

REVISIÓN

REVISTA ARGENTINA DE DERMATOLOGÍA

Propiedad de la Asociación Argentina de Dermatología

ISSN 1851-300X | Número de Propiedad Intelectual 20459734

Biopsia del ganglio centinela en el melanoma: camino a la desaparición

SENTINEL LYMPH NODE BIOPSY FOR MELANOMA: BOUND TO DISAPPEAR



Ene - Mar 2011 | Vol. 92 N°1

Revisión

Rev. argent. dermatol. 2011; 92 (1): 4 - 15

Publicado en línea 2011, Marzo / Published online 2011 March

Biopsia del ganglio centinela en el melanoma: camino a la desaparición

Autores | Contacto

RE Achenbach* y S Monroy**

* Jefe de Unidad de Dermatología. Hospital General de Agudos Dr. Ignacio Pirovano.

** Médica Concurrente. Unidad Dermatología. Hospital Dr. Ignacio Pirovano.

Hospital Dr. Ignacio Pirovano.

Av. Monroe 3551 (1430) Ciudad Autónoma de Buenos Aires. Argentina.

Correspondencia: rachenbach@hotmail.com

Los autores declaramos no poseer ningún tipo de conflicto de interés

RESUMEN

La biopsia del ganglio centinela continúa siendo utilizada para la terapéutica del melanoma, sin fundamento científico comprobado. Los estudios prospectivos-randomizados han fracasado en demostrar beneficio alguno en el punto clave de los mismos, conocer si aumenta la sobrevida global del paciente con melanoma invasor. Se revisan algunos trabajos que demuestran que el punto de vista contrario a su uso rutinario, es el correcto con el fin de ofrecer al dermatólogo, amplitud de criterio en el momento de discutir con el paciente dicho estudio.

PALABRAS CLAVE:

Ganglio centinela; Sobrevida total; Melanoma.

SUMMARY

Sentinel node biopsy and selective lymph node dissection are still a frequent tool for therapeutic management of melanoma without scientific support. Prospective-randomized trials have failed to show overall survival – the main goal in such trials in invasive melanoma. Some articles proving that the opposite point of view to its standard use is correct have been reviewed, in order to offer to the dermatologist the different alternatives so as to discuss such procedures with amplitude of criteria at the time of discussing such procedure with the potential patient.

KEY WORDS:

Sentinel node biopsy; Overall survival; Melanoma..

INTRODUCCIÓN

En este trabajo se analizan algunos de los elementos bibliográficos que demuestran que la biopsia del ganglio centinela (BGC) y la posterior linfadenectomía selectiva o extirpación ganglionar selectiva (EGS), no ofrecen beneficio al paciente con un melanoma invasor. Muchos de estos trabajos son inexplicablemente omitidos en las guías de tratamiento, clasificación y estadificación del melanoma, creemos que deben ser conocidos para poder decidir qué ofrecerle al paciente.

ALGUNOS TRABAJOS DESDE EL PUNTO DE VISTA HISTÓRICO

En 1982, Snow propone eliminar quirúrgicamente los ganglios linfáticos regionales (GLR) con el fin de evitar que el melanoma se propague.¹ Halsted en el cáncer de mama y Handley en el melanoma, sostenían el concepto erróneo que las células del melanoma y del cáncer de mama se propagaban solamente por contigüidad y no por embolización, deteniéndose por un cierto tiempo en los ganglios linfáticos (GL) antes de diseminarse.^{2,3} En 1935, se impone en el Colegio Americano de Cirugía, el concepto de la «extirpación amplia y profunda» y el vaciamiento ganglionar, llegando incluso a las desarticulaciones y amputaciones.

En 1945, Pack y col establecen como herramienta terapéutica, la extirpación del melanoma primario y en contigüidad el vaciamiento ganglionar de forma rutinaria; éste último, seis semanas luego de extirpar el primario⁴. Para estos autores, el melanoma primario tardaba unos quince meses en hacerse clínicamente aparente en los ganglios regionales; estas cirugías no fueron discutidas en los años 40 y 50.

En 1953, Meyer y col enfatizan que el vaciamiento ganglionar debe efectuarse, porque el melanoma se ubica en los ganglios antes de diseminarse⁵. Esta doctrina no cambió en nada hasta los años 70, la controversia comenzó y fue en aumento en el período 1970-2002. En 1970, Jackson, un cirujano canadiense publica una editorial titulada «Falacias persistentes en lo concerniente a la diseminación del melanoma», cuestionando el hecho que Handley efectuó sus observaciones en un melanoma metastático y no en uno primario, por lo que todo lo inferido a posteriori es falaz.⁶

Thurstan, también en 1970, publica sus dudas acerca del vaciamiento ganglionar profiláctico (VGP)⁷. En 1976, el mismo Breslow no aconseja el VGP en melanomas con espesores menores a 0.76 Mm, sí en mayores a 1.5 Mm; en los que denomina en la «zona oscura» lo deja a criterio del cirujano (0,76 a 1.5 Mm).⁸ En 1979, Balch y col resumen su postura en que los melanomas menores a 4 Mm deben ser sometidos a un VGP, dado que en éstos las células malignas pueden albergarse por unos dos años en los GL, antes de diseminarse desde ellos.^{9,10}

Hasta esa época no había estudios prospectivos randomizados, la mayoría eran ilógicos y direccionados o subjetivos.

COMIENZAN LAS EVIDENCIAS EN CONTRA DEL VGP

Los primeros trabajos prospectivos-randomizados fueron efectuados por Veronesi y col y publicados en 1980 y 1982, en 53 melanomas de extremidades con ganglios no palpables fueron divididos 286 y 267 con y sin VGP respectivamente y la sobrevida total o global a 5 y 10 años resultó la misma ^{11,12}. En 1978 y 1986, Sim y col arriban a la misma conclusión en 171 melanomas a los que dividieron en tres grupos: 1- observación; 2- VGP a los tres meses y 3- vaciamiento inmediato: la sobrevida fue la misma ^{13,14}. En este punto uno podría pensar que debió haber finalizado toda la controversia, pero no fue así y sigue hasta hoy, aunque en nuestra opinión concluirá en más o menos tiempo con la fosilización del procedimiento de la BGC.

Cady, en 1984 contradice los trabajos de Balch y concluye que no existe ninguna ventaja, respecto de la sobrevida en los pacientes que son sometidos a VGP. ^{15,16}

En 1996 y 2000, Balch y col resucitan la extirpación ganglionar, al publicar al menos dos trabajos que demostraban beneficios del vaciamiento, aunque en un subgrupo de pacientes y con una estratificación de los mismos, al presentar las conclusiones que desnudaban un ejemplo de «lobby» en beneficio de la técnica, a pesar que no demostró mayor sobrevida total a cinco ni diez años. Concluyen que en pacientes menores de 60 años, con espesor de 1 a 2 Mm, localizado en los miembros y no ulcerado, el vaciamiento puede ser beneficioso ^{17,18}. Estas publicaciones dieron lugar a una serie de interrogantes hacia los autores, por parte de otros estudiosos del tema: morbilidad del 21% y el no aumento de la sobrevida entre otros.

En 2002, Fisher analiza retrospectivamente 1444 pacientes con melanoma de cabeza y cuello y no encuentra diferencias en la sobrevida, entre los sometidos a VGP y los observados ¹⁹.

La primera conclusión indiscutible es que el vaciamiento ganglionar, no ofrece al paciente mayor sobrevida total. Estudios prospectivos randomizados más recientes han demostrado este hecho, tal como lo hicieron Veronesi y Eggermon. ²⁰

Si el paciente presenta adenopatías al momento del diagnóstico o en el control evolutivo, estas sí deben ser extirpadas si es posible técnicamente, dado que por destrucción local pueden producirse hemorragias, ulceraciones con infecciones agregadas, sin que con ello esperemos una mayor sobrevida total.

DIAGNÓSTICO DE LAS METÁSTASIS EN EL GANGLIO CENTINELA

Según Cabanas, el GC es el primer ganglio en ser afectado, mientras que para Morton es el que se encuentra más cerca del melanoma primario, en la zona de drenaje linfático directo. ^{21,22} El estudio por congelamiento y la moderna PCR no han demostrado utilidad clínica, el mismo Morton publica que el colorante atraviesa rápidamente el ganglio centinela hacia otros ganglios secundarios ²². Luego se discutirá el valor de la inmunohistoquímica.

EXISTE ALGÚN VALOR TERAPÉUTICO EN LA BGC?

Es ilógico pensar que la BGC seguida de extirpación ganglionar selectiva, será beneficiosa para el paciente si ya se ha comprobado que el VGP no lo es. Acercándonos en el tiempo, Ackerman revisa críticamente el tema en un ensayo que transformó en libro, oponiéndose tenazmente a la BGC y la EGS en el melanoma y en las denominadas «neoplasias de comportamiento biológico incierto». Los favorecedores de la BGC creen que en estas últimas, si la BGC es + será un melanoma y si no lo es, un nevo! No pocos nevos son sometidos a BGC solo por ser algunos, difíciles de diagnosticar con certeza ²³.

Thomas y Patocskay, en 2000 ya resistían la idea de que la BGC sea incorporada al manejo estándar del melanoma, excepto que el paciente sea incorporado a algún ensayo clínico ²⁴, el mismo Morton, pedía cautela en el uso terapéutico del procedimiento ²⁵

En 2001, la Academia Americana de Dermatología confeccionó «guías» para el manejo del melanoma y no consideró a la BGC «de uso estándar o rutinario», especialmente por resistencia del propio Ackerman y de Cockerell. Ackerman acertadamente opinaba que si el melanoma se va a curar con la cirugía, esto casi siempre ocurrirá antes que el melanoma primario haya logrado dar metástasis, si ya las ha ocasionado, a la fecha nada curativo puede brindársele al paciente y el comportamiento del mismo será mercurial e impredecible.

En su ensayo, Ackerman afirmaba que el melanoma se disemina por medio de embolias hemolinfáticas y que los ganglios no son diques sino filtros por los que los linfáticos y la sangre venosa se intercomunican, los radioactivos coloides, el polvo y los colorantes atraviesan los ganglios en minutos, rápidamente. ²³

En 2007, publica otro trabajo en el que analiza los hechos y considera inútil el procedimiento, además de agregarle 19.000 dólares de gastos al paciente. Cuestiona desde el punto de vista ético la BGC y EGS y se pregunta por qué Morton, luego de los resultados del ensayo multicéntrico prospectivo y randomizado de BGC (MSLT-1), continúa preconizando la BGC como de cuidado estándar y cuál es la causa de no discutir el hecho de que a diez años, los pacientes sometidos a BGC y EGS viven menos. Considera experimental la BGC y solo aceptable si se incorporará el paciente a un ensayo terapéutico. ²⁶

TRABAJOS RECIENTES

En 2007, en el sector de Archives of Dermatology dedicada a dermatología basada en la evidencia, González hace referencia al trabajo realizado por Morton y col y al comentario del mismo estudio realizado por Balch y col.

El trabajo de Morton y col fue diseñado para evaluar la sobrevida total, de pacientes con melanoma de espesor intermedio a los cuales se les realiza BGC y posterior EGS en BGC positivos, comparado con un grupo de pacientes que son observados en el tiempo y oportunamente operados, si el compromiso ganglionar es clínicamente evidente. Este estudio presenta resultados negativos en este ítem, el objetivo principal del estudio.

Sin embargo, los autores del MSLT-1 desvían el objetivo a subpoblaciones (porciones selectas de pacientes de grupos previamente randomizados), obteniendo falaces resultados favorables. González, ofrece un excelente comentario de cómo un estudio con resultados negativos puede ser manipulado por los autores, de manera tal de obtener conclusiones a favor del método. En este

sentido, un error peligroso es presuponer que los pacientes con BGC positivo, van a vivir más tiempo si se les somete a EGS (vaciamiento «selectivo») (Gráfico I).

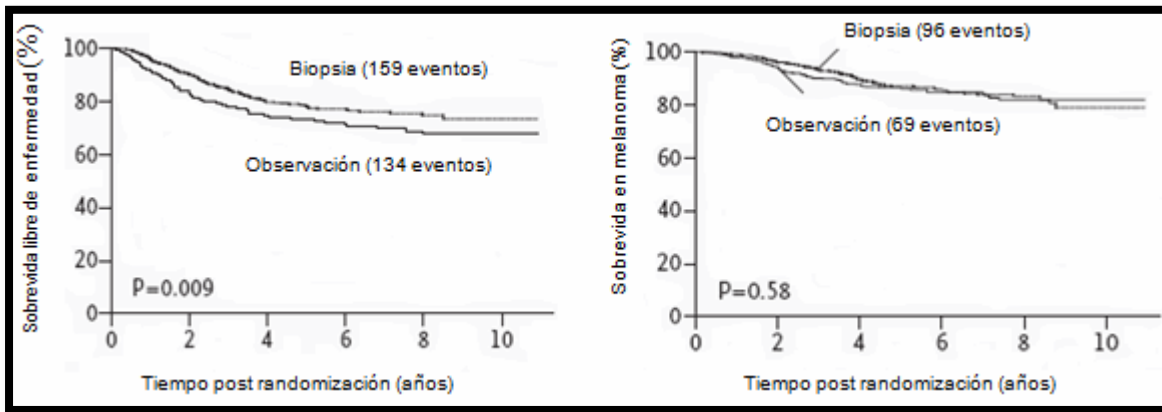


Gráfico I: muestra la sobrevida libre enfermedad y la sobrevida en melanoma en ambos grupos experimentales del MSTL-1.

Inapropiadamente, las conclusiones del MSLT-1 denotan una relación causa-efecto entre la BGC y la información pronóstica, obtenida en un subgrupo selecto de pacientes sometidos al procedimiento. Si bien la BGC ofrece una indiscutible información pronóstica, esta no se ha demostrado superior al espesor y a la ulceración, sin contar con que encarece el tratamiento del paciente en no menos de 10.000 dólares, además de poseer una importante morbilidad (21% para la BGC que asciende a 40% si se efectúa la EGS).

Otra falacia la cometen Balch y col al aseverar que el 80% de los enfermos con BGC negativos, podrían ser aliviados en su ansiedad y visitarían menos a su oncólogo para estudios por imágenes; nadie podría asegurarle a un paciente que posee un melanoma de 4 Mm de espesor, que su pronóstico es favorable solo por que su BGC es negativa. Además, una BGC positiva, no implica que el paciente viva en un estado de angustia y miedo permanente, creyendo que la enfermedad inexorablemente se diseminará, lo que hoy en día no se puede asegurar.

González concluye que: 1- la BGC no aumenta la sobrevida total; 2- no existe terapéutica curativa o adyuvante que alargue la sobrevida significativamente; 3- la BGC no ofrece una información pronóstica superior al espesor; 4- morbilidad del procedimiento y 5- una BGC positiva no implica mayor mortalidad; aspectos éstos que deben ser discutidos con el paciente.^{27,28,29}

En el mismo número de Archives, Tsai comenta la inutilidad del interferón (basado en evidencia) y Kenzler el hecho que la terapéutica del melanoma sigue en tinieblas, hasta la fecha. Esperamos todos los médicos que las nuevas terapias anti BRAF o similares, sean efectivas y no se ocasione resistencia a las mismas.^{30,31}

En 2008, Rosenberg en su editorial de Nature Clinical Practice Oncology claramente establece que, al no mostrar mayor sobrevida los pacientes sometidos a BGC-EGS, la conclusión que se debe preferir este procedimiento a la observación, es inválida y no justificada, se debe discutir esto con el paciente además de la morbilidad y el costo, se pregunta finalmente, al igual que nosotros, por qué se continúa efectuando.³³

John Zitelli, en 2008 refiere que si bien los pacientes se estratificaron con espesores de 1,2 a 3,5 Mm, ni así el método logró mostrar mayor sobrevida en pacientes sometidos al procedimiento. Los autores del MSLT-1 se desviaron del objetivo principal, para formular conclusiones alternativas. En

este sentido, compararon un grupo de pacientes que desarrollaron metástasis ganglionares palpables (15.6%) con otro grupo con BGC positivo (16%), compuesto por pacientes que evolucionaron con metástasis ganglionares palpables (verdaderos positivos), pero también por algunos pacientes que nunca desarrollaron una enfermedad clínicamente evidenciable (falsos positivos). Además, hubo falsos negativos (3.4%) adicionales en el grupo de BGC negativo. Así, el porcentaje de pacientes con BGC positivos es de 19.4%, una cantidad significativamente mayor que el 15.6% esperado, diferencia asociada a un 3.8% de falsos positivos (Gráfico II).

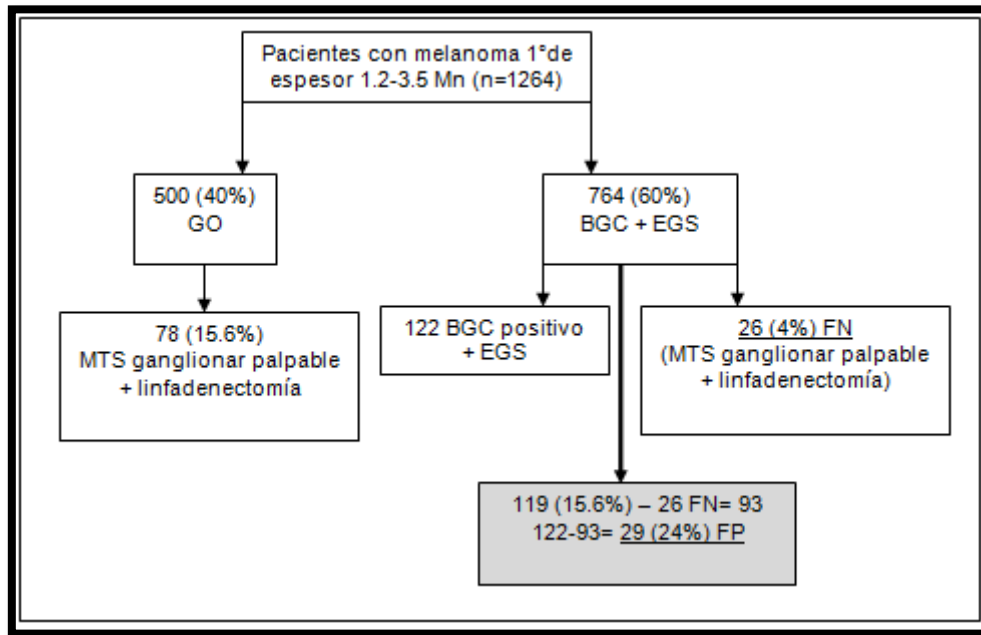


Gráfico II: diagrama de flujo de pacientes randomizados por el MSLT-1, que explica la presencia de FP en el grupo BGC + EGS. GO: grupo observacional; BGC: biopsia de ganglio centinela; EGS: extirpación ganglionar selectiva; MTS: metástasis; FN: Falsos negativos; FP: falsos positivos.

Por otra parte, Zitelli hace referencia al valor de la micrometástasis, un concepto conocido en el manejo de otras patologías oncológicas (mama, próstata, colon), además del melanoma. Así si las micrometástasis ganglionares sub-capsulares son menor a 1 Mm de espesor, equivale a no tenerlas; más sensible es el método de detección, menos importancia tienen éstas micrometástasis, como por ejemplo, las detectadas solamente por inmunohistoquímica.

Respecto del tiempo libre de enfermedad (TLE), los autores del MSLT-1 aducen que este es mayor en los pacientes, a los que se le efectuó BGC-ESG respecto de la rama observación (78.3 contra 73.1%). Esto significa que el tiempo desde el tratamiento inicial a la primera recurrencia ganglionar o distante, es más largo en los del grupo de BGC-ESG; era de esperar, dado que en el 16% de este grupo se extirparon los ganglios regionales, el sitio más frecuente de recurrencia, artefacto estadístico! Ni se menciona que una vez producida la metástasis, los enfermos de este grupo mueren más rápido y a 10 años, aparentemente, la supervivencia es menor.

Como predictor, la BGC no ha superado al espesor de Breslow (Cuadro I). Si bien, la BGC podría encontrar un valor pronóstico útil en melanomas con espesores de 2 a 4 Mm, deberían considerarse los falsos positivos y negativos, siendo el paciente quien decide finalmente someterse o no a la BGC, conociendo además que el IF- α es ineficaz como terapia adyuvante.

Tabla I: distribución de pacientes de acuerdo con el espesor de Breslow y a la BGC (biopsia de ganglio centinela).

Espesor de Breslow (Mm)	Espesor de Breslow (%)	Estado del GC (%)	
		Positivo	Negativo
0.5 - 1.0	99	100	100
1.01 - 2.0	84	87	95
2.01 - 4.0	81	40	76
>4.0	49	67	80

HAY ALGÚN VALOR SIGNIFICATIVO EN LA BGC?

Probablemente solo para ensayos terapéuticos randomizados, hasta que los marcadores genéticos e inmunológicos se superen y entierren definitivamente a la BGC.³⁴

En 2008, Kenzler comenta el trabajo de Balch y col publicado en el mismo número del Journal of the American Academy of Dermatology. Kenzler reevalúa la evidencia relacionada con el uso de la BGC como manejo estándar del melanoma. La BGC podría ser útil para estadificar más refinadamente pacientes incluidos en ensayos terapéuticos; no obstante, la evidencia no fue consistente para afirmar su uso como estrategia terapéutica, debido al fracaso de los estudios prospectivos en demostrar mayor sobrevida global. Además, el interferón alfa o beta también fracasó en prolongar la sobrevida en pacientes con melanoma de alto riesgo y/o metastático, como lo ha demostrado el estudio Sunbelt Melanoma Trial.^{35,36,37,38,39}

Kenzler refuta los argumentos de Balch a quien le afirma, que la BGC es necesaria para incluir pacientes en ensayos terapéuticos. Si bien la BGC positiva puede ser un factor de mayor recurrencia, existen otros indicadores pronósticos como el espesor y la ulceración de tanto valor como la BGC. En este sentido, Kenzler expresa: «nadie puede asegurar que un paciente con un melanoma de 4 Mm de espesor y ulcerado con BGC negativas tenga mejor pronóstico por su «status nodal»; en efecto, la mayoría de los pacientes con BGC positiva (74%) no mueren por la enfermedad y a la inversa de lo que se podría esperar un espesor grueso conserva un mal pronóstico, aunque la BGC sea negativa. Así, los pacientes con BGC negativas o sin BGC, debieran tener igual oportunidad de participar de dichos estudios de investigación, sin ser forzados a la realización del procedimiento o ser excluidos por el mismo».

Hasta la fecha, el mejor valor pronóstico para cada individuo en particular, es producto de análisis multifactoriales e impredecible en un paciente dado. Así, los datos que resultan del estudio de bases de datos que reclutan miles de pacientes (cancer math, net.group) deben ser utilizados para investigación y no en la práctica clínica diaria.

Es importante señalar que la propuesta que favorece a la BGC como «cuidado estándar» está sesgada por un grupo de panelistas, cirujanos u oncólogos la mayoría y auto seleccionados, dado que no fueron invitados a participar aquellos con un punto de vista opuesto.^{35,36}

Kenzler concluye: «la evidencia disponible hasta la fecha relacionada con la BGC debiera ser

discutida con cada paciente en particular. Es responsabilidad del profesional señalar su valor pronóstico, haciendo hincapié en la falta de evidencia para sustentar un aumento de la sobrevida global, además de su alto costo y morbilidad. En este sentido, es importante diferenciar discusión de recomendación, promoviendo, sin temor a litigios, que sea el paciente quien tenga la decisión final». ³⁵

Por su lado, Coldiron publica en las Clinics in Dermatology, que la BGC y la EGS no tienen sustento para ser utilizados como manejo de rutina en el melanoma; todavía, los estudios clínicos, prospectivos y randomizados no han demostrado un beneficio en la sobrevida de los pacientes con melanoma, por lo tanto, la BGC seguida de EGS no deben ser efectuados.

El fundamento de la BGC proviene de la hipótesis que sostiene, que las metástasis de un melanoma primario se diseminan ordenadamente hacia los ganglios regionales y una vez allí, se extienden a otros ganglios, sin «saltos», diseminándose solo por vía linfática. Desafortunadamente, esto no es así, un 3-6% de pacientes con BGC negativas, desarrollarán metástasis distantes sin compromiso ganglionar regional y un 6-7% con BGC negativas, presentarán patología ganglionar regional y distal. Así, se ha calculado en un 20-24% las BGC falsas positivas, que sumado a la tasa de resultados falsos negativos sesgan el método.

El MSLT-1 fue diseñado para probar si la BGC seguida de EGS ofrece mayor sobrevida, lo que no fue demostrado. Morton y col afirman que existe algún beneficio en subtipos de pacientes (1,2-3.5 Mm); no obstante, hay que sopesar que el trabajo presenta un sesgo de tiempo de planificación, sumado a que el tiempo libre de enfermedad no es una medida para evaluar la evolución de un melanoma. Además, los pacientes con BGC positivas que son sometidos a EGS, una vez que desarrollaron metástasis, mueren en menor tiempo ²⁸.

MANEJO ESTÁNDAR

La red nacional de prevención del cáncer en Estados Unidos ha adoptado la BGC-EGS en sus recomendaciones para el estadio IB y II, con el aviso que no hay consenso uniforme basado en evidencia a gran nivel, incluyendo la experiencia clínica.

Si bien la definición es variable, cuidado o manejo estándar o de rutina, es un procedimiento que seguiría la mayor parte de la comunidad médica basada en el arte y la ciencia médica. En este sentido, dado que hasta la fecha no existe terapia adyuvante eficaz, ¿para qué efectuar BGC? Tal vez será de utilidad en protocolos experimentales para el diseño de nuevas terapéuticas que, tarde o temprano, modificarán la historia natural de esta enfermedad.

El médico dermatólogo es quien se encuentra en la mejor posición, para explicar al paciente lo impredecible de la evolución de esta entidad, que en un porcentaje de casos es mortal. ³²

En abril de 2010, Sladden en una carta al mismo Journal of the American Academy of Dermatology expresa que la opinión de la Sociedad Internacional del Ganglio Centinela (SIGC), acerca de su recomendación para que la BGC sea utilizada de rutina, no está sostenida por la evidencia clínica. La guía multidisciplinaria australiana afirma que en melanomas mayores a 1 Mm de espesor, se debiera discutir la información pronóstica de la BGC pero no debe ser utilizada rutinariamente. Los autores-miembros de la SIGC, intencionalmente refieren que no es necesario demostrar mayor sobrevida (sic), que es mínimamente invasiva y con escasa morbilidad; recomiendan completar la extirpación ganglionar si la BGC es positiva, todo esto a pesar de los resultados del MSLT-1. Los pacientes deben

decidir si efectuarse una EGS, entrar en un ensayo clínico o seguir en observación. El MSLT-1 fue bastante bien diseñado para su único objetivo válido: la sobrevida total o global y no se demostró mayor sobrevida; refiere también que los resultados de tiempo libre de enfermedad son discutibles y sesgados por la extirpación ganglionar selectiva. Por último, indica que no es ético proponerlo como uso rutinario.⁴⁰

Finalmente no hay que olvidar las cartas al editor del New England Journal of Medicine, en respuesta al trabajo de Morton y el comentario de Balch por parte de Thomas, A'Hern, Grichnik, Retsas, Lipsker y el mismo Kanzler, cada uno criticando un hecho distinto respecto de las conclusiones del MSLT-1. Las respuestas de Morton y Balch, son nada convincentes a nuestro entender.⁴¹

En síntesis, la BGC y la EGS no debieran ser utilizadas en la práctica clínica, menos de manera rutinaria, podrían tener un papel en futuros ensayos prospectivos terapéuticos, como por ejemplo en los inhibidores del BRAF: sorafenib, PLX4032, XL281 y los que aparecerán. Los que aún defienden el procedimiento y lo hacen convencidos de su supuesta eficacia, son contrarios a nuestro punto de vista pero respetados, los que lo hacen por motivos económicos y en su fuero íntimo descreen de su utilidad, no lo son en absoluto. Que cada dermatólogo sea libre, ahora que existe tanta bibliografía en contra de la BGC, de discutir con sus pacientes las ventajas y desventajas, en un marco de honestidad intelectual y sin la presión extra de un litigio; ya la biblioteca se inclina hacia la desaparición del método. Los artículos analizados en este trabajo no pueden ignorarse, menos censurarse. Las guías y consensos de «expertos», sugestivamente casi ni mencionan semejante volumen de trabajos con autores de excelencia. Es nuestra opinión que deben hacerlo, en lugar de no admitir los puntos de vista en contrario.

Pedimos disculpas por la reiteración de conceptos que surgen de lo revisado, pero creemos que al repetirse, se internalizarán mejor y más claramente, especialmente para el dermatólogo joven.

REFERENCIAS

1. Snow H. Abstract of a Lecture of Melanotic Cancerous Disease. Lancet 1892; 872-874.
2. Handley WS. The Hunterian lectures on the pathology of melanotic growths to their operative treatment. Lancet 1907; 1: 927-933.
3. Halsted WS. The result of radical operations for the cure of carcinoma of the breast. Ann Surg 1907; 46: 1-19.
4. Pack GT, Scharnagel I y Morfit M. Principle of excision and dissection in continuity for primary and metastatic melanoma of skin. Surgery 1945; 17: 849-866.
5. Meyer HW y Gumpert SL. Malignant melanoma: Appraisal of the disease and analysis of one hundred cases. Ann Surg 1953; 138: 643-660.
6. Jackson R. Persistent fallacies concerning dissemination of malignant melanoma. Can J Surg 1970; 13: 331-332.
7. Thurston OG. Lymph-node dissection for melanoma. Can J Surg 1970; 13: 332-333.

8. Breslow A. Tumor thickness level of invasion and node dissection in stage I cutaneous melanoma. *Ann Surg* 1976; 182: 572-575.
9. Balch CM, Murad TM, Soong SJ y col. Tumor thickness as a guide to surgical management of clinical stage I melanoma patients. *Cancer* 1979; 43: 883-888.
10. Balch CM, Soong SJ, Murad TM y col. A multifactorial analysis of melanoma II. Prognostic factors in patients with stage I (localized) melanoma. *Surgery* 1979; 86: 343-351.
11. Veronesi U, Adamus J, Bandiera DC y col. Stage I melanoma of the limbs. Immediate versus delayed node dissection. *Tumori* 1980; 66: 373-396.
12. Veronesi U, Adamus J, Bandiera DC y col. Delayed regional lymph node dissection in stage I melanoma of the skin of lower extremities. *Cancer* 1982; 49: 2420-2430.
13. Sim FH, Taylor WF, Pritchard DJ y col. A prospective randomized study of the efficacy of routine elective lymphadenectomy in management of malignant melanoma. Preliminary results. *Cancer* 1978; 41: 948-956.
14. Sim FH, Taylor WF, Pritchard DJ y col. Lymphadenectomy in the management of stage I malignant melanoma: a prospective randomized study. *Mayo Clin Proc* 1986; 61: 697-705.
15. Cady B. Lymph node metastases. Indicators but not governors of survival. *Arch Surg* 1984; 119: 1067-1072.
16. Cady B. Prophylactic lymph node dissection in melanoma: Does it help? *J Clin Oncol* 1988; 6: 2-4.
17. Balch CM, Soong SJ, Bartolucci AA y col. Efficacy of an elective regional lymph node dissection of 1 to 4 mm thick melanomas for patients 60 years of age and younger. *Ann Surg* 1996; 224: 255-263 (discussion 263-266).
18. Balch CM, Soong S, Ross MI y col. Long-term results of a multi-institutional randomized trial comparing prognostic factors and surgical results for intermediate thickness melanomas (1 to 4 mm). Intergroup Melanoma Surgical Trial. *Ann Surg Oncol* 2000; 7: 87-97.
19. Fisher SR. Elective, therapeutic and delayed lymph node dissection for malignant melanoma of the head and neck: Analysis of 1444 patients from 1970 to 1988. *Laryngoscope* 2002; 112: 99-110.
20. Eggermont AM. Adjuvant therapy of malignant melanoma and the role of sentinel node mapping. Recent Results. *Cancer Res* 2000; 157: 178-189.
21. Cabanas RN. An approach for the treatment of penile carcinoma. *Cancer* 1977; 39: 456-466.
22. Morton DL, Wen DR, Wong JH y col. Technical details of intraoperative lymphatic mapping for early stage melanoma. *Arch Surg* 1992; 127: 392-399.
23. Medalie N y Ackerman AB. Sentinel lymph node biopsy has no benefit for patients with primary cutaneous melanoma. An assertion based on comprehensive, critical analysis. *Dermopathol Pract & Conc* 2002; 108-170.
24. Thomas JM y Patocskai EJ. The argument against sentinel node biopsy for malignant melanoma. *Br Med J* 2000; 321: 3-4.

25. Morton DL y Chan AD. Current status of intraoperative lymphatic mapping and sentinel lymphadenectomy for melanoma: Is it standard of care? *J Am Coll Surg* 1999; 189: 214-223.
26. Sceppa JA y Ackerman AB. Sentinel node biopsy: Considerations logical and ethical. *Dermop Practic & Conc* 2007; 101.
27. Gonzalez U. Cloud Over Sentinel Node Biopsy. *Arch Dermatol* 2007; 143: 773-776.
28. Morton DL, Thompson JF, Cochran AJ y col. MSLT Group Sentinel-node biopsy or nodal observation in melanoma. *N Engl J Med* 2006; 355: 1307-1317.
29. Balch CM y Cascinelli N. Sentinel-node biopsy in melanoma. *N Engl J Med* 2006; 355:1370-1371.
30. Tsai KY. Systemic Adjuvant Therapy for patients with high-risk melanoma. *Arch Dermatol* 2007; 143: 779-782.
31. Kanzler MH. The current status of evaluation and treatment of high-risk cutaneous melanoma. Therapeutic breakthroughs remain elusive. *Arch Dermatol* 2007; 143: 785-787.
32. Coldiron BM, Scott D y Howard WR. Sentinel Lymph Node Biopsy and Completion lymph node dissection for malignant melanoma are not standard of care. *Clin Dermatol* 2009; 27: 350-354.
33. Rosenberg SA. Why perform sentinel-lymph node biopsy in patients with melanoma. *Nat Clin Pract Oncol* 2008; 5: 1.
34. Zitelli JA. Sentinel Lymph Node Biopsy: An alternate view. *Dermatol Surg* 2008; 34 (4): 544-549.
35. Kanzler MH. Sentinel node biopsy and standard of care for melanoma: A re-evaluation of the evidence. *J Am Acad Dermatol* 2009; 62: 880-884.
36. Balch CM, Morton DL, Gershenwald JE y col. Sentinel node biopsy and standard of care for melanoma. *J Am Acad Dermatol* 2009; 60: 872-875.
37. Wong SL, Morton DL, Thompson JF y col. Melanoma patients with positive sentinel nodes who did not undergo completion lymphadenectomy: a multi-institutional study. *Ann Surg Oncol* 2006; 13: 809-816.
38. Warycha M, Polsky D, Osman I y col. Metaanalysis of sentinel lymph node positivity in thin melanoma (= 1 mm). *J Am Acad Dermatol* 2009; (Suppl) 60: AB10.
39. Mc Masters KM, Ross ML, Edwards MJ y col. Final results of the Sun Belt Melanoma Trial (abstract). *J Clin Oncol* 2008; 26 (Suppl): 9003.
40. Sladden MJ. Sentinel node biopsy. Not the standard of care for melanoma. *J Am Acad Dermatol* 2010; 62 (4): 708-709.
41. Thomas JM, A'Hern RP, Grichnik JM, Retsas S, Lipsker D y Kanzler MH (letters) and Morton DL, Balch CM in reply. *N Engl J Med* 2007; 25: 418-421.