



ACTAS Derma-Sifiliográficas

Full English text available at
www.actasdermo.org



ARTÍCULO ESPECIAL

Disección ganglionar en el paciente con melanoma y metástasis en el ganglio centinela: propuesta de decisión basada en la evidencia actual



D. Moreno-Ramírez^{a,*}, A. Boada^b, L. Ferrándiz^c, E. Samaniego^d, G. Carretero^e, E. Nagore^f, P. Redondo^g, P. Ortiz-Romero^h, J. Malveyh^a y R. Botella-Estradaⁱ, miembros del Grupo Español de Dermato-Oncología y Cirugía. Academia Española de Dermatología y Venereología

^a Servicio de Dermatología, Hospital Clínic, Barcelona, España

^b Servicio de Dermatología, Hospital Universitario Germans Trias i Pujol, Badalona, España

^c Unidad de Gestión Clínica de Dermatología, Hospital Universitario Virgen Macarena, Sevilla, España

^d Servicio de Dermatología, Complejo Hospitalario de León, León, España

^e Servicio de Dermatología, Hospital Universitario Gran Canaria Dr. Negrín, Las Palmas, España

^f Servicio de Dermatología, Instituto Valenciano de Oncología, Valencia, España

^g Departamento de Dermatología, Clínica Universidad de Navarra, Pamplona, España

^h Servicio de Dermatología, Hospital Universitario 12 de Octubre, Madrid, España

ⁱ Servicio de Dermatología, Hospital Universitario La Fe, Valencia, España

Recibido el 2 de enero de 2018; aceptado el 4 de febrero de 2018

Disponible en Internet el 9 de abril de 2018

PALABRAS CLAVE

Melanoma;
Disección ganglionar;
Biopsia selectiva del
ganglio centinela;
Tratamiento
adyuvante

Resumen La reciente publicación de los resultados de ensayos clínicos en los que la disección ganglionar no ha demostrado beneficio de supervivencia en pacientes con metástasis en el ganglio centinela plantea la necesidad de modificar el tratamiento del paciente con melanoma. El presente trabajo aporta una actualización de la evidencia sobre diferentes aspectos necesarios (vías de progresión metastásica, factores predictores, tratamiento adyuvante, etc.) para la toma de decisiones en el paciente con melanoma y metástasis en el ganglio centinela y plantea un algoritmo de toma de decisiones para este escenario clínico. La evidencia actualmente disponible respalda el abandono de la disección ganglionar en aquellos pacientes con metástasis de bajo riesgo en el ganglio centinela (carga tumoral en el ganglio centinela inferior o igual a 1 mm).

© 2018 AEDV. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: dmoreno@e-derma.org (D. Moreno-Ramírez).

KEYWORDS

Melanoma;
Lymph node
dissection;
Sentinel lymph node
biopsy;
Adjuvant therapy

Lymph Node Dissection in Patients with Melanoma and Sentinel Lymph Node Metastasis: An Updated, Evidence-Based Decision Algorithm

Abstract Recent publication of the results of clinical trials in which lymph node dissection was not associated with any survival benefit in patients with sentinel node metastasis makes it necessary to reconsider the treatment of patients with melanoma. This article provides an update on the available evidence on the diverse factors (routes of metastatic spread, predictors, adjuvant therapy, etc.) that must be considered when treating patients with sentinel node-positive melanoma. The authors propose a decision-making algorithm for use in this clinical setting. The current evidence no longer supports lymph node dissection in patients with low-risk sentinel node metastasis (sentinel node tumor load ≤ 1 mm).

© 2018 AEDV. Published by Elsevier España, S.L.U. All rights reserved.

Introducción

Los protocolos de melanoma cutáneo vigentes recomiendan, una vez confirmado el diagnóstico mediante el estudio anatomopatológico, la exéresis del tumor primario con márgenes de seguridad y la realización de la biopsia selectiva del ganglio centinela (BSGC) en función del espesor de Breslow^{1,2}. En aquellos pacientes en los que se identifican metástasis en el ganglio centinela (GC), el procedimiento estándar hasta este momento ha sido la disección ganglionar completa de la región del GC metastásico y la valoración de adyuvancia con interferón.

La BSGC fue introducida por Morton et al. como un procedimiento pronóstico mínimamente invasivo, con menos complicaciones que la disección ganglionar electiva que hasta ese momento se realizaba a todos los pacientes con melanoma³. Los resultados del *Multicenter Selective Lymphadenectomy Trial-I* confirmaron la ventaja de la BSGC para la estadificación ganglionar y planteaban la posibilidad de que la disección ganglionar podría mejorar la supervivencia en aquellos pacientes con metástasis en el GC⁴. Desde entonces, la BSGC y la posterior disección ganglionar en aquellos pacientes con micrometástasis en el GC se convirtieron en el tratamiento estándar del paciente con melanoma cutáneo.

Más de dos décadas después, el tratamiento del paciente con melanoma se enfrenta a una transformación igualmente relevante y que de nuevo plantea la substitución de la disección ganglionar en el paciente con metástasis del GC por un abordaje menos invasivo y mórbido, sin comprometer la supervivencia específica por melanoma.

Progresión metastásica del melanoma

Durante décadas se ha aceptado la hipótesis de progresión secuencial del melanoma primario según la cual las células con potencial metastásico alcanzarían los ganglios linfáticos y, posteriormente, y a partir de este, el torrente sanguíneo hasta implantarse en otros órganos. Esta hipótesis halstediana (Halsted, 1907) fue confrontada en los años 70 por una hipótesis alternativa según la cual la metástasis ganglionar actuaría simplemente como indicador, y no como desencadenante, de las metástasis a distancia⁵. Según esta hipótesis

no debería esperarse que la disección ganglionar radical mejorase la supervivencia de los pacientes así tratados. Además de los estudios iniciales en el cáncer de mama, otras publicaciones en el campo del melanoma respaldan también la posible diseminación a distancia de forma directa, e independiente de la existencia de metástasis ganglionar previa^{6,7}.

Un reciente estudio del Registro Central de Melanoma de Alemania incluyó 2.299 pacientes con melanoma estadios IA-IIIC (7.^a edición de la *American Joint Committee on Cancer* [AJCC]) que progresaron a estadios III y/o IV durante el seguimiento. En esta cohorte se diferenciaron 3 subgrupos de pacientes en función de la progresión metastásica observada: pacientes con metástasis linfática exclusivamente (38,4%), pacientes que desarrollaron metástasis a distancia exclusivamente (16,2%) y pacientes que desarrollaron metástasis ganglionares y a distancia (45,4%)⁷. La supervivencia libre de metástasis a distancia, la supervivencia global (SG) y la supervivencia específica por melanoma fueron las mismas independientemente de la presencia o no de metástasis ganglionares previas a la progresión a distancia. A partir de esta observación, los autores concluyeron que ambas localizaciones metastásicas se originan a partir del tumor primario siguiendo un modelo de progresión paralela en lugar de secuencial⁷. Este modelo de progresión podría además explicar la ausencia de beneficio de supervivencia observado después de la disección ganglionar en pacientes con BSGC positiva.

Factores predictores de supervivencia en el paciente con metástasis en el ganglio centinela. El estadio III en la 8.^a versión de la American Joint Committee on Cancer

La 8.^a edición de la clasificación TNM de la AJCC mantiene el espesor de Breslow y la ulceración del tumor primario como los predictores pronósticos más importantes en el paciente con melanoma localizado⁸. En pacientes con metástasis ganglionar (estadio III) esta clasificación mantiene como factores pronósticos la presencia de satelitosis (micro o macroscópicas) (N1c, N2c, N3c), número de ganglios afectados (N1-3) y carga tumoral. Respecto a la carga tumoral, esta versión introduce el concepto de

Tabla 1 Estadificación ganglionar (N) en las clasificaciones de la *American Joint Committee on Cancer* 2009 y 2017

	AJCC 2009 (7. ^a edición)			AJCC 2017 (8. ^a edición)		
	Micrometástasis BSGC+	Macrometástasis ^a	En tránsitos y/o satelitosis	Micrometástasis BSGC+	Macrometástasis ^a	En tránsitos y/o satelitosis
N1a	1	0	No	1	0	No
N1b	0	1	No	0	1	No
N1c				0	0	Sí
N2a	2-3	0	No	2-3	0	No
N2b	2-3	≥ 1	No	2-3	≥ 1	No
N2c	≤ 3	≤ 3	Sí	1 o	1	Sí
N3a	N3	No/Sí	≥ 4	0	No	
N3b	≥ 4 ganglios o fusionados	≥ 4		≥ 1 o ganglios fusionados	No	
N3c		≥ 2		≥ 2 o ganglios fusionados	Sí	

BSGC: biopsia selectiva del ganglio centinela.

^a Macrometástasis: metástasis identificadas mediante exploración física o pruebas de imagen, incluida la ecografía ganglionar.

«metástasis clínicamente oculta» para referirse a aquellos pacientes con metástasis identificadas mediante BSGC y sin evidencia clínica o radiológica de enfermedad (N1a, N2a, N3a) (descrita como «microscópica» en la versión 7.^a de la AJCC)⁹ (tabla 1). Aquellas metástasis identificadas mediante exploración física o estudios de imagen, y definidas como «macroscópicas» en la 7.^a edición, son consideradas metástasis «clínicamente detectadas» en la versión actual (N1b, N2b, N3b). Las curvas de supervivencia de la AJCC demuestran que estos parámetros permiten estratificar a los pacientes con melanoma y metástasis locoregionales, con una mejor supervivencia de los pacientes con metástasis ganglionar clínicamente oculta y menor número de ganglios metastásicos^{8,9}.

Los estudios que analizaron la supervivencia de pacientes con metástasis en el GC sometidos o no a disección ganglionar incluyeron, como era de esperar, pacientes con baja carga tumoral. En el ensayo DeCOG-SLT el 91% de los pacientes del grupo de observación y el 93% de los pacientes sometidos a disección presentaron metástasis en un solo GC (N1), mientras que el 9 y el 7%, respectivamente, presentaron metástasis en 2 o más GC (N2 y N3). Además, el 68% de los pacientes del grupo de observación y el 63% del grupo de disección presentaron metástasis del GC inferiores o iguales a 1 mm, con un 25 y 26% de pacientes con metástasis mayores de 1 mm en cada grupo de estudio¹⁰. En el ensayo clínico alemán la carga tumoral en el GC (≤ 1 mm vs. > 1 mm) fue identificada como factor predictor independiente de supervivencia libre de recurrencia (SLR), SLR a distancia y SG¹⁰. Sin embargo, la baja proporción de pacientes con carga tumoral superior a 1 mm (25-26%) no permitió alcanzar la potencia estadística necesaria para emitir recomendaciones definitivas sobre el abandono de la disección ganglionar en pacientes con carga tumoral superior a 1 mm. De la misma forma, en el *Multicenter Selective Lymphadenectomy Trial-II* (MSLT-II), el 65,5 y 66,8% de los pacientes de los grupos de observación y disección, respectivamente, presentaron metástasis inferiores o iguales a 1 mm en el GC, con un diámetro mediano de 0,67 y 0,61 mm en

cada uno de los grupos de estudio¹¹. En el MSLT-II, el diámetro tumoral superior a 1 mm no fue identificado como predictor independiente de supervivencia en ninguno de los grupos de estudio (disección vs. observación)¹¹. De la misma forma, el número de GC metastásicos, analizado como estadio N, no demostró papel predictor de supervivencia en ninguno de los ensayos clínicos (DeCOG-SLT, MSLT-II). Por otro lado, la extensión extracapsular de la metástasis del GC no fue analizada en el MSLT-II ni en el DeCOG-SLT, en tanto que este criterio fue considerado como criterio de exclusión para el reclutamiento en ambos ensayos¹¹.

Un estudio reciente de la EORTC y el Instituto de Melanoma de Australia basado en una cohorte de 1.539 pacientes con metástasis del GC evaluó la relevancia de la carga tumoral del GC como factor predictor mediante criterios micromorfométricos: la clasificación de Rotterdam de diámetro tumoral máximo (<0,1 mm, 0,1-1,0 mm, > 1,0 mm), la localización intranodal mediante la clasificación de Dewar (subcapsular, no subcapsular) y la profundidad tumoral en el GC (clasificación de Starz)¹². El análisis multivariante identificó como predictores de pobre supervivencia específica por melanoma la localización no subcapsular de la metástasis, una profundidad tumoral en el GC > 1 mm y un diámetro tumoral máximo superior a 1 mm. El umbral de 1 mm de carga tumoral en el GC fue el predictor más consistente de positividad de ganglios no centinela, de supervivencia libre de enfermedad y de supervivencia específica por melanoma reducidas¹².

Por lo tanto, y en relación con la carga tumoral del GC como factor para la toma de decisiones, debe destacarse la utilidad de este indicador como marcador de una mayor probabilidad de progresión regional y a distancia, y de una peor supervivencia específica por melanoma. Desde la perspectiva de la toma de decisiones terapéuticas, si bien la disección ganglionar podría proporcionar un mejor control regional, no sería esperable una mejora de la supervivencia específica, beneficio que sí se está observando con los nuevos regímenes de adyuvancia.

Dissección ganglionar en el paciente con metástasis en el ganglio centinela: evidencia actual

La reciente publicación de los resultados finales del MSLT-II ha abierto el debate sobre la necesidad o no de completar la dissección ganglionar en pacientes con metástasis microscópicas de melanoma, es decir, identificadas mediante la BSGC¹¹. Este ensayo clínico demuestra que la dissección ganglionar inmediata no mejora la supervivencia de este grupo de pacientes con respecto a la observación y dissección ganglionar terapéutica una vez que el paciente desarrolla metástasis ganglionar identificada mediante exploración física o estudios de imagen. Estos hallazgos fueron precedidos por resultados similares observados en el ensayo clínico del Grupo Cooperativo Alemán (DeCOG-SLT)¹⁰, y en otros estudios retrospectivos que también han aportado resultados en contra de la dissección ganglionar en pacientes con melanoma y con metástasis en el GC¹³⁻¹⁸ (tabla 2).

Estos estudios analizaron otros resultados secundarios de interés (tabla 2). En primer lugar, entre el 75,0 y el 88,5% de las dissecciones realizadas no identificaron metástasis adicionales en ganglios no centinela; en segundo lugar, la frecuencia de morbilidad postoperatoria relevante fue significativamente superior en el grupo de pacientes tratados con dissección inmediata (24,2% vs. 6,3% de linfedema en el MSLT-II)¹¹. Por otra parte, tanto el MSLT-II como el DeCOG-SLT confirmaron un mejor control regional de la enfermedad en los pacientes tratados con dissección ganglionar inmediata (del 77% vs. 92% a 3 años, $p < 0,001$ en MSLT-II)^{10,11}.

Las versiones más actuales de las guías clínicas internacionales todavía no han incluido de forma clara la recomendación de abandonar la dissección ganglionar en pacientes con GC positivo. La edición más reciente de la guía *National Comprehensive Cancer Network* (NCCN) (v 1.2018, 11 de octubre de 2017) recomienda, en pacientes con BSGC positiva, el seguimiento intensivo de la región ganglionar afectada o la dissección ganglionar¹⁹. No obstante, esta última versión de la NCCN ya informa sobre los resultados proporcionados por los 2 ensayos clínicos sobre dissección ganglionar (MSLT-II y DeCOG-SLT) y destaca la ausencia de beneficio de supervivencia y la mayor morbilidad quirúrgica, aunque también menciona la ventaja de la dissección en cuanto a control regional y para la obtención de información pronóstica adicional¹⁹.

El *European Consensus-Based Multidisciplinary Guidelines* ya proponía en 2016, a la luz del ensayo DeCOG-SLT y a pesar de sus limitaciones metodológicas, que la indicación de dissección ganglionar en pacientes con metástasis en el GC inferiores a 1 mm debe ser «críticamente discutida»²⁰.

La *American Society of Clinical Oncology* (ASCO) ha actualizado las recomendaciones sobre el tratamiento del paciente con enfermedad ganglionar a partir de los resultados de los ensayos DeCOG-SLT y MSLT-II²¹. Esta guía diferencia a pacientes con micrometástasis en el GC de bajo y de alto riesgo. Las situaciones de alto riesgo vendrían determinadas por la presencia de algunos de los criterios de exclusión aplicados en el MSLT-II: extensión extracapsular, microsateletosis simultánea y/o invasión linfovascular en el tumor primario, más de 3 GC metastásicos, más de 2 regiones ganglionares afectadas e inmunosupresión¹¹. Las

situaciones de bajo riesgo quedarían definidas por la ausencia de estos criterios. Con respecto a la carga tumoral en el GC, la guía ASCO confirma la representatividad de pacientes con carga tumoral inferior a 1,01 mm en ambos ensayos clínicos, con un 66% del tamaño muestral total^{10,11}. Sin embargo, a pesar de que en el tercio de pacientes reclutados con carga tumoral superior a 1 mm tampoco se demostró diferencia de supervivencia entre la dissección y la observación, la baja proporción relativa de este subgrupo dificulta la generalización de los resultados²¹. A partir de estas consideraciones la guía ASCO plantea, textualmente, que «la dissección o la observación cuidadosa son opciones para los pacientes con enfermedad micrometastásica de bajo riesgo aunque considerando de forma adecuada factores clinicopatológicos». En los pacientes de riesgo más elevado, «la observación puede considerarse solo después de una discusión exhaustiva sobre los riesgos potenciales y beneficios de la dissección ganglionar completa»²¹.

Adyuvancia en el paciente con enfermedad ganglionar clínicamente oculta (microscópica)

Las guías de práctica clínica actualmente vigentes recomiendan la valoración de tratamiento adyuvante en aquellos pacientes con metástasis ganglionar sometidos a resección completa de la región ganglionar afectada y libres de enfermedad a distancia, así como en pacientes con tumor primario de alto riesgo (Breslow superior a 4 mm y ulcerado)^{1,2}. El interferón continúa siendo el único medicamento autorizado para la adyuvancia en nuestro medio, con base en la mejoría demostrada sobre la SLR. No obstante, los metaanálisis disponibles sobre los resultados de interferón en el tratamiento adyuvante del melanoma demuestran también beneficio de relevancia clínica incierta sobre la SG²²⁻²⁴. En cualquier caso, el beneficio sobre la SLR y sobre la SG han sido confirmados específicamente en pacientes con tumor primario ulcerado²⁵.

El ipilimumab a dosis de 10 mg/kg es la primera pauta de inmunoterapia adyuvante autorizada por la FDA para pacientes con melanoma. El ensayo EORTC 18071, que reclutó pacientes con estadio III ganglionar con carga tumoral intranodal superior a 1 mm, demostró una mejoría de la SLR, SLR a distancia y SG del 10% a los 5 años (SLR 40,8% vs. 30,3%, SLR a distancia 48,3% vs. 38,9%, SG 65,4% vs. 54,4%)²⁶. No obstante, la toxicidad de este régimen fue relevante, con efectos adversos grado 3-4 en el 54% de los pacientes tratados y un 1,1% de mortalidad por efectos inmunológicos asociados al tratamiento. En pacientes con enfermedad ganglionar clínicamente oculta, la ulceración del tumor primario fue un predictor de respuesta favorable, de la misma forma que ya se había observado en la adyuvancia con interferón²⁶.

Posteriormente, el ensayo COMBI-AD, que comparó dabrafenib-trametinib con placebo en pacientes con mutación BRAF y estadio III con carga tumoral intranodal superior a 1 mm, demostró una mejoría de la SLR a 3 años del 58% vs. 39%, y de SG del 88% vs. 77%²⁷. En pacientes con metástasis ganglionar y carga tumoral superior a 1 mm se está desarrollando actualmente un ensayo fase III en el que se compara pembrolizumab con placebo (EORTC 1325). También en relación con los nuevos regímenes de adyuvancia

Tabla 2 Estudios que analizan resultados en pacientes con metástasis en el ganglio centinela sometidos a observación o disección ganglionar inmediata^a

Estudio	Tipo de estudio Muestra	Supervivencia específica por melanoma	Frecuencia de metástasis en ganglios no centinela	Frecuencia de recurrencia exclusivamente ganglionar	Frecuencia de recurrencia exclusivamente a distancia
Faries et al., 2017 ¹¹ MSLT-II	Ensayo clínico aleatorizado 967 vs. 967	SLR a 3 años 63% vs. 68%, p=0,05 ^b SEM a 3 años 86% vs. 86%, p=0,42 ^b	11,5%	7,7% vs. 1,3%	10,2% vs. 17,2%
Leiter et al., 2016 ¹⁰ DeCOG	Ensayo clínico aleatorizado 241 vs. 242	SLR a 3 años 67,4% vs. 66,8%, p=0,75	25%	7% vs. 3%	10% vs. 13%
Lee et al., 2016 ¹⁵	Observacional retrospectivo 96 vs. 375	SG a 3 años 81,7% vs. 81,2%, p=0,87 SLR ganglionar a 5 años 84,4% vs. 93,1%, p=0,005	21,7%	12,5% vs. 6,4%	-
Bamboet et al., 2014 ¹³	Observacional retrospectivo 167 vs. 328	SEM a 5 años 65,5% vs. 73,7%, p=0,118 Mediana de SLR 20,9 vs. 34,5 meses p=0,02	16%	15% vs. 6%	27% vs. 8%
Satzger et al., 2014 ¹⁶	Observacional retrospectivo 58 vs. 247	Mediana de SEM No mediana vs. 110 meses, p=0,09 Sin diferencias de SG entre los grupos de disección y observación (p=0,099)	16%	5% vs. 6%	14% vs. 17%
Van der Ploeg et al., 2012 ¹⁷	Observacional retrospectivo 61 vs. 1.113	Sin diferencias de SLE entre los grupos de disección y observación (p=0,069) SEM a 3 años 74,0% vs. 76,9%, p=0,600	-	-	-
Kingham et al., 2010 ¹⁴	Observacional retrospectivo 42 vs. 271	Mediana de SLR 35 meses vs. 36 meses, p=0,63 SEM 73 meses vs. no mediana, p=0,26	16%	5% vs. 6%	21% vs. 27%
Wong et al., 2006 ¹⁸	Observacional retrospectivo 134 vs. 164	SEM a 3 años 80% vs. 74%, p=0,65 SLR-ganglionar a 3 años 80% vs. 88%, p=0,07	-	28,6% vs. 14,1%	51,0% vs. 49,4% ^c

SEM: supervivencia específica por melanoma; SG: supervivencia global; SLR: supervivencia libre de recurrencia.

^a Los tamaños muestrales y frecuencias descritos en primer lugar hacen referencia a los grupos de observación y los descritos en segundo lugar a los grupos de disección ganglionar.

^b Análisis por protocolo.

^c Metástasis a distancia como componente de la primera recaída.

cabría mencionar la ventaja de nivolumab con respecto a ipilimumab en cuanto a SLR (65% vs. 53% a los 18 meses); no obstante, este ensayo reclutó pacientes con estadios IIIB y IV resecados²⁸.

Un argumento a favor de la disección en pacientes con metástasis en el GC se fundamenta en el interés de la disección para una estadificación más detallada que la ofrecida por la BSGC. Con esta intención incluso se ha propuesto realizar BSGC «ampliadas» que incluyan 4-5 ganglios linfáticos que ofrecerían mayores posibilidades de diferenciar de forma poco invasiva pacientes con estadio IIIA de pacientes con estadio IIIC, estadios de pronóstico significativamente diferente²⁹. Sin embargo, un reciente estudio retrospectivo demostró un cambio en la estadificación en menos del 6% de los pacientes con metástasis del GC sometidos a disección ganglionar. Los autores de este estudio sugieren que, en ausencia de mejores predictores, la selección de pacientes para terapia adyuvante puede basarse en la carga tumoral del GC³⁰.

Con respecto a la adyuvancia en las guías de práctica clínica, la versión más reciente de la guía de la NCCN (v 1.2018, 11 de octubre de 2017) ya incluye el umbral de carga tumoral superior a 1 mm para los regímenes de adyuvancia con ipilimumab a dosis alta y con pauta combinada dabrafenib-trametinib en pacientes con mutación BRAF¹⁹. No obstante, con relación a la adyuvancia con ipilimumab el panel de expertos de la NCCN insiste en el adecuado balance entre beneficio esperado y toxicidad, especialmente en pacientes con estadio IIIA debido al pronóstico favorable que suelen presentar. En cualquier caso, la guía NCCN recomienda como primera opción adyuvante el régimen de nivolumab debido a su menor toxicidad respecto a ipilimumab y el beneficio para la SLR, aunque su impacto sobre la SG no ha quedado claramente establecido. No obstante, este esquema de adyuvancia queda restringido en esta guía a pacientes con estadio IIIB y más avanzados¹⁹.

Con respecto al interferón, la guía NCCN mantiene la opción de interferón a dosis altas para pacientes con metástasis identificada en la BSGC y destaca el beneficio sobre la SLR aunque no sobre la SG¹⁹. Con respecto al papel actual del interferón en la adyuvancia de melanoma, una reciente revisión de Eggermont y Dummer sobre el tema concluye que este papel queda limitado a aquellos países sin acceso a nivolumab o dabrafenib-trametinib y de forma restringida a pacientes con tumor primario ulcerado²⁹. Es importante mencionar que la Agencia Europea del Medicamento no ha autorizado todavía ninguno de estos regímenes de adyuvancia, por lo que no están disponibles en nuestro medio para su uso clínico fuera de ensayo clínico.

Seguimiento ecográfico del paciente con metástasis en el ganglio centinela

El seguimiento clínico y ecográfico de las regiones ganglionares en las que se localizó el GC metastásico ha proporcionado en el MSLT-II y el DeCOG-SLT los mismos resultados de supervivencia que la disección ganglionar posterior a una BSGC positiva. La reproducibilidad en condiciones de práctica clínica de los resultados de un ensayo clínico requiere la implantación de las mismas intervenciones y procedimientos comparados. En el MSLT-II los pacientes de ambos grupos

de estudio fueron incluidos en un programa de seguimiento consistente en la realización de ecografía ganglionar de la región del GC cada 4 meses durante los primeros 2 años y posteriormente cada 6 meses hasta el 5.º año¹¹. En el ensayo DeCOG-SLT el seguimiento incluía ecografía ganglionar cada 3 meses durante los 3 años de seguimiento¹⁰. No obstante, en el MSLT-II, además del seguimiento ecográfico estrecho, los centros participantes podían aplicar los protocolos locales de pruebas de imagen (TC, RMN, PET-TC).

La ecografía ganglionar no es un procedimiento novedoso en la atención al paciente con melanoma, e incluso algunas guías de práctica clínica ya la habían incorporado hace unos años¹. En el año 2000, Blum et al. demostraron que la ecografía con sondas de 7,5-10 MHz mejoraba el diagnóstico de metástasis ganglionar con respecto a la exploración física, con una sensibilidad y especificidad del 89,2 y 99,7% para la ecografía y de un 71,4 y 99,7% para la exploración física, respectivamente³¹. Existe un conjunto de criterios validados para el diagnóstico precoz de metástasis ganglionar (morfología esférica, estructuras en joroba, ausencia de perfusión central, presencia de perfusión periférica, pérdida de ecogenicidad central, isletas hipocóicas), que ha sido ampliamente aplicado y que proporciona una sensibilidad del 82%, con un valor predictivo positivo del 52%^{32,33}.

Por lo tanto, la ecografía representa una técnica no invasiva para el diagnóstico precoz de metástasis ganglionar, que cuenta con criterios reproducibles, de coste medio, y que representa un complemento necesario en el seguimiento de pacientes con metástasis en el GC. La ecografía cuenta con la ventaja adicional de poder realizarse a la cabecera del paciente en la unidad de melanoma (*point-of-care or bedside sonography*), o como prueba complementaria realizada por los servicios de radiología³⁴.

Propuesta de toma de decisiones en el paciente con metástasis del ganglio centinela

Más allá de las posibles dificultades derivadas de la adaptación de recomendaciones procedentes de otros entornos sanitarios, la guía ASCO mantiene la opción de la disección ganglionar tanto en escenarios de bajo como de alto riesgo. Sin embargo, la evidencia disponible en la actualidad respalda el abandono de la disección en las situaciones bien representadas en los ensayos clínicos y en las que se alcanzó la potencia estadística requerida.

A partir de esta evidencia directa e indirecta (tabla 3), se propone un algoritmo de toma de decisiones en el paciente con melanoma y metástasis en el GC (fig. 1). Esta toma de decisiones se debe iniciar con una valoración exhaustiva de criterios clínicos y hallazgos patológicos en el GC. En aquellos pacientes sin criterios de alto riesgo y con carga tumoral en el GC inferior a 1 mm la evidencia actual respalda el abandono de la disección ganglionar. Sin embargo, con carga tumoral superior a 1 mm, y especialmente a medida que la carga tumoral alcanza diámetros con menor representación en los ensayos clínicos, y menor potencia estadística, es donde se precisaría una valoración más detallada de los riesgos y beneficios esperados de cada una de las opciones (disección vs. observación).

Independientemente de la decisión sobre disección u observación, aquellos pacientes con carga tumoral superior

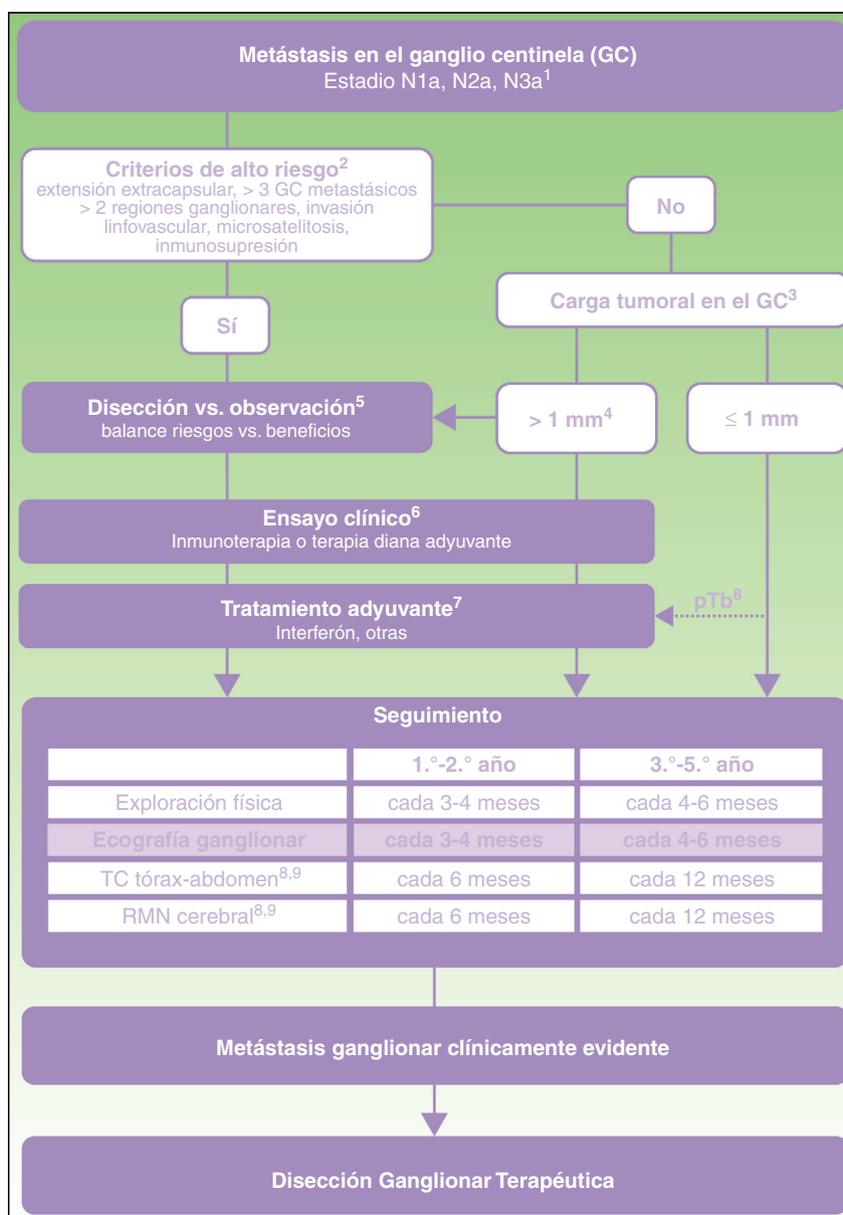


Figura 1 Propuesta de atención al paciente con melanoma y metástasis en el ganglio centinela.

1. Clasificación TNM para el melanoma cutáneo de la *American Joint Committee on Cancer 2017*⁶. 2. Características de alto riesgo basadas en los criterios de exclusión aplicados en los ensayos clínicos sobre disección vs. observación^{11,21}. 3. Carga tumoral en el ganglio centinela (GC) medida como diámetro tumoral máximo del implante tumoral de mayor tamaño (criterios de Rotterdam)³⁶. 4. En el ensayo MSLT-II los grupos de disección y observación incluyeron un 33,2 y 34,5% de pacientes con metástasis en el GC superiores a 1 mm. El percentil 75 de carga tumoral fue de 1,32 y 1,38 mm en cada uno de los grupos de estudio, respectivamente. En el ensayo DeCOG-SLT el 7% de pacientes reclutados presentaron metástasis en el GC superiores a 2 mm, y el 2% superiores a 5 mm^{10,11}. 5. La discusión con el paciente debe incluir información sobre la frecuencia esperada de complicaciones y beneficio de supervivencia esperado con cada una de las opciones (disección vs. observación). 6. Valoración en comité de melanoma de la posibilidad de acceder a ensayo clínico de adyuvancia. 7. Actualmente, la única pauta de adyuvancia aprobada en España para el paciente con melanoma es el interferón. Cualquier pauta de adyuvancia autorizada para uso en práctica clínica deberá ser valorada en este mismo punto del algoritmo. 8. pTb, tumor primario ulcerado. El máximo beneficio de la adyuvancia con interferón se ha observado en pacientes con tumor primario ulcerado²²⁻²⁴. 9. En pacientes con criterios de alto riesgo estadios IIIB-IIIC puede valorarse la recomendación de PET-TC semestral durante los dos primeros años y anual entre el tercer y el quinto año³⁷.

a 1 mm deben considerarse candidatos a ensayo clínico de adyuvancia debido al mayor riesgo de recaída regional y a distancia (fig. 1). En caso de no existir acceso a ensayo clínico, y mientras se autoriza en nuestro país alguno de

estos regímenes de adyuvancia con inmunoterapia o terapias diana, se recomendaría ofrecer tratamiento con interferón particularmente en pacientes con tumor primario ulcerado. Todos estos pacientes, independientemente de si reciben

Tabla 3 Evidencia relacionada con la decisión de disección ganglionar inmediata en el paciente con metástasis en el ganglio centinela

	Nivel de evidencia ³⁵
La disección ganglionar no mejora la supervivencia con respecto al seguimiento y disección ganglionar terapéutica ^{10,11}	1b
La disección ganglionar en el paciente con metástasis en el ganglio centinela no identifica metástasis adicionales en un 75,0-88,5% ^{10,11}	1b
La frecuencia de morbilidad quirúrgica es superior en los pacientes sometidos a disección ganglionar inmediata que en los sometidos a seguimiento y disección terapéutica ¹¹	1b
La carga tumoral superior a 1 mm en el ganglio centinela representa un factor predictor independiente de progresión regional, a distancia y de supervivencia por melanoma ¹²	2b
La progresión tumoral del melanoma sigue un patrón paralelo por el que las metástasis ganglionares y a distancia se originan a partir del tumor primario ⁷	2b

adyuvancia o no, deben ser incluidos en un programa de seguimiento ecográfico intensivo. Además, con el objetivo de identificar precozmente la posible progresión sistémica, se recomendaría continuar aplicando los protocolos de imagen indicados en las guías clínicas y protocolos actuales (TC, RMN, PET-TC) (fig. 1).

La disección ganglionar terapéutica quedaría reservada para aquellos pacientes que durante el seguimiento desarrollan metástasis ganglionar identificada mediante exploración física o pruebas de imagen (fig. 1).

Conclusión

El tratamiento del paciente con melanoma está experimentando un cambio de paradigma que ofrece la oportunidad de una supervivencia más prolongada con menor morbilidad derivada de procedimientos invasivos. Desde esta nueva perspectiva, la evidencia actualmente disponible requiere una reflexión sobre el abandono de la disección ganglionar en pacientes con GC positivo con el objetivo de generar decisiones homogéneas y consensuadas por el mayor número de unidades de melanoma. Como concluye un reconocido cirujano oncológico en el editorial que introduce los resultados del MSLT-II en el *New England Journal of Medicine*, «si estos datos no son suficientes para reducir el entusiasmo por la disección ganglionar, ¿qué más se necesita?»³⁸.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

Agradecimientos

Al Dr. Sergi Vidal Sicart del Servicio de Medicina Nuclear del Hospital Clínic de Barcelona, coautor del MSLT-II, por la revisión crítica del manuscrito.

Bibliografía

- Pflugfelder A, Kochs C, Blum A, Capellaro M, Czeschik C, Dettenborn T, et al. Malignant melanoma S3-guideline "Diagnosis, therapy and follow-up of melanoma". *J Dtsch Dermatol Ges.* 2013;11 Suppl. 6:1-116, http://dx.doi.org/10.1111/ddg.12113_suppl
- National Comprehensive Cancer Network clinical practice guidelines in oncology. Melanoma version 1. 2017. November 2016. Disponible en: https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/PDF/melanoma.pdf
- Morton DL, Wen DR, Wong JH, Economu JS, Cagle LA, Storm FK, et al. Technical details of intraoperative lymphatic mapping for early stage melanoma. *Arch Surg.* 1992;127:392-9.
- 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, <http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa060992>
- Fisher B, Anderson SJ. The breast cancer alternative hypothesis: Is there evidence to justify replacing it? *J Clin Oncol.* 2010;28:366-74, <http://dx.doi.org/10.1200/JCO.2009.26.8292>
- Tejera-Vaquero A, Barrera-Vigo MV, Fernández-Canedo I, Blazquez-Sanchez N, Mendiola-Fernandez MV, Fernandez-Orland A, et al. Estudio temporal de los diferentes patrones metastásicos en la progresión del melanoma cutáneo. *Actas Dermosifiliogr.* 2007;98:531-8.
- Gassenmaier M, Eigentler TK, Keim U, Goebeler M, Fiedler E, Schuler G, et al. Serial or parallel metastasis of cutaneous melanoma? A study of the German Central Malignant Melanoma Registry. *J Invest Dermatol.* 2017;137:2570-7, <http://dx.doi.org/10.1016/j.jid.2017.07.006>
- Gershenwald JE, Scolyer RA, Hess KR, Sondak V, Long G, Ross M, et al. Melanoma staging: Evidence-based changes in the American Joint Committee on Cancer eighth edition cancer staging manual. *CA Cancer J Clin.* 2017;67:472-92, <http://dx.doi.org/10.3322/caac.21409>
- Balch CM, Gershenwald JE, Soong SJ, Thompson JF, Atkins MB, Byrd DR, et al. Final version of 2009 AJCC melanoma staging and classification. *J Clin Oncol.* 2009;27:6199-206, <http://dx.doi.org/10.1200/JCO.2009.23.4799>
- Leiter U, Stadler R, Mauch C, Hohenberger W, Brockmeyer N, Berking C, et al. Complete lymph node dissection versus no dissection in patients with sentinel lymph node biopsy positive melanoma (DeCOG-SLT): A multicentre, randomised, phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2016;17:757-67, [http://dx.doi.org/10.1016/S1470-2045\(16\)00141-8](http://dx.doi.org/10.1016/S1470-2045(16)00141-8)
- Faries MB, Thompson JF, Cochran AJ, Andtbacka RH, Mozzillo N, Zager JS, et al. Completion dissection or observation for sentinel-node metastasis in melanoma. *N Engl J Med.* 2017;376:2211-22, <http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa1613210>
- Van der Ploeg APT, van Akkooi ACJ, Haydu LE, Scolyer RA, Murali R, Verhoef C, et al. The prognostic significance of sentinel node tumour burden in melanoma patients:

- An international, multicenter study of 1539 sentinel node-positive melanoma patients. *Eur J Cancer*. 2014;50:111–20, <http://dx.doi.org/10.1016/j.ejca.2013.08.023>
13. Bamboat ZM, Konstantinidis IT, Kuk D, Ariyan CE, Brady MS, Coit DG. Observation after a positive sentinel lymph node biopsy in patients with melanoma. *Ann Surg Oncol*. 2014;21:3117–23, <http://dx.doi.org/10.1245/s10434-014-3758-7>
 14. Kingham TP, Panageas KS, Ariyan CE, Busam KJ, Brady MS, Coit DG. Outcome of patients with a positive sentinel lymph node who do not undergo completion lymphadenectomy. *Ann Surg Oncol*. 2010;17:514–20, <http://dx.doi.org/10.1245/s10434-009-0836-3>
 15. Lee DY, Lau BJ, Huynh KT, Flaherty DC, Lee JH, Stern SL, et al. Impact of completion lymph node dissection on patients with positive sentinel lymph node biopsy in melanoma. *J Am Coll Surg*. 2016;223:9–18, <http://dx.doi.org/10.1016/j.jamcollsurg.2016.01.045>
 16. Satzger I, Meier A, Zapf A, Niebuhr M, Kapp A, Gutzmer R. Is there a therapeutic benefit of complete lymph node dissection in melanoma patients with low tumor burden in the sentinel node? *Melanoma Res*. 2014;24:454–61, <http://dx.doi.org/10.1097/CMR.0000000000000081>
 17. Van der Ploeg APT, van Akkooi ACJ, Rutkowski P, Cook M, Nieweg OE, Rossi CR, et al. Prognosis in patients with sentinel node-positive melanoma without immediate completion lymph node dissection. *Br J Surg*. 2012;99:1396–405, <http://dx.doi.org/10.1002/bjs.8878>
 18. Wong SL, Morton DL, Thompson JF, Gershenwald J, 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, <http://dx.doi.org/10.1245/ASO.2006.03.058>
 19. National Comprehensive Cancer Network clinical practice guidelines in oncology. Melanoma version 1.2018.
 20. Garbe C, Peris K, Hauschild A, Saiage P, Middleton M, Bastholt L, et al. Diagnosis and treatment of melanoma. European consensus-based interdisciplinary guideline — Update 2016. *Eur J Cancer*. 2016;63:201–17, <http://dx.doi.org/10.1016/j.ejca.2016.05.005>
 21. Wong SL, Faries MB, Kennedy EB, Agarwala SS, Akhurst TJ, Ariyan C, et al. Sentinel lymph node biopsy and management of regional lymph nodes in melanoma: American Society of Clinical Oncology and Society of Surgical Oncology Clinical Practice guideline update. *Ann Surg Oncol*. 2018;25:356–77, <http://dx.doi.org/10.1245/s10434-017-6267-7>
 22. Ives NJ, Suciú S, Eggermont AMM, Kirkwood J, Lorigan P, Markovic SN, et al. Adjuvant interferon- α for the treatment of high-risk melanoma: An individual patient data meta-analysis. *Eur J Cancer*. 2017;82:171–83, <http://dx.doi.org/10.1016/j.ejca.2017.06.006>
 23. Wheatley K, Ives N, Hancock B, Gore M, Eggermont A, Suciú S. Does adjuvant interferon-alpha for high-risk melanoma provide a worthwhile benefit? A meta-analysis of the randomised trials. *Cancer Treat Rev*. 2003;29:241–52.
 24. Mocellin S, Lens MB, Pasquali S, Pilati P, Chiarion Sileni V. Interferon alpha for the adjuvant treatment of cutaneous melanoma. *Cochrane Database Syst Rev*. 2013, <http://dx.doi.org/10.1002/14651858.CD008955.pub2> CD008955.
 25. Eggermont AMM, Suciú S, Testori A, Kruit WH, Marsden J, Punt CJ, et al. Ulceration and stage are predictive of interferon efficacy in melanoma: Results of the phase III adjuvant trials EORTC 18952 and EORTC 18991. *Eur J Cancer*. 2012;48:218–25, <http://dx.doi.org/10.1016/j.ejca.2011.09.028>
 26. Eggermont AMM, Chiarion-Sileni V, Grob JJ, Dummer R, Wolchok JD, Schmidt H, et al. Adjuvant ipilimumab versus placebo after complete resection of high-risk stage III melanoma (EORTC 18071): A randomised, double-blind, phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2015;16:522–30, [http://dx.doi.org/10.1016/S1470-2045\(15\)70122-1](http://dx.doi.org/10.1016/S1470-2045(15)70122-1)
 27. Long GV, Hauschild A, Santinami M, Atkinson V, Mandala M, Chiarion-Sileni V, et al. Adjuvant dabrafenib plus trametinib in Stage III BRAF-mutated melanoma. *N Engl J Med*. 2017;377:1813–23, <http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa1708539>
 28. Weber J, Mandala M, del Vecchio M, Gogas HJ, Arance AM, Cowey CL, et al. Adjuvant nivolumab versus ipilimumab in resected stage III or IV melanoma. *N Engl J Med*. 2017;377:1824–35, <http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa1709030>
 29. Eggermont AMM, Dummer R. The 2017 complete overhaul of adjuvant therapies for high-risk melanoma and its consequences for staging and management of melanoma patients. *Eur J Cancer*. 2017;86:101–5, <http://dx.doi.org/10.1016/j.ejca.2017.09.014>
 30. Madu MF, Franke V, Bruin MM, Berger DMS, Bierman C, Jóźwiak K, et al. Immediate completion lymph node dissection in stage IIIA melanoma does not provide significant additional staging information beyond EORTC SN tumour burden criteria. *Eur J Cancer*. 2017;87:212–5, <http://dx.doi.org/10.1016/j.ejca.2017.09.002>
 31. Blum A, Schlagenhauff B, Stroebel W, Breuninger H, Rassner G, Garbe C. Ultrasound examination of regional lymph nodes significantly improves early detection of locoregional metastases during the follow-up of patients with cutaneous melanoma: Results of a prospective study of 1288 patients. *Cancer*. 2000;88:2534–9.
 32. Voit C, Mayer T, Kron M, Schoengen A, Sterry W, Weber L, et al. Efficacy of ultrasound B-scan compared with physical examination in follow-up of melanoma patients. *Cancer*. 2001;91:2409–16.
 33. Voit C, van Akkooi ACJ, Schäfer-Hesterberg G, Schoengen A, Kowalczyk K, Roewert JC, et al. Ultrasound morphology criteria predict metastatic disease of the sentinel nodes in patients with melanoma. *J Clin Oncol*. 2010;28:847–52, <http://dx.doi.org/10.1200/JCO.2009.25.7428>
 34. Moore CL, Copel JA. Point-of-care ultrasonography. *N Engl J Med*. 2011;364:749–57, <http://dx.doi.org/10.1056/NEJMra0909487>
 35. Oxford Centre for Evidence-based Medicine — Levels of Evidence; March 2009 [consultado 26 Dic 2017]. Disponible en: <http://www.cebm.net/blog/2009/06/11/oxford-centre-evidence-based-medicine-levels-evidence-march-2009/>
 36. Van Akkooi ACJ, Nowecki ZI, Voit C, Schäfer-Hesterberg K, Michej W, de Wilt J, et al. Sentinel node tumor burden according to the Rotterdam criteria is the most important prognostic factor for survival in melanoma patients: A multicenter study in 388 patients with positive sentinel nodes. *Ann Surg*. 2008;248:949–55, <http://dx.doi.org/10.1097/SLA.0b013e31818fefe0>
 37. Singnurkar A, Wang J, Joshua AM, Langer DL, Metser U. 18F-FDG-PET/CT in the staging and management of melanoma: A prospective multicenter Ontario PET registry study. *Clin Nucl Med*. 2016;41:189–93, <http://dx.doi.org/10.1097/RLU.0000000000000996>
 38. Coit D. The enigma of regional lymph nodes in melanoma. *N Engl J Med*. 2017;376:2280–1, <http://dx.doi.org/10.1056/NEJMe1704290>