

Estudio de extensión y estadificación de los tumores malignos de párpado

Staging system for malignant eyelid tumors

MA. Arcediano

Resumen

Aunque la mayoría de las tumoraciones malignas de párpado diagnosticadas en la consulta se encuentran en estadios localizados, podemos encontrar casos en un grado más avanzado, lo cual condiciona el pronóstico y el tratamiento del tipo de tumor. Es por ello importante tener presente el sistema TNM actual para una correcta estadificación de estos tumores. El estudio de extensión se dirigirá principalmente a los tumores con posibilidad de diseminación ganglionar o metastásica, o sea, los no basocelulares. En estos casos es obligatoria la palpación de las cadenas linfáticas ganglionares. Si la palpación es sugestiva de afectación ganglionar, se procederá a biopsiar la lesión por un cirujano de cabeza y cuello, y a realizar un estudio radiológico completo mediante tomografía computarizada o resonancia magnética, siendo cada vez más importante la utilización de la tomografía por emisión de positrones. La biopsia del ganglio centinela quedará reservada para los casos con una exploración clínica y radiológica negativa de las cadenas linfáticas y para lesiones con estadio igual o mayor a T2b o recurrencias.

Resum

La majoria dels tumors malignes de la parpella són lesions localitzades en el moment del seu diagnòstic, no obstant, podem trobar-nos davant de casos amb un grau més avançat d'extensió la qual cosa condiciona el pronòstic i el tractament per a cada tipus de tumor. És per això important tenir present el sistema actual TNM per a poder efectuar un correcte estadiatge d'aquestes tumoracions. L'estudi d'extensió es realitzarà principalment en aquells casos de tumors amb possibilitat de disseminació ganglionar o metastàtica, és a dir, els carcinomes no basocel·lulars. La palpació de les cadenes limfàtiques ganglionars és una maniobra exploratòria obligada davant d'aquestes lesions. Si la palpació és suggestiva d'afectació ganglionar, es procedirà a biopsiar la lesió per un cirurgià de cap i coll i es realitzarà un estudi radiològic de la zona mitjançant tomografia computeritzada o ressonància magnètica. L'examen amb tomografia per emissió de positrons no només ens dona la mateixa informació sinó que a més ens informa de la possibilitat de disseminació a distància. La biòpsia del gangli centinella estarà reservada pels casos amb una exploració clínica i radiològica negatives en lesions amb estadiatges iguals o superiors a T2b i/o recurredències.

Abstract

Most of the malignant eyelid tumors are localized lesions when they're diagnosed; however, we can come across more advanced cases in which the prognosis and treatment may differ considerably, according to the histology of the tumor. That's why we recommend to take into account the actualized TNM staging system for eyelid tumors in order to properly fit the stage of these lesions. Staging of malignant tumors is recommended in those cases of non basocellular carcinomas, where lymphatic or systemic dissemination is possible. The palpation of regional lymphatic nodes is mandatory in those cases, being the main exploratory maneuver. If palpation is suggestive of node disease, a biopsy should be performed by an ENT surgeon and as well as a complete radiologic exploration with CT or RMN of the cervicothoracic region. The role of PET-CT is increasing as a tool not only to diagnose regional so as systemic disease with a good diagnostic accuracy. The sentinel node biopsy will be reserved for those cases with no clinical or radiological evidence of ganglionar disease and stages $\geq T2b$ and / or recurrences.

3.3. Estudio de extensión y estadificación de los tumores malignos de párpado

Staging system for malignant eyelid tumors

MA. Arcediano

Metge Adjunt d'Oftalmologia. Servei d'Oftalmologia. Unitat d'Òrbita i Oculoplàstica. Hospital Universitari Vall d'Hebron. Barcelona.

Correspondencia:

Miguel A. Arcediano

E-mail: maarcediano73@gmail.com

Introducción

El manejo terapéutico de cualquier tumor maligno dependerá de tres factores, por este orden: en primer lugar, de un correcto diagnóstico histológico; en segundo lugar, de la exérésis completa de la lesión con la obtención o no de un margen quirúrgico libre de enfermedad; y por último, de un adecuado estudio de la posible extensión local o sistémica del tumor.

El objetivo de este capítulo es ofrecer una respuesta a estas cuestiones:

- Revisar el sistema de estadificación TNM actual para los carcinomas de párpado.
- ¿Cuándo hay que realizar un estudio de extensión?
- Estudio de extensión del carcinoma de párpado.
- ¿Cuándo hay que realizar una biopsia del ganglio centinela?

Estadificación TNM actual para los tumores malignos del párpado

El sistema de estadificación utilizado hasta la actualidad corresponde a la última actualización realizada en 2009 por el American

Joint Committee on Cancer (AJCC) y la International Union for Cancer Control en su séptima edición¹ (Tabla 1).

El objetivo es ofrecer un abordaje estandarizado al estadificar los tumores y, por tanto, facilitar su tratamiento. Estadios más altos se han asociado a mayor riesgo de recurrencia tras el tratamiento², siendo también una herramienta útil para emitir un pronóstico a largo plazo.

Estadio	T	N	M
0	Tis	N0	M0
IA	T1	N0	M0
IB	T2a	N0	M0
IC	T2b	N0	M0
II	T3a	N0	M0
IIIA	T3b	N0	M0
IIIB	Cualquier T	N1	M0
IIIC	T4	Cualquier N	M0
IV	Cualquier T	Cualquier N	M1

Tabla 1. Estadificación TNM para el carcinoma de párpado según el Manual del AJCC, 7^a edición.

Tumor primario (T)

- **TX:** no se puede descartar la existencia de tumor primario.
- **T0:** no hay evidencia de tumor primario.
- **Tis:** carcinoma *in situ*.
- **T1:** tumor <5 mm de diámetro máximo, sin invasión de la placa tarsal ni del margen palpebral.
- **T2a:** tumor >5 mm y <10 mm de diámetro máximo, o cualquier tumor que invada la placa tarsal o el margen palpebral.
- **T2b:** tumor >10 mm y <20 mm de diámetro máximo, o que afecte todo el espesor del párpado.
- **T3a:** tumor >20 mm en su diámetro máximo, o cualquier tumor que invada las estructuras oculares u orbitarias adyacentes, o cualquier tumor con invasión perineural.
- **T3b:** la resección completa del tumor implica enucleación, exanteriorización o resección ósea.
- **T4:** tumor irresecable por invasión ocular, orbitalia, craneofacial o cerebral extensa.

Metástasis ganglionar (N)

- **NX:** no se puede evaluar la existencia o no de metástasis ganglionar.
- **cN0:** no metástasis ganglionar, según exploración clínica o radiológica.
- **pN0:** no metástasis ganglionar tras biopsia ganglionar.
- **N1:** existe metástasis en ganglios regionales.

Metástasis a distancia (M)

- **M0:** no existe metástasis a distancia.
- **M1:** existe metástasis a distancia.

Recientemente, a finales de 2016, se publicó la 8^a edición del Manual del AJCC, en la cual se ha revisado la estadificación para el carcinoma escamoso del párpado a nivel de cabeza y cuello, el melanoma de párpado y el carcinoma de células de Merkel³. No se ha publicado esta estadificación adaptada a las lesiones palpebrales, por lo cual creemos que tenemos que continuar todavía con la estadificación de la 7^a edición. No obstante, el grupo de

expertos señala dos aspectos de cara a la estadificación: distinguir entre estadios ≤T2b o <T2b y positividad o no de la biopsia del ganglio centinela en caso de que estuviese indicada (Figura 1, Tablas 2 y 3). En la Tabla 2 se muestra la nueva estadificación para el carcinoma de células de Merkel, y en la Tabla 3 para el melanoma de párpado.



Figura 1. Carcinoma escamoso localmente avanzado con características de alto riesgo.

Tabla 2. Sistema de estadificación para el carcinoma de células de Merkel según la 8^a edición del AJCC, 2017³.

Estadio	T	N	M
0	<i>In situ</i> (epidermis)	N0	M0
I clínico*	<2 cm	cN0	M0
I patológico**	<2 cm	pN0	M0
IIA clínico	>2 cm	cN0	M0
IIA patológico	>2 cm	pN0	M0
IIB clínico	Invade hueso, fascia, músculo o cartílago	cN0	M0
IIB patológico	Invade hueso, fascia, músculo o cartílago	pN0	M0
III clínico	Cualquier tamaño o espesor	cN1	M0
IIIA patológico	Primario no detectado	pN1/cN1+pN1	M0
IIIB patológico	Cualquier tamaño o espesor	cN1+ metástasis en tránsito M(p)	M0
IV clínico exploración clínica	Cualquier T	+/- cualquier N	M en
IV patológico	Cualquier T	+/- cualquier N	M por AP

*Clínico: implica vía de inspección, palpación o prueba de imagen.

**Patológico: implica confirmación de afectación ganglionar mediante BGC, linfadenectomía o PAAF.

Tabla 3. Estadificación del melanoma de párpado según la 8^a edición del AJCC 2017³.

T	Grosor	N	Nº ganglios linfáticos afectos
Tx	No se puede descartar la existencia de tumor primario	N1	1
T0	No hay evidencia de tumor primario		
Tis	Carcinoma <i>in situ</i>		
T1a	<0,8 mm	N2	2-3
T1b	>0,8-1 mm		
T2	1-2 mm		
T3	2-4 mm	N3	≥4 o en tránsito
T4	>4 mm		

0	Tis	N0	M0
IA	T1a	N0	M0
IB	T1b	N0	M0
	T2a	N0	M0
IIA	T2b	N0	M0
	T3a	N0	M0
IIB	T3b	N0	N0
	T4a	N0	N0
IIC	T4b	N0	N0
III	Cualquier T	Cualquier N	M0
IV	Cualquier T	Cualquier N	M1a,b,c

¿Cuándo hay que realizar un estudio de extensión?

Ante la sospecha de una lesión maligna, y una vez confirmado su diagnóstico histológico mediante biopsia, hemos de tener siempre presente la posibilidad de una diseminación a distancia de la enfermedad. En la Tabla 4 se ilustra la posibilidad de recidiva, metástasis ganglionar y diseminación a distancia para los tumores malignos de párpado más frecuentes, según la reciente publicación del grupo de Ford *et al.*².

De la Tabla 4 se deduce que podemos distinguir dos grandes grupos de tumores malignos del párpado en cuanto a su potencial de diseminación a distancia: 1) el carcinoma basocelular (CBC), con una tasa global de recidiva del 2% y rara ocurrencia de metástasis a distancia (menos de 1 de cada 1.000 casos), que supone el 85% de los tumores malignos en nuestro medio; y 2) el

Tabla 4. Porcentajes de recidiva local, metástasis ganglionar y metástasis a distancia de los carcinomas de párpado más frecuentes.

	Recidiva local	Metástasis ganglionar	Metástasis a distancia
Carcinoma basocelular			0,05-0,1%
Carcinoma escamoso	7-10%	1-9%	0-0,8%
Carcinoma de glándulas sebáceas	5-6%	8-23%	2-14%
Melanoma	2%	9%	6%
Carcinoma de células de Merkel	10%	10-22%	19-22%

Tabla 5. Factores de alto riesgo de recurrencia del carcinoma basocelular del párpado.

- Tamaño y localización: >6 mm, canto medial, canto lateral.
- Patrón histológico agresivo: micronodular, infiltrante, morfeiforme (esclerosante), basoescamoso.
- Lesiones recurrentes.
- Radioterapia previa.
- Márgenes mal definidos.
- Pacientes inmunodeprimidos.
- Invasión perineural por AP¹⁸.

resto de los carcinomas, con un riesgo de enfermedad metastásica mayor. Por tanto, conceptualmente, ante un CBC no realizaremos un estudio de extensión.

No obstante, se trata de una neoplasia con capacidad invasiva local y, por tanto, hay que evitar etiquetarla como un carcinoma light. Existen una serie de factores pronósticos que tendremos que tener en cuenta al considerar un CBC de alto o bajo riesgo de recidiva⁴⁻⁶ (Tabla 5). En los casos de alto riesgo, el porcentaje de recidiva es mayor, pudiendo llegar al 30-40% de los casos, sobre todo si la escisión ha sido incompleta⁷.

Por tanto, creemos que en los casos de CBC con criterios de alto riesgo de recurrencia (o sea, lesiones grandes o mal definidas en zonas de riesgo, histología no favorable, lesiones recurrentes, invasión perineural por anatomía patológica (AP) hemos de realizar una exploración oftalmológica general y orbitaria de forma específica, a fin de descartar invasión del globo ocular o de estructuras orbitarias (Tabla 6 y Figura 1). En estos casos aconsejamos un estudio de imagen mediante tomografía computarizada (TC) de órbita, resonancia magnética (RM) o ambas.

Tabla 6. Signos clínicos de sospecha de invasión orbitaria.

- Carcinoma basocelular con factores de alto riesgo.
- Masa palpable en órbita anterior.
- Desplazamiento del globo ocular.
- Limitación de la motilidad ocular extrínseca.
- Alteración de la sensibilidad o dolor en región periocular (V pC).

Estudio de extensión de los tumores malignos del párpado

Como ya hemos comentado, el estudio de extensión lo realizaremos en los casos de tumores con potencialidad de diseminación metastásica, o sea, aquellos no CBC.

En general, en todo paciente con una neoplasia maligna del párpado se recomienda una exploración física que incluya un examen oftalmológico general y específico de la región orbitaria, y una exploración de ganglios cervicales mediante palpación con el fin de detectar un aumento de tamaño.

Asimismo, hay que hacer constar la palpación de la zona de tejidos blandos adyacente al tumor y objetivar la presencia o no de nódulos o pápulas alrededor del tumor, o entre el trayecto del tumor y los ganglios cervicales, que pueden hacernos sospechar una diseminación ganglionar (*in transit metastases*)⁸.

En caso de encontrar un nódulo linfático palpable, remitiremos al paciente para una biopsia mediante punción-aspiración con

aguja fina (PAAF) o una biopsia abierta⁹, y en caso de ser positiva se completará la exploración con una prueba radiológica a fin de completar la estadificación. En los casos en que la palpación sea negativa hemos de tener en cuenta que este procedimiento tiene una tasa de falsos negativos del 15-30% cuando se compara con las pruebas de imagen o la disección ganglionar¹⁰. Por ello, es prudente realizar una exploración radiológica mediante TC o RM cervicotorácica¹⁰ a fin de descartar metástasis ganglionar; ambas pruebas se han mostrado igual de útiles para su diagnóstico. En consecuencia, solicitaremos una exploración radiológica en aquellos casos con ganglios no palpables y presencia de los factores de alto riesgo que se mencionan en la Tabla 7.

La tomografía por emisión de positrones (PET) tiene un papel cada vez más destacado en el diagnóstico de la enfermedad metastásica.

Tabla 7. Factores de alto riesgo en carcinoma de párpado no CBC que aconsejan estudio radiológico de las cadenas cervicales.

- Tumores grandes >2 cm.
- Afectación de tejidos adyacentes al tumor o ganglios (*in transit metastases*).
- Invasión de tejidos profundos (músculo, hueso, cartílago).
- Síntomas sistémicos.
- Características histológicas: >4 mm profundidad, invasión perineural/vascular, mal diferenciado.
- Recurrencias.
- Inmunodeprimidos.
- Crecimiento rápido.

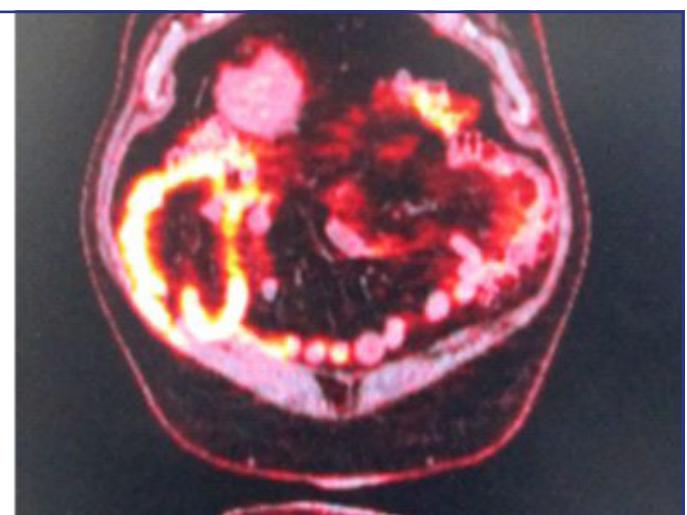
**Figura 2.** Imagen de PET-TC que muestra enfermedad orbitaria y metastásica a nivel costal.

Tabla 8. Pruebas complementarias recomendables para el estudio de metástasis en carcinomas malignos de párpado no CBC.

- RM de cráneo
- PET-TC de cuello, tórax, abdomen, extremidades
- Enzimas hepáticas
- Colonoscopia (carcinoma de células sebáceas)

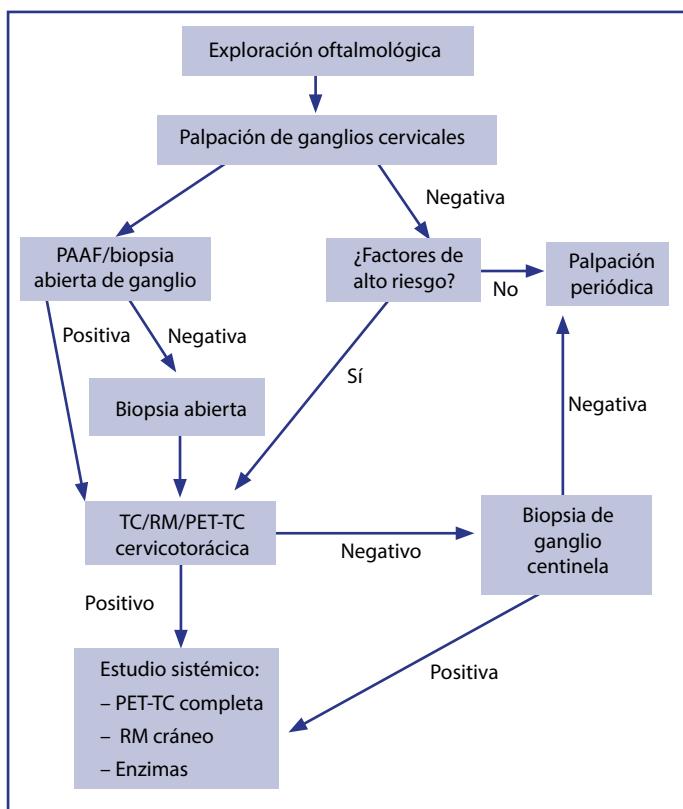


Figura 3. Algoritmo para el estudio de extensión del carcinoma del párpado no CBC.

ca ganglionar y sistémica. Se basa en la capacidad de detectar el aumento del consumo de 18-fluorodesoxiglucosa (18-FDG) que se observa en las células tumorales respecto a las células sanas, reflejando la fisiología del tejido a estudio. Esto permite distinguir lesiones tumorales metastásicas de tejido necrótico o fibrosis asociada a no a radioterapia.

La integración de la PET con la TC (PET-TC) ha permitido mejorar la resolución para lesiones menores de 1 cm. Baek *et al.*¹¹ han demostrado una sensibilidad y una especificidad del 100% y del 97%, respectivamente, de la PET-TC en la detección de metástasis

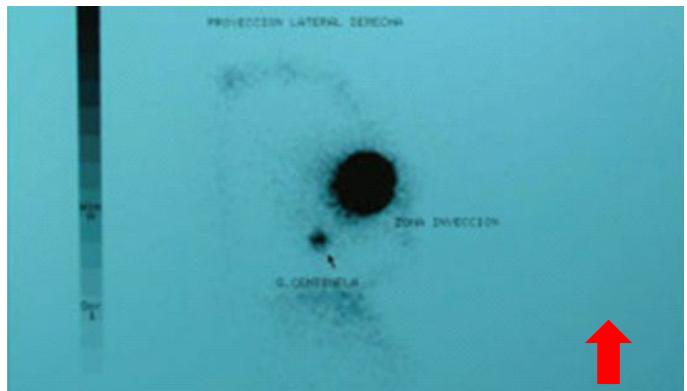


Figura 4. Imagen de un ganglio centinela positiva por gammagrafía con Tc99m.

ganglionares, frente al 57% y el 97%, respectivamente, de la TC. Esto lleva a plantear a la PET-TC como la prueba de elección para el diagnóstico de la enfermedad metastásica ganglionar. Además, nos informa de la aparición de enfermedad metastásica (Figura 2).

En los casos en que tengamos diagnóstico de metástasis ganglionar habrá que remitir al paciente para una evaluación por un oncólogo. Para el estudio de metástasis a distancia, las pruebas más indicadas se detallan en la Tabla 8.

En los carcinomas de párpado no CBC, principalmente Merkel, melanoma y de glándulas sebáceas, tendremos que hacer un seguimiento clínico del lecho de la lesión y una palpación de los ganglios linfáticos cervicales durante los 5 años siguientes al diagnóstico.

En la Figura 3 proponemos un algoritmo para el estudio de extensión de los carcinomas de párpado no CBC.

¿Cuándo hay que realizar una biopsia del ganglio centinela?

La afectación de los ganglios linfáticos regionales es un factor pronóstico importante con repercusión en la actitud terapéutica ante un tumor palpebral maligno. La biopsia del ganglio centinela (BGC) es una técnica mínimamente invasiva que permite obtener información sobre la afectación de los ganglios linfáticos sin tener que realizar una disección quirúrgica estándar de los mismos¹². Su interés radica en la detección precoz de diseminación ganglionar en aquellos pacientes con una exploración física y radiológica aparentemente normal. De manera que, si es negativa, hay una

Tabla 9. Criterios de indicación de biopsia de ganglio centinela (BGC) para los diferentes tipos de cáncer periorocular.

	Metástasis ganglionar	BGC positiva	BGC falso negativo	Indicaciones
Carcinoma escamoso	25%	24%		>20 mm, recurrencia, invasión perineural
Carcinoma sebáceo	7-20%	17-20%	20%	>T2b, >10 mm tamaño ¹⁹
Melanoma	29%	15%	8%	Estadio ≥T1b (>0,8-1 mm) AP: ulceración, mitosis ²⁰
Merkel	21-66%	23-68%	12%	Siempre ²¹

baja probabilidad de enfermedad ganglionar metastásica, y si es positiva indica metástasis ganglionar, lo cual implicará la realización de un estudio sistémico para la detección de metástasis a distancia y una cirugía más agresiva, en forma de linfadenectomía asociada o no a radioterapia externa de las cadenas ganglionares.

La técnica consiste en identificar y extraer el primer ganglio linfático de drenaje en un paciente sin evidencia clínica de metástasis ganglionar. Se realiza mediante la inyección de un trazador en el tejido adyacente al tumor y la detección del mismo en los ganglios linfáticos, y la exéresis del primer ganglio linfático afectado. El trazador más utilizado es el coloide de sulfuro con tecnecio-99m, una molécula radiomarcada cuya radiación puede ser detectada con gammacámara (Figura 4). En la actualidad se están utilizando nuevos trazadores, como el DTPA-manosil-dextrano¹³ Tc99m, con capacidad de permanecer más tiempo en el primer ganglio y no acumularse en ganglios más distales. Una vez reconocido el ganglio centinela, un cirujano experto en la región de cabeza y cuello, tras realizar una incisión cutánea, extrae los ganglios afectos y estos son remitidos a un patólogo experto en la técnica para su procesamiento. El riesgo principal es la parálisis facial, pero es mínimo cuando el procedimiento es llevado a cabo por cirujanos expertos.

La BGC es un procedimiento que forma parte del manejo estandarizado de diversos tumores, como el melanoma, el de mama, el carcinoma escamoso cutáneo, el carcinoma de células de Merkel, el de tiroides, el de colon y el genitourinario. Su uso para tumores de la región periorocular se describió por primera vez en 2001¹⁴. La tasa de resultados positivos del procedimiento no supera el 25% para los tumores malignos de párpado, con una tasa de falsos negativos que oscila entre el 5% y el 20%¹⁵. En la Tabla 9 se señalan los criterios de indicación de BGC para los diferentes tipos de cáncer periorocular.

En la actualidad no existe evidencia para la indicación de BGC sistemática en estos pacientes. Esto se debe a una moderada tasa de falsos negativos y, por otro lado, a no haber podido demostrar diferencias en cuanto a supervivencia global en los pacientes en quienes se ha realizado BGC respecto a los que no se han sometido a este procedimiento (aunque sí dentro del grupo en los que se realizó la BCG, con mejor supervivencia en los que fueron positivos y recibieron tratamiento)¹⁶. Sin embargo, los últimos trabajos sugieren su realización en los estadios elevados (T2b) y en caso de recurrencias¹⁷.

Bibliografía

- Ainbinder DJ, Esmaeli B, Groo S, et al. Introduction of the 7th edition eyelid carcinoma classification system from the American Joint Committee on Cancer-International Union Against Cancer staging manual. *Arch Pathol Lab Med*. 2009;133:1256-61.
- Ford J, Thakar S, Thuro B, et al. Prognostic value of the staging system for eyelid tumors in the 7th edition of the American Joint Committee on Cancer staging manual. *Ophthal Plast Reconstr Surg*. 2017;33(5):317-24.
- AJCC Cancer Staging Manual. 8th ed. Switzerland: Springer; 2017. p. 787-93.
- Batra RS, Kelly LC. Predictors of extensive subclinical spread in non-melanoma skin cancer treated with Mohs micrographic surgery. *Arch Dermatol*. 2002;138:1043.
- Walling HW, Fosko SW, Geraminejad PA, et al. Aggressive basal cell carcinoma: presentation, pathogenesis and management. *Cancer Metastasis Rev*. 2004;23:389.
- Miller SJ, Alam M, Andersen J, et al. Basal cell and squamous cell skin cancers. *J Natl Compr Canc Netw*. 2010;8:836.
- Bieley HC, Kirsner RS, Reyes BA, et al. The use of Mohs micrographic surgery for determination of residual tumor in incompletely excised basal cell carcinoma. *J Am Acad Dermatol*. 1992;26:754-6.
- Ma JH, Wu A, Veness M, et al. In-transit metastases from squamous cell carcinoma. *Dermatol Surg*. 2016;42:1285.

9. Farassat S, Yu SS, Neel VA, et al. A new American Joint Committee on Cancer staging system for cutaneous squamous cell carcinoma: creation and rationale for inclusion of tumor (T) characteristics. *J Am Acad Dermatol.* 2011;64:1051.
10. Merritt RM, Williams MF, James TH, et al. Detection of cervical metastasis. A meta-analysis comparing computed tomography with physical examination. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg.* 1997;123:149.
11. Baek C, Chung M, Jeong H, et al. The clinical usefulness of 18F-FDG PET/TC for the evaluation of lymph node metastasis in periorbital malignancies. *Korean J Radiol.* 2009;10:1-7.
12. Morton DL, Wen DR, Wong JH, et al. Technical details of intraoperative lymphatic mapping for early stage melanoma. *Arch Surg.* 1992;127:392-9.
13. Vera DR, Wallace AM, Hoh CK, et al. A synthetic macromolecule for sentinel node detection: 99mTc-DTPA-mannosyl-dextran. *J Nucl Med.* 2001;42(6):951-9.
14. Esmaeli B. Sentinel lymph node mapping for patients with cutaneous and conjunctival malignant melanoma. *Ophthal Plast Reconstr Surg.* 2000;16:170-2.
15. Navarrete-Dechent C, Veness MJ, Doppelmann N, et al. High-risk cutaneous squamous cell carcinoma and the emerging role of sentinel lymph node biopsy: a literature review. *J Am Acad Dermatol.* 2015;73:127.
16. Pfeiffer ML, Savar A, Esmaeli B. Sentinel lymph node biopsy for eyelid and conjunctival tumors: what have we learned in the past decade? *Ophthal Plast Reconstr Surg.* 2013;29:57-62.
17. Sun M, Andrew N, O'Donnell B, et al. Periorcular squamous cell carcinoma. TNM staging and recurrence. *Ophthalmology.* 2015;122:1512-6.
18. Brown CI, Perry AE. Incidence of perineural invasion in histologically aggressive types of basal cell carcinoma. *Am J Dermatopathol.* 2000;22:123.
19. Savar A, Oellers B, Myers J, et al. Positive sentinel node in sebaceous carcinoma of the eyelid. *Ophthal Plast Reconstr Surg.* 2011;27(1):e4-6.
20. Savar A, Ross MI, Prieto VG, et al. Sentinel lymph node biopsy for ocular adnexal melanoma: experience in 30 patients. *Ophthalmology.* 2009;116(11):2217-23.
21. Mehrany K, Otley CC, Weenig RH, et al. A meta-analysis of the prognostic significance of sentinel lymph node status in Merkel cell carcinoma. *Dermatol Surg.* 2002;28(2):113-7.