

La biopsia del ganglio centinela desde una perspectiva inmunológica: ¿optimismo prematuro?

Sr. Director:

He leído con interés la excelente revisión sobre mapeo linfático y biopsia del ganglio centinela publicada por Lázaro et al¹. De la lectura de éste y muchos otros trabajos al respecto² se desprende un optimismo sobre la utilidad de la técnica que podría ser prematuro, tanto en relación con su faceta diagnóstica como terapéutica. En particular, aún no está claro si la información diagnóstica que aporta (enormemente variable según la técnica empleada para estudiar el ganglio) y las acciones terapéuticas derivadas de la misma pueden contribuir a aumentar la supervivencia final de los pacientes^{3,7}. Es más, algunos inquietantes datos experimentales sugieren incluso que podría ser perjudicial para algunos de ellos⁸⁻¹⁰.

En ciertos aspectos la utilidad de esta técnica desafía a la lógica¹¹. El precedente de la escasa o nula utilidad de la linfadenectomía profiláctica juega en contra de que podamos obtener un beneficio terapéutico directo de su aplicación^{3,6}. Es destacable que con técnicas moleculares se ha detectado la presencia de células tumorales en el ganglio centinela hasta en un 70% de los pacientes¹². Si este hecho tuviera relevancia diagnóstica y pronóstica (y todo parece indicar que sí la tiene), y si asumimos que algunos pacientes pudieran tener diseminación tumoral por vía exclusivamente linfática cuando son evaluados, ¿cómo explicar que los estudios previos sobre linfadenectomía profiláctica no hayan mostrado un claro e indiscutible beneficio sobre la supervivencia? En este sentido, puede resultar esclarecedor que se hayan detectado evidencias moleculares de la presencia de células de melanoma en la sangre de un 42% de los pacientes en estadio I y de un 65% de pacientes en estadio II¹³. Este tipo de estudios (cuya sensibilidad no deja de crecer desde que se iniciaron) sugiere una tendencia a la diseminación microscópica y subclínica por vía hemática desde fases muy precoces del melanoma, de forma similar a lo que parece ocurrir en otras neoplasias¹⁴. Sin embargo, la cifra de pacientes con metástasis clínicas es notablemente menor, tanto si consideramos las cifras relativas a la presencia de células tumorales en el ganglio centinela como si consideramos las de la sangre periférica. Estos hechos permiten cuestionar algunas de las ideas sobre progresión tumoral que subyacen en la base conceptual de la teoría del ganglio centinela. Además, apoyan la idea de que el sistema inmune (del que el ganglio centinela forma parte) debe desempeñar algún

papel esencial en el control eficaz del crecimiento tumoral en muchos enfermos que, aunque tengan evidencia molecular de enfermedad submicroscópica diseminada, nunca llegarán a presentar metástasis clínicas. En este punto debemos considerar con cautela los posibles riesgos de una linfadenectomía regional guiada por la positividad del ganglio centinela (y, por extensión, de cualquier linfadenectomía regional en ausencia de metástasis clínicamente evidentes).

Nuestro conocimiento sobre inmunología tumoral es aún muy limitado y probablemente nos esperan algunas sorpresas en este campo. Ochsenbein et al⁹ han demostrado en un modelo murino que la llegada y permanencia en los ganglios linfáticos de algunas células tumorales es un requisito para la generación de una adecuada respuesta inmune antitumoral capaz de frenar la progresión sistémica de la neoplasia. A su vez, Harada et al¹⁰ han demostrado en otro modelo murino que la actividad de la interleucina-12 (IL-12) frente a las metástasis pulmonares de melanoma es dependiente de la presencia de los ganglios linfáticos regionales del área donde se inocularon las células tumorales. Si esos ganglios son extirpados, el efecto de la IL-12 se reduce de forma drástica. Estos resultados obligan a reevaluar con precaución los beneficios y riesgos potenciales de una estrategia dirigida a la localización y eliminación de micrometástasis linfáticas regionales. En particular, no podemos asumir que la presencia de células tumorales en los ganglios linfáticos regionales sea necesariamente un marcador de la progresión inexorable de la enfermedad, y en algunos casos podría ser incluso útil para frenarla. Por otra parte, la eliminación de los ganglios linfáticos regionales sin evidencia clínica de metástasis podría comprometer la generación de una respuesta inmune antitumoral eficaz, así como la actividad de una intervención inmunoterapéutica posterior. Evidentemente, estas ideas son especulativas y aún no sabemos en qué medida son extrapolables a los pacientes con melanoma los datos experimentales que las sustentan. Sin embargo, puede resultar temerario minusvalorar o ignorar estos datos, especialmente a la sombra de la discutible o nula capacidad de la linfadenectomía profiláctica para disminuir la mortalidad por melanoma.

Los defensores de la técnica del ganglio centinela suelen aducir también que puede permitir seleccio-

nar mejor a los candidatos para recibir tratamiento adyuvante con interferón α -2b según la pauta del estudio ECOG-1684¹⁵. Sin embargo, esta estrategia no parece ser capaz de disminuir la mortalidad a tenor de los resultados del estudio ECOG-1690¹⁶. Mientras no dispongamos de un tratamiento adyuvante de indiscutible eficacia para estos pacientes, la utilidad de la técnica en relación con este apartado no parece ser más que un espejismo bienintencionado^{3,6}. Es más, los experimentos ya mencionados^{9,10} sugieren que la linfadenectomía regional podría incluso reducir la eficacia de un eventual tratamiento inmunológico posterior, instaurado ante la sospecha o la evidencia de diseminación sistémica de la neoplasia.

Otro argumento en favor de esta técnica es que permite establecer con mayor precisión el pronóstico del paciente, tanto si el ganglio fue examinado con técnicas histológicas e inmunohistoquímicas convencionales como si lo fue con técnicas moleculares¹⁷. Sin embargo, a tenor de todo lo expuesto cabe preguntarse si el mal pronóstico que implica un resultado positivo es debido exclusivamente a dicha positividad en sí misma (es decir, a la presencia de células tumorales en el ganglio) o es debido, al menos en parte, al efecto deletéreo que sobre la respuesta inmune antitumoral puede tener la extirpación del ganglio centinela y la linfadenectomía pretendidamente terapéutica posterior. A partir una vez más de los datos experimentales previamente comentados⁹⁻¹⁰ no parece que podamos considerar *a priori* que esta técnica en su finalidad diagnóstica y pronóstica sea necesariamente neutra sobre el curso posterior de la enfermedad como lo sería, por ejemplo, una tomografía de emisión de positrones. Es más, no es completamente descartable que pueda ser incluso perjudicial para algunos pacientes.

El impacto (en mi opinión, prematuro) que esta técnica está teniendo en el manejo de los pacientes con melanoma es indiscutible^{1,2}. Sin embargo, en función de todo lo expuesto, me uno a quienes piensan que deberíamos considerarla aún como una técnica exclusivamente experimental cuyos resultados finales, especialmente en términos de supervivencia, son aún inciertos^{3-7,18}. Por ello, su aplicación debería restringirse a pacientes adecuadamente informados al respecto e incluidos en ensayos clínicos diseñados para poder contribuir a responder a algunas de las preguntas que la técnica plantea y que son objeto actual de investigación y debate^{3-7,18}.

Finalmente considero que la posibilidad de identificar el ganglio centinela puede abrir nuevas perspectivas en la terapia del melanoma si pasamos de una visión estrictamente anatómica y quirúrgica hacia otra más fisiológica e inmunológica. Si el ganglio centinela y sus vecinos resultaran esenciales para generar una respuesta inmunológica eficaz ante un tumor diseminado (objetivo que no siempre logrará

alcanzar nuestro sistema inmune, como es obvio) se podría optar por su identificación, no para extirparlos de entrada, sino para hacerles llegar de forma precoz y selectiva alguna modalidad de tratamiento inmunológico capaz de potenciar la respuesta antitumoral (tanto local como sistémica) con mínima toxicidad general. Sustituiríamos la linfadenectomía regional profiláctica o guiada por la positividad del ganglio centinela por una *inmunoterapia ganglionar regional profiláctica*, mayormente dirigida hacia el ganglio centinela y sus vecinos más próximos. Los primeros pasos que podrían abrir un camino en esta línea ya se están dando^{19,20}.

BIBLIOGRAFÍA

1. Lázaro P, Bittini A, Bueno C, Escat JL, Lecona M, Pérez S. Mapeo linfático y biopsia del ganglio centinela en el melanoma cutáneo. *Actas Dermosifiliogr* 2001;92:319-33.
2. McMasters KM, Reintgen DS, Ross MI, Gershenwald JE, Edwards MJ, Sober A, et al. Sentinel lymph node biopsy for melanoma: controversy despite widespread agreement. *J Clin Oncol* 2001;19:2851-5.
3. Coldiron B. Regarding sentinel node biopsy in the management of melanoma. *Dermatol Surg* 2001;27:95-7.
4. Thomas JM, Patocskai EJ. The argument against sentinel node biopsy for malignant melanoma. Its use should be confined to patients in clinical trials. *Br Med J* 2000;321:3-4.
5. Otley CC. Sentinel lymph node biopsy for melanoma. Standard of care? *Dermatol Surg* 2000;26:1067-9.
6. Dunn CL, Zitelli JA. Standards of care for patients with malignant melanoma. *J Am Acad Dermatol* 2000;43:155-6.
7. Morton DL, Ollila DW. Critical review of the sentinel node hypothesis. *Surgery* 1999;126:815-9.
8. Santin AD. Lymph node metastases. The importance of the microenvironment. *Cancer* 2000;88:175-9.
9. Ochsenbein AF, Siervo S, Odermatt B, Pericin M, Karrer U, Hermans J, et al. Roles of tumour localization, second signals and cross priming in cytotoxic T-cell induction. *Nature* 2001;411:1058-64.
10. Harada M, Tamada K, Abe K, Li T, Onoe Y, Tada H, et al. Systemic administration of interleukin-12 can restore the anti-tumor potential of B16 melanoma-draining lymph node cells impaired at a late tumor-bearing state. *Int J Cancer* 1998;75:400-5.
11. Szymanski MB, Ackerman AB. Sentinel lymph node biopsy? *Dermatopathology Practical Conceptual* 1998;4:253-7.
12. Shivers SC, Li W, Lin J, Stall A, Stafford M, Messina J, et al. The clinical relevance of molecular staging for melanoma. *Recent Results Cancer Res* 2001;158:187-99.
13. Brownbridge GG, Gold J, Edward M, Mackie RM. Evaluation of the use of tyrosinase-specific and melan A/ MART-1-specific reverse transcriptase-coupled-polymerase chain reaction to detect melanoma cells in peripheral blood samples from 299 patients with malignant melanoma. *Br J Dermatol* 2001;144:279-87.
14. Mori M, Mimori K, Ueo H, Karimine N, Barnard GF, Sugimachi K, et al. Molecular detection of circulating solid car-

- cinoma cells in the peripheral blood: the concept of early systemic disease. *Int J Cancer* 1996; 68:739-43.
15. Kirkwood JM, Strawderman MH, Ernstott MS, Smith TJ, Borden EC, Blum RH, 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.
 16. 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 E1690/ S9111/ C9190. *J Clin Oncol* 2000; 18:2444-58.
 17. Blaheta HJ, Ellwanger U, Schitteck B, Sotlar K, Maczey E, Breuninger H, et al. Examination of regional lymph nodes by sentinel node biopsy and molecular analysis provides new staging facilities in primary cutaneous melanoma. *J Invest Dermatol* 2000;114:637-42.
 18. Otley CC, Zitelli JA. Review of sentinel lymph node biopsy and systemic interferon for melanoma: promising but in vestigational modalities. *Dermatol Surg* 2000;26:177-80.
 19. Kass E, Panicali DL, Mazzara G, Schlom J, Greiner JW. Granulocyte/ macrophage-colony stimulating factor produced by recombinant avian poxviruses enriches the regional lymph nodes with antigen-presenting cells and acts as an immunoadjuvant. *Cancer Res* 2001;61:206-14.
 20. Jonuleit H, Geisecke-Tuettenberg A, Tütting T, Thurner-Schuler B, Stuge TB, Paragnik L, et al. A comparison of two types of dendritic cell as adjuvants for the induction of melanoma-specific T-cell responses in humans following intranodal injection. *Int J Cancer* 2001; 93:243-51.

Ángel Pizarro
Unidad de Lesiones Pigmentadas.
Instituto Madrileño de Oncología.
Servicio de Dermatología.
Hospital Universitario La Paz.
Madrid.