidades superiores/extremidades inferiores/acral/mucosa.
- Subtipo histológico, definido como la clasificación histológica del melanoma primario: diseminación superficial/ganglionar/lentigo maligno/acral/otros.
- Índice de Breslow: profundidad medida en milímetros desde la capa granular hasta las células tumorales más profundas; en el caso de tumores ulcerados, se mide desde la base de la úlcera hasta las células tumorales más profundas.
- Ulceración: ausencia de epidermis intacta sobre una parte importante del melanoma primario, según el examen microscópico de las secciones histológicas.
- Regresión: área histológica del melanoma en la que el tumor retrocede o desaparece para ser sustituido progresivamente por fibrosis con presencia de melanófagos y grados variables

de inflamación; ausencia de regresión/regresión < 50 % del tumor/regresión > 50 % del área tumoral.

- Índice mitótico: número de figuras mitóticas contadas en un área de 1 mm².

Los datos faltantes se trataron como **faltantes completamente aleatorios** y se excluyeron del análisis. En los casos de melanoma primario múltiple, solo se consideró la lesión con peor pronóstico histológico para la evaluación de los resultados, a fin de minimizar el sesgo de tiempo inmortal.

El presente estudio se llevó a cabo siguiendo las recomendaciones de las directrices «*Strengthening the Reporting of Observational studies in Epidemiology*» (STROBE). 14

Análisis estadístico

Las variables categóricas se expresaron como frecuencias y porcentajes, y las variables continuas como mediana y rango intercuartílico (IQR). Se utilizaron la prueba chi-cuadrado de Pearson y la prueba de tendencia para las variables categóricas y ordinales, respectivamente. La prueba de suma de rangos de Wilcoxon comparó las variables continuas independientes.

Se determinó la mediana de seguimiento de la cohorte utilizando el estimador inverso de Kaplan-Meier y el paquete «prodlm», empleando las funciones «prodlm» e «Hist» (v 2024.6.25) en R. Se realizaron curvas de supervivencia de Kaplan-Meier para evaluar las diferencias de supervivencia en SEM y SG. Se empleó la función «survfit» del paquete «survival» (v 3.7.0) para el cálculo de la curva, y la visualización se realizó utilizando el paquete «survminer» (v 0.4.9). Para determinar la significación estadística de las diferencias en los resultados entre los grupos, se utilizó una prueba de log-rank. Para explorar los factores

asociados de forma independiente con la SEM y la SG, se empleó un modelo multivariante de riesgos proporcionales de Cox utilizando la función «coxph» del paquete survival (v 3.7.0).

Los análisis estadísticos se realizaron utilizando el entorno informático R (v R versión 4.3.2 (31-10-2023)), junto con RStudio (v 2024.9.0.375). Para determinar la significación estadística, se estableció un umbral de valor p bilateral $< 0,05$.

RESULTADOS:

En el periodo de estudio, se incluyeron un total de 939 casos de melanoma cutáneo en estadio III: 608 en la cohorte iSIII y 331 en la pSIII. La mediana del seguimiento fue de 7,95 años (IQR, 4,74-11,87).

Los pacientes de la cohorte iSIII fueron diagnosticados de melanoma cutáneo en edades más tempranas, con una mediana de 59 años [46-72] frente a 64 años [48-75] en la cohorte pSIII ($p = 0,008$). El sexo masculino fue predominante en ambas cohortes. Las localizaciones más frecuentes del tumor primario fueron el tronco y las extremidades inferiores (Tabla 1). La mayoría de los pacientes de la cohorte iSIII presentaban un estadio IIIC en el momento del diagnóstico (66 %), seguidos de aquellos en estadio IIIB (26 %), mientras que la estadificación inicial de los pacientes de la cohorte pSIII se distribuyó entre los estadios IIA, IIIB e IB (24 %, 23 % y 21 %, respectivamente). Aunque el melanoma de extensión superficial fue el subtipo más frecuente, el melanoma nodular fue significativamente más frecuente en la iSIII (40 % frente a 22 %; $p < 0,001$). El índice de Breslow fue mayor en la iSIII, con una mediana de 4 mm [2,6-6,0] frente a la pSIII (mediana de 2,2 mm [1,3-3,9]) ($p < 0,001$). Los melanomas cutáneos de la cohorte iSIII eran más propensos a estar ulcerados (62 % frente a

38 %; $p < 0,001$) y a tener una mediana más alta de índice mitótico (iSIII 85 % $IM > 1/mm^2$, pSIII 74 % $IM > 1/mm^2$; $p < 0,001$). No había presencia de características de regresión en la mayoría de los melanomas primarios de la cohorte iSIII (80 %), mientras que el 32,2 % de los tumores primarios de la cohorte pSIII mostraron regresión ($p = 0,004$) (Tabla 1).

Se generaron análisis de supervivencia con curvas de supervivencia de Kaplan-Meier para comparar las cohortes iSIII y pSIII, y no se observaron diferencias significativas en la supervivencia para todos los resultados de supervivencia (fig. 1). Además, se compararon la SEM y la SG mediante modelos de regresión de Cox univariantes y multivariantes. El análisis univariante no reveló diferencias entre SEM y SG para la cohorte pSIII (SEM HR, 1,10; IC del 95 %, 0,90-1,34; $p = 0,376$; y SG HR 1,18, IC del 95 %, 0,98-1,41; $p = 0,085$). Sin embargo, el análisis multivariante reveló peores SEM y SG en la cohorte pSIII HR 1,32 (IC del 95 %, 1,05-1,66; $p = 0,017$) y HR 1,40 (IC del 95 %, 1,14-1,72; $p = 0,001$), respectivamente (figuras 2 y 3).

Los resultados del modelo de riesgos proporcionales de Cox, que incluía un término de interacción entre el estado (iSIII/pSIII) y los subestadios del estadio III, mostraron un valor no significativo para la interacción (coeficiente 0,1898; HR, 1,209; $p = 0,41$), lo que indica que no hay evidencia estadísticamente significativa de que el efecto del grupo iSIII/pSIII sobre la supervivencia difiera sistemáticamente entre los subestadios IIIB, IIIC y IIID.

DISCUSIÓN:

La biología del melanoma explica las diferencias en términos de pronóstico y patrones de progresión. El estadio de la enfermedad en el momento del diagnóstico está relacionado con

el riesgo y el tiempo de progresión, con una recidiva más temprana en los casos de tumores de mayor grosor frente a los de menor grosor. ⁵

Como era de esperar, los pacientes con diagnóstico inicial de melanoma en estadio III presentaban tumores primarios con características de peor pronóstico, como mayor grosor medio de Breslow, ulceración, índice mitótico y subtipo más nodular, que aquellos que fueron reclasificados como estadio III durante el seguimiento. Sin embargo, una vez que progresaron a estadio III, los resultados de los pacientes de la cohorte pSIII fueron peores que los de la cohorte iSIII. En el análisis multivariante, tras ajustar por edad, sexo, grosor de Breslow y ulceración, la cohorte pSIII mostró un peor pronóstico tanto para SEM como para SG. Es importante mencionar este hallazgo, ya que la mayoría de los pacientes de la cohorte iSIII fueron diagnosticados inicialmente con enfermedad en estadio IIIC, mientras que la mayoría de los de la cohorte pSIII recibieron un diagnóstico inicial en estadios I o II según la AJCC.

Consideramos que las diferencias observadas entre las diferentes cohortes podrían estar relacionadas con múltiples factores, como la heterogeneidad inter e intratumoral y el microambiente tumoral.¹⁵ Entre las mutaciones activadoras, se han descrito cuatro subtipos genéticos principales: mutante *BRAF*, *RAS*, *NFI* y triple wild type. Estas mutaciones afectan a la regulación de la vía de la proteína quinasa activada por mitógenos.¹⁵ Otras mutaciones implicadas son las que afectan a la integridad de los telómeros. Las aberraciones de la telomerasa transcriptasa inversa (*TERT*) son las mutaciones no codificantes más comúnmente halladas en el melanoma. Rachakonda et al.¹⁶, en un estudio sobre pacientes con melanoma cutáneo en estadios tempranos, encontraron que el HR para una SEM deficiente era de 2,05 (IC del 95 %, 1,33-3,16) para los telómeros cortos frente a los largos. Además, se observó

que los pacientes con mutación del promotor *TERT* y mutaciones concomitantes de *BRAF* o *NRAS* tenían una SLR peor.¹⁵ Kuhn et al. observaron que la expresión de *TERT* contribuye a la metástasis temprana de tumores primarios de poco grosor, posiblemente mediante la remodelación de la matriz extracelular.¹⁷ Se identificaron varios genes relacionados con el melanoma metastásico; entre ellos, *DSG1*, *FLG*, *PKP1* y *BAP-1* se asociaron con una SG desfavorable.¹⁵ Otros biomarcadores han sido estudiados, como las pruebas basadas en firmas genéticas, con el fin de identificar mejor y con mayor precisión a los pacientes con alto riesgo de recidiva y metástasis.¹⁸

El factor de transcripción de la microftalmia (MITF) es un miembro de la familia transcriptómica más importante del melanoma y se encuentran niveles elevados de MITF en las células de melanoma diferenciadas. Las células de melanoma desdiferenciadas presentan una baja expresión de MITF con una alta expresión de marcadores mesenquimales. La desdiferenciación es un sello distintivo de la progresión del cáncer y está asociada con la resistencia cruzada tanto a las terapias dirigidas como a las inmunoterapias en el melanoma.¹⁹

La interacción entre las células tumorales y el microambiente circundante es esencial para adquirir y mantener las características de las células tumorales, como mantener la señalización proliferativa, resistir la muerte celular, inducir la angiogénesis, activar la invasión, la metástasis y evitar la destrucción inmunitaria.²⁰

El microambiente tumoral (MAT) incluye células estromales, matriz extracelular y moléculas solubles como quimiocinas, citocinas, factores de crecimiento y vesículas extracelulares.²⁰

El tipo celular más relevante en el MAT es el fibroblasto asociado al cáncer (FAC). La transformación de los fibroblastos en FAC se debe al TGF- β liberado por las células tumorales, que induce dicha transformación. Los FAC producen citocinas, quimiocinas y factores de crecimiento relacionados con la proliferación tumoral, la angiogénesis, la inflamación y la resistencia a los fármacos; un aumento del número de FAC en el MAT se asocia con un mal pronóstico.²¹

Los macrófagos (MAT) y neutrófilos (NAT) asociados a tumores también abundan en el MAT. Los NAT liberan gránulos que contienen diferentes proteasas, como la metaloproteasa-9 de la matriz y la elastasa neutrofilica, lo que promueve la remodelación de la matriz extracelular y la invasión tumoral. Los NAT también están relacionados con factores inmunosupresores, ya que liberan arginasa 1 y TGF- β .²⁰

Las vías de señalización inmunosupresoras desempeñan un papel importante en el mantenimiento del microambiente inmunosupresor. Una de las vías inhibitorias más importantes es la del ligando 1 de muerte programada (PD-L1) y la muerte programada 1 (PD-1). En respuesta a las señales inflamatorias, se induce la expresión de PD-1 en las células T efectoras, mientras que PD-L1 se expresa en los linfocitos, el endotelio vascular, las células madre mesenquimales y las células tumorales.²²

La unión de PD-L1 a PD-1 conduce a la inhibición de las células T CD8+ y a la activación de los linfocitos T reguladores CD4+. PD-L1 se expresa en las células del microambiente tumoral, lo que favorece la evasión inmunitaria.²³

Para reducir el riesgo de recidiva y progresión de la enfermedad en pacientes con estadio III y estadio IV resecado, las guías de práctica clínica actuales recomiendan la terapia sistémica

adyuvante como complemento de la cirugía. La mayoría de los ensayos clínicos de tratamiento adyuvante incluyeron pacientes en estadios IIIA, IIIB y IIIC; sin embargo, en esos ensayos no se tuvo en cuenta si se trataba de pacientes incidentes en estadio III o de pacientes que habían progresado desde estadios anteriores. [7-12](#)

Los costes elevados y las respuestas variables de los pacientes a las terapias dirigidas e inmunológicas podrían dar lugar a sobretratamiento o infratratamiento. Se requieren biomarcadores fiables para identificar a los pacientes que probablemente obtendrán mayor beneficio de las terapias.²⁴

Es probable que el éxito de la inmunoterapia en el melanoma esté relacionado con su elevada carga mutacional (CMT), que genera un gran conjunto de neoantígenos que desencadenan respuestas antitumorales robustas. Otros biomarcadores propuestos son la deficiencia en la reparación de errores de emparejamiento, la expresión de CTLA-4 y el estado de PD-1-PDL-1; sin embargo, todos ellos tienen limitaciones.²⁴

Actualmente se están investigando biomarcadores de biopsia líquida y algoritmos de aprendizaje automático basados en firmas de expresión génica y parecen ser herramientas prometedoras para mejorar el tratamiento personalizado y el manejo clínico del melanoma.²⁵

En nuestro estudio, encontramos una peor SEM y SG en los pacientes con melanoma en estadio III que habían progresado desde estadios I y II, en comparación con los pacientes con melanoma en estadio III en el momento del diagnóstico. En nuestra opinión, la progresión desde estadios iniciales según la AJCC debe considerarse un marcador de peor supervivencia en pacientes con melanoma en estadio III.

Este estudio tiene algunas limitaciones. Debido a su naturaleza retrospectiva y al periodo extenso del estudio, que incluyó a pacientes diagnosticados y tratados antes y después de la era de los estudios moleculares y las terapias adyuvantes, no se pudo tener en cuenta a efectos analíticos la presencia de mutaciones BRAF ni de tratamiento adyuvante previo. No obstante, creemos que, en ese caso, ambas cohortes podrían haber recibido tratamiento en proporciones iguales. En nuestro estudio, el volumen tumoral no se evaluó mediante RECIST, como en la mayoría de los ensayos clínicos; sin embargo, para equiparar ambas cohortes en la mayor medida posible y hacerlas comparables, todos los pacientes del estudio se clasificaron según la 8ª edición de la AJCC.

Financiación: La investigación realizada por el Grupo de Melanoma del Hospital Clínic de Barcelona cuenta con el apoyo del Centro de Investigación Biomédica en Red de Enfermedades Raras (CIBERER) del Instituto de Salud Carlos III, España; AGAUR 2017_SGR_1134 y el Programa CERCA de la Generalitat de Catalunya, España; una beca de investigación de la Fundación Científica de la Asociación Española Contra el Cáncer (GCB15152978SOEN), España; la Comisión Europea en el marco del Sexto Programa Marco (Contrato n.º LSHC-CT-2006-018702, GenoMEL); la Comisión Europea en el marco del Séptimo Programa Marco (Diagnoptics); la Comisión Europea en el marco del Programa Marco Horizonte 2020 (iTobos y Qualitop); y la Comisión Europea en el marco del Programa Horizonte Europa (HORIZON-MISS-2021-CANCER-02, MELCAYA; referencia 101096667). Esta investigación también ha sido financiada en parte por subvenciones del Fondo de Investigaciones Sanitarias (PI18/00419 y PI22/01467), España. Parte de este trabajo se ha llevado a cabo en el Centro Esther Koplowitz, Barcelona.

References

1. Garbe C, Amaral T, Peris K, *et al.* European consensus-based interdisciplinary guideline for melanoma. Part 1: Diagnostics: Update 2022. *European Journal of Cancer* 2022;170:236–55.
2. Gershenwald JE, Scolyer RA, Hess KR, *et al.* Melanoma of the Skin. In: Amin MB, Edge SB, Greene FL, *et al.*, editors. *AJCC Cancer Staging Manual*. Cham: Springer International Publishing; 2017. p. 563–86doi:10.1007/978-3-319-40618-3_47.
3. Garbe C, Amaral T, Peris K, *et al.* European consensus-based interdisciplinary guideline for melanoma. Part 2: Treatment - Update 2022. *European Journal of Cancer* 2022;170:256–84.
4. Costa Svedman F, Pillas D, Kaur M, Linder R, Hansson J, Alik T. Stage-specific survival and recurrence in patients with cutaneous malignant melanoma in Europe -a systematic review of the literature. *CLEP* 2016;:109.
5. Ertekin S, Podlipnik S, Loughlin C, *et al.* Initial Stage of Cutaneous Primary Melanoma Plays a Key Role in the Pattern and Timing of Disease Recurrence. *Acta Derm Venereol* 2021;101:adv00502.

6. Sun W, Xu Y, Yan W, *et al.* A real-world study of adjuvant anti-PD -1 immunotherapy on stage III melanoma with BRAF, NRAS, and KIT mutations. *Cancer Med* 2023.
7. Long GV, Hauschild A, Santinami M, *et al.* Adjuvant Dabrafenib plus Trametinib in Stage III *BRAF* -Mutated Melanoma. *N Engl J Med* 2017;377:1813–23.
8. Kroemer G, Galluzzi L. Combinatorial immunotherapy with checkpoint blockers solves the problem of metastatic melanoma—An exclamation sign with a question mark. *OncoImmunology* 2015;4:e1058037.
9. 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.
10. Eggermont AMM, Blank CU, Mandala M, *et al.* Adjuvant Pembrolizumab versus Placebo in Resected Stage III Melanoma. *N Engl J Med* 2018;378:1789–801.
11. Eggermont AMM, Blank CU, Mandalà M, *et al.* Adjuvant pembrolizumab versus placebo in resected stage III melanoma (EORTC 1325-MG/KEYNOTE-054): distant metastasis-free survival results from a double-blind, randomised, controlled, phase 3 trial. *The Lancet Oncology* 2021;22:643–54.
12. 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. *The Lancet Oncology* 2018;19:510–20.

13. Podlipnik S, Carrera C, Sánchez M, *et al.* Performance of diagnostic tests in an intensive follow-up protocol for patients with American Joint Committee on Cancer (AJCC) stage IIB, IIC, and III localized primary melanoma: A prospective cohort study. *Journal of the American Academy of Dermatology* 2016;75:516–24.
14. Vandembroucke JP, Poole C, Schlesselman JJ, Egger M. Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology (STROBE): Explanation and Elaboration. *PLoS Medicine* 2007;4.
15. Yang T-T, Yu S, Ke C-LK, Cheng S-T. The Genomic Landscape of Melanoma and Its Therapeutic Implications. *Genes* 2023;14:1021.
16. Rachakonda S, Srinivas N, Mahmoudpour SH, *et al.* Telomere length and survival in primary cutaneous melanoma patients. *Sci Rep* 2018;8:10947.
17. Kuhn CK, Meister J, Kreft S, *et al.* TERT expression is associated with metastasis from thin primaries, exhausted CD4+ T cells in melanoma and with DNA repair across cancer entities. *PLoS ONE* 2023;18:e0281487.
18. Podlipnik S, Martin BJ, Morgan-Linnell SK, *et al.* The 31-Gene Expression Profile Test Outperforms AJCC in Stratifying Risk of Recurrence in Patients with Stage I Cutaneous Melanoma. *Cancers* 2024;16:287.

19. Gelmi MC, Houtzagers LE, Strub T, Krossa I, Jager MJ. MITF in Normal Melanocytes, Cutaneous and Uveal Melanoma: A Delicate Balance. *IJMS* 2022;**23**:6001.
20. Kharouf N, Flanagan TW, Hassan S-Y, *et al.* Tumor Microenvironment as a Therapeutic Target in Melanoma Treatment. *Cancers* 2023;**15**:3147.
21. Strnadová K, Pfeiferová L, Přikryl P, *et al.* Exosomes produced by melanoma cells significantly influence the biological properties of normal and cancer-associated fibroblasts. *Histochem Cell Biol* 2022;**157**:153–72.
22. Caraban BM, Matei E, Cozaru GC, *et al.* PD-L1, CD4+, and CD8+ Tumor-Infiltrating Lymphocytes (TILs) Expression Profiles in Melanoma Tumor Microenvironment Cells. *JPM* 2023;**13**:221.
23. Madore J, Strbenac D, Vilain R, *et al.* PD-L1 Negative Status is Associated with Lower Mutation Burden, Differential Expression of Immune-Related Genes, and Worse Survival in Stage III Melanoma. *Clinical Cancer Research* 2016;**22**:3915–23.
24. Deng Z, Liu J, Yu YV, Jin YN. Machine learning-based identification of an immunotherapy-related signature to enhance outcomes and immunotherapy responses in melanoma. *Front Immunol* 2024;**15**:1451103.

25. Lim SY, Lee JH, Diefenbach RJ, Kefford RF, Rizos H. Liquid biomarkers in melanoma: detection and discovery. *Mol Cancer* 2018;**17**:8.

Figura 1. Curvas de Kaplan-Meier de SG y SEM en las cohortes iSIII y pSIII

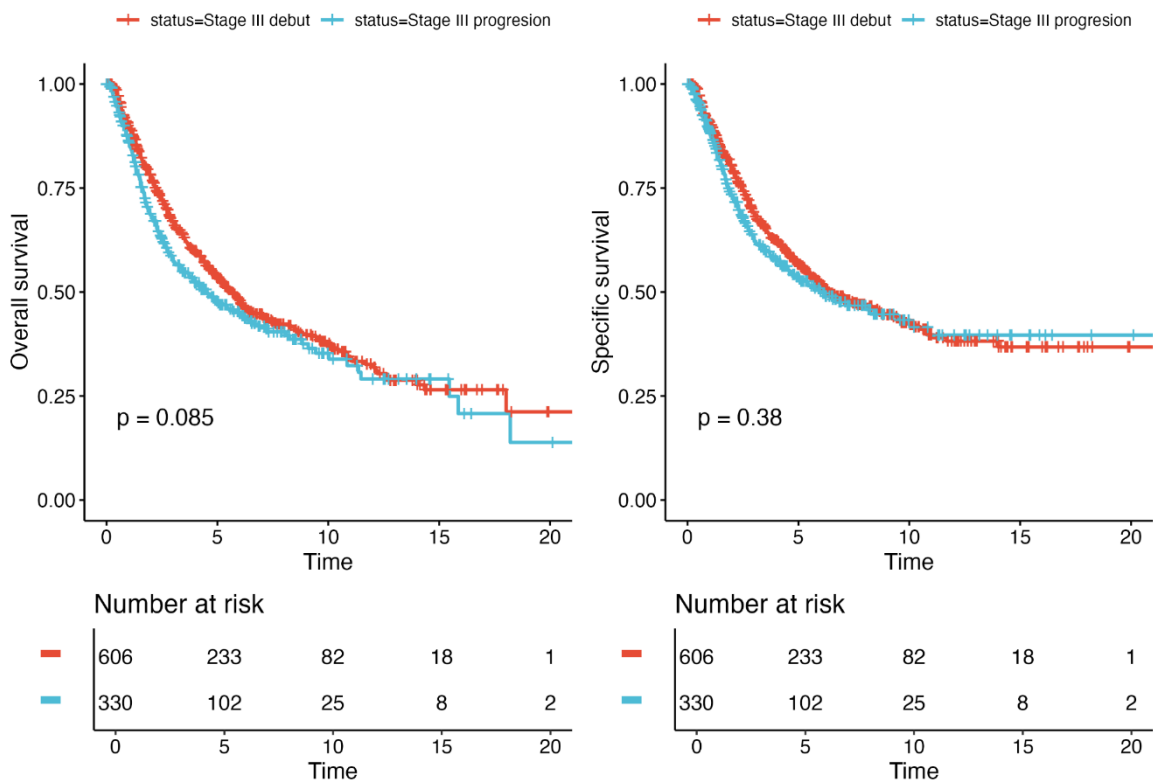


Figura 2. Gráfico de bosque del análisis de regresión multivariable de Cox de la supervivencia global

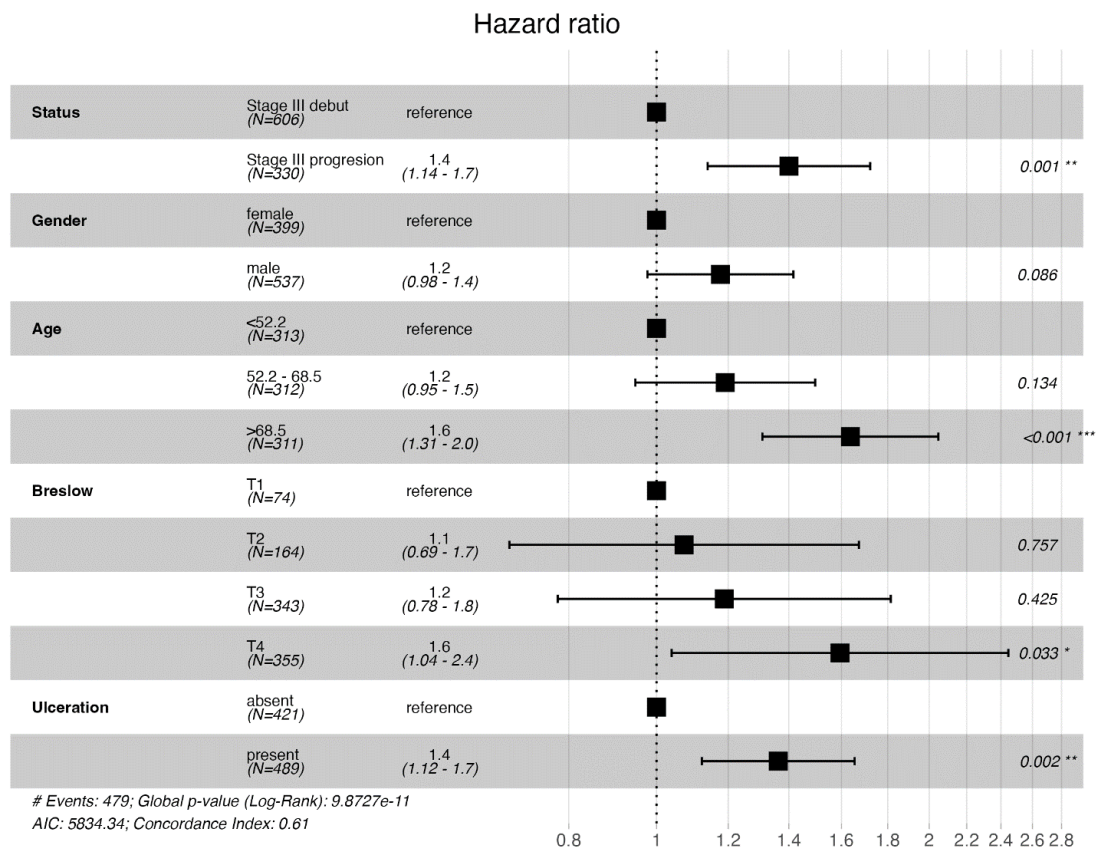


Figura 3. Gráfico de bosque del análisis de regresión multivariable de Cox de la supervivencia específica por melanoma

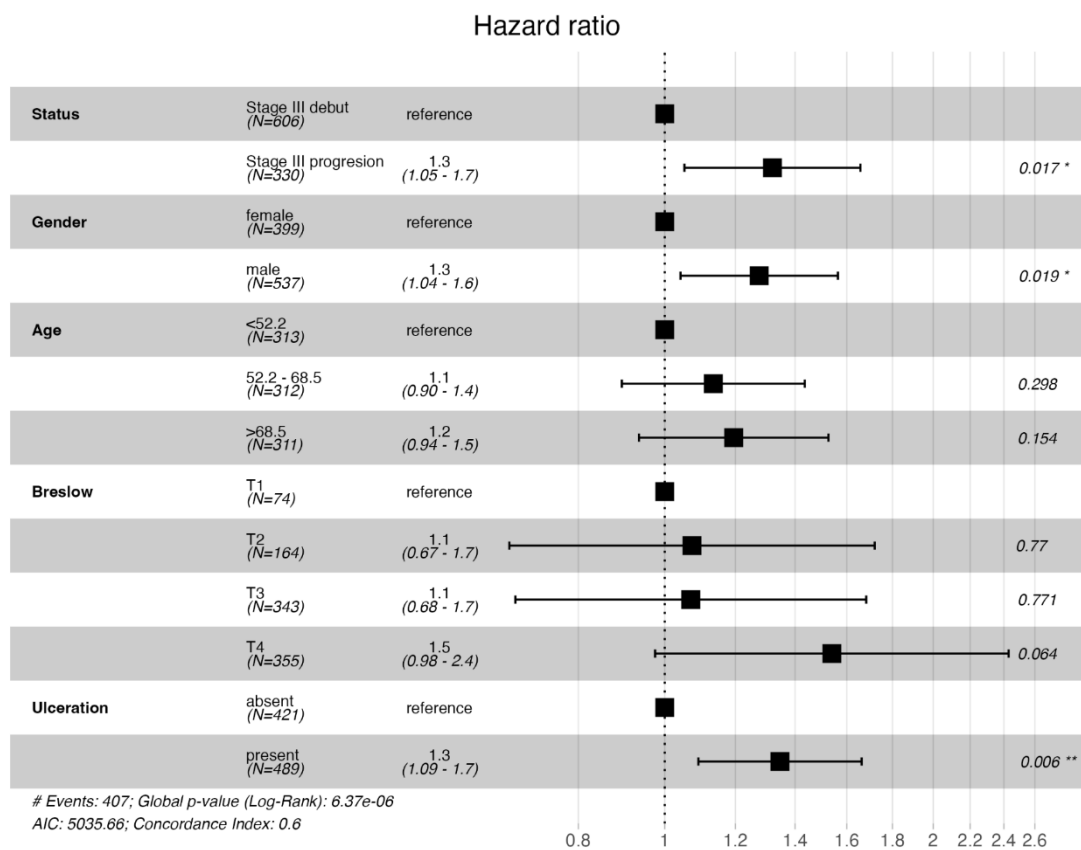


Tabla 1. Características de las cohortes incluidas en el estudio.

	Global N = 939	Estadio III en diagnóstico inicial N = 608	Estadio III durante la progresión N = 331	Valor P
Edad, mediana, años (IQR)	60 (47 – 73)	59 (46 – 72)	64 (48 – 75)	0.008
Sexo, n (%)				0.129
Mujer	400 (43)	248 (41)	152 (46)	
Hombre	539 (57)	360 (59)	179 (54)	
Localización del tumor primario, n (%)				< 0.001
Tronco	355 (38)	267 (44)	88 (27)	
Extremidades inferiores	210 (22)	116 (19)	94 (28)	
Cabeza y cuello	159 (17)	90 (15)	69 (21)	
Acral	111 (12)	75 (12)	36 (11)	

	Global N = 939	Estadio III en diagnóstico inicial N = 608	Estadio III durante la progresión N = 331	Valor P
Extremidades inferiores	80 (8.5)	45 (7.4)	35 (11)	
Mucosa	24 (2.6)	15 (2.5)	9 (2.7)	
Estadio en el diagnostico, según AJCC 8ª Ed., n (%)				< 0.001
IA	59 (6.3)	0 (0)	59 (18)	
IB	70 (7.5)	0 (0)	70 (21)	
IIA	80 (8.6)	0 (0)	80 (24)	
IIB	74 (7.9)	0 (0)	74 (23)	
IIC	44 (4.7)	0 (0)	44 (13)	
IIIB	158 (17)	158 (26)	0 (0)	
IIIC	401 (43)	401 (66)	0 (0)	
IIID	47 (5.0)	47 (7.8)	0 (0)	
Valores faltantes	6	2	4	

	Global N = 939	Estadio III en diagnóstico inicial N = 608	Estadio III durante la progresión N = 331	Valor P
Estadio T en el diagnóstico, n (%)				< 0.001
T1a	35 (3.7)	5 (0.8)	30 (8.9)	
T1b	46 (5.2)	11 (2.4)	35 (10)	
T2a	92 (10)	21 (4.2)	71 (21)	
T2b	71 (7.4)	44 (7.1)	27 (8.0)	
T3a	164 (17)	107 (18)	57 (17)	
T3b	171 (18)	128 (21)	43 (14)	
T4a	112 (12)	89 (14)	23 (7.1)	
T4b	248 (26)	203 (33)	45 (14)	
Valores faltantes	0	0	0	
Índice de Breslow, Mediana (IQR)	3.4 (2.0 – 5.3)	4.0 (2.6 – 6.0)	2.2 (1.3 – 3.9)	< 0.001

	Global N = 939	Estadio III en diagnóstico inicial N = 608	Estadio III durante la progresión N = 331	Valor P
Ulceración, n (%)				< 0.001
Sí	492 (54)	370 (62)	122 (38)	
No	421 (46)	226 (38)	195 (62)	
Valores faltantes	26	12	14	
Índice mitótico, n (%)				< 0.001
>= 1 mitosis mm ²	638 (81)	450 (85)	188 (74)	
Sin mitosis	149 (19)	82 (15)	67 (26)	
Valores faltantes	152	76	76	
Subtipo histológico, n (%)				< 0.001
Diseminación superficial	401 (44)	244 (42)	157 (49)	

	Global N = 939	Estadio III en diagnóstico inicial N = 608	Estadio III durante la progresión N = 331	Valor P
Nodular	303 (33)	234 (40)	69 (22)	
Acral	88 (9.7)	57 (9.7)	31 (9.7)	
Otro	66 (7.3)	37 (6.3)	29 (9.1)	
Lentigo maligna	48 (5.3)	15 (2.6)	33 (10)	
Valores faltantes	33	21	12	
Regresión, n (%)				0.004
No	459 (76)	328 (80)	131 (68)	
< 50%	125 (21)	72 (18)	53 (27)	
➤ 50%	21 (3.5)	11 (2.7)	10 (5.2)	
Valores faltantes	334	197	137	