

# La biopsia del ganglio centinela en melanoma aún no es el tratamiento estándar

J. Francisco Gallegos-Hernández,\* Omgo E. Nieweg,\*\* Pieter J. Tanis,\*\* Renato A. Valdés-Olmos,\*\*\* Bin B.R. Kroon\*\*

Recepción versión modificada 22 de noviembre del 2001; aceptación 30 de abril del 2002

## Resumen

*La tendencia a implementar la biopsia del ganglio centinela como tratamiento estándar de los pacientes con melanoma clínicamente localizado ha sido estimulada por las siguientes razones: 1) La técnica de mapeo linfático ha madurado al punto de existir un consenso de como se debe efectuar el procedimiento, 2) los cirujanos han demostrado que pueden localizar el ganglio centinela en casi el 100% de los pacientes, y 3) el estado histológico del ganglio centinela ha mostrado ser un poderoso factor pronóstico.*

*Sin embargo, estudios recientes han revelado nueva información que cuestiona dicha tendencia. Tres estudios publicados en 2001 con un total de 1851 pacientes reportan un 16 a 25% de falsos negativos. Otro hallazgo importante es el rango de metástasis en tránsito que es de 13 a 19% en pacientes con ganglio centinela positivo, reportado por tres grupos de investigadores. El objetivo del mapeo linfático es ofrecer a los pacientes con ganglio centinela positivo un tratamiento oportuno; disección linfática o tratamiento sistémico, desafortunadamente ninguno de los dos ha logrado incrementar la supervivencia ni el control regional.*

*El mapeo linfático podrá ser parte del tratamiento rutinario de melanoma cutáneo cuando el estado histopatológico del ganglio centinela tenga implicaciones en el tratamiento de los pacientes sin afectar el control regional.*

## Summary

*The trend to implement sentinel node biopsy as standard of care in patients with clinically localized melanoma is encouraged by the following three factors: the technique of lymphatic mapping has matured to the point that consensus was reached on how the procedure should be carried out, surgeons showed that they can find the node in nearly 100% of patients, and tumor-status was shown to be the most powerful prognostic factor.*

*However, recent studies revealed unfavorable new information that questions the wisdom of this trend.*

*Three studies published in 2001 with a combined total of 1,851 patients show false-negative rates of 16-25%. Another unnerving finding is the 13-19% incidence of in-transit metastases in patients with a tumor-positive sentinel node, reported by three groups. The ultimate purpose of lymphatic mapping is to provide sentinel node positive patients with early therapeutic measures, such as regional node dissection and adjuvant systemic treatment. However, there is currently no evidence that this approach results in improved regional control and survival.*

*Sentinel node biopsy can only become part of routine patient management if the tumor-status of the sentinel node carries clear implications of proven benefit for the manner in which patients are managed and if regional control is not jeopardized.*

**Palabras clave:** Melanoma, ganglio centinela, revisión

**Key words:** Melanoma, sentinel node, review

\* División de Cirugía Hospital de Oncología CMN SXXI. IMSS. México, D.F. México.

\*\* Departamento de Cirugía Instituto Holandés del Cáncer / Hospital Antoni van Leeuwenhoek Amsterdam, Holanda

\*\*\* Medicina Nuclear Instituto Holandés del Cáncer / Hospital Antoni van Leeuwenhoek Amsterdam, Holanda

Correspondencia y solicitud de sobretiros: Dr. José Francisco Gallegos Hernández, Hospital de Oncología CMN SXXI. IMSS. Av. Cuauhtémoc 330 Col. Doctores. CP 06725. México, D.F. Tel /FAX 55 63 94 94 y 89 19 gal61@prodigy.net.mx

## Introducción

Existen numerosas razones para cuestionar al mapeo linfático con biopsia del ganglio centinela como el tratamiento estándar en pacientes con melanoma clínicamente localizado. La tendencia a utilizar este nuevo procedimiento en forma rutinaria con objeto de identificar tempranamente la diseminación linfática ha sido estimulada por tres razones: 1) La técnica de mapeo se ha perfeccionado a tal punto que existe un consenso de como debe efectuarse, 2) los cirujanos han demostrado que pueden encontrar el ganglio centinela en casi el 100% de los pacientes y 3) el estado histopatológico del ganglio centinela ha demostrado ser el factor pronóstico con mayor importancia.<sup>1-4</sup> Sin embargo, estudios recientes han revelado nueva información desfavorable que requiere un balance de la evidencia actualmente disponible.

### *Sensibilidad*

El propósito del mapeo linfático es identificar pacientes con enfermedad neoplásica que se haya extendido a ganglios linfáticos aún no palpables en el momento del diagnóstico. Diversos estudios han demostrado que su sensibilidad va de 94 a 100%.<sup>5-8</sup> Contrario a lo que sucede en cáncer de mama, en melanoma la linfadenectomía es efectuada sólo si el ganglio centinela tiene metástasis y los procedimientos falsos negativos se hacen evidentes cuando se diagnostica un ganglio crecido en la región linfática durante el seguimiento del paciente, de tal manera que se requiere un tiempo adecuado de seguimiento para estar seguros de que no se presentará recurrencia.<sup>9</sup> Cuando los pacientes se siguen durante más tiempo, se ha observado cierta falla del mapeo para identificar ganglios linfáticos metastásicos. Hay un 16% de falsos negativos en el estudio de Memorial Sloan Kettering Cancer Center en una serie de 357 pacientes,<sup>10</sup> pero la posibilidad de recurrencias regionales se puede incrementar en el futuro ya que la mediana de seguimiento de esta serie fue de sólo 24 meses.

En el estudio de la OMS en el que participaron 12 centros especializados se observó un 22% de falsos negativos.<sup>11</sup> Ocho meses más tarde se había incrementado a 25%.<sup>12</sup> Cuando se le preguntó la causa al Dr. Cascinelli, investigador responsable de esta serie, explicó que la mayoría de los falsos negativos fueron encontrados en una fase temprana del estudio cuando la experiencia era limitada y la técnica no había sido bien establecida, esta parece una explicación razonable.

En otro artículo recién publicado con 329 pacientes tratados en 10 centros,<sup>13</sup> 9 pacientes con ganglio centinela negativo desarrollaron metástasis regionales como primer sitio de recurrencia (índice de falsos negativos de 19%), el tiempo de seguimiento no fue reportado. Los autores

sugieren que los procedimientos falsos negativos pueden explicarse por la llegada, a los ganglios regionales, de células tumorales que aún están en tránsito en el momento de la biopsia del ganglio centinela, esta no parece una explicación lógica, conociendo la biología de la enfermedad. ¿Porqué las células estarían en tránsito sólo en el breve periodo entre la excisión del tumor primario y la biopsia del ganglio centinela? El melanoma puede estar presente años antes de ser descubierto, las células tumorales podrían invadir los canales linfáticos y viajar al ganglio centinela durante ese periodo de tiempo. Una explicación más real para este alto índice de falsos negativos es que una vez más la técnica fue inicialmente inadecuada debido a que la linfogramagrafía y el colorante no fueron rutinariamente utilizados en este estudio. Los expertos actualmente piensan que el abordaje combinado con linfogramagrafía preoperatoria, detección intraoperatoria de la radiactividad con sonda gamma y la utilización del colorante azul patente ofrecen la mejor posibilidad de éxito en la detección del ganglio centinela.<sup>4,14,15</sup>

También es posible que algunos pacientes que recurren tengan enfermedad micrometastásica que no es diagnosticada por el método clásico de estudio histopatológico (hematoxilina-eosina) que fue el realizado en este estudio.

El consenso actual es que se requiere de estudio histopatológico definitivo con cortes seriados del ganglio centinela y el uso de inmunohistoquímica.<sup>15</sup>

Es extraño que sólo en uno de los artículos anteriormente citados se haya reportado la verdadera sensibilidad del procedimiento.<sup>13</sup> En los tres trabajos se reportan los datos crudos, el índice de falsos negativos es calculado para el grupo completo de pacientes, considerando juntos a los pacientes que tienen ganglios positivos con negativos. El resultado es dudoso porque con este manejo es imposible obtener un resultado falso negativo en el 80% de los pacientes que no tienen metástasis ganglionares. Esta descripción es más frecuente en artículos escritos por cirujanos, parece ser que muchos de ellos no están familiarizados con la forma en que se deben reportar los resultados. La forma correcta de calcular el índice de falsos negativos es dividiendo el número de falsos negativos entre el número de ganglios expuestos. La sensibilidad se obtiene dividiendo el número de procedimientos positivos a tumor entre el número de ganglios involucrados, o dicho de otra manera dividiendo los verdaderos positivos entre la sumatoria de los verdaderos positivos y los falsos negativos.

### *Impacto en la supervivencia*

El objetivo final del mapeo linfático es ofrecer a los pacientes con ganglio centinela positivo un tratamiento oportuno, como linfadenectomía regional y tratamiento

sistémico. Sin embargo, actualmente no existe evidencia que estos dos tratamientos resulten en mejor supervivencia y control regional.<sup>4</sup> El único estudio que examina si la disección ganglionar selectiva incrementa el porcentaje de curación aún está en desarrollo.

Aún no se establece si se debe efectuar más cirugía cuando el ganglio centinela es positivo. Los patólogos no encuentran metástasis en otros ganglios, en 80% de los pacientes sometidos a biopsia del ganglio centinela, en la serie del Instituto Holandés del Cáncer no se encontraron ganglios metastásicos en pacientes con nivel de Breslow de 1.6 mm o menos.<sup>3</sup> Otro estudio sugiere que la extensión de la metástasis en la superficie del ganglio indica si habrá o no más ganglios metastásicos.<sup>16</sup>

Si uno es de la opinión que la disección linfática regional es la mejor opción, debemos preguntarnos:

¿Qué tan extensa debe ser la disección linfática?

¿Qué niveles ganglionares deben ser disecados en el cuello y en la axila?

¿Es suficiente con la disección inguinal superficial o se debe incluir a la región ilíaca y obturadora?

¿Tenemos que recurrir a las imágenes de linfogammagrafía para determinar en donde están localizados el segundo o tercer ganglios?

Estas preguntas aún esperan una respuesta.

Algunos trabajos científicos sugieren que el interferón-alfa-2 $\beta$  prolonga la supervivencia en pacientes con ganglios metastásicos.<sup>17,18</sup> Pero en un estudio que demostró mejoría de la supervivencia, no se benefició el subgrupo de pacientes con enfermedad ganglionar no palpable.<sup>17</sup> Nuestra opinión es que no existe evidencia de que el tratamiento con interferón-alfa-2 $\beta$  mejore la supervivencia en pacientes con ganglio centinela positivo. Diversos estudios Norteamericanos y Europeos tratan de probarlo.

#### *Desventajas del mapeo linfático*

La frecuencia de metástasis en tránsito (depósitos tumorales entre el sitio del tumor primario y el área ganglionar) reportada en una población de pacientes con melanoma es de 2.3%.<sup>19</sup> Dos grupos han reportado 13% de metástasis en tránsito en pacientes con ganglio centinela positivo.<sup>3,10</sup> Aunque no podemos concluir que esta frecuencia es excesiva, existen razones para pensarlo ya que en ambos estudios la mediana de seguimiento es de sólo 32 y 24 meses, respectivamente. En el Instituto Holandés del Cáncer más pacientes han desarrollado metástasis en tránsito desde este reporte. En el Congreso de la ASCO de 2001 se presentó una serie con 18% de metástasis en tránsito en un grupo de 186 pacientes con ganglio centinela positivo.<sup>20</sup> Un reporte previo de la misma institución con un seguimiento mínimo de 10 años había

mostrado 10% de metástasis en tránsito en un grupo de 1001 pacientes con ganglios positivos.<sup>21</sup> En el mismo artículo el porcentaje de metástasis en tránsito había sido 27% en los pacientes sometidos a linfadenectomía electiva y 10% cuando la disección ganglionar fue realizada en forma secundaria con enfermedad clínicamente evidente ( $p < 0.001$ ). Estos números sugieren que la biopsia del ganglio centinela debería dejarse para después.

Otras situaciones se deben considerar para efectuar mapeo linfático en forma rutinaria en melanoma. El procedimiento no está exento de morbilidad, cerca de 9% de los pacientes desarrollan complicaciones como reacciones alérgicas al colorante, infección de la herida quirúrgica, seroma, linforrea e inclusive edema de la extremidad, después de la extirpación de un solo ganglio centinela.<sup>3</sup>

Además existe la variable del costo. En general el tratamiento estándar aceptado mundialmente para pacientes con melanoma cutáneo sin ganglios palpables es la excisión amplia de la lesión con anestesia local y vigilancia de la zona linfática, procedimiento que puede ser ambulatorio. En cambio el mapeo linfático implica admisión al hospital, anestesia general o regional y costos adicionales por la linfogammagrafía y estudios de patología especializados.

#### **Conclusiones**

En síntesis, el valor pronóstico del ganglio centinela no es indicación suficiente para hacer del mapeo linfático un procedimiento rutinario en pacientes con melanoma cutáneo, como se ha sugerido recientemente.<sup>22-25</sup>

Si bien los cirujanos son capaces de encontrar el ganglio azul y radioactivo en la mayoría de los pacientes, existe la posibilidad de que sea un ganglio equivocado. El índice de falsos negativos obtenido en diversas instituciones de prestigio es demasiado alto.

Parece razonable efectuar el procedimiento en pacientes que deseen estar informados de su pronóstico y en los que quieran participar en estudios de tratamientos sistémicos.

El mapeo linfático podrá ser parte del tratamiento rutinario en melanoma cutáneo cuando el estado histopatológico del ganglio centinela tenga implicaciones en el tratamiento de los pacientes sin afectar el control regional.

Se aconseja esperar hasta que la sensibilidad y el índice de metástasis en tránsito a largo plazo estén bien establecidos y hasta que se tengan evidencias de los beneficios de la disección linfática y el tratamiento sistémico.

Es útil proceder como cuando se evalúa un nuevo citostático, primero se realizan estudios fase 1 y fase 2 que posteriormente se comparan en forma aleatorizada y prospectiva con el tratamiento estándar, antes de

aceptarse como alternativa terapéutica. Cada día existe más interés en que los progresos de la cirugía, como en otras especialidades médicas se basen en ensayos clínicos controlados.<sup>26,27</sup>

Las legislaciones en diversos continentes apoyan los estudios de mapeo linfático y los cirujanos debemos participar y apoyar su relevancia, de otra manera se perderá información valiosa que podría ser útil para establecer el verdadero valor de esta técnica.

## Referencias

1. **Morton DL, Thompson JF, Essner R, Elashoff 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. Multicenter Selective Lymphadenectomy Trial Group. *Ann Surg* 1999;230:453-463.
2. **Gershenwald JE, Thompson W, Mansfield PF, Lee JE, Colome MI, Tseng CH, et al.** Multi-institutional melanoma lymphatic mapping experience: the prognostic value of sentinel lymph node status in 612 stage I or II melanoma patients. *J Clin Oncol* 1999;17:976-983.
3. **Jansen L, Nieweg OE, Peterse JL, Hoefnagel CA, Valdés Olmos RA, Kroon BBR.** Reliability of sentinel lymph node biopsy for staging melanoma. *Br J Surg* 2000;87:484-489.
4. **Nieweg OE, Tanis PJ, Rutgers EJT.** Summary of the second international sentinel node conference. *Eur J Nucl Med* 2001;28:646-649.
5. **Krag DN, Meijer SJ, Weaver DL, Loggie BW, Harlow SP, Tanabe KK, et al.** Minimal-access surgery for staging of malignant melanoma. *Arch Surg* 1995;130:654-658.
6. **Albertini JJ, Cruse CW, Rapaport D, Wells K, Ross M, DeConti R, et al.** Intraoperative radiolymphoscintigraphy improves sentinel node identification for patients with melanoma. *Ann Surg* 1996;223:217-224.
7. **Loggie BW, Hosseinian AA, Watson NE.** Prospective evaluation of selective lymph node biopsy for cutaneous malignant melanoma. *Am Surg* 1997;63:1051-1057;discussion 1057-1058.
8. **Pijpers R, Borgstein PJ, Meijer S, Hoekstra OS, Van Hattum LH, Teule GJ.** Sentinel node biopsy in melanoma patients: dynamic lymphoscintigraphy followed by intraoperative gamma probe and vital dye guidance. *World J Surg* 1997;21:788-792.
9. **Nieweg OE, Kapteijn BAE, Thompson JF, Kroon BBR.** Lymphatic mapping and selective lymphadenectomy for melanoma: not yet standard therapy. *Eur J Surg Oncol* 1997;23:397-398.
10. **Clary BM, Brady MS, Lewis JJ, Coit DG.** Sentinel lymph node biopsy in the management of patients with primary cutaneous melanoma: review of a large single-institutional experience with an emphasis on recurrence. *Ann Surg* 2001;233:250-258.
11. **Cascinelli N, Belli F, Santinami M, Fait V, Testori A, Ruka W, et al.** Sentinel lymph node biopsy in cutaneous melanoma: the WHO melanoma program experience. *Ann Surg Oncol* 2000;7:469-474.
12. **Cascinelli N, Belli F, Santinami M, Patuzzo R.** WHO Melanoma Programme: Results of sentinel node study Abstract. *Melanoma Res* 2001;11:221.
13. **Harlow SP, Krag DN, Ashikaga T, Weaver DL, Meijer SJ, Loggie BW, et al.** Gamma probe guided biopsy of the sentinel node in malignant melanoma: a multicentre study. *Melanoma Res* 2001;11:45-55.
14. **Nieweg OE, Jansen L, Kroon BBR.** Technique of lymphatic mapping and sentinel node biopsy for melanoma. *Eur J Surg Oncol* 1998;24:520-524.
15. **Cochran AJ, Balda BR, Starz H, Bachter D, Krag DN, Cruse CW, et al.** The Augsburg Consensus. Techniques of lymphatic mapping, sentinel lymphadenectomy, and completion lymphadenectomy in cutaneous malignancies. *Cancer* 2000;89:236-241.
16. **Starz H.** The Augsburg experience: histological aspects and patient outcomes. Sentinel Node 2000, Santa Monica December 1-4, 2000 (abstract) 2000; 20-21..
17. **Kirkwood JM, Strawderman MH, Ernstoff MS, 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.
18. **Kirkwood JM, Ibrahim JG, Sosman JA, Sondak VK, Agarwala SS, Ernstoff MS, et al.** High-dose interferon alpha-2b significantly prolongs relapse-free and overall survival compared with the GM2-KLH/QS-21 vaccine in patients with resected stage IIB-III melanoma: results of intergroup trial E1694/S9512/C509801. *J Clin Oncol* 2001;19:2370-2380.
19. **Roses DF, Harris MN, Rigel D, Carrey Z, Friedman R, Kopf AW.** Local and in-transit metastases following definitive excision for primary cutaneous malignant melanoma. *Ann Surg* 1983;198:65-69.
20. **Gershenwald JE, Schacherer C, Emerson M, Prieto VG, Berman R, Lee J, et al.** Patterns of failure and survival in sentinel lymph node positive melanoma patients Abstract. Proceedings of ASCO 2001; 20:350a.
21. **Calabro A, Singletary SE, Balch CM.** Patterns of relapse in 1001 consecutive patients with melanoma nodal metastases. *Arch Surg* 1989;124:1051-1055.
22. **McKay AJ.** Surgical management of malignant melanoma. *Br J Surg* 1997;84:5-7.
23. Anonymous. WHO declares lymphatic mapping to be the standard of care for melanoma Abstract. *Oncology* 1999; 13:288.
24. **Reintgen DS, Cruse CW, Glass F, Fenske N.** In support of sentinel node biopsy as a standard of care for patients with malignant melanoma. *Dermatol Surg* 2001;26:1070-1072.
25. **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;19:2851-2855.
26. **Horton R.** Surgical research or comic opera: questions, but few answers. *Lancet* 1996;347:984-985.
27. **Thomas JM.** Melanoma: questions for the future. *Eur J Surg Oncol* 1996;22:130-133.