



► Artículo original

## Carcinoma de glándulas sebáceas. Un estudio clínico patológico de 10 años

*Sebaceous glands carcinoma. A 10-years clinical-pathological study*

María Teresa Arronte-Alarcón,<sup>1</sup> Alejandro Joan-Figueroa,<sup>2</sup> Jeannette Rodríguez-Vázquez,<sup>1</sup> Taymi Rodríguez-Ramírez,<sup>1</sup> María de los Ángeles Melgares-Ramos,<sup>2</sup> Idiana Santos-Silva,<sup>2</sup> Yanileidy Blanco-González.<sup>3</sup>

<sup>1</sup> Facultad de Ciencias Médicas "Dr. Miguel Enríquez", Departamento de Oftalmología. La Habana, Cuba.

<sup>2</sup> Instituto Nacional de Oncología y Radiología "INOR", Departamento de Oftalmología. La Habana, Cuba.

<sup>3</sup> Instituto Cubano de Oftalmología "Ramón Pando Ferrer", Departamento de Oftalmología Pediátrica. La Habana, Cuba.



### Palabras clave:

Párpado, Pagetoid, Bowenoide, carcinoma de glándulas sebáceas, tumor maligno palpebral, borde quirúrgico anatómico palpebral, Cuba.

### ► Resumen

**Introducción:** El carcinoma de glándulas sebáceas (CGS) es una rara neoplasia maligna de la piel.

**Objetivo:** Conocer el valor predictivo independiente de las variables clínicas y patológicas.

**Material y método:** Estudio descriptivo, longitudinal y retrospectivo de pacientes diagnosticados en el Instituto Nacional de Oncología Radiología, durante un periodo de 10 años. Las funciones de supervivencias fueron estimadas por el método de Kaplan Meier y contrastadas con el test de Log Rank. Software Profesional SPSS 11.5.

**Resultados:** Indicadores pronósticos fueron la resección

### ► Abstract

**Introduction:** The carcinoma of sebaceous glands is a rare malignant neoplasms of the skin.

**Objective:** Knowing the predictive independent value of variable clinics and pathological.

**Material and method:** Descriptive, longitudinal and retrospective study of patients diagnosed at the National Institute of Oncology and Radiology, during a period of 10 years. Functions of survivals were estimated by Kaplan Meier's method and contrasted with the test of Log Rank. Software Professional SPSS 11.5.

**Results:** Prognoses indicators were the incomplete resection of the lesion ( $p=0.000$ ), 10 mm

### Keywords:

Eyelid, Page-toid, Bowenoide, sebaceous gland carcinoma, malignant tumor, eyelid anatomic surgical border, Cuba.

incompleta de la lesión ( $p=0.000$ ), la dimensión mayor de 10 mm del tumor ( $p=0.003$ ) y la duración de la lesión por más de seis meses antes del diagnóstico positivo ( $p=0.004$ ). En la enfermedad regional, las metástasis a los ganglios linfáticos preauriculares y submandibulares mostraron un valor de significación similar, que el compromiso de los márgenes del tumor en la lesión primaria ( $p=0.000$ ), seguido de la invasión local extrapalpebral a estructuras adyacentes ( $p=0.048$ ).

**Conclusiones:** Los factores pronósticos de significación estadística fueron la resección incompleta de la lesión, las metástasis a los ganglios linfáticos regionales, la dimensión mayor de 10 mm de la lesión, la duración del tumor por más de seis meses y la invasión local de la neoplasia fuera del párpado a estructuras vecinas. Otros parámetros como la afectación palpebral, la multicentricidad del tumor, el patrón de infiltración de la lesión dentro del epitelio, el grado de diferenciación, los bordes de crecimiento del tumor y la presencia de necrosis tumoral, destacadas en otras series por su valor predictivo, no tuvieron relevancia pronóstica en este trabajo.

*bigger dimension of the tumor ( $p=0.003$ ) and the duration of the lesion for more than six months before the positive diagnosis ( $p=0.004$ ). The metastases to preauricular lymph nodes and submandibular showed a value of similar significance in the regional disease than the commitment of the margins of the tumor in the primary lesion ( $p=0.000$ ) followed of the extra palpebral local invasion to adjacent structures ( $p=0.048$ ).*

**Conclusions:** Prognosis factors of statistical significance were the incomplete resections of the lesion, the metastases to regional lymph nodes, bigger dimension of 10 mm of the lesion, the duration of the tumor for over 6 months and the local invasion of the neoplasia out of the eyelid to nearby structures. Other parameters like palpebral affectation, the tumor multicentricity, the lesion infiltration pattern in the epithelium, the grade of differentiation, the tumor growth borders and tumor necrosis presence, highlighted in another series for its predictive value, they did not have prognosis relevance in this work.

## ► Introducción

El carcinoma de glándulas sebáceas (CGS) es una rara neoplasia maligna de la piel, que muestra diferenciación hacia las glándulas sebáceas, uno de los tres tipos glandulares que componen los anexos cutáneos. Como las glándulas sebáceas se encuentran en mayor número concentradas en la piel del párpado que en el resto de la piel, estas lesiones pueden dividirse en CGS de anejos óculo-cutáneos (palpebral) (CGSp) y aquellas originadas de la piel extraocular (no palpebral). En esta última localización son extremadamente raras, siendo casi exclusivo de la piel palpebral donde se originan principalmente sobre las glándulas tarsales de Meibomio, seguido de las glándulas de Zeis del borde libre palpebral y menos frecuentemente en las glándulas de la carúncula o piel de las cejas.<sup>1</sup>

Se estima que entre el 5% al 9.2% de los cánceres de la piel provienen del párpado, representando esta área el 90% de todos los tumores oftalmológicos,<sup>2</sup> de ellos el CGS ocupa el cuarto lugar después del carcinoma de células basales, el

carcinoma de células escamosas y el melanoma maligno, con una incidencia del 1% al 6.4%.<sup>3-6</sup> En nuestro medio no encontramos un registro definido de esta lesión.

No existen muchos estudios que aborden la temática relativa a los indicadores de riesgos pronósticos en esta entidad, entre otras razones por su baja frecuencia de aparición, de aquí que de las grandes series analizadas, la mayor no sobrepasa los 104 casos.<sup>7</sup> Motivados en este análisis nos propusimos determinar el valor predictivo independiente de un grupo de factores pronósticos reconocidos en el CGSp por un número de trabajos publicados, tomando como base de datos los pacientes asistidos en el Instituto Nacional de Oncología y Radiobiología (INOR), aplicando el método estadístico de Kaplan-Meier, a través del cual pudimos determinar la sobrevida individual en parámetros de riesgo con significación estadística.

## ► Material y método

Se realizó un estudio retrospectivo, descriptivo y longitudinal, dirigido a la búsqueda de las

diferentes variables clínico-patológicas de interés en el CGSp, durante un periodo de 10 años (2000/2010).

La información clínica se obtuvo de las historias clínicas y del seguimiento activo de todos los pacientes; en tanto que los datos patológicos, se consiguieron de las boletas de solicitud de biopsias de dicho Departamento. En aquellos casos donde la información histopatológica era insuficiente, se reevaluaron las muestras para completar el estudio. Se excluyeron del trabajo, los fallecidos por causas ajenas a dicha enfermedad o aquellos pacientes perdidos durante el seguimiento médico.

De los factores pronósticos relacionados con la presentación clínica se analizó:

1. Edad.
2. Sexo.
3. Duración de los síntomas:<sup>7-10</sup>
  - ≤ 6 meses.
  - > 6 meses.
4. Afectación:<sup>7</sup>
  - Párpado superior.
  - Párpado inferior.
5. Lateralidad:<sup>11</sup>
  - Párpado derecho.
  - Párpado izquierdo.
6. Número de lesiones:<sup>7,12</sup>
  - Única.
  - Múltiples.
7. Dimensión del tumor:<sup>7,8,13,14</sup>
  - < 5 mm.
  - 5 -10 mm.
  - > 10 mm.

Las variables pronósticas histopatológicas estudiadas comprendieron:

1. Patrón de infiltración intraepitelial:<sup>7,15</sup>
  - Ausente.
  - Bowenoide.
  - Paqueteoide.
  - Combinado.
2. Grado de diferenciación tumoral:<sup>7,16-18</sup>
  - Bien diferenciado.
  - Moderadamente diferenciado.
  - Pobremente diferenciado.
3. Bordes de crecimiento del tumor:<sup>7,16,17</sup>
  - Regulares.
  - Irregulares.
4. Necrosis tumoral:<sup>19</sup>
  - Ausente.
  - Presente.

5. Estado anatómico de los bordes quirúrgicos (BQ):
  - Comprometidos.
  - No comprometidos.

Se elaboró la base de datos para el procesamiento de la información, usando medidas de resumen para datos cualitativos (porcentajes) y cuantitativos, presentándose la información resumida en una tabla y gráficos. Las funciones de supervivencias fueron estimadas por el método de Kaplan-Meier y contrastadas con el test de Log Rank, auxiliados del software profesional SPSS versión 11.5.

## ► Resultados

Veintisiete pacientes fueron diagnosticados con CGSp palpebral, en el periodo de tiempo estudiado. Para el estudio de sobrevida, siete casos fueron excluidos (tres fallecidos por otras causas, un paciente perdido y otros tres adicionales, registrados en los últimos tres años).

Los indicadores pronósticos más destacados en orden decreciente en la lesión primaria según su valor predictivo fueron la resección incompleta de la lesión ( $p=0.0000$ ), dimensión mayor de 10 mm del tumor ( $p=0.0031$ ) y la duración de la lesión por más de seis meses antes del diagnóstico positivo ( $p=0.0402$ ). En la enfermedad regional, las metástasis a los ganglios linfáticos preauriculares y submandibulares, mostraron un valor de significación cercano al compromiso de los márgenes del tumor en la lesión primaria ( $p=0.0017$ ), seguido de la invasión local extrapalpebral a estructuras adyacentes ( $p=0.0485$ ) (**Tabla 1**).

En realidad ninguna casuística de sobrevida incluye en su estudio, pacientes con lesiones mal extirpadas, ya que este detalle influye negativamente en la futura evolución de cualquier neoplasia, restándole valor estadístico a las variables de riesgo que se quieran analizar. Nosotros recogimos 20 pacientes (74%) en esta situación, de los cuales la mayoría en algún momento de su seguimiento fueron reintervenidos satisfactoriamente, lo cual a nuestro criterio no le resta valor al diseño del trabajo. Cabe señalar que de esta cifra, el 80% procedían de lesiones escindidas en otros centros de salud; además, el CGSp tiene una característica particular y es su larga evolución antes del diagnóstico, al simular otras afecciones que lo enmascaran (síndrome de enmascaramiento)

► **Tabla 1.** Resultados.

VARIABLES	$\chi^2$	Grado libre	Log Rank p
Edad	6.62	1	0.4957
Sexo	5.95	1	0.4518
Duración de los síntomas	4.88	1	0.0402
Afectación palpebral	3.97	1	0.1974
Número de lesiones	0.05	1	0.9945
Tamaño de las lesiones	2.44	1	0.0031
Patrón intraepitelial	1.89	1	0.4559
Grado de diferenciación	8.35	1	0.2449
Bordes de crecimiento	1.35	1	0.2146
Necrosis tumoral	3.97	1	0.1265
BQ comprometidos	1.66	1	0.0000
Invasión a tejidos adyacentes	3.90	1	0.0485
Metástasis regional	1.63	1	0.0017

BQ: bordes quirúrgicos.

como son las blefaritis, blefaroconjuntivitis, penfigoide ocular, chalazión, etc., y en el último caso al ser extirpadas, el frecuente número de recurrencias locales cicatriciales que origina al no hacerles biopsias.<sup>18,20-22</sup> Así de nuestros 20 pacientes señalados, el 50% fueron diagnosticados presuntamente como chalazión, de los cuales ocho casos (80%) hicieron recurrencias locales en la cicatriz entre dos a cuatro ocasiones, antes de llegar a un diagnóstico histológico definitivo. Todos estos factores influyen directamente en la positividad de los BQ en la primera biopsia realizada, no obstante no encontramos resultados ni comentarios relativos a este detalle, como variable de riesgo en ninguna de las citas consultadas. Nosotros vimos reflejada una estrecha relación entre la positividad de los BQ y el número de lesiones avanzadas (80%), con recurrencias locales (93.7%), enfermedad activa (100%), así como del elevado número de sucesos adversos con que se relacionó (85.7% de metástasis regionales, 100% de metástasis distantes y defunciones irreversibles cada uno). Al realizar el cálculo estadístico, este indicador mostró una sobrevida en tres y cinco años de 57.8% y 23.6%, respectivamente.

El tamaño de las lesiones varió desde 5 mm hasta 60 mm, con una media de 20.3 mm; predominaron las neoformaciones grandes mayores de 10 mm de diámetro máximo, en un 70.3% (19 casos), las cuales alcanzaron los tejidos adyacentes al párpado en un 90% (nueve casos) y recurrieron localmente en un 62.5% de los pacientes (10 casos), además de estar presente en el 100% de los pacientes que desarrollaron enfermedad regional, distante y muerte por actividad tumoral. Esta variable registró una sobrevida en tres años de 75.7%, y 48.4% en cinco años. La dimensión del CGSp se correlaciona directamente con la mortalidad; se registran diferencias en el rango de muertes entre pacientes con lesiones de más de 10 mm de diámetro y aquellos con menos de 10 mm. Rao NA considera el tamaño de la lesión entre seis variables pronósticas adversas, cuando éste alcanza un diámetro mayor o igual a 10 mm; este autor no registró muertes en lesiones de menos de seis mm.<sup>7</sup> Autores chinos reportan un mayor número de fallecidos en lesiones que oscilan entre 20 y 30 mm.<sup>8,13</sup>

En 15 pacientes (55.5%), el diagnóstico positivo de la enfermedad demoró más de seis meses en ser realizado, siendo en este grupo de tumores donde se mostró un peor pronóstico al tener un mayor número de lesiones extrapalpebrales (70%), un alto índice de recurrencias (81.2%) y un mayor número de metástasis regionales distantes, así como de muertes por curso fatal (85.7% y 75% para los dos últimos eventos, respectivamente). Este parámetro reflejó sobrevidas de 73.2% y 44.9%, entre tres y cinco años cada uno. En un estudio de 104 casos, con un periodo de seguimiento de cinco años, se encontró que entre seis elementos clínico-patológicos a ser evaluados, la duración de los síntomas por más de seis meses previo a la escisión, constituyó ser una variable adversa con una mortalidad en cuatro años de un 13% y 43%, cuando estos eran de menos de seis meses.<sup>7</sup> Según Akpek EK y colaboradores, el tiempo medio entre la presentación del tumor y el diagnóstico patológico varían entre uno y tres años.<sup>10</sup> En nuestra serie, éste osciló entre dos meses y 48 meses, con un tiempo promedio de 25 meses.

Siete casos sufrieron metástasis a los ganglios linfáticos regionales (30.4%) entre uno (cinco pacientes) y dos oportunidades diferentes (dos casos), las cuales se relacionaron con lesiones

mayores de 10 mm (100%), de más de seis meses de duración, BQ positivos y recurrencias locales en el 85.7% cada una, así como el 100% de los pacientes con metástasis distantes y muertes irreversibles experimentaron enfermedad regional. Esta variable alcanzó una sobrevida de 56.7% y 22.3%, entre tres y cinco años. Schlernitzauer DA describe las metástasis a los ganglios linfáticos regionales entre un 17% a 33%, con muertes por curso fatal entre un 6% a 71%.<sup>23</sup> Wolfe JT y colaboradores, en una serie de 43 pacientes en un periodo de seguimiento de nueve años; 14 casos (33%) desarrollaron enfermedad regional.<sup>16</sup> Mc Lean y colaboradores en su serie de 95 pacientes, tuvieron 22 casos con metástasis a los ganglios preauriculares y/o cervicales.<sup>24</sup> Para Ginsberg J, las metástasis regionales fueron de un 17%.<sup>9</sup> Shields JA y colaboradores en su serie de 60 casos, reportaron una incidencia de enfermedad regional de un 8% y muertes por curso no detenido de la enfermedad de un 6%.<sup>21</sup> Gloor P y colaboradores<sup>25</sup> y Nunery WR y colaboradores, describen que las metástasis a los ganglios linfáticos regionales oscilan entre un 17% a 28%.<sup>26</sup>

En 10 pacientes (43.4%) ocurrieron lesiones extensas que invadían estructuras vecinas como la conjuntiva, córnea, globo ocular y grasa orbitaria (40% cada una, de forma aislada o combinadamente), con una fuerte asociación con neoplasias de más de 10 mm (90%), incompletamente extirpadas (80%) y de más de seis meses de evolución (70%), además de estar presente en el 50% de los casos con metástasis distantes, que murieron por actividad tumoral. En este parámetro, la sobrevida en tres años fue de 78.9%, y 50.8% en cinco años. Bryant J y colaboradores, Ni C y colaboradores, Rao NA y colaboradores, describen la extensión directa del tumor a estructuras adyacentes como son la órbita, glándula salival, senos paranasales y cavidad intracraneal;<sup>7,13,27</sup> fundamento que sostiene la categoría T4 del TNM.<sup>14</sup> En una serie de 95 pacientes, hubo 19% de infiltraciones directas al tejido orbitario con metástasis distantes al pulmón, hígado, cerebro y cráneo de forma previa o simultánea a las metástasis regionales.<sup>24</sup> Gloor P y colaboradores,<sup>25</sup> Nunery WR y colaboradores,<sup>26</sup> describen que estas lesiones pueden invadir al tejido orbitario, y las metástasis al cerebro pueden llevarse a cabo por vía hematogena y extensión directa.

## ► Conclusiones

Aunque el compromiso de los BQ de la pieza anatómica figuró en el 74% de nuestra casuística, y fue resuelto en algún momento del seguimiento médico, lo cual no le restó valor al diseño del trabajo, este detalle histopatológico cobró la mayor significación estadística y no encontramos resultados, ni comentarios al respecto en ninguna de las citas consultadas.

El 50% de los pacientes con neoplasia en los BQ correspondieron a casos con historia de lesiones recurrentes en más de una oportunidad, diagnosticadas presuntamente como chalazión pero sin confirmación histológica, algo muy usual en la evolución de esta entidad, según pudimos observar en múltiples trabajos publicados.

La dimensión de estas lesiones por encima de 10 mm de diámetro mayor, la duración del tumor por un tiempo mayor de seis meses antes de realizarse el diagnóstico positivo de la entidad, las metástasis regionales a los ganglios linfáticos preauriculares y submandibulares, y la invasión local de la neoplasia a estructuras extrapalpebrales, constituyeron los factores de riesgo independientes más poderosos en esta serie, lo cual es ratificado en mayor medida por otros autores consultados.

Otros parámetros como la afectación palpebral, la multicentricidad del tumor, el patrón de infiltración de la lesión dentro del epitelio, el grado de diferenciación, los bordes de crecimiento del tumor y la presencia de necrosis tumoral, destacados en otras series por su valor predictivo, no tuvieron relevancia pronóstica en este trabajo.

## ► Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

## ► Financiamiento

Los autores no recibieron patrocinio para llevar a cabo este artículo.

## Referencias

1. Mc Lean IW, Burnier MN, Zimmerman LE, et al. Tumors of the eyelid, atlas of tumor pathology, tumors of the eye and ocular adnexa. Third series, fascicle 12. Washington D.C.: Ed: AFIP; 1993. p. 7-47.
2. Lee SB, Saw SM, Au Eong KG, et al. Incidence of eyelid in Singapore from 1968 to 1995. Br J Ophthalmol 1999;83:595-597.



3. Aurora AI, Blodi FC. Lesions of the eyelids: a clinicopathological study. *Surv Ophthalmol* 1970;15:94-104.
4. Kwitko ML, Boniuk M, Zimmerman LE. Eyelid tumors with a reference to lesions confused with squamous cell carcinoma. I. Incidence and errors in diagnosis. *Arch Ophthalmol* 1963;69:693-697.
5. Kaeser PF, Uffer S, Zografos L, et al. Tumors of the caruncle: a clinicopathologic correlation. *Am J Ophthalmol* 2006;142(3):448-455.
6. Harbour JW. Clinical overview of uveal melanoma: introduction to tumors of the eye. In: Albert DM, Poland A, eds. *Ocular Oncology* 2003;1-18.
7. Rao NA, Hidayat AA, McLean IW, et al. Sebaceous carcinomas of the ocular adnexa: a clinicopathologic study of 104 cases, with five-year follow-up data. *Hum Pathol* 1982;13:113-122.
8. Ni C, Searl SS, Kuo PK, et al. Sebaceous cell carcinomas of the ocular adnexa. *Int Ophthalmol Clin* 1982;22:23-29.
9. Ginsberg J. Present status of Meibomian gland carcinoma. *Arch Ophthalmol* 1965;73:271-277.
10. Akpek EK, Polcharoen W, Chan R, et al. Ocular surface neoplasia masquerading as chronic blepharconjunctivitis. *Cornea* 1999;18:282-288.
11. Zürcher M, Hintschich CR, Garner A, et al. Sebaceous carcinoma of the eyelid a clinicopathological study. *Br J Ophthalmol* 1998;82(9):1049-1055.
12. Rumelt S, Hogan NR, Rubin PA, et al. Four-eyelid sebaceous cell carcinoma following irradiation. *Arch Ophthalmol* 1998;116:1670-1672.
13. Chou NI, Ping-Kuan KU. Meibomian gland carcinoma: a clinicopathological study of 156 cases with long-period follow-up of 100 cases. *Jpn J Ophthalmol* 1979;23:388-401.
14. Greene FL, Page DL, Fleming ID, et al. *AJCC Cancer Staging Manual*, 6th ed. New York: Springer-Verlag; 2002. p. 347-384.
15. Valenzuela-Flores G, Mozas-Dávila D, Rodríguez-Reyes AA, et al. Carcinoma de glándulas sebáceas de los párpados. *Cir Cir* 2004;72(1):47-53.
16. Wolfe JT 3rd, Yeatts RP, Wick MR, et al. Sebaceous carcinoma of the eyelid: Errors in clinical and pathologic diagnosis. *Am J Surg Pathol* 1984;8:597-606.
17. Yoon JS, Kim SH, Lee CS, et al. Clinicopathological analysis of periorcular sebaceous gland carcinoma. *Ophthalmologica* 2007;221(5):331-339.
18. Muqit MM, Foot B, Walters SJ, et al. Observational prospective cohort study of patients with newly-diagnosed ocular sebaceous carcinoma. *Br J Ophthalmol* 2012;10:1136.
19. Misago N, Mihara I, Ansai S, et al. Sebaceoma and related neoplasms with sebaceous differentiation: A clinico-pathologic study of 30 cases. *Am J Dermatopathol* 2002;24:294-303.
20. Brownstein S, Codere F, Jackson WB. Masquerade syndrome. *Ophthalmology* 1980;87:259-262.
21. Shields JA, Demirci H, Marr BP, et al. Sebaceous carcinoma of the eyelids: personal experience with 60 cases. *Ophthalmology* 2004;111(12):2149-2150.
22. Ozdal PC, Codere F, Callejo S, et al. Accuracy of the clinical diagnosis of chalazion. *Eye* 2004;18(2):135-138.
23. Schlernitzauer DA, Font RL. Sebaceous gland carcinoma of the eyelid following radiation therapy for cavernous hemangioma of the face. *Arch Ophthalmol* 1976;94:152-155.
24. Rao NA, McLean IW, Zimmerman LE. Sebaceous carcinoma of the eyelid and caruncle. Correlation of clinical pathologic features with prognosis. In: Jakobiec FA, ed. *Ocular and adnexal tumors*. Birmingham: Aesculapius Publishers; 1978. p. 289-342.
25. Gloor P, Ansari I, Sinaud J. Sebaceous carcinoma presenting as a unilateral papillary conjunctivitis. *Am J Ophthalmol* 1999;127:458-459.
26. Nunery WR, Welsh MG, McCord CD Jr. Recurrence of sebaceous carcinoma of the eyelid after radiation therapy. *Am J Ophthalmol* 1983;96:10-15.
27. Bryant J. Meibomian gland carcinoma seeding intracranial soft tissues. *Hum Pathol* 1977;8:455-457.