

Biopsia del ganglio centinela en el melanoma. Consideraciones para la selección de los pacientes



Carlos Ferrándiz

Servicio de Dermatología. Hospital Universitari Germans Trias i Pujol. Badalona. Barcelona.
Universidad Autónoma de Barcelona. Barcelona. España.

La técnica de la biopsia del ganglio centinela (BGC) fue desarrollada por Morton et al¹ hace más de 10 años con el objeto de identificar a los pacientes con micrometástasis ganglionares en el ganglio centinela (GC) que podrían beneficiarse de una linfadenectomía precoz. Su desarrollo comprende cinco pasos: selección de los pacientes, mapeo linfático prequirúrgico, detección intraoperatoria y exéresis del ganglio centinela, examen microscópico y, si es posible, molecular del GC y linfadenectomía radical precoz en aquellos pacientes con ganglio positivo.

A pesar de que su uso se ha implantado en los centros especializados en melanomas, que disponen de departamentos de medicina nuclear, imprescindible para conocer los territorios de drenaje y la localización de los GC^{2,3}, hasta el momento no se ha demostrado de forma clara su beneficio en términos de mejora de la supervivencia final. En este sentido, los resultados del Multicentre Selective Lymphadenectomy Trial, actualmente en curso, con asignación aleatoria de los pacientes en dos grupos, uno de observación y otro al que se practica BGC seguido de linfadenectomía radical precoz a aquellos individuos en los que el ganglio centinela sea positivo, aclararán este importante punto.

Sin embargo, sí parece claro que existen al menos cuatro razones que justifican su aplicación⁴: a) permite una estadificación precisa de la afección ganglionar con significación pronóstica para los pacientes y médicos, que posibilita la toma de decisiones terapéuticas ulteriores⁵⁻⁷; b) indica la linfadenectomía precoz en aquellos pacientes con micrometástasis ganglionares; c) identifica a pacientes candidatos para el tratamiento adyuvante con interferón (INF), cuyo uso a altas dosis se ha mostrado eficaz en el alargamiento del período de supervivencia libre de enfermedad y, de forma algo discutible, en la supervivencia final en pacientes con melanomas de alto riesgo⁸⁻¹⁰; y d) permite la identificación de grupos homogéneos para su inclusión en ensayos clínicos con nuevos agentes terapéuticos.

Si se aceptan estas cuatro razones, la primera decisión a tomar es la de la selección de los pacientes que deben someterse a esta técnica, decisión que en general recaerá sobre el dermatólogo, ya que es el primero en la cadena de acontecimientos que conducen al diagnóstico de melanoma.

Indudablemente, la primera condición, considerada como condición *sine qua non*, será que los pacientes se encuentren en un estadio I-II de la AJCC, es decir, que se trate de pacientes con melanoma primario sin evidencia de metástasis

regionales ni a distancia. A partir de aquí deberá aplicarse una serie de filtros que irán ampliando o reduciendo el grupo, empezando por aquellos factores del tumor primario que se correlacionan con la probabilidad de la afección ganglionar.

El primero de ellos será el grosor micrométrico de Breslow, que informa sobre el riesgo de metástasis ocultas tanto regionales como a distancia¹¹. Si se tiene en cuenta que en melanomas con un grosor micrométrico de Breslow inferior a 1 mm (T1) la positividad del GC está entre el 0 y el 5% y la tasa de curación es del 98%, este grupo de pacientes debería ser descartado para la realización de la BGC, ya que no aportaría demasiados beneficios.

En el otro extremo están los pacientes con melanoma cuyo Breslow es superior a 4 mm (T4). En este grupo la eficacia del procedimiento es al menos dudosa, ya que el riesgo de micrometástasis regionales es muy elevado (20-65%), como lo es también el riesgo de micrometástasis a distancia (superior al 60%), con lo que en estos pacientes el objetivo de una linfadenectomía precoz sería paliativo y podría retrasarse hasta que las metástasis ganglionares fuesen clínicamente evidentes¹². Sin embargo, el procedimiento puede justificarse aun con fines de estadificación como fase previa a su inclusión en protocolos de ensayos clínicos para inmunoterapia o tratamiento adyuvante.

Entre ambos extremos queda el grupo con melanomas de riesgo intermedio, es decir, con Breslow entre 1 y 4 mm (T2 y T3). En este grupo la positividad del ganglio centinela varía entre el 1 y el 14% en los T2 y entre el 11 y el 32% en los T3, y el riesgo de presentar micrometástasis a distancia es bajo. En consecuencia, este grupo de pacientes es el que, al menos en teoría, podría beneficiarse más de la BGC y de la linfadenectomía precoz cuando el GC albergase implantes metastásicos¹³.

Sin embargo, a pesar de que el grosor micrométrico es el factor con mayor valor predictivo de la positividad del GC, no es el único, y hay una serie de circunstancias que pueden modular su impacto.

Así, el segundo criterio a considerar debería ser el nivel de invasión de Clark, que describe la extensión anatómica del tumor en la profundidad de la piel. A pesar de que muy pocos estudios han correlacionado este factor con la positividad del GC, para los estadios IV y V de Clark se ha señalado una positividad del GC entre el 16 y el 31%, con valores muy inferiores en los tres primeros estadios¹⁴. Estos valores parecen lo suficientemente significativos para incluir en el grupo de pacientes en los que se indica la BGC a todos aquellos con un estadio de Clark IV o V, independientemente de cuál sea el grosor micrométrico de Breslow.

El tercer factor sería la presencia de ulceración en el tumor primario, definida como la ausencia de una epidermis intacta microscópicamente en alguna porción del melanoma, por un doble motivo: en primer lugar, porque existe una clara correlación estadística entre la presencia de ulceración y positividad del GC^{6,15,16} y, en segundo lugar, porque la pre-

Este trabajo se ha realizado con la ayuda del Fondo de Investigaciones Sanitarias (proyecto FIS 98/449).

Correspondencia: Dr. Carlos Ferrándiz.
Servicio de Dermatología. Hospital Universitari Germans Trias i Pujol.
Carretera del Canyet s/n. 08916 Badalona (Barcelona). España.
Correo electrónico: cferran@ns.hugtip.scs.es

Recibido el 12-3-2003; aceptado para su publicación el 28-3-2003.

sencia de ulceración hace imposible conocer el verdadero grosor micrométrico del tumor, ya que éste se mide desde la capa granulosa hasta el punto más profundo del tumor.

Por último, hay que considerar aquellos factores del tumor primario que imposibilitan la medición correcta del Breslow, como son, además de la ulceración, la presencia de signos microscópicos de regresión, indicativos de que anteriormente el tumor era mayor, o cuando hay evidencia de tumor en los márgenes profundos del tumor tras su exéresis¹⁷.

Los factores hasta ahora comentados amplían el grupo de pacientes candidatos para la BGC previamente seleccionados por el grosor micrométrico de Breslow, pero también hay otros factores que pueden reducir el número de pacientes candidatos a la BGC. Así, este procedimiento no debería emplearse en aquellos pacientes en los que el tumor primario haya sido extirpado con márgenes amplios o en aquellos con cirugía previa o radioterapia sobre el territorio ganglionar a explorar ni en aquellos con infección de la herida quirúrgica de la exéresis simple del tumor, ya que todos ellos son factores que pueden haber alterado el patrón de drenaje linfático del tumor y, por lo tanto, el GC identificado posiblemente no es el verdadero¹⁸.

En consecuencia, la BGC parece estar justificada en aquellos pacientes con un melanoma primario con un Breslow superior a 1 mm, o con Clark IV o superior y ulceración, y con presencia de signos de regresión independientemente del grosor micrométrico de Breslow, siempre y cuando el tumor primario haya sido extirpado sin márgenes de seguridad y no hayan sido sometidos a cirugía o radioterapia en el territorio ganglionar a explorar.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Morton DL, Wen DR, Wong JH, Economou JS, Cagle LA, Storm FK, et al. Technical details of intraoperative mapping for early stage melanoma. *Arch Surg* 1992;127:392-9.
- Vidal-Sicart S, Piulachs J, Pons F, Castel T, Palou J, Herranz R. Detección del ganglio centinela con linfoscintografía y sonda intraoperatoria en pacientes con melanoma maligno. *Med Clin (Barc)* 1999;112:681-4.
- Paradelo C, Fraile M, Ferrándiz C, Alastrue A, Bigatá X. La linfoscintografía en el estudio de los patrones de drenaje linfático en pacientes con melanoma maligno. *Med Clin (Barc)* 1999;113:281-4.
- McMasters KM, Reitgen 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.
- Shivers SC, Wang X, Li W, Joseph E, Messina J, Glass FG, et al. Molecular staging of malignant melanoma. *JAMA* 1998;280:1410-5.
- Gershenwald JE, Thompson W, Mansfield PF, Lee JE. Multi-institutional melanoma lymphatic mapping experience: the prognosis value of sentinel lymph node status in 612 stage I or II melanoma patients. *J Clin Oncol* 1999;17:976-83.
- 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;14:637-42.
- Kirkwood J, Strawderman M, Ernstoff M, Smith TJ, Borden EC, Blum RH. Interferon alpha-2b adjuvant therapy of high risk resected cutaneous melanoma: The Eastern Cooperative Oncology Group Trial EST 1684. *J Clin Oncol* 1996;14:7-17.
- Kirkwood J, Ibrahim J, Sondak V, Richards J, Flaherty LE, Ernstoff MS, et al. High and low doses of interferon alpha-2b in high risk melanoma: first analysis of intergroup trial E 1690/S9111/c9190. *J Clin Oncol* 2000;18:2444-58.
- Kirkwood J, Ibrahim J, Sosman JA, Sondak V, Agarwala SS, Ernstoff MS, et al. High-dose interferon alpha-2b significantly prolongs relapsed-free and overall survival are significantly prolonged by high-dose INF-alpha-2b (HD1) compared to vaccine GM2-KLH with QS21 (GMK Progenics) for high-risk resected melanoma: results of the intergroup Phase III study E1694/S9512/C503, 801. *Ann Oncol* 2000;11(Suppl 4):50.
- Dubois RW, Sweetser SM, Atkins M, McMasters KM, Halbert R, Miller SJ, et al. Developing indications for the use of sentinel lymph node biopsy and adjuvant high-dose interferon alfa-2b in melanoma. *Arch Dermatol* 2001;137:1217-24.
- Schneebeaum S, Briele HA, Walker MJ, Greager J, Wood DK, Ronan SG, et al. Cutaneous thick melanoma: prognosis and treatment *Arch Surg* 1987;122:707-11.
- Balch CM, Soong S, Gershenwald JF, Thompson JF, Reintgen DS, Cascinelli N, et al. Prognostic factors analysis of 17,600 melanoma patients: validation of the American Joint Committee on Cancer melanoma staging system. *J Clin Oncol* 2001;19:3622-34.
- Morton DL, Thompson JF, Essner R, Elashioff R, Stern SL, Nieweg OE, et al. Validation of the accuracy of intraoperative lymphatic mapping and sentinel lymphadenectomy for early-stage melanoma: a multicenter trial. *Ann Surg* 1999;230:453-63.
- Mraz-Gernhard S, Sagebiel RW, Kashani-Sabet M, Miller JR, Leong SPL. Prediction of sentinel node micrometastasis by histological features in primary cutaneous malignant melanoma. *Arch Dermatol* 1998;134:983-7.
- Cascinelli N, Belli F, Santnami M, Fait V, Tetori A, Ruka W, et al. Sentinel lymph node biopsy in cutaneous melanoma: the WHO Melanoma Program experience. *Ann Surg Oncol* 2000;7:469-74.
- Slingluff C, Vollmer R, Reitgen D, Seigler HF. Lethal thin malignant melanoma. *Ann Surg* 1988;208:150-61.
- Gershenwald JE, Colome MI, Lee JE, Mansfield PF, Tseng C, Lee JJ, et al. Patterns of recurrence following a negative sentinel lymph node biopsy in 243 patients with stage I or II melanoma. *J Clin Oncol* 1998;16:2253-60.