

CAPÍTULO  
**2.14**

## Ganglio centinela

*Maravillas Abia Serrano, Eugènia Moix Gil, Josep Oriol Bermejo*

### INTRODUCCIÓN

La técnica de ganglio centinela consiste en realizar la exéresis simple del primer o primeros ganglios que reciben el drenaje de la zona donde se encuentra el tumor que debemos extirpar. Así se consiguen detectar metástasis ganglionares subclínicas de manera precoz, de forma que se puede precisar mejor el estadiaje del tumor, tratar las metástasis de forma temprana y cambiar el pronóstico del paciente.

Para ello se pueden realizar diversas técnicas, como la inyección de azul de metileno o verde de indocianina en el mismo quirófano o, más frecuentemente, la inyección previa a la cirugía de un radiotrazador en colaboración con el servicio de medicina nuclear, que permitirá detectar los ganglios a extraer.

La técnica de ganglio centinela está ampliamente extendida para neoplasias de mama o neoplasias cutáneas como el melanoma. También es de utilidad en neoplasias palpebrales, de superficie ocular y órbita, pese a que existe poca literatura y el drenaje del radiotrazador es más errático (hasta en un 50% de los casos no se encuentra drenaje)(1).

### TÉCNICA QUIRÚRGICA

Tras el paso del paciente por medicina nuclear donde se inyecta el radiotrazador (nanocoloide de albúmina con Tc-99m) a nivel de la región tumoral, se realiza una linfogammagrafía precoz y un SPECT-TC tardío (1-2 h post inyección) para detectar su drenaje y facilitar la localización de la cadena ganglionar (fig. 1). Los pacientes suelen requerir anestesia general para extraer los ganglios.



**Fig. 1:** SPECT-TC con detección de ganglio centinela parotídeo. Se observa la captación en la zona periocular (donde se ha inyectado el radiofármaco) y la captación del radiotrazador en ganglio preauricular («punto caliente»).

### DetECCIÓN DEL DRENADO EN QUIRÓFANO

Con el uso de la sonda de detección de radioactividad se localiza la zona de drenaje del ganglio, se realiza una pequeña incisión cutánea y, dirigidos por la sonda, se disecciona el ganglio centinela. Una vez fuera del paciente se comprueba y se cuantifica la actividad del ganglio extraído; además de verificar la ausencia de actividad significativa del lecho quirúrgico. Se deben extraer todos los

ganglios que tengan una actividad mayor a un 10% respecto al ganglio más radioactivo, puesto que puede haber más de una vía de drenaje (fig. 2).

Las zonas más comunes de drenaje son la parotídea, la cervical alta y la submandibular.

### CONSIDERACIONES EN TUMORES CONJUNTIVALES Y PALPEBRALES

La biopsia de ganglio centinela para neoplasias malignas palpebrales y de conjuntiva se ha desarrollado sobretodo en la última década. Se trata de un procedimiento mínimamente agresivo y con poco riesgo para el paciente, pero muy sensible para de-

teccionar micrometástasis linfáticas que de otra manera serían indetectables clínicamente y radiológicamente.

Este procedimiento aporta precisión en el estadiaje de los tumores, permitiendo así informar mejor sobre el pronóstico. Da la oportunidad a los pacientes de recibir tratamientos dirigidos a las micrometástasis linfáticas, adicionales a la cirugía escisional del tumor, como cirugías de vaciamiento ganglionar, radioterapia, quimioterapia o inmunoterapia (1,2).

A continuación, se detallan las recomendaciones específicas para el estudio mediante biopsia de ganglio centinela en los tumores primarios conjuntivales, palpebrales y orbitarios.



**Fig. 2:** **A.** Sonda gamma (enfundada en guante estéril) sobre campo quirúrgico previamente delimitado en SPECT-TC. Se realiza un barrido del campo quirúrgico con la sonda para detectar la captación de  $^{99m}\text{Tc}$ -nanocoloide proveniente del ganglio o ganglios centinela. **B.** Imagen del ganglio centinela a extraer. **C.** Imagen aumentada del ganglio. **D.** Valores de detección de radiación proveniente del ganglio extraído (ganglio centinela).

## CARCINOMA SEBÁCEO PERIOCLAR

El carcinoma sebáceo es una neoplasia poco frecuente que puede ser localmente muy agresivo y metastatizar en ganglios linfáticos y en otros órganos a distancia (3).

Según la guía clínica basada en la evidencia de 2019 publicada en *The Lancet Oncology* por Owen JL et al., la biopsia de ganglio centinela en el carcinoma sebáceo periocular se recomienda en estadio T2c o superior (tumores de entre 10-20 mm y que afecten a todo el espesor palpebral)(4-6).

En los casos positivos, se recomienda realizar radioterapia adyuvante o vaciamiento ganglionar (4). Sin embargo, no hay evidencia de superioridad en la supervivencia del vaciamiento ganglionar versus la radioterapia.

## MELANOMA MALIGNO CONJUNTIVAL

El melanoma conjuntival es una entidad muy poco frecuente, pero con una tendencia a la recurrencia local entorno al 30-40% y con una frecuencia de diseminación linfática entorno al 15% y una mortalidad específica alrededor del 20% (7). Puede aparecer de novo, sobre un nevus o sobre un melanoma in situ (también llamado melanosis primaria adquirida con atipia severa)(8,9).

Históricamente el melanoma conjuntival se asocia a un mayor riesgo de metástasis y muerte cuando la localización es bulbar o existe invasión de estructuras vecinas como la órbita, el globo o los párpados. De hecho, estos factores se tienen en cuenta para el estadiaje del tumor según la octava edición de *American Joint Committee on Cancer* (AJCC) (T1 bulbar, T2 no-bulbar), además la clasificación patológica también incluye el grosor de la lesión ( $\leq 2$  vs.  $\geq 2$  mm)(10).

Recientemente, Esmali, B et al. (7) analizaron otras variables clínico-patológicas para establecer nuevos factores de riesgo para metástasis y muerte específica y se concluyó que el grosor y la ulceración histológica también eran factores pronósticos tanto para las metástasis ganglionares, en otros órganos a distancia, así como para la muerte específica.

La importancia pronóstica de la biopsia de ganglio centinela es conocida desde hace varios años para el melanoma conjuntival (1,11,12), sin embargo, no hay criterios bien establecidos para su rea-

lización a nivel oftalmológico. En extrapolación a los melanomas cutáneos, donde se realiza cuando tienen un Breslow o infiltración mayor a 0,8 mm, a nivel oftalmológico debería considerarse ante grosores mayores a 2 mm o si presentan zonas de ulceración histológica (7).

## CARCINOMA ESCAMOSO PALPEBRAL

El carcinoma escamoso palpebral y periocular tiene la posibilidad de metastatizar a distancia principalmente a través de los ganglios linfáticos. Se estima que esto puede ocurrir en <4-5%, siendo la afectación de los ganglios el factor pronóstico más importante para la mortalidad.

Los factores de riesgo para el desarrollo de metástasis son: lesiones de  $\geq 2$ cm, invasión perineural o linfovascular, pacientes inmunodeprimidos, carcinomas poco diferenciados (grado 3 o superior), profundidad de invasión de  $> 2$  mm, nivel de Clark  $> IV$  (dermis reticular), lesiones ulceradas, lesiones recurrentes o en zonas con radioterapia previa (6,13).

Actualmente no hay consenso sobre el paciente ideal que se beneficiaría de la realización una biopsia de ganglio centinela, sin embargo, se conoce que la eficacia es mayor cuantos más factores de riesgo tenga el paciente. Por lo tanto se debería considerar únicamente cuando haya varios factores de riesgo para la diseminación a distancia (1,13,14).

## CARCINOMA BASOCELULAR

No estaría indicado en carcinomas basocelulares dada su casi nula capacidad de diseminación ganglionar.

## CARCINOMA ESCAMOSO CONJUNTIVAL

El carcinoma escamoso de superficie ocular engloba las displasias, carcinomas in situ y los carcinomas escamosos invasivos. Aunque potencialmente pueden metastatizar a ganglios linfáticos e incluso a distancia, es extremadamente raro que esto ocurra (menos de 1%), por lo que no está indicado realizar biopsia de ganglio centinela en estos pacientes (15,16).

## CARCINOMA DE CÉLULAS DE MERKEL

El carcinoma de células de Merkel es un tumor neuroendocrino muy agresivo con altas tasas de metástasis y muerte específica (alrededor del 50% a los 5 años). La relación entre la inmunosupresión y este carcinoma son altamente conocidas (17).

El estadiaje para carcinoma de células de Merkel de la AJCC 8ª edición diferencia entre metástasis en ganglios linfáticos detectados clínicamente o por radiología de los detectados por ganglio centinela, puesto que la detección temprana de las metástasis ganglionares modifica el pronóstico de la enfermedad (18). Actualmente se recomienda realizar, siempre que sea posible, la biopsia de ganglio centinela en todos los pacientes con carcinoma palpebral de células de Merkel sin ganglios clínicamente o radiológicamente positivos (17,19,20).

## SARCOMAS ORBITARIOS

Los sarcomas son un grupo muy heterogéneo de neoplasias malignas de origen mesenquimal que incluyen músculo, tejido adiposo, fibroblástico, vascular y tejido nervioso. Representan entre el 1% de los tumores sólidos malignos en adultos y solo el 0,4% de los tumores malignos orbitarios (21,22).

Debido a que la órbita carece de vasos linfáticos en su interior, la diseminación linfática es muy infrecuente, por lo que no se recomienda hacer biopsia de ganglio centinela en el sarcoma orbitario. Sin embargo, cuando el sarcoma afecta a los huesos orbitarios y el tumor afecta a las estructuras extraorbitarias ( $\geq T3$ ) es más probable que disemine por vía linfática o hematológica. El tipo de sarcoma más probable que haga metástasis linfáticas es el rhabdomioma (21).

## CARCINOMAS DE GLÁNDULA LAGRIMAL

Los carcinomas de glándula lagrimal son tumores malignos localmente muy agresivos con altas tasas de recurrencia e invasión de estructuras vecinas. No hay recomendaciones para el estudio de ganglio centinela en estos casos aunque es importante el estudio sistémico en pacientes  $>T3$  (23,24).

## ACTUACIÓN ANTE UN GANGLIO CENTINELA POSITIVO

En caso de ganglio centinela negativo no es necesario realizar ninguna actuación adicional, en cambio, ante un ganglio centinela positivo para células malignas, por regla general se debe realizar un vaciamiento ganglionar de las zonas afectadas. Si la glándula parótida está afectada, se debe añadir la parotidectomía al vaciamiento cervical.

En los últimos años, en el caso del melanoma cutáneo maligno se han establecido una serie de criterios para realizar vaciamiento, si no se cumplen, sería suficiente con realizar un control ecográfico de la zona cervical cada 3 meses (25,26). Los criterios actuales para realizar vaciamiento en caso de centinela positivo para melanoma maligno cutáneo son:

- Metástasis ganglionares mayores a 1 mm.
- Inmunosuprimidos.
- Microsatelitosis en tumor primario.
- Más de una localización ganglionar positiva.

En el caso de neoplasias escamosas se debe realizar siempre vaciamiento ante un ganglio centinela positivo.

## MENSAJES CLAVE A RECORDAR

- La técnica del ganglio centinela forma parte de la cirugía oncológica de los tumores de cabeza y cuello. Se ocupa de detectar extensión ganglionar subclínica, con objetivo de mejorar estadiaje, pronóstico y optimizar tratamiento.
- Para el marcaje de los ganglios se puede usar: azul de metileno o verde de cianina (intraquirúrgico) o radiotrazador (inyección previa a la cirugía; el más recomendado y extendido).
- La inyección se realiza intra o peritumoral y se extrae a nivel ganglionar con incisiones dirigidas. A nivel oftalmológico, el drenaje más común es parotídeo, cervical alto y submandibular, que puede ser múltiple. Hay que extraer todos los ganglios con actividad  $>10\%$  respecto el ganglio de mayor actividad.
- A nivel oftalmológico, se recomienda en:
  - Carcinoma sebáceo palpebral con diámetro de 10-20 mm y afectación de todo el espesor palpebral.
  - Melanoma maligno conjuntival de grosor mayor a 2 mm o con zonas de ulceración histológica.
  - Carcinoma escamoso palpebral con factor de riesgo de metástasis.
  - Carcinoma de células de Merkel siempre.
  - No se recomienda en carcinomas basocelulares, entre otros.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Pfeiffer ML., Savar A., Esmaeli B. Sentinel lymph node biopsy for eyelid and conjunctival tumors: What have we learned in the past decade? *Ophthalmic Plast Reconstr Surg.* 2013; 29(1):57-62.
2. Ferrarotto R., Amit M., Nagarajan P., Rubin ML., Yuan Y., Bell D., et al. Pilot phase II trial of neoadjuvant immunotherapy in locoregionally advanced, resectable cutaneous squamous cell carcinoma of the head and neck. *Clinical Cancer Research.* 2021; 27(16): 4557-65.
3. Shields JA., Demirci H., Marr BP., Eagle RC., Shields CL. Sebaceous carcinoma of the eyelids: Personal experience with 60 cases. *Ophthalmology.* 2004; 111(12): 2151-7.
4. Owen JL., Worley B., Kelm RC., Choi JN., Reynolds BA KA., Poon E., et al. Sebaceous carcinoma: evidence-based clinical practice guidelines. *Lancet Oncol.* 2019; 20(12): e699-e714.
5. Sa HS., Rubin ML., Xu S., Ning J., Tetzlaff M., Sagiv O., et al. Prognostic factors for local recurrence, metastasis and survival for sebaceous carcinoma of the eyelid: Observations in 100 patients. *British Journal of Ophthalmology.* 2019; 103(7): 980-4.
6. Esmaeli B., Dutton JJ., Graue GF., Holbach LM., White VA. Eyelid Carcinoma. En: Amin MB, Edge SB, Greene FL, Byrd DR, Brookland RK, Washington MK et al., eds. *AJCC Cancer Staging Manual.* Cham: Springer International Publishing; 2017. p. 779-85.
7. Esmaeli B., Rubin ML., Xu S., Goepfert RP., Curry JL., Prieto VG., et al. Greater Tumor Thickness, Ulceration, and Positive Sentinel Lymph Node Are Associated With Worse Prognosis in Patients With Conjunctival Melanoma Implications for Future AJCC Classifications. 2019. *Am J Surg Pathol.* 2019; 43(12): 1701-1710.
8. Shields CL., Markowitz JS., Belinsky I., Schwartzstein H., George NS., Lally SE., et al. Conjunctival Melanoma: Outcomes based on tumor origin in 382 consecutive Cases. *Ophthalmology.* 2011; 118(2): 389-395.
9. Shields CL., Yaghy A., Dalvin LA., Vaidya S., Pacheco RR., Perez AL., et al. Conjunctival Melanoma: Outcomes based on the American Joint Committee on Cancer Clinical Classification (8th Edition) of 425 Patients at a Single Ocular Oncology Center. *Asia Pac J Ophthalmol (Phila).* 2020; 10(2): 146-51.
10. Coupland SE., Barnhill R., Conway RM., Damato BE., Esmaeli B. Conjunctival Melanoma. En: Amin MB, Edge SB, Greene FL, Byrd DR, Brookland RK, Washington MK et al., eds. *AJCC Cancer Staging Manual.* 8th ed. Cham (Alemania). Springer International Publishing; 2017. p. 795-803.
11. Freitag SK., Aakalu VK., Tao JP., Wladis EJ., Foster JA., Sobel RK., et al. Sentinel Lymph Node Biopsy for Eyelid and Conjunctival Malignancy: A Report by the American Academy of Ophthalmology. *Ophthalmology.* 2020; 127(12): 1757-65.
12. Nijhawan N., Ross MI., Diba R., Gutstein BF., Ahmadi MA., Esmaeli B. Experience with sentinel lymph node biopsy for eyelid and conjunctival malignancies at a cancer center. *Ophthalmic Plast Reconstr Surg.* 2004; 20(4): 291-5.
13. Navarrete-Dechent C., Veness MJ., Droppelmann N., Uribe P. Cutaneous squamous cell carcinoma and the emerging role of sentinel lymph node biopsy. *G Ital Dermatol Venereol.* 2018; 153(3): 403-418.
14. Lhote R., Lambert J., Lejeune J., Gottlieb J., Badaoui A., Battistella M., et al. Sentinel lymph node biopsy in cutaneous squamous cell carcinoma series of 37 cases and systematic review of the literature. *Acta Derm Venereol.* 2018; 98(7): 671-6.
15. Yin VT., Merritt HA., Sniegowski M., Esmaeli B. Eyelid and ocular surface carcinoma: Diagnosis and management. *Clin Dermatol.* 2015; 33(2): 159-69.
16. Conway RM., Graue GF., Pelayes D., Pe'er J. Conjunctival Carcinoma. En: Amin MB, Edge SB, Greene FL, Byrd DR, Brookland RK, Washington MK et al., eds. *AJCC Cancer Staging Manual.* Cham: Springer International Publishing; 2017. p. 787-93.
17. Harms KL., Healy MA., Nghiem P., Sober AJ., Johnson TM., Bichakjian CK., et al. Analysis of Prognostic Factors from 9387 Merkel Cell Carcinoma Cases Forms the Basis for the New 8th Edition AJCC Staging System. *Ann Surg Oncol.* 2016; 23(11): 3564-71.
18. Bichakjian CK., Nghiem P., Johnson T., Wright C., Sober AJ. Merkel Cell Carcinoma. En: Amin MB, Edge SB, Greene FL, Byrd DR, Brookland RK, Washington MK et al., eds. *AJCC Cancer Staging Manual.* Cham: Springer International Publishing; 2017. p. 549-62.
19. Cornejo C., Miller CJ. Merkel Cell Carcinoma: Updates on Staging and Management. *Dermatol Clin.* 2019; 37 (3): 269-77.
20. North VS., Habib LA., Yoon MK. Merkel cell carcinoma of the eyelid: A review. *Surv Ophthalmol.* 2019; 64 (5): 659-67.
21. Sa H-S., Rubin ML., Ning J., Li W., Tetzlaff MT., McGovern SL., et al. Association of T and N Categories of the American Joint Commission on Cancer, 8th Edition, With Metastasis and Survival in Patients With Orbital Sarcoma. *JAMA Ophthalmol.* 2020; 138(4): 374.
22. Dutton JJ., Esmaeli B., White VA., Wittekind CW., Sauerwein WAG. Orbital Sarcoma. En: Amin MB, Edge SB, Greene FL, Byrd DR, Brookland RK, Washington MK et al., eds. *AJCC Cancer Staging Manual.* 8th ed. Cham: Springer International Publishing; 2017. p. 841-8.
23. Andreasen S., Esmaeli B., von Holstein SL., Mikkelsen LH., Rasmussen PK., Heegaard S. An update on tumors of the lacrimal gland. *Asia-Pacific Journal of Ophthalmology.* 2017; 6(2): 159-72.
24. White VA., Esmaeli B., Dutton JJ., Heegaard S., Yin V. Lacrimal Gland Carcinoma. En: Amin MB, Edge SB, Greene FL, Byrd DR, Brookland RK, Washington MK et al., eds. *AJCC Cancer Staging Manual.* Cham: Springer International Publishing; 2017. p. 833-9.
25. Morton DL., Thompson JF., Cochran AJ., Mozzillo N., Nieweg OE., Roses DF., et al. Final Trial Report of Sentinel-Node Biopsy versus Nodal Observation in Melanoma. *New England Journal of Medicine.* 2014; 370(7): 599-609.
26. Thomas JM. Sentinel lymph node biopsy in malignant melanoma. *BMJ.* 2008; 26;336(7650): 902-3.