

La biopsia del ganglio centinela desde una perspectiva inmunológica: reticencias injustificadas

Sr. Director:

Hace ahora algo más de 2 años se publicó una carta mía en esta sección de *Actas Dermo-Sifiliográficas* en la que cuestionaba la utilidad de la biopsia del ganglio centinela (BGC) y advertía sobre la posibilidad de que dicha técnica y la linfadenectomía posterior si el resultado era positivo pudiesen disminuir la respuesta inmunitaria antitumoral en algunos pacientes, e influir negativamente en su curso clínico¹. La misma advertencia se hacía extensiva a la linfadenectomía profiláctica (LP) convencional, sobre la que otros autores también se han manifestado en parecidos términos recientemente². Mi visión actual del problema difiere mucho de la indicada en aquel trabajo y considero oportuno matizar o corregir algunas de las ideas que expuse entonces.

Es indudable el interés que despiertan los trabajos acerca de la BGC y la polémica que aún rodea a esta técnica. No es extraño que 2 artículos con visiones radicalmente contrapuestas sobre la misma hayan inaugurado la sección de "Controversias en Dermatología" en el *British Journal of Dermatology*^{3,4}. Antes de proseguir con la lectura de esta carta recomiendo la lectura previa, pausada y crítica de ambos trabajos.

En mi opinión, buena parte de la controversia alrededor de la BGC se debe a que muchos autores no han prestado suficiente atención a las consecuencias obvias de dos hechos en relación con el comportamiento y el tratamiento del melanoma que actualmente considero suficientemente acreditados. En primer lugar, la supervivencia a largo plazo del conjunto de los pacientes con melanoma en estadio III se sitúa alrededor del 30 %⁵; en segundo lugar, la LP no ha demostrado diferencias significativas en términos de supervivencia final comparada con la linfadenectomía terapéutica (LT) o diferida⁶. Yo mismo ignoré tales consecuencias en mi anterior trabajo¹, como ahora veremos.

La posibilidad de obtener una remisión completa y prolongada en cerca de un tercio de los pacientes en estadio III tras una LT correctamente ejecutada es un dato destacado por Morton y Cochran⁴ e incomprensiblemente pasado por alto por Medalie y Ackerman³. Su consecuencia más obvia es que un número no despreciable de pacientes en estadio III pueden ser curados tras una LT simplemente porque tienen sus metástasis exclusivamente localizadas en los ganglios linfáticos regionales (esto no implica que las células de su melanoma se hayan diseminado exclusivamente por vía linfática, pero discutir este punto así como otros conceptos relevantes al respecto sobre tropismo

metastásico selectivo y adormecimiento tumoral rebasan los objetivos y límites de esta carta). Como también es obvio, estos pacientes podrían ser curados con cualquier tipo de linfadenectomía, ya sea profiláctica, guiada por la BGC o diferida, siempre y cuando incluya todos los territorios linfáticos afectados. Las ventajas de la BGC en este punto son muy evidentes (como resalta Morton⁴ e ignora Ackerman³): la BGC nos ofrece la posibilidad de evitar la morbilidad y secuelas innecesarias de la LP en todos aquellos pacientes que no la necesitan por carecer de micrometástasis linfáticas y permite adelantar la linfadenectomía tras estudiar previamente todas las regiones ganglionares potencialmente involucradas en aquellos pacientes que sí tienen micrometástasis linfáticas. Sin embargo, aunque la técnica es elegante y valiosa, no debemos asumir que sea también milagrosa. Sólo se podrán curar así, de forma directa y sin acudir a un tratamiento adyuvante adicional, los pacientes que tienen exclusivamente micrometástasis linfáticas regionales y carecen de otras micrometástasis. En cualquier caso, pienso que Morton y Cochran⁴ aciertan cuando señalan el error de algunos de los oponentes a la BGC al identificar la presencia de metástasis linfáticas con la existencia de diseminación sistémica subclínica del melanoma. Además, tienen razón cuando advierten de que esta posición puede abocarnos a un peligroso nihilismo terapéutico⁴.

El segundo punto por analizar hace referencia a las consecuencias que se desprenden del hecho de que la LP no haya demostrado diferencias significativas frente a la LT en términos de supervivencia global. Este hecho es enfatizado por Medalie y Ackerman³, pero también es admitido por Morton y Cochran⁴, aunque con algunas matizaciones. Muchos otros autores que defienden y practican la BGC lo admiten también^{6,7}. El hecho de que la LP no aumente la supervivencia implica que la hipótesis secuencial en relación con la diseminación del melanoma (primero hacia los ganglios linfáticos regionales y desde aquí, tras un cierto tiempo, hacia otras localizaciones) es muy probablemente incorrecta⁸, aun cuando autores de reconocido y merecido prestigio la han defendido de forma reiterada⁹. Morton ha sugerido recientemente una variante de diseminación secuencial que denomina *incubator hypothesis* (hipótesis de la incubadora)⁴. Sin embargo, Morton debe de albergar algunas dudas sobre lo acertado de esta propuesta cuando él mismo ofrece un esquema alternativo y contrapuesto a éste que denomina *marker hypothesis* (el ganglio centinela como marcador de

afectación sistémica simultánea)⁴, que es curiosamente el mismo esquema que defiende Ackerman³. Sorprendentemente, otros autores relevantes en la difusión y defensa de la BGC han aceptado también este último esquema^{7,10}. Salir del atolladero me parece fácil. Si descartamos la hipótesis secuencial o de la incubadora (que a lo sumo podría ser operativa en algún paciente de forma excepcional, nunca en la mayoría de ellos) y asumimos que alrededor de un tercio de los pacientes en estadio III tienen exclusivamente metástasis linfáticas, es obvio que en los dos tercios restantes sí se habrán producido las micrometástasis linfáticas y sistémicas de forma prácticamente simultánea. Es en estos últimos pacientes (pero sólo en ellos) en quienes pueden ser operativas las ideas sobre la diseminación del melanoma defendidas por autores como Ackerman³ o Zitelli² (*marker hypothesis*, según los esquemas de Morton⁴). Llegados a este punto, me adhiero a algunas de las ideas de Ackerman³ y discrepo con Morton⁴ en un punto esencial: desde una perspectiva terapéutica, la linfadenectomía guiada por la positividad en la BGC no es más que una forma modificada de LP, y como tal no hay que esperar que ofrezca ventajas directas en términos de supervivencia sobre una LT o diferida (aquí concluye mi sintonía con Ackerman). Cualquiera de estas opciones quirúrgicas puede resultar curativa exclusivamente en quienes tan sólo tienen metástasis linfáticas regionales (otra cuestión distinta es el beneficio indirecto de la BGC si se considera su utilidad para seleccionar a los candidatos a un tratamiento adyuvante adicional). Los estudios denominados Multicentre Selective Lymphadenectomy Trial (MSLT) I y II, en los que se evalúa el posible beneficio terapéutico directo de la linfadenectomía guiada por la positividad en la BGC⁴, están probablemente predestinados al fracaso si por tal entendemos que no aumente la supervivencia final frente a la actitud de observación y LT cuando aparezcan metástasis macroscópicas. Sin embargo, este fracaso no lo sería de la técnica en sí, ni excluye otras ventajas y utilidades de la BGC⁸. Sería más bien el fracaso de un modelo teórico acerca de la diseminación del melanoma (la hipótesis secuencial, o su variante de la incubadora) y de una estrategia concebida para evitar dicha diseminación.

Finalmente, debo detenerme en un punto que es especialmente relevante en relación con las equívocas ideas expresadas en mi carta anterior¹. La LP no aumenta la supervivencia respecto a la LT, pero tampoco la disminuye. Este hecho, junto con la exclusión del modelo de diseminación secuencial del melanoma, nos lleva necesariamente a concluir que todos cuantos han sugerido un posible perjuicio de la BGC sobre la respuesta inmunitaria antitumoral con relevancia clínica están muy probablemente equivocados (yo mismo lo estaba). El razonamiento es bien sencillo. Si asumimos que algunos pacientes sólo tendrán

metástasis linfáticas regionales, no les puede influir lo más mínimo cualquier repercusión negativa sobre la respuesta inmunitaria antitumoral (si la hubiera) de cualquier tipo de linfadenectomía, pues como acertadamente señala Morton⁴, tras dicha intervención estos pacientes están curados. No quedarán células tumorales frente a las que sus linfocitos deban luchar. Sin duda, estos pacientes son muchos menos de los que deseáramos, pero muchos más de los que se deducen de los argumentos de Ackerman³ o Zitelli² a favor del ganglio centinela como marcador de diseminación sistémica. ¿Y qué podría ocurrir en los pacientes en que sí se hayan producido de forma simultánea las micrometástasis linfáticas y sistémicas? De ser cierta la posible influencia negativa de una linfadenectomía precoz sobre la respuesta inmunitaria antitumoral^{1,2}, los estudios previos prospectivos comparando LP y LT deberían haber detectado una disminución en la supervivencia asociada a la LP, lo que en ningún caso se ha producido. Las observaciones previas en modelos experimentales^{1,2} no parecen directamente extrapolables a los pacientes con melanoma. Las especulaciones al respecto difundidas por algunos de los autores que más se oponen al uso rutinario de la BGC están infundadas (es el caso de Zitelli² pero no el de Ackerman³, que no aborda la cuestión de la BGC desde esta perspectiva). Obviamente, es también el caso de mi carta previa al respecto¹. En el cuarto aniversario de *El Quijote*, sólo una palabra más para terminar: vale.

Ángel Pizarro

Unidad de Lesiones Pigmentadas.
Instituto Madrileño de Oncología. Madrid. España.
Servicio de Dermatología. Hospital Universitario
La Paz. Madrid. España.
apizarro@medynet.com

BIBLIOGRAFÍA

1. Pizarro A. La biopsia del ganglio centinela desde una perspectiva inmunológica: ¿optimismo prematuro? *Actas Dermosifiliogr.* 2003;94:60-2.
2. Pharis DB, Zitelli JA. The management of regional lymph nodes in cancer. *Br J Dermatol.* 2003;149:919-25.
3. Medalie N, Ackerman AB. Sentinel node biopsy has no benefit for patients whose primary cutaneous melanoma has metastasized to a lymph node and therefore should be abandoned now. *Br J Dermatol.* 2004;151:298-307.
4. Morton DL, Cochran AJ. The case for lymphatic mapping and sentinel lymphadenectomy in the management of primary melanoma. *Br J Dermatol.* 2004;151:308-19.
5. Gershenwald JE, Balch CM, Soong SJ, Thomson JF. Prognostic factors and natural history. En: Balch CM, Houghton AN, Sober AJ, Soong SJ, editors. *Cutaneous Melanoma*. St. Louis, Missouri: Quality Medical Publishing; 2003. p. 25-54.
6. Essner R. Surgical treatment of malignant melanoma. *Surg Clin North Am.* 2003;83:109-56.

7. Perrott RE, Glass LF, Reintgen DS, Fenske NA. Reassessing the role of lymphatic mapping and sentinel lymphadenectomy in the management of cutaneous malignant melanoma. *J Am Acad Dermatol.* 2003;49: 567-88.
8. Pizarro A, Redondo P. Melanoma dissemination and the usefulness of sentinel lymph node biopsy: a reappraisal. *Skin Cancer.* 2004;19:221-30.
9. Balch CM, Cascinelli N, Sim FH. Elective lymph node dissection. Results of prospective randomized surgical trials. En: Balch CM, Houghton AN, Sober AJ, Soong SJ, editors. *Cutaneous Melanoma.* St. Louis, Missouri: Quality Medical Publishing; 2003. p. 379-95.
10. Meier F, Will S, Ellwanger U, et al. Metastatic pathways and time courses in the orderly progression of cutaneous melanoma. *Br J Dermatol.* 2002;147:62-70.