

ARTÍCULO DE OPINIÓN

¿Por qué la biopsia del ganglio centinela no aumenta la supervivencia en pacientes con melanoma?

Á. Pizarro

Unidad de Lesiones Pigmentadas y Melanoma. Instituto Madrileño de Oncología-Clinica La Milagrosa. Madrid. España.
Consulta de Lesiones Pigmentadas. Servicio de Dermatología. Hospital Universitario La Paz. Madrid. España.

Antes de intentar contestar a la pregunta que da título a este trabajo quizás deberíamos plantearnos otra pregunta previa: ¿por qué debemos esperar que la biopsia del ganglio centinela (BGC) aumente la supervivencia en pacientes con melanoma? Si consideramos la BGC como una técnica esencialmente diagnóstica, no habría por qué pedirle que además tenga utilidad terapéutica y que su uso aumente directamente (insisto, directamente) la supervivencia de los pacientes con melanoma. La BGC ofrece una información pronóstica de incuestionable valor, como se refleja en la exhaustiva revisión al respecto de Mangas et al¹ que se publica en este mismo número de *Actas Dermo-Sifiliográficas*. La utilidad pronóstica de detectar la presencia de micrometástasis de melanoma en el ganglio centinela ha llevado a incluir a este parámetro en la última versión de la clasificación por estadios de la *American Joint Committee on Cancer*² y, en mi opinión personal, esta inclusión está absolutamente justificada en base a los datos disponibles. Sin embargo, en este punto debemos hacer énfasis en una primera observación esencial para seguir la línea argumental de este trabajo: una BGC positiva es un dato de mal pronóstico, aunque el diagnóstico de las micrometástasis linfáticas se efectúe en una etapa teóricamente muy precoz del proceso de diseminación del melanoma. El mal pronóstico que se deriva de una BGC positiva ya es un fuerte indicio de que con la BGC detectamos muy precozmente un problema, pero en la mayor parte de los casos no lo resolvemos (o al menos no en mayor medida que si el problema es detectado más tardíamente).

Sin embargo, en un reciente trabajo Essner³ afirmaba que aún persiste la controversia acerca de si la BGC es una intervención diagnóstica o terapéutica y Ferrándiz y Mangas⁴ concluyen otro reciente trabajo indicando que la respuesta a la pregunta de si cabe esperar una utilidad terapéutica directa de la BGC en pacientes con melanoma podría ser positiva. Es más, el diseño del ensayo clínico denominado *Multicenter Selective Lymphadenectomy Trial-I*

(MSLT-I)⁵ se ha basado en la creencia de que con el uso de la BGC podríamos lograr un beneficio en la supervivencia global de los pacientes con melanoma, y ha intentado demostrarlo. Los resultados recientemente publicados de este estudio indican que esto no es así. La supervivencia del grupo de pacientes sometidos inicialmente a una BGC es similar a la de aquellos sometidos inicialmente a observación⁵. En este punto debemos hacer énfasis en un segundo hecho: la supervivencia a largo plazo del conjunto de pacientes con melanoma en estadio III se sitúa alrededor del 30%², lo que implica que en un porcentaje significativo de estos pacientes una linfadenectomía diferida o terapéutica (LT) puede ser curativa⁶. Por tanto, cuando decimos que la BGC no tiene utilidad terapéutica debe quedar claro que lo que queremos decir es que la BGC no tiene más utilidad terapéutica que la LT en pacientes con melanoma. Es más, su enorme valor pronóstico (recuérdese, de mal pronóstico) deriva precisamente de su incapacidad para aumentar la supervivencia en comparación con la LT, o lo que es lo mismo, de su incapacidad para modificar la historia natural de la enfermedad en todo paciente con melanoma en el que además de la diseminación linfática se haya producido también su diseminación hemática, siempre que dicha diseminación incluya células con suficiente eficiencia metastásica como para formar metástasis viscerales macroscópicas, causa única y final de la letalidad de casi cualquier melanoma diseminado.

Si consideramos la cuestión acerca de la utilidad de la BGC desde una perspectiva histórica me parece obvio que esta técnica fue concebida inicialmente con una clara vocación terapéutica (y ésta es la razón básica de ser del estudio MSLT-I), sin excluir su evidente utilidad diagnóstica y pronóstica. La BGC es en muchos aspectos la heredera directa de la linfadenectomía electiva o profiláctica (LP). La LP nunca tuvo como misión principal establecer con mayor precisión el pronóstico del paciente con melanoma. Esta intervención fue propuesta ya en 1892 por Herbert Snow y se ha mantenido en uso hasta la última década del siglo XX, en la creencia de que una intervención precoz sobre el probable territorio linfático regional de drenaje del melanoma primario lograría aumentar la supervivencia en comparación con lo que ocurriría si la intervención se demoraba hasta la aparición de metástasis linfáticas macroscópicas^{7,8}. Esta estrategia se basaba a su vez en la creencia

Correspondencia:

Ángel Pizarro.

C/ Manolo Viola, 14, 2º A.

28200 San Lorenzo del Escorial. Madrid. España.

apizarro@medynet.com

de que el melanoma se diseminaba en la mayoría de los casos de forma secuencial, primero hacia los ganglios linfáticos regionales y posteriormente desde ahí, y ya por vía hemática, hacia otros órganos. El modelo de la diseminación secuencial del melanoma ha sido defendido aun en tiempos muy recientes por autores de incuestionable y merecido prestigio en la investigación y manejo del melanoma^{9,10}. Morton (uno de sus mayores defensores) ha denominado a este modelo como la hipótesis del incubador (*incubator hypothesis*)⁶. En este contexto, la BGC tiene dos incuestionables ventajas sobre la LP: en primer lugar, permite identificar con mayor precisión la localización de los ganglios que reciben el drenaje linfático directo desde el melanoma primario; en segundo lugar, identifica a los pacientes que no tienen afectación linfática regional (alrededor del 80% de los pacientes sometidos a esta técnica), evitando en ellos las secuelas completamente innecesarias que presentarían si se hubieran sometido a una LP.

Si el modelo de la diseminación secuencial fuese correcto es cierto que sería razonable esperar que la BGC y la linfadenectomía regional consiguiente, en caso de que su resultado fuese positivo, aumentasen la supervivencia en los pacientes con melanoma, ya que en muchos de ellos se detectaría y resolvería el problema de su futura diseminación visceral. Estaríamos interviniendo en muchos pacientes de forma precoz y eficaz sobre el territorio linfático que actuaría como «cabeza de puente» para la diseminación sistémica del melanoma¹¹. Sin embargo, mi opinión al respecto es clara y la he expresado en anteriores ocasiones, y por supuesto antes de conocer los resultados del estudio MSLT-I: el modelo de la diseminación secuencial o del incubador es completamente erróneo, y los resultados ya conocidos e insatisfactorios del estudio MSLT-I eran por tanto fácilmente previsible^{8,12}. La BGC no contribuye de forma directa a aumentar la supervivencia en pacientes con melanoma, aunque esto no excluye que tenga una clara utilidad terapéutica, como más adelante discutiré.

Las razones para defender lo erróneo de la hipótesis de la diseminación secuencial hay que buscarlas principalmente en dos hechos. En primer lugar, no conozco ninguna propiedad biológica descrita en células tumorales que haga necesario su paso por un ganglio linfático antes de iniciar con cierta latencia temporal su diseminación por vía hemática. El estudio de los mecanismos de invasividad tumoral y formación de metástasis no me es ajeno¹³⁻¹⁶, y jamás he tenido noticia de mecanismo biológico alguno que dé apoyo directo a la diseminación secuencial como forma principal de progresión del melanoma (y por extensión, de cualquier otro tumor sólido). No quiero decir con esto que una célula tumoral no pueda emigrar desde el tumor primario hasta un ganglio y desde ahí por vía hemática hacia cualquier víscera, seguro que esto puede ocurrir. Lo que niego es que esto deba ocurrir necesariamente para que la diseminación tumoral progrese en la mayoría de los pa-

cientes. Mucho más probable es que si una célula tumoral es capaz de entrar en los vasos sanguíneos desde un ganglio linfático, muchas otras células lo hayan hecho antes desde el propio tumor primario. Una segunda razón pone en evidencia que la hipótesis de la diseminación secuencial es errónea, y esta segunda razón no es teórica sino que se basa en la evidencia de los datos clínicos y experimentales disponibles. Ninguno de los 4 estudios prospectivos aleatorizados que compararon a finales del siglo XX la supervivencia de los pacientes con melanoma sometidos a LP frente a la de los pacientes sometidos a observación y LT en caso de presentar metástasis linfáticas macroscópicas mostraron un beneficio significativo de la LP en la supervivencia global^{7,17}. Sin embargo, tanto la forma precoz de linfadenectomía como la diferida curan a cerca de un tercio de los pacientes con melanoma en estadio III, por la sencilla razón de que estos afortunados pacientes tan sólo tendrían células tumorales con capacidad de diseminarse y desarrollar metástasis linfáticas en los ganglios regionales. Por tanto, después de cualquier tipo de linfadenectomía correctamente efectuada la inmensa mayoría de estos pacientes están curados.

En este punto del trabajo conviene detenernos en algunos conceptos básicos sobre los procesos de progresión y diseminación tumoral que finalmente llevan a la aparición de metástasis viscerales macroscópicas y al fallecimiento del paciente. Durante la progresión tumoral es muy probable que muchas células se diseminen tanto por vía linfática como hemática, pero con seguridad muy pocas culminarán el proceso formando metástasis macroscópicas clínicamente relevantes^{18,19}. Si el proceso se inicia por vía linfática, hemática o por ambas probablemente sea de escasa relevancia para el resultado final. Lo verdaderamente importante es que este proceso sea iniciado por algunas subpoblaciones de células tumorales biológicamente preparadas para culminar con éxito cada una de las múltiples etapas en las que se subdivide el proceso de diseminación tumoral, incluyendo el paso final de metástasis microscópica a metástasis macroscópica en algunos órganos y tejidos concretos. En algunos pacientes las metástasis microscópicas podrían permanecer en un estado de adormecimiento tumoral, probablemente como consecuencia de fenómenos de quiescencia y/o senescencia tumoral aún no bien comprendidos²⁰, y en tanto en cuanto se mantenga esta situación el paciente permanecería en remisión clínica completa y lo consideraríamos aparentemente curado. Cuando a lo largo de este trabajo yo afirmo, para simplificar, que hay pacientes cuyo melanoma tan sólo se disemina por vía linfática o que únicamente es capaz de producir metástasis linfáticas, debe quedar claro que esto no excluye la posibilidad de su diseminación hemática concomitante, o del paso de algunas células desde el ganglio linfático hacia el torrente sanguíneo. Lo que significa una afirmación así es que en estos pacientes las células que acceden al torrente

sanguíneo carecerían de la eficiencia metastásica necesaria para culminar el proceso en otros órganos o tejidos distintos a los ganglios linfáticos regionales. Por tanto, tras una linfadenectomía, tanto precoz como diferida, la inmensa mayoría de estos pacientes están curados.

Es cierto que hay una observación clínica que aparentemente apoyaría la hipótesis de la diseminación secuencial. En la mayoría de los pacientes con melanoma diseminado las metástasis macroscópicas linfáticas preceden a las metástasis macroscópicas viscerales⁴. Sin embargo, en la actualidad está bien establecido que el microambiente donde asientan las células tumorales puede ejercer una notable influencia sobre su capacidad proliferativa¹⁸⁻²⁰. Que las metástasis aparezcan antes y crezcan más deprisa en un órgano que en otro no significa que las células tumorales hayan llegado antes al primer órgano que al segundo. Por otra parte, en algunos trabajos recientes se han evaluado los patrones temporales de aparición de los diferentes tipos de metástasis en los pacientes con melanoma^{21,22}. La aparición de las metástasis viscerales tiene lugar con frecuencia alrededor de los dos años tras la extirpación del melanoma primario, y este intervalo temporal es independiente de la presencia previa de satelitosis, lesiones en tránsito y metástasis linfáticas. Aunque muchos pacientes presentarán a lo largo de su evolución metástasis linfáticas regionales y metástasis sistémicas, estos datos parecen indicar que ambos procesos ocurren de forma independiente.

Hay otro hecho que de forma intuitiva podría llevarnos a apoyar la hipótesis de la diseminación secuencial y es el hecho de que el pronóstico de los pacientes con melanoma en estadio III empeora según aumenta el número de ganglios linfáticos regionales con metástasis². Esto podría llevarnos a pensar que cuanto mayor haya sido el tiempo durante el que las células tumorales se han extendido a lo largo de la cadena linfática regional, mayores son las posibilidades de que el tumor se haya extendido desde los ganglios afectados a otros órganos. Asumiendo entonces que la diseminación desde los ganglios hacia las vísceras es cuestión de tiempo, una intervención precoz sobre los ganglios debería reducir los casos de diseminación sistémica y aumentar la supervivencia. Por los datos derivados del estudio MSLT-I y por los estudios previos sobre la utilidad de la LP ya sabemos que esto no es así^{5,17}. En mi opinión el número de ganglios con metástasis tiene valor pronóstico simplemente porque se relaciona con una mayor agresividad biológica del tumor, como probablemente ocurre con el espesor de Breslow o la presencia de ulceración en el tumor primario. Es obvio para todos nosotros que un pequeño melanoma nodular ulcerado de aparición reciente y varios milímetros de profundidad tiene mucho peor pronóstico que un melanoma de extensión superficial de varios años de evolución y mayor diámetro pero con espesor inferior a un milímetro. No niego que el tiempo de evolución sea importante en la historia natural de cualquier melano-

ma, pero su agresividad biológica intrínseca y sus interacciones con otros factores genéticos e inmunológicos del huésped son sin duda mucho más importantes. El mismo razonamiento me parece trasladable a lo que ocurre durante la progresión tumoral a través de los ganglios linfáticos regionales. Una progresión linfática más rápida probablemente sea reflejo de una mayor agresividad biológica y de una mayor tendencia a la diseminación sistémica, pero no es la fuente de esa diseminación sistémica. En este sentido es interesante la observación de Tejera-Vaquerizo et al²² de que las metástasis linfáticas tienden a aparecer antes en los pacientes que después mostrarán diseminación sistémica. Sin embargo, si la hipótesis de la diseminación secuencial fuese correcta y el éxito de nuestra intervención sobre los ganglios linfáticos regionales fuese una cuestión de tiempo, la LP habría generado muchas secuelas innecesarias (principalmente linfedema) en los pacientes sin metástasis linfáticas regionales, pero también habría salvado muchas vidas al compararla con la LT o diferida. Lo primero sabemos que ocurre, lo segundo no.

Existe un último dato al que aún se aferran quienes sostienen la potencial utilidad de una linfadenectomía precoz para aumentar la supervivencia de los pacientes con melanoma, ya fuese en su momento en forma de LP o en la actualidad en forma de linfadenectomía guiada por la positividad de la BGC. En el estudio *WHO Clinical Trial-14* Cascinelli et al²³ observaron que la supervivencia global de los pacientes sometidos a LP era similar a la de los pacientes sometidos a observación y LT en caso de presentar metástasis linfáticas macroscópicas. Sin embargo, si se comparaba la supervivencia del subgrupo de pacientes sometidos a LP que presentaban metástasis microscópicas con la supervivencia del subgrupo de pacientes en observación que desarrollaron metástasis macroscópicas, se observaba que la supervivencia del primer subgrupo era significativamente superior a la del segundo. En el estudio MSLT-I Morton et al⁵ hacen un análisis similar de los datos. Si se compara la supervivencia global del grupo de pacientes sometidos a BGC inicial frente al grupo de pacientes sometidos a observación (que es para lo que este estudio estaba originalmente diseñado) se aprecia que no hay una diferencia significativa en relación con la supervivencia global. Sin embargo, si se compara la supervivencia del subgrupo de pacientes con BGC positiva sometidos a linfadenectomía regional con la del subgrupo de pacientes con metástasis macroscópicas sometidos a LT se observa que la supervivencia del primer subgrupo es superior a la del segundo. Tanto Morton et al⁵ como Cascinelli et al²³ han interpretado estos datos como evidencia de que una linfadenectomía precoz en los pacientes con metástasis linfáticas microscópicas aumenta su supervivencia, lo que seguiría dando validez al modelo de la diseminación secuencial del melanoma. La realidad es que los subgrupos de pacientes que se comparan para llegar a esta conclusión son incomparables, tan-

to desde un punto de vista clínico como biológico, y por tanto cualquier conclusión extraída de dicha comparación no es válida. Otros autores se han manifestado recientemente en términos parecidos en relación con esta cuestión²⁴⁻²⁶.

El análisis de los subgrupos antes mencionados efectuado por Cascinelli et al²³ y Morton et al⁵ no tiene en cuenta dos sesgos de gran importancia en oncología: el sesgo por adelanto en el diagnóstico y el sesgo por duración de la enfermedad. Con la detección de las metástasis en su fase microscópica, es lógico que si el paciente va a fallecer por la diseminación visceral de la enfermedad tarde más en hacerlo que si partimos del momento en que se detectan las metástasis macroscópicas, aunque el sesgo por adelanto en el diagnóstico desaparecería si consideramos la fecha en que fue extirpado el tumor primario en ambos casos. Más importante en este caso es el sesgo relacionado con la duración de la enfermedad. Es bien sabido que no todas las células tumorales tienen igual tumorigenicidad (aunque puedan tener similar invasividad) y que la enfermedad neoplásica no progresa a igual velocidad en todos los pacientes. Con la LP y más aún con la BGC detectamos a la mayoría de los pacientes con metástasis linfáticas microscópicas, algunos de los cuales mostrarán alta tumorigenicidad en sus lesiones metastásicas y rápida progresión de la enfermedad, tanto a nivel linfático como sistémico. Como es obvio, la causa última de su fallecimiento serán las macrometástasis viscerales, que en los pacientes con progresión rápida muy probablemente aparecerán durante el período en el que se desarrolla el estudio. En otros pacientes con BGC positiva las células neoplásicas diseminadas tendrían baja tumorigenicidad, y por consiguiente la enfermedad progresaría más lentamente. Algunos podrían fallecer durante el período en el que se desarrolla el estudio y otros lo harán más tarde. Finalmente, algunos pacientes con metástasis microscópicas, tanto linfáticas como viscerales, podrían permanecer en remisión completa duradera, incluso de por vida, por fenómenos de quiescencia o senescencia tumoral. El estudio inicial de la BGC incluye a todos estos pacientes en el subgrupo con BGC positiva. Sin embargo, en el subgrupo de pacientes sometidos a observación inicial que presentan metástasis linfáticas macroscópicas durante el tiempo, más o menos largo, que dura el estudio, sólo aparecerán incluidos aquellos cuyas células neoplásicas muestren mayor tumorigenicidad dando lugar a metástasis macroscópicas de forma más precoz, por lo que es lógico que la enfermedad progrese en ellos de forma más rápida, tanto a nivel linfático como visceral, en el caso de que se hubiera producido diseminación sistémica concomitante. Este subgrupo mostrará necesariamente una supervivencia global menor que el anterior, sin que esto signifique que una linfadenectomía precoz esté modificando el curso natural de la enfermedad a nivel sistémico o aumente la supervivencia. Ni estos subgrupos son comparables ni los estudios *WHO Clinical Trial-14*²³ y *MSLT-I*⁵ estaban dise-

ñados originalmente para efectuar esta comparación. La única comparación válida, tanto desde una perspectiva clínica como biológica, es la del conjunto de pacientes sometidos a LP (*WHO Clinical Trial-14*)²³ o BGC (*MSLT-I*)⁵ frente a los sometidos a observación inicial, y el resultado es muy claro en ambos estudios: no hay beneficio significativo en la supervivencia global, es decir, la hipótesis de la diseminación secuencial es necesariamente errónea. Por otra parte, asumir la existencia de pacientes con micrometástasis pero con muy lenta o incluso nula capacidad de progresión y entender los mecanismos biológicos implicados en dicho fenómeno podría darnos algunas de las claves para tratar de forma más eficaz el melanoma. De hecho, prolongar esta fase de «adormecimiento tumoral» en algunos casos es muy probablemente lo que explica que el tratamiento adyuvante con interferón alfa-2b en dosis altas logre aumentar la supervivencia libre de enfermedad en pacientes con melanoma^{27,28}. Que además este tratamiento logre incrementar la supervivencia global en un subgrupo de pacientes que desarrollan autoinmunidad durante el tratamiento²⁹, probablemente implica la puesta en marcha de mecanismos adicionales capaces de destruir las células tumorales o hacerlas entrar en una fase de senescencia tumoral irreversible.

Llegados a este punto creo que tenemos argumentos suficientes para contestar a la pregunta que da título a este trabajo. La BGC no aumenta la supervivencia en los pacientes con melanoma porque la hipótesis de la diseminación secuencial es incorrecta y, por tanto, la diseminación linfática y sistémica son procesos independientes, aunque en un elevado porcentaje de pacientes con melanoma puedan estar asociados. Cualquier intervención sobre los ganglios linfáticos regionales, precoz o diferida, resultará inútil para frenar la posible diseminación sistémica del proceso. La única intervención capaz de frenar con seguridad la progresión sistémica de cualquier melanoma es la extirpación del tumor primario antes de que dicha diseminación se haya iniciado.

Si el modelo de la diseminación secuencial es incorrecto, ¿cuál es el modelo correcto? Responder a esta cuestión no tiene simplemente un interés teórico. El diseño de algunos estudios experimentales y ensayos clínicos puede estar muy condicionado por ello (los estudios *MSLT-I* y *MSLT-II* son un buen ejemplo). Nuestra actitud diagnóstica y terapéutica puede verse también muy condicionada por la respuesta que demos a esta cuestión. La alternativa más conocida al modelo de la diseminación secuencial es la que han defendido autores como Ackerman³⁰ o Zitelli³¹, proponiendo que la diseminación linfática y hemática son procesos simultáneos y que la afectación linfática regional implica que también hay extensión sistémica de la enfermedad. Morton ha denominado a este modelo como la hipótesis del marcador (*marker hypothesis*)⁶, en la que un resultado positivo en la BGC nos indicaría que el proceso se

ha diseminado también hacia las vísceras. Morton actúa de modo ciertamente inteligente en defensa de su hipótesis del incubador cuando da difusión a un modelo tan fácilmente criticable como éste.

Si examinamos la supervivencia a muy largo plazo del conjunto de pacientes con melanoma en estadio III rápidamente caeremos en la cuenta de que ésta se sitúa alrededor del 30%². Como mencioné anteriormente, esto indica que tras una linfadenectomía regional correctamente efectuada estos pacientes están curados, ya sea tras una LP, tras una BGC positiva o tras una LT diferida. Y si estos pacientes están curados es porque en estos pacientes no se produjo una diseminación sistémica clínicamente relevante de su melanoma⁶. ¿Pudo haberse iniciado esta diseminación en algún momento de la evolución del melanoma en algunos de estos pacientes? Es posible que sí, pero el proceso de formación de metástasis debe considerarse en su totalidad y sólo es efectivo cuando culmina en la formación de metástasis macroscópicas. Ciertamente, la hipótesis de la diseminación simultánea es operativa y correcta para el 70% restante de los pacientes en estadio III, que finalmente fallecen por la diseminación visceral de su melanoma². La consideración del ganglio centinela como marcador de diseminación sistémica del melanoma adolece de otro fallo muy evidente, pues una BGC negativa no garantiza la ausencia futura de metástasis viscerales, aunque es cierto que reduce su probabilidad.

Conceptualmente, la hipótesis de la diseminación simultánea o *marker hypothesis* es tan sólo parcialmente incorrecta, mientras que en mi opinión la hipótesis de la diseminación secuencial o *incubator hypothesis* es completamente incorrecta. En este punto las ideas que defiende Ackerman³⁰ tienen en mi opinión alguna ventaja sobre las de Morton⁶, sin embargo, son más peligrosas. Si llevamos la hipótesis de la diseminación simultánea hasta sus últimas consecuencias puede abocarnos a un peligroso nihilismo terapéutico, como acertadamente han denunciado Morton y Cochran⁶. La manifestación más evidente de este nihilismo, tanto diagnóstico como terapéutico, es pedir que la técnica de la BGC sea abandonada, como han hecho Medalie y Ackerman³⁰. Aunque la BGC no permita curar a más pacientes que la LT, al menos cura a los mismos pacientes que la LT pero con tres ventajas, en mi opinión, muy evidentes:

1. En primer lugar, lo hace de forma precoz y casi simultánea a la eliminación del tumor primario. Al menos en aquellos pacientes que van a presentar metástasis exclusivamente linfáticas el problema habrá sido resuelto desde el principio y con una intervención quirúrgica más sencilla, con menos complicaciones y con más probabilidades de éxito que si hubiéramos esperado a la presencia de metástasis macroscópicas^{32,33}. Un ejemplo muy obvio y práctico de lo que digo es la potencial afecta-

ción metastásica del ganglio de Cloquet en la región inguinal, que puede marcar la diferencia entre necesitar una linfadenectomía inguinofemoral superficial o tener que recurrir a una linfadenectomía más extensa y profunda^{34,35}. ¿En qué situación cree el lector que será más fácil encontrar el ganglio de Cloquet afectado por metástasis, durante una intervención precoz por una BGC inguinal positiva o durante una intervención más tardía por metástasis linfáticas inguinales macroscópicas?

2. Aunque la BGC no mejore el pronóstico de los pacientes con melanoma sí contribuye a establecer mejor ese pronóstico^{1,2,5,6}, y considero que al menos es un derecho del paciente poder optar a disponer de esa información, teniendo en cuenta la efectividad diagnóstica actual de la técnica¹ y sus escasos efectos secundarios.
3. Con los conocimientos disponibles es razonable que el resultado de la BGC sea un parámetro esencial para ofrecerle al paciente la opción de entrar en algún ensayo clínico sobre tratamiento adyuvante del melanoma o discutir con él las posibilidades disponibles al respecto.

Si el modelo de la diseminación secuencial es completamente incorrecto y el modelo de la diseminación simultánea es tan sólo parcialmente correcto, ¿hay algún modelo que podamos considerar probablemente más correcto? En mi opinión sí lo hay, asumiendo por supuesto que ningún modelo sencillo puede dar una explicación completamente satisfactoria al comportamiento tan complejo de cualquier tipo de cáncer. Sin embargo, el modelo que yo apoyo da una explicación adecuada a la mayor parte de los principales eventos de la historia natural y evolución del melanoma que no encajan en ninguno de los otros dos modelos. Personalmente he denominado a este modelo como la hipótesis de los patrones diferenciales de diseminación, terminología que empleé por primera vez en una ponencia presentada en el VI Curso de Avances en Cirugía Dermatológica y Melanoma (Pamplona, 2006), aunque lo venimos defendiendo desde algún tiempo antes⁸. De acuerdo con este modelo habría cuatro grandes grupos de melanomas en relación con su capacidad de diseminación:

1. En el primer grupo se situarían algunos melanomas sin capacidad biológica de formar metástasis (entiéndase bien: sin la capacidad biológica de culminar este proceso, aunque lo hayan iniciado). La existencia de este primer grupo justifica que el curso clínico de los melanomas gruesos no sea universalmente fatal. También justifica, al menos en parte, que el porcentaje de pacientes en los que detectamos células de melanoma por técnicas exclusivamente moleculares en los ganglios linfáticos o en la sangre periférica sea muy superior al porcentaje de pacientes que finalmente desarrollan metástasis clínicas.
2. En un segundo grupo situaríamos los melanomas con capacidad de formar metástasis exclusivamente en los

ganglios linfáticos regionales. Este grupo justifica por qué una LT logra una remisión completa duradera en cerca del 30% de los pacientes en estadio III, y por qué ni la LP ni la linfadenectomía guiada por una BGC positiva logran mejorar estos resultados en relación con la supervivencia global. Cualquier tipo de linfadenectomía sólo podrá resultar curativa a largo plazo en los pacientes con metástasis exclusivamente linfáticas. Sin embargo, me parece obvio que en estos pacientes la BGC tiene una incuestionable utilidad diagnóstica, pero también terapéutica (aunque no cure a más pacientes que la LT, los cura antes y en un escenario quirúrgico más favorable, lo que no me parece una ventaja despreciable)^{32,33}.

3. En un tercer grupo situaríamos a los melanomas con capacidad de formar metástasis linfáticas y viscerales, y en este grupo (pero sólo en este grupo) es completamente acertada la hipótesis de la diseminación simultánea defendida por Ackerman³⁰. Como he reiterado a lo largo de este trabajo, el hecho de que la LP o la BGC no aumenten la supervivencia respecto a la LT descarta la hipótesis secuencial incluso en este grupo, que es por otra parte el mayoritario entre los melanomas con capacidad metastásica. En este grupo ningún tipo de linfadenectomía, ni precoz ni diferida, será capaz de curar al paciente puesto que ningún tipo de linfadenectomía regional frenará o eliminará la diseminación sistémica del proceso. Este objetivo deberíamos intentar alcanzarlo con un tratamiento adyuvante. Para quienes se han preocupado en exceso por el posible efecto perjudicial de una linfadenectomía precoz desde una perspectiva inmunológica (yo mismo me manifesté así hace algunos años)^{31,36} es relevante mencionar que la LP o la BGC no aumenta la supervivencia respecto a la LT, pero tampoco la disminuye. Las consecuencias de este hecho me parecen obvias¹².
4. En un cuarto grupo, minoritario respecto a los dos precedentes pero no despreciable, se situarían algunos melanomas con capacidad exclusiva de formar metástasis viscerales. En estos pacientes la BGC será negativa pero aun así sucumbirán a su melanoma. Estos pacientes también serían candidatos a recibir tratamiento adyuvante, pero la BGC no nos ayuda a identificarlos.

Lamentablemente aún no disponemos de ningún marcador clínico, histológico, inmunohistoquímico o molecular que nos permita predecir con exactitud cuál será el patrón de diseminación metastásica en cada paciente concreto. En la actualidad es posible evaluar de forma conjunta la expresión de un gran número de genes en muestras de melanoma^{37,38}. En el futuro es posible que algunos datos derivados de este tipo de estudios nos ayuden a predecir mejor la evolución del paciente y a diseñar estrategias terapéuticas capaces de prevenir la aparición de los diferentes tipos de metástasis macroscópicas de forma más selectiva y eficaz.

La forma de entender la diseminación del melanoma que proponemos⁸ parte de las ideas sugeridas por Stephen Paget a finales del siglo XIX (la hipótesis de las semillas y los campos de cultivo o *seed and soil hypothesis*). Acreditados investigadores del proceso de diseminación tumoral como Isaiah J. Fidler han apoyado este modelo basándose tanto en sólidos argumentos teóricos como en contundentes pruebas experimentales³⁹. Los avances más recientes en el conocimiento de la biología del proceso de formación de metástasis⁴⁰ encajan mucho mejor en un modelo como el que defendemos que en los modelos de diseminación secuencial (*incubator hypothesis*) o simultánea (*marker hypothesis*). En cualquier caso, nuestra propuesta no es original. Hace más de 15 años Wallace H. Clark se pronunció a favor de un modelo de diseminación del melanoma bastante similar al que propugnamos⁴¹. Me resulta sorprendente que dicho modelo haya sido olvidado o excluido del debate entre los partidarios de la diseminación secuencial y los partidarios de la diseminación simultánea.

Cualquier modelo teórico que propongamos debe adaptarse a los hechos conocidos, y no a la inversa. Además, si el modelo es correcto nos ayudará a predecir con acierto algunos hechos aún desconocidos. De acuerdo al modelo de los patrones diferenciales de diseminación del melanoma era previsible un resultado negativo en el estudio MSLT-I (es decir, que la BGC no aumentara la supervivencia con respecto a la opción de observación inicial)⁵, y eso es lo que ha ocurrido. ¿Qué va a pasar con los resultados del estudio MSLT-II? En su diseño se pretende evaluar si una vez obtenido un resultado positivo en la BGC hay diferencias en la supervivencia global cuando al paciente se le somete a observación o a una linfadenectomía regional completa⁶. De acuerdo a nuestro modelo⁸ podría haber diferencias (y no excesivas) en cuanto al control locorregional del melanoma, pero no debería haberlas en cuanto a la supervivencia global de los pacientes. El estudio MSLT-II es prospectivo y está aún en curso, pero ya disponemos de otro interesante estudio retrospectivo que incluyó a una serie de 134 pacientes con BGC positiva procedentes de 16 centros a los que no se les efectuó una linfadenectomía adicional⁴². En este estudio se ha comparado su supervivencia con otra serie de características similares con BGC positiva a los que sí se les efectuó la linfadenectomía (que es la conducta aceptada como rutinaria en el momento actual). Si nuestro modelo fuese correcto la supervivencia debería ser similar. ¿Cuál creen que es el resultado observado en este estudio? La supervivencia es similar⁴². En mi opinión, el resultado del estudio MSLT-II va a ser tan previsible como lo era el del estudio MSLT-I, y confirmará lo que el mencionado estudio retrospectivo ya ha mostrado⁴².

¿Supone todo esto un fracaso de la BGC como técnica diagnóstica y terapéutica en el manejo del melanoma? No. Es simplemente el fracaso de un modelo teórico sobre la diseminación del melanoma, el modelo secuencial (*incu-*

bator hypothesis). ¿Es el ganglio centinela una «cabeza de puente» en el proceso de diseminación sistémica del melanoma? Ciertamente no, pero su estudio sí puede ser una valiosísima «cabeza de puente» para entender mejor aspectos esenciales de la biología de la diseminación tumoral y nos podría aportar armas poderosas para frenar ese proceso en el futuro. Es más, incluso aunque poco pudiéramos hacer para frenar la diseminación sistémica, ya sería un avance extraordinario que pudiéramos impedir la formación de metástasis linfáticas con algún tratamiento no quirúrgico. Los estudios experimentales que demuestran alteraciones inmunológicas, aumento de linfangiogénesis y otros cambios en el ganglio centinela, incluso antes de que las células tumorales hayan llegado a dicho ganglio, abren interesantes expectativas en este sentido^{3,43-45}. ¿Debemos abandonar la técnica? No, simplemente debemos abandonar las posiciones dogmáticas con respecto a ella en beneficio de nuestros pacientes, presentes y futuros.

Conflicto de intereses

Declaro no tener ningún conflicto de intereses.

Bibliografía

- Mangas C, Paradelo C, Rex J, Ferrándiz C. La biopsia del ganglio centinela: su papel diagnóstico y pronóstico en el melanoma maligno. *Actas Dermosifiliogr*. 2008;99:331-48.
- Balch CM, Buzaid AC, Soong SJ, Atkins MB, Cascinelli N, Coit DG, et al. Final version of the American Joint Committee on Cancer Staging System for cutaneous melanoma. *J Clin Oncol*. 2001;19:3635-48.
- Essner R. Sentinel lymph node biopsy and melanoma biology. *Clin Cancer Res*. 2006;12 Suppl 2:2320s-5s.
- Ferrándiz C, Mangas C. Utilidad terapéutica directa de la biopsia del ganglio centinela en pacientes con melanoma. *Med Clin (Barc)*. 2006;126:135-6.
- 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.
- 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.
- Essner R. Surgical treatment of malignant melanoma. *Surg Clin North Am*. 2003;83:109-56.
- Pizarro A, Redondo P. Melanoma dissemination and the usefulness of sentinel lymph node biopsy: a reappraisal. *Skin Cancer*. 2004;19:221-30.
- Leong SP. Paradigm of metastasis for melanoma and breast cancer based on the sentinel lymph node experience. *Ann Surg Oncol*. 2004;11 Suppl:192S-7S.
- Balch CM, Cascinelli N, Sim FH. Elective lymph node dissection. Results of prospective randomised surgical trials. En: Balch CM, Houghton AN, Sober AJ, Soong SJ, editors. *Cutaneous Melanoma*. St. Louis, Missouri: Quality Medical Publishing; 2003. p. 379-95.
- Sleeman JP. The lymph node as a bridgehead in the metastatic dissemination of tumors. *Recent Results Cancer Res*. 2000;157:55-81.
- Pizarro A. La biopsia del ganglio centinela desde una perspectiva inmunológica: reticencias injustificadas. *Actas Dermosifiliogr*. 2005;96:628-30.
- Navarro P, Gómez M, Pizarro A, Gamallo C, Quintanilla M, Cano A. A role for the E-cadherin cell-cell adhesion molecule during tumor progression of mouse epidermal carcinogenesis. *J Cell Biol*. 1991;115:517-33.
- Palacios J, Benito N, Pizarro A, Suárez A, Espada J, Cano A, et al. Anomalous expression of P-cadherin in breast carcinoma. Correlation with E-cadherin expression and other pathological features. *Am J Pathol*. 1995;146:605-12.
- Pizarro A, Gamallo C, Benito N, Palacios J, Quintanilla M, Cano A, et al. Differential patterns of placental and epithelial cadherin expression in basal cell carcinoma and in the epidermis overlying tumours. *Br J Cancer*. 1995;72:327-32.
- Pizarro A. E-cadherin expression in basal cell carcinoma: association with local invasiveness but not with metastatic inefficiency. *J Cutan Pathol*. 2000;27:479-80.
- Lens MB, Dawes M, Goodacre T, Newton-Bishop JA. Elective lymph node dissection in patients with melanoma. Systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Arch Surg*. 2002;137:458-61.
- Steeg PS. Tumor metastasis: mechanistic insights and clinical challenges. *Nat Med*. 2006;12:895-904.
- Eccles SA, Welch DR. Metastasis: recent discoveries and novel treatment strategies. *Lancet*. 2007;369:1742-57.
- Aguirre-Ghiso JA. Models, mechanisms and clinical evidence for cancer dormancy. *Nat Rev Cancer*. 2007;7:834-45.
- Meier F, Will S, Ellwanger U, Schlegelhauff B, Schitteck B, Rassner G, et al. Metastatic pathways and time courses in the orderly progression of cutaneous melanoma. *Br J Dermatol*. 2002;147:62-70.
- Tejera-Vaquerizo A, Barrera-Vigo MV, Fernández-Canedo I, Blázquez-Sánchez N, Mendiola-Fernández M, Fernández-Orland A, et al. Estudio temporal de los diferentes patrones metastásicos en la progresión del melanoma cutáneo. *Actas Dermosifiliogr*. 2007;98:531-8.
- Cascinelli N, Morabito A, Santinami M, MacKie RM, Belli F. Immediate or delayed dissection of regional nodes in patients with melanoma of the trunk: a randomised trial. *Lancet*. 1998;351:793-6.
- González U. Cloud over sentinel node biopsy. Unlikely survival benefit in melanoma. *Arch Dermatol*. 2007;143:775-6.
- Kanzler MH. The current status of evaluation and treatment of high-risk cutaneous melanoma. Therapeutic breakthroughs remain elusive. *Arch Dermatol*. 2007;143:785-7.
- Grichnik JM. Sentinel-node biopsy in melanoma. *N Engl J Med*. 2007;356:418-9.
- Kirkwood JM, Manola J, Ibrahim J, Sondak V, Ernstoff MS, Rao U. A pooled analysis of Eastern Cooperative Oncology Group and Intergroup trials of adjuvant high-dose interferon for melanoma. *Clin Cancer Res*. 2004;10:1670-7.
- Epstein RJ. Maintenance therapy to suppress micrometastasis: the new challenge for adjuvant cancer treatment. *Clin Cancer Res*. 2005;11:5337-41.
- Gogas H, Ioannovich J, Dafni U, Stavropoulou-Goikas C, Frangia K, Tsoutsos D, et al. Prognostic significance of autoimmunity during treatment of melanoma with interferon. *N Engl J Med*. 2006;354:709-18.

30. 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.
31. Pharis DB, Zitelli JA. The management of regional lymph nodes in cancer. *Br J Dermatol.* 2003;149:919-25.
32. McMasters KM. What good is sentinel lymph node biopsy for melanoma if it does not improve survival? *Ann Surg Oncol.* 2004;11:810-2.
33. Sabel MS, Griffith KA, Arora A, Shargorodsky J, Blazer D, Rees R, et al. Inguinal node dissection for melanoma in the era of sentinel lymph node biopsy. *Surgery.* 2007;141:728-35.
34. Essner R, Scheri R, Kavanagh M, Torisu-Itakura H, Wanek LA, Morton DL. Surgical management of the groin lymph nodes in melanoma in the era of sentinel lymph node dissection. *Arch Surg.* 2006;141:877-84.
35. Badgwell B, Xing Y, Gershenwald JE, Lee JE, Mansfield PF, Ross MI, et al. Pelvic lymph node dissection is beneficial in subsets of patients with node-positive melanoma. *Ann Surg Oncol.* 2007;14:2867-75.
36. Pizarro A. La biopsia del ganglio centinela desde una perspectiva inmunológica: ¿optimismo prematuro? *Actas Dermosifiliogr.* 2003;94:60-2.
37. Alonso SR, Tracey L, Ortiz P, Pérez-Gómez B, Palacios J, Pajares R, et al. A high-throughput study in melanoma identifies epithelial-mesenchymal transition as a major determinant of metastasis. *Cancer Res.* 2007;67:3450-60.
38. Jaeger J, Koczan D, Thiesen HJ, Ibrahim SM, Gross G, Spang R, et al. Gene expression signatures for tumor progression, tumor subtype, and tumor thickness in laser-microdissected melanoma tissues. *Clin Cancer Res.* 2007;13:806-14.
39. Fidler IJ. The pathogenesis of cancer metastasis: the «seed and soil» hypothesis revisited. *Nat Rev Cancer.* 2002;3:453-8.
40. Gupta GP, Massagué J. Cancer metastasis: building a framework. *Cell.* 2006;127:679-95.
41. Clark WH. Tumour progression and the nature of cancer. *Br J Cancer.* 1991;64:631-44.
42. Wong SL, Morton DL, Thompson JF, Gershenwald JE, Leong SPL, Reintgen DS, et al. Melanoma patients with positive sentinel nodes who did not undergo completion lymphadenectomy: a multi-institutional study. *Ann Surg Oncol.* 2006;13:809-16.
43. Essner R. Experimental frontiers for clinical applications: novel approaches to understanding mechanisms of lymph node metastases in melanoma. *Cancer Metastasis Rev.* 2006;25:257-67.
44. Harrell MI, Iritani BM, Ruddell A. Tumor-induced sentinel lymph node lymphangiogenesis and increased lymph flow precede melanoma metastasis. *Am J Pathol.* 2007;170:774-86.
45. Qian CN, Berghuis B, Tsarfaty G, Bruch M, Kort EJ, Ditley J, et al. Preparing the «soil»: the primary tumor induces vasculature reorganization in the sentinel lymph node before the arrival of metastatic cancer cells. *Cancer Res.* 2006;66:10365-76.