

Biopsia selectiva del ganglio centinela en el melanoma

La terapéutica quirúrgica de los tumores sólidos, incluido el melanoma maligno, ha consistido en la exéresis del tumor con amplios márgenes no afectados por la neoplasia, incluyendo en múltiples ocasiones la totalidad del órgano de asiento de la enfermedad, más linfadenectomía regional, siempre que fuera posible en continuidad con la exéresis tumoral. Dicha actitud terapéutica condicionaría fundamentalmente dos hechos: el control de la enfermedad y una estadificación de la misma con criterios histopatológicos ciertos, objetivo para sentar una aproximación pronóstica de la enfermedad y a la vez implantar posibles tratamientos adyuvantes con la intención de mejorar la supervivencia o al menos el período libre de enfermedad. Una estadificación más correcta ayudaría a valorar las distintas respuestas terapéuticas en grupos de pacientes más homogéneos, con la consiguiente reducción de los errores imputables a tiempos pasados.

La estadificación clínica de una neoplasia adolece de multitud de imprecisiones, habitualmente conducentes a una infraestadificación. Por ello es preciso el estudio histopatológico del tumor primario al completo y de la estación linfática de drenaje del mismo. De esa forma se han podido desarrollar clasificaciones específicas para cada tumor (TNM), que mejoran la indicación y la valoración de respuesta de tratamientos adyuvantes así como una más fiable estimación pronóstica de cada caso. Pero este importante paso sólo nos acerca un poco más a la situación ideal, todavía distante. Existen errores en la estimación del número de ganglios estudiados en cada linfadenectomía, atribuibles tanto al cirujano como al patólogo, y errores del propio método de estudio de los mismos. Una sola preparación histológica por ganglio estudiado sólo puede confirmar la ausencia o presencia de afectación tumoral importante del mismo, pues la muestra estudiada es menor del 1% de total del ganglio.

Durante las últimas décadas se ha cuestionado la linfadenectomía electiva para melanomas con espesores intermedios, aduciendo algunos grupos la ausencia de beneficio de la misma si la relacionamos con la supervivencia¹. Por el contrario, otros autores defendieron la misma por resultados distintos². En dicha contienda triunfó la postura abstencionista y la comunidad quirúrgica se decantó hacia la linfadenectomía terapéutica cuando las adenopatías regionales estuvieran afectadas clínicamente. Esta situación conllevaba tres problemas:

1. El riesgo de error en la valoración clínica de la afectación linfática regional puede estimarse en un 30% o incluso superior.
2. La estadificación histopatológica del tumor quedaría limitada a las características del tumor primario.

Dicha estadificación es válida para predecir el riesgo de afectación ganglionar regional y del pronóstico de la enfermedad sólo en caso de ausencia de enfermedad regional, dato que desconoceríamos.

5. Y, por último, estaríamos privando a un 30% de los pacientes de la posibilidad de control de la enfermedad y mejora de la supervivencia, criterio hasta entonces igualmente cuestionado.

Al principio de la última década surge una publicación con la esperanza de arbitrar la discusión. Basándose en los trabajos de R.M. Cabañas en el carcinoma de pene, Morton et al³ publican su experiencia en la localización y estudio del ganglio centinela (GC) en el melanoma. Otros autores confirmaron con posterioridad la fiabilidad y reproductibilidad de la misma añadiendo a los colorantes utilizados para identificar el primer ganglio de drenaje del tumor el uso de radiotrazadores (⁹⁹Tc)⁴. Estos métodos incrementan, mediante la realización de una linfoscintigrafía, las tasas de localización preoperatoria del GC y facilitan su extirpación con la ayuda intraoperatoria de sondas manuales para radiación gamma. Al mismo tiempo, demostraron la emigración de las células tumorales desde el tumor primario de una forma ordenada y no aleatorizada. Múltiples publicaciones desde esa fecha han demostrado la aplicabilidad de la técnica en otras neoplasias (mama, cérvix, vulva, endometrio, vejiga, próstata, pene, testículo, cavidad oral, laringe, pulmón, colon etc.). En sólo dos décadas se han celebrado cuatro congresos internacionales monográficos sobre GC y se ha creado la *Internacional Sentinel Node Society*. La trascendencia de dichas publicaciones ha servido para que la biopsia selectiva del ganglio centinela (BSGC) se haya aceptado como factor pronóstico en melanoma y cáncer de mama en la 6ª edición de la Clasificación TNM de la AJCC.

En este número se incluye una revisión de los doctores Callejo y Meneses e Sousa⁵, del Departamento de Cirugía del Instituto Portugués del Cáncer, con una actualización sobre los aspectos clínicos y biológicos de la BSGC en melanoma, en la que hacen una cuidada exposición de los avances desarrollados con dicha técnica. Igualmente se analizan los posibles errores por resolver o efectos no deseados de la misma, fundamentalmente de la recidiva tras BSGC negativa, expresión de la tasa de falsos negativos, y el posible incremento de las metástasis en tránsito en el seguimiento de estos pacientes.

Qué duda cabe de que el poder estadificar la enfermedad con mayor seguridad conduce a obviar linfadenectomías innecesarias. Dicho incremento de la fiabilidad viene condicionado por varios hechos:

1º. Se estudia el ganglio regional que tiene mayor posibilidad de estar afectado.

2º. El estudio de dicho ganglio se realiza exhaustivamente por multisecciones, con tinción de hematoxilina-eosina, con técnicas inmunohistoquímicas e incluso con RT-PCR, lo cual disminuye de forma importante las posibilidades de infraestadificación. Clark (*Melanoma Staging Committee*) demostró que la supervivencia a 5 años para pacientes con melanomas de espesores superiores a 1 mm y ganglios negativos era superior en más del 10% en el grupo estadificado por BSGC que en el de linfadenectomía electiva.

Por otro lado, tras el advenimiento de la BSGC varias publicaciones han demostrado un incremento de la supervivencia tras linfadenectomía inmediata por GC positivo^{6,7} sobre la linfadenectomía diferida cuando los ganglios regionales están clínicamente afectados, validando la utilidad de la técnica. Aun así siguen existiendo ciertos puntos no aclarados que consensos nacionales⁸ e internacionales⁹ no han llegado a estandarizar:

1. ¿Qué significado biológico y pronóstico tiene la micrometástasis ganglionar? ¿Es necesaria la linfadenectomía cuando en tales circunstancias la posibilidad de otros ganglios afectados en la misma estación es casi despreciable?

2. En caso de GC positivo, ¿es realmente predecible la afectación de ganglios no centinelas según la carga tumoral del GC afecto? Diversos trabajos han expresado la posibilidad de predecir su estado analizando dicho parámetro por métodos micromorfométricos, bien sea expresada en porcentaje de ganglio afecto¹⁰ bien mediante la *S-Classification*⁷.

3. ¿Cuál es la razón para que el 10%-25% de los pacientes con GC negativo presenten recidiva de la enfermedad? ¿Es un error de identificación y biopsia por el cirujano o de esmero en el estudio patológico del ganglio? ¿O es posible que sólo exprese el propio comportamiento tumoral con células latentes y su capacidad de producción de diversos factores inmunosupresores como refiere Morton en su "*Incubator Hypothesis*"⁶

Con el fin de disminuir los errores en la identificación del GC se han desarrollado nuevos métodos como la determinación de antimonio en el ganglio extirpado o el uso del carbón inyectado con el colorante⁶, que ayudan al patólogo en la búsqueda de la metástasis a nivel del sinus subcapsular ganglionar, lugar de asiento habitual tanto del carbón como de las células tumorales metastatizantes.

Es posible que mayores avances en las técnicas diagnósticas como la determinación de metabolitos tumorales del melanoma (taurina, colina) en el espécimen de una punción ganglionar dirigida por ecografía de alta resolución, puedan hacer más fiable la técnica, más segura la estadificación y menos agresiva la intervención sobre la estación regional de drenaje linfático¹¹. La utilización de carbón junto con el colorante

para confirmar el GC por el patólogo y buscar la zona de más probable afectación por micrometástasis junto al uso de la RT-PCR de los ganglios con inmunohistoquímica negativa tal y como describe Morton⁶ puede que sea el futuro a corto plazo. Si bien los datos de éste y otros trabajos favorecen la realización de linfadenectomía regional tras GC positivo, aún queda esperar a los estudios multicéntricos (MSLT II) sobre la significación pronóstica de las micrometástasis. Lleguemos o no al ideal del método, lo que no podremos obviar será el conocimiento, con la mayor seguridad posible, de la situación de los ganglios regionales, principal factor pronóstico de la enfermedad e información de relevante importancia para los tratamientos adyuvantes actualmente en fase de investigación.

Bibliografía

- Veronesi U, Adamus J, Bandiera DC, et al. Inefficacy of immediate node dissection in stage I melanoma of the limbs. *N Engl J Med.* 1977;297:627-31.
- Balch CM, Soong SJ, Bartolucci AA, et al. Efficacy of an elective regional lymph node dissection of 1 to 4 mm thick melanomas for patients 60 years of age and younger. *Ann Surg.* 1996;224:255-66.
- Morton DL, Wen DR, Wong JH, et al. Technical details of intraoperative lymphatic mapping for early stage melanoma. *Arch Surg.* 1992;127:392-9.
- Krag DN, Meijer SJ, Weaver DL, et al. Minimal-access surgery for staging of malignant melanoma. *Arch Surg.* 1995;130:654-8.
- Callejo I, Meneses e Sousa J. Clinical and biological aspects of sentinel node biopsy in malignant melanoma - an update. *Clin Transl Oncol.* 2005;7(4):145-9.
- Morton DL, Hoon DSB, Cochran AJ, et al. Lymphatic mapping and sentinel lymphadenectomy for early-stage melanoma. Therapeutic utility and implications of nodal microanatomy and molecular staging for improving the accuracy of detection of nodal micrometastases. *Ann Surg.* 2003;238:538-50.
- Starz H, Siedlecki K, Balda BR. Sentinel lymphonodectomy and S-Classification: A successful strategy for better prediction and improvement of outcome of melanoma. *Ann Surg Oncol.* 2004;11(5):162S-8S.
- Cabañas L, Botella R, et al. Conferencia de consenso sobre biopsia selectiva del ganglio centinela en el melanoma. *Rev Oncol.* 2002;4(7):391-6.
- Cochran AJ, Balda BR, Starz H, et al. The Augsburg Consensus. Techniques of lymphatic mapping, sentinel lymphadenectomy and completion lymphadenectomy in cutaneous malignances. *Cancer.* 2000;89:236-41.
- Cochran AJ, Roberts A, Wen DR, et al. Optimized assessment of centinel lymph nodes for metastatic melanoma: implications for regional surgery and overall treatment planning. *Ann Surg Oncol* 2004;11(5):156S-61S.
- Thompson JF, Stretch JR, Uren RF, et al. Sentinel node biopsy for melanoma: where have we been and where are we going? *Ann Surg Oncol.* 2004;11(5):147S-51S.

Luis Cabañas Navarro
Vicepresidente de la SEOO.

Jefe Sección Cirugía General y Aparato Digestivo.
Hospital Ramón y Cajal. Madrid.
E-mail: lcabanasn@wanadoo.es