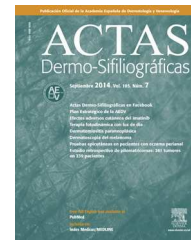




# ACTAS Derma-Sifiliográficas

Full English text available at  
[www.actasdermo.org](http://www.actasdermo.org)



## ARTÍCULO DE OPINIÓN

### Modelos de diseminación del melanoma y resultado final del *multicenter selective lymphadenectomy trial-I*



### Models of Melanoma Spread and Final Results of the multicenter selective lymphadenectomy trial-I

Á. Pizarro

Unidad de Prevención y Diagnóstico Precoz de Melanoma, Clínica Dermatológica Internacional, Clínica Ruber, Madrid, España

La utilidad de la biopsia del ganglio centinela (BGC) en el manejo de los pacientes con melanoma ha sido una cuestión controvertida, aunque la técnica es ofrecida actualmente en la mayoría de centros que les atienden<sup>1-3</sup>. Mi opinión, que mantengo desde hace años, es que el debate sobre la capacidad de esta técnica para aumentar la supervivencia en pacientes con melanoma es en realidad un debate acerca de cómo entendemos que se disemina el melanoma<sup>4,5</sup>. Sin embargo, creo que el papel diagnóstico y pronóstico de la BGC es indiscutible, aunque como señalan algunos autores, lo que el paciente desea en mayor medida no es que le indiquemos con precisión su probabilidad de fallecer por el melanoma, sino que seamos capaces de reducir esa probabilidad<sup>6</sup>.

De forma muy esquemática podemos considerar 3 grandes modelos teóricos acerca de la diseminación del melanoma que han sido defendidos, entre otros, por 3 de los médicos que más han contribuido al progreso en la lucha contra el melanoma y que, lamentablemente, ya no están entre nosotros: el modelo de la diseminación secuencial (primero hacia los ganglios linfáticos regionales y luego sistémica), defendido por Donald L. Morton<sup>7</sup>; el modelo de la diseminación simultánea, linfática y sistémica, defendido por A. Bernard Ackerman<sup>8</sup>; y el modelo que yo he denominado de los «patrones diferenciales de diseminación», apoyado por Wallace H. Clark<sup>5,9</sup>. En varios trabajos previos

detallé las características básicas de estos modelos y en qué medida los resultados iniciales del estudio denominado *Multicenter Selective Lymphadenectomy Trial-I* (MSLT-I) publicados en el año 2006<sup>10</sup> apoyaban o refutaban la validez de cada uno<sup>4,5</sup>. Mi criterio entonces fue que el modelo correcto era el apoyado por Clark<sup>5</sup>. A la vista de los resultados finales del estudio MSLT-I, publicados en 2014<sup>11</sup>, con un llamativo y significativo retraso respecto a la fecha esperada<sup>12</sup>, me reafirmo en este punto. Clark<sup>9</sup> consideraba que algunos melanomas no se diseminan ni producen metástasis (todos sabemos que un espesor de Breslow elevado aumenta las probabilidades de que aparezcan metástasis, pero no asegura que lo hagan). Entre los melanomas que sí producen metástasis Clark consideraba que algunos estaban destinados a producir tan solo metástasis linfáticas en los ganglios regionales, otros tan solo metástasis diseminadas por vía hemática y otros (el grupo mayoritario) se podrían diseminar por ambas vías y producir finalmente metástasis linfáticas y viscerales (que las metástasis linfáticas macroscópicas precedan con frecuencia a las metástasis viscerales macroscópicas no implica que las primeras sean la fuente de las segundas).

Wallace H. Clark falleció en 1997, por lo que no pudo participar de la polémica posterior entre Morton y Ackerman acerca de sus respectivos modelos sobre la diseminación del melanoma, ni acerca de las consecuencias derivadas de los mismos sobre la utilidad de la BGC. En esta polémica ambos autores (y otros muchos que han escrito sobre el tema) ignoraron el modelo apoyado por Clark. Sin embargo, en mi opinión, tanto los datos biológicos como clínicos disponibles

Correo electrónico: [angelpizarro84@gmail.com](mailto:angelpizarro84@gmail.com)

<http://dx.doi.org/10.1016/j.ad.2014.09.007>

0001-7310/© 2014 Elsevier España, S.L.U. y AEDV. Todos los derechos reservados.

juegan a favor del modelo apoyado por Clark<sup>5,9</sup>, y es este modelo el que deberíamos tener en mente para diseñar los estudios básicos y clínicos que nos deben ayudar a progresar más rápidamente en la lucha contra el melanoma.

El estudio MSLT-I se inició en 1994. La teoría de la diseminación secuencial del melanoma (*incubator hypothesis* en palabras de Morton<sup>7</sup>) propone que el melanoma se disemina inicialmente por vía linfática hacia los ganglios regionales, siendo el ganglio centinela el primero al que pueden acceder las células tumorales. Estas células permanecerían durante cierto tiempo confinadas en estos ganglios linfáticos regionales, y posteriormente iniciarían desde ahí su diseminación visceral por vía hemática. Esto ocurriría con latencia variable entre diferentes pacientes. Aunque los defensores de este modelo no niegan la posibilidad de que el melanoma se disemine directamente por vía hemática, consideran que esta opción es la excepción, no la regla<sup>13</sup>. De acuerdo con esta teoría, la detección precisa y la eliminación precoz de los ganglios linfáticos afectados por micrometástasis no solo debería reducir las posibilidades de una recaída linfática posterior (algo que obviamente logra), sino que debería evitar la diseminación hemática en muchos pacientes, aumentando de este modo su supervivencia final. Esta era la hipótesis de partida, que generó los 2 grandes brazos en que se subdividía el estudio MSLT-I: de una parte los pacientes a los que se les efectuaba BGC de entrada (con linfadenectomía posterior en caso positivo) y de otra parte los pacientes a los que se les efectuaba observación de entrada, con linfadenectomía terapéutica (LT) o diferida en caso de presentar metástasis linfáticas regionales a lo largo del seguimiento<sup>7,10,11</sup>.

El resultado final básico del estudio MSLT-I es muy claro: la supervivencia en los 2 grandes brazos del estudio es similar (algo ya evidente en los resultados iniciales publicados en 2006)<sup>10,11</sup>. Sin embargo, los autores, probablemente contrariados por este resultado y por las consecuencias que tiene para su modelo teórico de diseminación del melanoma, no lo trasladan a sus conclusiones, sino que recurren a un análisis por subgrupos, destacando la comparación muy cuestionable del subgrupo de pacientes con BGC positiva con el subgrupo de pacientes con metástasis linfáticas macroscópicas, 2 situaciones clínica y biológicamente no comparables, y que introduce sesgos importantes<sup>14,15</sup>. A su vez recurren a un manejo estadístico de los datos particularmente complejo, algo para lo que el estudio probablemente no estaba inicialmente diseñado (y que quizás tenga algo que ver con el retraso en su publicación)<sup>16</sup>. Los autores acaban justificando así una posible ventaja de la BGC en términos de supervivencia final, que es lo que trasladan a sus conclusiones<sup>11</sup>. Tanto la publicación de los resultados iniciales en 2006<sup>10</sup> como la de los resultados finales en 2014<sup>11</sup> del estudio MSLT-I fueron acompañadas de sendos editoriales, favoreciendo esa interpretación probablemente sesgada de los resultados, escritas por autores muy implicados en la implantación y evaluación de la linfadenectomía profiláctica primero y de la BGC después, y que en gran medida compartían con Morton su visión sobre la diseminación secuencial del melanoma<sup>17,18</sup>. Y en ambos casos esta interpretación de los resultados del estudio MSLT-I ha sido rápidamente contestada por otros expertos en melanoma, que han visto en los resultados de este estudio la evidencia

de la conclusión contraria a la propuesta por sus autores. Es decir, consideran que los resultados del estudio MSLT-I realmente apoyan que la BGC no aumenta la supervivencia final en pacientes con melanoma<sup>14,16,19</sup>. Esta conclusión, que en mi opinión es la correcta, implica que la hipótesis de la diseminación secuencial del melanoma es necesariamente incorrecta.

Uno de los mayores oponentes a la implantación de la BGC en el manejo rutinario de los pacientes con melanoma fue A. Bernard Ackerman, un brillante e inteligente dermatopatólogo, muy incisivo en el análisis de los temas que trataba. Ackerman defendía que la presencia de células tumorales en el ganglio centinela era un marcador de la diseminación del melanoma, tanto por vía linfática como sistémica (*marker hypothesis* en palabras de Morton)<sup>7,8</sup>. Esto es correcto para la mayoría de los pacientes que presentarán metástasis linfáticas y viscerales a lo largo de la evolución de su melanoma, pero no lo es para muchos de los pacientes que tan solo presentan metástasis linfáticas y entran en una remisión completa y duradera tras cualquier tipo de linfadenectomía (profiláctica, guiada por la positividad de la BGC o diferida), y tampoco resulta cierto para los pacientes que desarrollan metástasis viscerales tras una BGC previa negativa<sup>5</sup>.

En una revisión sobre progresión tumoral publicada en 1991 Clark<sup>9</sup> esbozaba con claridad su visión sobre la diseminación del melanoma, un modelo que yo he denominado como la «hipótesis de los patrones diferenciales de diseminación». Este modelo<sup>4,5</sup> es compatible con la teoría de las semillas y los campos de cultivo (*seed and soil hypothesis*) propuesta con una enorme clarividencia por Stephen Paget hace más de 100 años, basada en la observación clínica y en un afinado sentido común<sup>20</sup>. Y también es compatible con muchos de los descubrimientos más recientes sobre la enorme complejidad del proceso que conduce a la formación de metástasis<sup>21</sup>. Que las células tumorales sean capaces de entrar y salir de los vasos linfáticos y sanguíneos es importante, pero con seguridad hay muchísimos otros factores que contribuyen a explicar cómo llegan a desarrollarse las metástasis macroscópicas linfáticas y viscerales; y el proceso de la formación de metástasis parece, en general, muy poco eficiente<sup>21</sup>. Muchas células lo inician y muy pocas lo concluyen. Además, está claro que muchas de las células que alcanzan el órgano diana entran entonces en una fase de adormecimiento tumoral, a veces muy prolongada<sup>22,23</sup>. Algunas de estas micrometástasis podrían ser detectadas con técnicas muy sensibles, como la BGC (más aún si se acompaña de técnicas de detección inmunohistoquímicas y moleculares), sin que ello implique que estén destinadas inexorablemente a progresar a macrometástasis<sup>15</sup>. Y si lo hacen, lo pueden hacer a un ritmo muy variable, dependiendo de las características genéticas y epigenéticas del tumor primario, y probablemente también de algunos factores del huésped, entre los que sin duda desempeñaría un importante papel la respuesta inmune antitumoral. Algunas células tumorales se desarrollarán más rápidamente en unos órganos que en otros, por su diversa capacidad de interactuar con el microambiente de esos órganos, sin que eso implique que han llegado a esos órganos antes que a otros en los que proliferarán más tarde, o en los que a lo mejor no lo harán nunca<sup>5</sup>.

Tanto los resultados derivados en su momento de los ensayos sobre la linfadenectomía profiláctica en pacientes con melanoma, como los más recientes sobre la BGC derivados del estudio MSLT-I, ponen de manifiesto que estas formas de linfadenectomía tienen una obvia utilidad terapéutica, pero que esta utilidad terapéutica solo resultará curativa en aquellos pacientes que tan solo tengan metástasis linfáticas regionales<sup>5</sup>. Por eso, en términos de supervivencia final, sus resultados son similares a los de la LT o diferida. Sin embargo, dado que nosotros no solemos conocer *a priori* en qué pacientes la diseminación es exclusivamente linfática y en cuáles de ellos habrá también diseminación sistémica, es razonable proponerles a todos la opción de un tratamiento adyuvante adicional (aunque es obligado reconocer que la eficacia de estos tratamientos, a día de hoy, es aún muy limitada). A su vez, los cirujanos oncológicos reconocen que suele ser más sencilla y con mayores tasas de éxito una linfadenectomía regional basada en la positividad de la BGC que una linfadenectomía diferida basada en la presencia de metástasis linfáticas macroscópicas, en las que además hay riesgo de afectación extracapsular y de mayor extensión locoregional del proceso<sup>24</sup>. Si a esto le unimos la información diagnóstica y pronóstica que la BGC nos proporciona, para mí está muy claro que la opción de efectuar la BGC debe ser ofrecida rutinariamente a los pacientes con melanoma en los que exista indicación para ello (en este punto, estoy de acuerdo con Donald L. Morton y con muchos otros defensores de la utilidad clínica de la BGC)<sup>5</sup>. Pero una cosa es postularse a favor de la BGC, y otra concederle poderes mágicos (aunque la estadística, a veces, pone a nuestro alcance resultados que ciertamente lo parecen). Lamentablemente, algunas de las conclusiones a las que llegan los autores del estudio MSLT-I<sup>10,11</sup> están en mi opinión más cerca de la magia que de la realidad biológica y clínica del melanoma. Como ya indiqué en un trabajo previo<sup>5</sup>, no conozco ninguna propiedad biológica de las células tumorales que haga necesario su paso por un ganglio linfático antes de alcanzar cualquier otro órgano. Seguro que en algunos casos puede ocurrir así, pero en la mayoría de los casos no.

El problema de la interpretación sesgada y acrítica de los resultados del estudio MSLT-I<sup>10,11</sup> es que nos impide apreciar cuál es el modelo probablemente más correcto acerca de la diseminación del melanoma (en mi opinión, el apoyado por Clark)<sup>5,9</sup>, y a su vez espolea a quienes se manifiestan abiertamente en contra del empleo rutinario de la BGC. Criticar las conclusiones del estudio MSLT-I es fácil, y asimilar esas críticas a una postura contra el uso rutinario de la BGC, lamentablemente, también.

Si tomamos en consideración el modelo de los patrones diferenciales de diseminación entenderemos muy fácilmente que los resultados básicos del estudio MSLT-I son perfectamente compatibles con dicho modelo, y que de los 3 modelos en cuestión este era el único que permitía predecir los resultados finalmente observados<sup>5</sup>. Cualquier tipo de linfadenectomía curará exclusivamente a los pacientes que tienen tan sólo metástasis linfáticas, ya que la presencia de estas metástasis y las metástasis sistémicas son eventos independientes, aunque en muchos pacientes puedan ocurrir de forma consecutiva o, a veces, simultánea<sup>4,5</sup>. A su vez, este modelo sugiere algunas vías de investigación que sin duda nos ayudarán a comprender mejor cómo progresa el melanoma y cómo podríamos frenar esa progresión.

En primer lugar, debemos esforzarnos en caracterizar firmas genéticas, epigenéticas, proteómicas, inmunológicas o de cualquier otro tipo que nos permitan predecir en qué casos el melanoma tendrá tendencia preferente a formar metástasis exclusivamente linfáticas, exclusivamente viscerales o de ambos tipos. El problema es tan complejo que no es seguro que encontremos unas respuestas suficientemente satisfactorias, pero es seguro que no las encontraremos si no las buscamos.

Otro punto muy relevante sobre el que investigar es el del adormecimiento tumoral<sup>22,23</sup>; por una parte, porque nos puede ayudar a entender por qué en algunos pacientes el melanoma progresa más deprisa que en otros, y por qué lo hace más deprisa en unos órganos que en otros. Algunos investigadores piensan que el objetivo más factible en la lucha contra el cáncer no sería eliminar físicamente de nuestro organismo a todas las células tumorales, algo que se antoja muy difícil en tumores tan resistentes a los tratamientos disponibles como el melanoma, sino inducir y mantener en las células tumorales un periodo muy prolongado de adormecimiento tumoral, objetivo quizás más fácil de alcanzar. De hecho, este es uno de los objetivos que perseguimos con los tratamientos adyuvantes<sup>25</sup>. Pero surge un problema: muchos de los tratamientos adyuvantes se proponen para ello en vista de su eficacia previa frente a las metástasis macroscópicas, y cada vez está más claro que las propiedades biológicas de las células responsables del crecimiento de las metástasis macroscópicas son muy diferentes a las de las células responsables del adormecimiento tumoral, y de la persistencia de micrometástasis sin crecimiento por un periodo de tiempo variable según los casos<sup>23</sup>. La BGC pone en nuestras manos un valioso material para profundizar en el estudio de las propiedades biológicas diferenciales y las respuestas a diferentes tratamientos de las células de melanoma en micrometástasis y macrometástasis.

El estudio MSLT-I era un ensayo clínico necesario, y la contribución personal de Donald L. Morton al progreso en la investigación y tratamiento del melanoma ha sido extraordinaria. Que la BGC no haya cumplido todas las expectativas que Morton puso en ella no significa que no sea de enorme utilidad en el manejo diagnóstico, pronóstico y terapéutico de los pacientes con melanoma. En mi opinión, cuando está indicada, debe ser ofrecida a todos los pacientes, explicándoles de una forma realista y honesta qué beneficios pueden esperar de ella.

## Bibliografía

1. Baldwin BT, Cherpelis BS, Sondak V, Fenske NA. Sentinel lymph node biopsy in melanoma: Facts and controversies. *Clin Dermatol.* 2010;28:319–23.
2. McGregor JM. Too much surgery and too little benefit? Sentinel node biopsy for melanoma as it currently stands. *Br J Dermatol.* 2013;169:233–5.
3. Botella-Estrada R, Nagore E. Estado actual del ganglio centinela en el melanoma. *Actas Dermosifiliogr.* 2011;102:749–53.
4. Pizarro A, Redondo P. Melanoma dissemination and the usefulness of sentinel lymph node biopsy: A reappraisal. *Skin Cancer.* 2004;19:221–30.
5. Pizarro A. ¿Por qué la biopsia del ganglio centinela no aumenta la supervivencia en pacientes con melanoma? *Actas Dermosifiliogr.* 2008;99:323–30.

6. Printz C. Physicians differ on the use of sentinel lymph node biopsy for melanoma. Published data receive various interpretations. *Cancer*. 2013;119:2515–6.
7. Morton DL. Overview and update of the phase III multicenter selective lymphadenectomy trials (MSLT-I and MSLT-II) in melanoma. *Clin Exp Metastasis*. 2012;29:699–706.
8. 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.
9. Clark WH. Tumour progression and the nature of cancer. *Br J Cancer*. 1991;64:631–44.
10. Morton DL, Thompson JF, Cochran AJ, Mozzillo N, Elashoff R, Essner R, et al. Sentinel-node biopsy or nodal observation in melanoma. *N Engl J Med*. 2006;355:1307–17.
11. Morton DL, Thompson JF, Cochran AJ, Mozzillo N, Nieweg OE, Roses DF, et al. Final trial report of sentinel-node biopsy versus nodal observation in melanoma. *N Engl J Med*. 2014;370:599–609.
12. Torjesen I. Sentinel node biopsy for melanoma: Unnecessary treatment? *BMJ*. 2013;346:e8645.
13. Leong S, Tseng WW. Micrometastatic cancer cells in lymph nodes, bone marrow, and blood. *CA Cancer J Clin*. 2014;64:195–206.
14. González U. Cloud over sentinel node biopsy. Unlikely survival benefit in melanoma. *Arch Dermatol*. 2007;143:775–6.
15. Thomas JM. Prognostic false-positivity of the sentinel node in melanoma. *Nat Clin Pract Oncol*. 2008;5:18–23.
16. van Akkooi ACJ. Sentinel node followed by completion lymph node dissection versus nodal observation: Staging or therapeutic? Controversy continues despite final results of MSLT-1. *Melanoma Res*. 2014;24:291–4.
17. Balch CM, Cascinelli N. Sentinel-node biopsy in melanoma. *N Engl J Med*. 2006;355:1370–1.
18. Balch CM, Gershenwald JE. Clinical value of the sentinel-node biopsy in primary cutaneous melanoma. *N Engl J Med*. 2014;370:663–4.
19. Rosenberg SA. Why perform sentinel lymph-node-biopsy in patients with melanoma? *Nat Clin Pract Oncol*. 2008;5:1.
20. Fidler IJ, Poste G. The «seed and soil» hypothesis revisited. *Lancet Oncol*. 2008;9:808.
21. Valastyan S, Weinberg RA. Tumor metastasis: Molecular insights and evolving paradigms. *Cell*. 2011;147:275–92.
22. Ossowski L, Aguirre-Ghiso JA. Dormancy of metastatic melanoma. *Pigment Cell Melanoma Res*. 2009;23:41–56.
23. Giaccotti FG. Mechanisms governing metastatic dormancy and reactivation. *Cell*. 2013;155:750–64.
24. Ross MI, Gershenwald JE. Evidence-based treatment of early-stage melanoma. *J Surg Oncol*. 2011;104:341–53.
25. Epstein RJ. Maintenance therapy to suppress micrometastasis: The new challenge for adjuvant cancer treatment. *Clin Cancer Res*. 2005;11:5337–41.