



Trabajo de fin de Máster (Subespecialidades Oftalmológicas)

*Revisión, basada en la evidencia, del manejo clínico del
Carcinoma Palpebral de Células Sebáceas*

Universidad de Valladolid

Instituto de Oftalmobiología Aplicada

Alumno:

Rafael de Araújo Miranda Villaverde Lopes

Tutores:

Dr. Ángel Romo López

Prof. Miguel J. Maldonado López

Curso: 2019/2020

Índice:

- Resumen -----página 5
- Abreviaturas usadas en el texto-----página 6
- Introducción -----página 7
- Hipótesis y objetivos-----página 8
- Material y métodos-----página 9
- Resultados Bibliométricos-----página 10
- Resultados Bibliográficos-----página 11
- Discusión-----página 24
- Conclusión-----página 26
- Anexos-----página 30
- Bibliografía-----página 34

Resumen:

Introducción: el carcinoma palpebral de células sebáceas es un tumor derivado de las glándulas de Meibomio, y menos frecuentemente de las glándulas de Zeiss, o sebáceas carunculares o del fórnix. Es el tercer tumor palpebral en frecuencia, correspondiendo al 2-5% de los tumores palpebrales en la población occidental, pero en el oriente puede representar hasta un 30% de todos los casos, siendo el segundo más frecuente tras el carcinoma basocelular. Por sus características clínicas, no es infrecuente que se diagnostique en estadios avanzados, comprometiendo con ello el pronóstico vital del paciente. A pesar de su frecuencia relativamente alta, especialmente en oriente, no existe un consenso claro respecto a los diferentes aspectos del manejo clínico de esta enfermedad.

Objetivo: esta revisión tratará de aclarar puntos clave en el manejo clínico del carcinoma sebáceo como el estadiaje, el tratamiento quirúrgico de elección, el tratamiento médico y el papel de la exenteración orbitaria.

Material y métodos: se ha realizado una revisión sistemática de artículos disponibles en revistas indexadas en la biblioteca nacional de medicina de los Estados Unidos, publicados en los últimos 20 años, en inglés, portugués o español. Se utilizó el descriptor normalizado "eyelidANDadenocarcinoma, sebaceous" asociado con descriptores definitorios de cada uno de los términos a analizar ("classification + staging", "Mohs micrographic surgery", "chemotherapy", "radiotherapy", "immunotherapy" y "exenteration").

Resultados: la búsqueda por descriptor normalizado identifica 235 artículos en el período designado. Tras acotar los resultados a través de los descriptores definitorios, se obtienen 113 artículos. Tras excluir artículos en idiomas diferentes de los elegidos, cartas al editor, reporte de casos y patología no relacionada, finalmente se analizaron 32 artículos.

Conclusión: el sistema de estadiaje TNM del AJCC es el más utilizado, y por lo tanto debería tenerse en cuenta de cara a la validación interpersonal de la evolución de la enfermedad, pero tiende a subestimar estadios iniciales y no tiene en cuenta factores de riesgo inherentes al carcinoma sebáceo. Considerando dichas limitaciones, se propone el normograma de Chuandi. La cirugía de Mohs no parece aumentar la tasa de recidiva local o supervivencia específica respecto a la escisión con márgenes. No hay evidencia suficiente para indicar preferencialmente una modalidad de tratamiento médico frente a otro, sin embargo, destaca el papel de la radioterapia neoadyuvante en la reducción del volumen tumoral y la inmunoterapia dirigida en la enfermedad sistémica como opciones terapéuticas prometedoras. Finalmente, se carece de evidencia que permita valorar la supervivencia específica tras exenteración.

Abreviaturas usadas en el texto:

- **AJCC:** American Joint Committee of Cancer (Comité de la Junta americana del Cáncer)
- **CMM:** Cirugía Micrográfica de Mohs
- **CPCS:** carcinoma palpebral de células sebáceas
- **Dx:** diagnóstico
- **FDA:** Food and Drug Administration (Agencia de regulación de fármacos y alimentos)
- **It:** inmunoterapia
- **MMC:** mitomicina C
- **PCD:** Programmed Cell Death (receptor de muerte celular programada)
- **PCDI:** Programmed Cell Death Ligand (ligante del receptor de muerte celular programada)
- **5-FU:** 5 fluoruracilo

1. Introducción:

El carcinoma palpebral de células sebáceas (CPCS), descrito por primera vez en 1891 por Allaire, representa una patología tumoral oftálmica con destacable agresividad local y capacidad para metastatizar a través del sistema linfático regional (localización más frecuente de metástasis) o a órganos distantes (siendo los más frecuentemente afectados el hígado y los pulmones). Muchas veces, su presentación clínica mimetiza a la de patologías inflamatorias como el chalazión o la blefaritis, entorpeciendo el diagnóstico que se hace de forma más tardía y con la enfermedad más avanzada. Aunque la gran mayoría de los casos son esporádicos, puede presentarse en el contexto del Síndrome de Muir-Torre, una alteración genética autosómica dominante que asocia carcinomas sebáceos con otras neoplasias del sistema gastrointestinal, endometrial y urológicas, que, por lo tanto, han de ser descartadas en el momento del diagnóstico (especialmente cuando el debut es más temprano de lo habitual o existe historia familiar positiva).

Este tumor abarca entre el 1% y el 5.5% de todos los tumores palpebrales en la población caucásica, alcanzando cifras de alrededor del 33% en poblaciones asiáticas, siendo más frecuente en el sexo femenino¹. En una revisión de casos, el grupo de Shields *et al.* reportó una tasa de recurrencia local del 18%, con metástasis en un 8%, siendo la tasa de supervivencia a los 5 años del 68%².

Si bien se desconoce su patogenia, se han descrito como factores de peor pronóstico el tamaño del tumor, la localización cantal, la afectación de ambos párpados, una pobre diferenciación celular, el patrón multicéntrico o pagetoide de crecimiento, y la invasión vascular, linfática o periorbitaria¹. Recientemente, se ha descrito la expresión del ligante 1 para receptor de muerte celular como marcador de pobre diferenciación y peor pronóstico, siendo por ello una diana de tratamiento en estudio en la actualidad³.

Histológicamente, derivan fundamentalmente de las glándulas sebáceas de Zeiss y Meibomio, y menos frecuentemente, de las glándulas carunculares o de los folículos pilosos de las cejas. Según su patrón histológico, puede clasificarse en lobular (el más común), papilar, comedocarcinoma, pagetoide (segundo más frecuente correspondiendo a entre el 26% y el 51% de los casos) y mixto⁴.

La estadificación del CPCS sigue las directrices de la Junta del Comité Americano para el cáncer (AJCC) guiada por el clásico sistema TNM (tabla 1, anexos)⁵, sin embargo, como ya se ha comentado anteriormente, muchos otros factores interfieren en el pronóstico de esta enfermedad, por lo que se plantean otras formas de clasificación. Uno de los objetivos de este

trabajo es revisar dichas alternativas para evaluar su relevancia frente a la clasificación TNM clásica.

En cuanto a su manejo terapéutico, actualmente la escisión quirúrgica es el procedimiento de elección, siendo la resección con márgenes (5 a 6mm desde lesión visible) el procedimiento más ampliamente utilizado. Sin embargo, por la posición anatómica a la que nos referimos, la cirugía micrográfica de Mohs (CMM) se ha propuesto como una alternativa con objetivo de respetar la mayor cantidad posible de tejido sano de cara a una reconstrucción menos traumática y con mejores resultados estéticos. Si bien la CMM se ha utilizado ampliamente en otras patologías oncológicas de la piel, como en el carcinoma basocelular o el carcinoma de células escamosas, en el CPCS, su uso es controvertido dada la tendencia que presenta dicho tumor a una diseminación pagetoide y/o multicéntrica⁶. Evaluar el papel de dicho procedimiento frente a la escisión con márgenes es otro de los objetivos del presente texto. Por otro lado, en casos de enfermedad diseminada, pacientes que no sean candidatos, o rechacen tratamiento quirúrgico, diferentes modalidades de terapias adyuvantes se han utilizado, véase la radioterapia, la quimioterapia tanto local como sistémica (principalmente con cisplatino, Mitomicina-C y 5 fluorulacilo), y más reciente, la inmunoterapia^{1,3,7}. Evaluar el papel de cada una de dichas modalidades es otro de los objetivos de este trabajo.

Finalmente, en casos de extensión intra-orbitaria, en pacientes sin afectación sistémica, se ha empleado un procedimiento de escisión quirúrgica extensa de todo el contenido orbitario, incluyendo los párpados, conocido como exenteración orbitaria. El papel de dicho procedimiento es también un punto de controversia en el manejo del CPCS dado su naturaleza altamente mutilante, con elevada comorbilidad y discreto aumento del intervalo libre de enfermedad en los pacientes tratados con esta modalidad. Aspectos como la pertinencia de la indicación y los beneficios que pueda aportar este procedimiento a los pacientes con CPCS es el último de los temas que dicho trabajo pretende elucidar.

2. Hipótesis y objetivos:

2.1. Hipótesis: existen evidencias que soporten un manejo clínico alternativo a la estadificación AJCC y resección quirúrgica con márgenes para el tratamiento del carcinoma palpebral de células sebáceas.

2.2. Objetivo general: elaborar un protocolo, basado en la evidencia, para el manejo clínico del carcinoma palpebral de células sebáceas.

2.3. Objetivos específicos:

- Comparar la clasificación AJCC con otras formas de clasificación publicadas en cuanto a la inclusión de factores de riesgo, predicción pronóstica y orientación terapéutica;
- Comparar la morbi/mortalidad del tratamiento quirúrgico de elección (resección con márgenes) con la cirugía micrográfica de Mohs;
- Evaluar el papel de las terapias complementarias (quimioterapia, radioterapia e inmunoterapia) en el manejo del CPCS;
- Determinar las indicaciones, principales morbilidades y pronóstico de la exenteración orbitaria en CPCS.

3. Material y métodos:

Se ha realizado una revisión sistemática de artículos publicados en inglés, español o portugués, en los últimos 20 años, en revistas indexadas contenidas en la Biblioteca Nacional de Medicina de los Estados Unidos, usando su motor de búsqueda PubMed. La búsqueda se ha realizado usando los descriptores normalizados (“MeSH terms”) “eyelidANDadenocarcinoma, sebaceous” como elemento común, asociado a los descriptores definitorios de cada uno de los objetivos de la siguiente forma:

- 3.1. Comparar clasificación AJCC con otras formas de estadificación: “eyelidANDadenocarcinoma, sebaceous” + “classification + staging”.
- 3.2. Comparar la morbi/mortalidad del tratamiento quirúrgico de elección con la cirugía micrográfica de Mohs: “eyelidANDadenocarcinoma, sebaceous” + “Mohs micrographic surgery”.
- 3.3. Evaluar el papel de las terapias complementarias (quimioterapia, radioterapia e inmunoterapia) en el manejo terapéutico del CPCS:
 - “eyelidANDadenocarcinoma, sebaceous” + radiotherapy”.
 - “eyelidANDadenocarcinoma, sebaceous” + chemotherapy”.
 - “eyelidANDadenocarcinoma, sebaceous” + immunotherapy”.
- 3.4. Determinar las indicaciones, principales morbilidades y pronóstico de la exenteración orbitaria en CPCS: “eyelidANDadenocarcinoma, sebaceous” + “exenteration”.

4. Resultados bibliométricos:

Como resultado de la primera búsqueda con los descriptores normalizados, se encontraron 235 estudios publicados entre enero de 2000 y marzo de 2020, cuya distribución temporal se puede observar en el gráfico 1 (anexos). Tras acotar los términos de búsqueda con los descriptores definitorios se obtuvieron los siguientes resultados (gráfico 2, anexos):

4.1. “eyelidANDadenocarcinoma, sebaceous” + “classification + staging”:

- Totalidad de estudios encontrados en la búsqueda: 4.
- Estudios tras exclusión de reporte de casos, cartas al editor, idiomas distintos del inglés, español o portugués y artículos no relacionados: 3 , de los cuales 2 corresponden a ensayos clínicos retrospectivos no randomizados y 1 a una revisión sistemática.

4.2. : “eyelidANDadenocarcinoma, sebaceous” + “Mohs micrographic surgery”:

- Totalidad de estudios encontrados en la búsqueda: 23.
- Estudios tras exclusión de reporte de casos, cartas al editor, idiomas distintos del inglés, español o portugués y artículos no relacionados: 4, de los cuales 3 corresponden a revisiones sistemáticas y 1 a un ensayo clínico retrospectivo.

4.3. “eyelidANDadenocarcinoma, sebaceous” + “raditherapy”:

- Totalidad de estudios encontrados en la búsqueda: 25.
- Estudios tras exclusión de reporte de casos, cartas al editor, idiomas distintos del inglés, español o portugués y artículos no relacionados: 9, de los cuales 2 corresponden a ensayos clínicos retrospectivos, 4 a ensayos clínicos prospectivos, y 3 a revisiones sistemáticas.

4.4. “eyelidANDadenocarcinoma, sebaceous” + “chemotherapy”:

- Totalidad de los estudios encontrados en la búsqueda: 19.
- Estudios tras exclusión de reporte de casos, cartas al editor, idiomas distintos del inglés, español o portugués y artículos no relacionados: 1 que se trata de una revisión.

4.5. “eyelidANDadenocarcinoma, sebaceous” + “immunotherapy”:

- Totalidad de los estudios encontrados en la búsqueda: 6
- Estudios tras exclusión de reporte de casos, cartas al editor, idiomas distintos del inglés, español o portugués y artículos no relacionados: 1 correspondiente a una revisión sistemática.

4.6. “eyelidANDadenocarcinoma, sebaceous” + “exenteration”:

- Totalidad de los estudios encontrados en la búsqueda: 36
- Estudios tras exclusión de reporte de casos, cartas al editor, idiomas distintos del inglés, español o portugués y artículos no relacionados: 15, de los cuales 11 corresponden a estudios clínicos retrospectivos, 3 a revisiones sistemáticas y 1 a un estudio transversal.

5. Resultados bibliográficos:

5.1. ¿Es la AJCC la mejor clasificación posible para estadificar el carcinoma palpebral de células sebáceas?

El AJCC surge en 1959 con el objetivo de crear un sistema de estadificación en oncología que fuera unificado, sistemático y reproducible. A través de esta escala, profesionales de todo el mundo disponen de un marco común para la toma de decisiones terapéuticas, establecimiento de pronóstico, y control de evolución de diversas enfermedades oncológicas. El sistema se basa en la evaluación del tamaño del tumor (T), afectación de cadena linfática loco-regional (N) y en la presencia de afectación sistémica (en forma de metástasis) en el momento del diagnóstico (M). Si bien se trata de una medida ampliamente utilizada desde su creación en tumores de diferentes orígenes y localizaciones, hasta 2011 no se había reportado ninguna publicación que corroborara su viabilidad para la estadificación de carcinomas palpebrales. Fue entonces cuando el estudio de Roman *et al.* determinó que sí era posible usar esta escala para tumores palpebrales; en su muestra de 27 pacientes, si bien todos hayan podido obtener una clasificación TNM, apenas en un 48% (n=13) de los pacientes se estadificaron de forma preoperatoria, estando la categorización “T” de más de la mitad de la muestra condicionada por la evaluación anatomopatológica, con el retraso por ello conllevado⁸. En el mismo estudio, ya se resalta que el valor pronóstico de la escala en cuanto a la aparición de metástasis para los carcinomas sebáceos sea probablemente limitado por

las características intrínsecas de la enfermedad. Para evaluar la relación de los factores pronósticos intrínsecos a los tumores palpebrales (como la localización cantal, la necrosis tumoral, distribución pagetoide o infiltración perineural) con la clasificación AJCC, Crawford *et al.* evaluaron retrospectivamente a 52 pacientes diagnosticados de carcinoma palpebral, encontrando una asociación del 80% entre estos factores y el estadio IB, y del 100% a partir del estadio II⁹. Si bien las conclusiones del autor son que la clasificación ofrece una estadificación pronóstica adecuada, llama la atención la alta asociación de factores de mal pronóstico en estadios iniciales, lo que podría contribuir a la negligencia de casos con estadificaciones bajas, pero con evolución potencialmente desfavorable. El propio autor apunta, además, que la escala no contempla factores como la profundidad del tumor, y resalta que para los casos en que la clasificación "T" se obtiene postoperatoriamente, esta puede estar sesgada por la contracción del tejido de las muestras (que puede llegar hasta al 50% según el autor), infraestimando el estadio real de la patología. Finalmente, también se discute el papel limitado de la estadificación "T" en los casos tratados con cirugía micrográfica de Mohs, especialmente en los casos de márgenes afectados en la primera etapa de la escisión.

Atendiendo a estas limitaciones, y teniendo en consideración que los estudios previos no se dirigían específicamente a carcinomas sebáceos (que representaban una fracción minoritaria de las muestras), el grupo de Chuandi *et al.* evaluó una cohorte de 238 pacientes diagnosticados de carcinoma palpebral de células sebáceas en el 9^o Hospital del Pueblo de Shanghai, con objetivo de establecer una nueva clasificación con mayor valor pronóstico y más específica para la patología que la clásica AJCC¹⁰. Para ello determinaron los factores de riesgo independientes para muerte relacionada con la enfermedad a través de un análisis multivariante, identificando como tales la infiltración orbitaria, la diseminación pagetoide, la afectación linfática en el momento del diagnóstico y el mayor espesor basal (tabla 2, anexos). Con estos datos, se generó un normograma cuya capacidad de discriminación de supervivencia a los 5 y 10 años demostró ser elevada (índice de correlación corregido de 0.872), y superior a la clásica TNM (índice de correlación corregido de 0.868; $p < 0,05$) (gráfico 3). Por otro lado, el autor estableció una curva de supervivencia (Kaplan-Meier) comparativa entre los diferentes estadios "T" de la clasificación AJCC, encontrando una importante superposición de las curvas de supervivencia, concluyendo que la estratificación es insatisfactoria para estadios iniciales, observación similar a la encontrada por el estudio de Crawford *et al.*⁹.

La clasificación AJCC sigue siendo el marco común de estadificación para la mayoría de los tumores, y ello debería incluir los carcinomas palpebrales; su utilización viabilizaría la reproducibilidad interpersonal de la clasificación, permitiendo así el uso de baremos similares en el intercambio de información entre diferentes hospitales y facultativos involucrados en el tratamiento de estos tumores. Sin embargo, los estudios que, de alguna forma evaluaron la clasificación en este contexto, han reseñado importantes limitaciones que resaltan las características peculiares del carcinoma de células sebáceas. Dichas limitaciones podrían incluir la demora hasta una estadificación definitiva, que en más de la mitad de los casos solo se podría hacer con anatomía patológica, un sesgo a la hora de clasificar el tumor en cuando a su categoría “T” por la contracción de los tejidos una vez extirpados, una mala predictibilidad pronóstica en los estadios iniciales, la no contemplación de características fundamentales inherentes a los tumores de dicha estirpe, como puede ser la diseminación pagetoide, o incluso la imposibilidad de generar una estadificación completa en los casos donde se haya realizado la extirpación por medio de la cirugía micrográfica de Mohs.

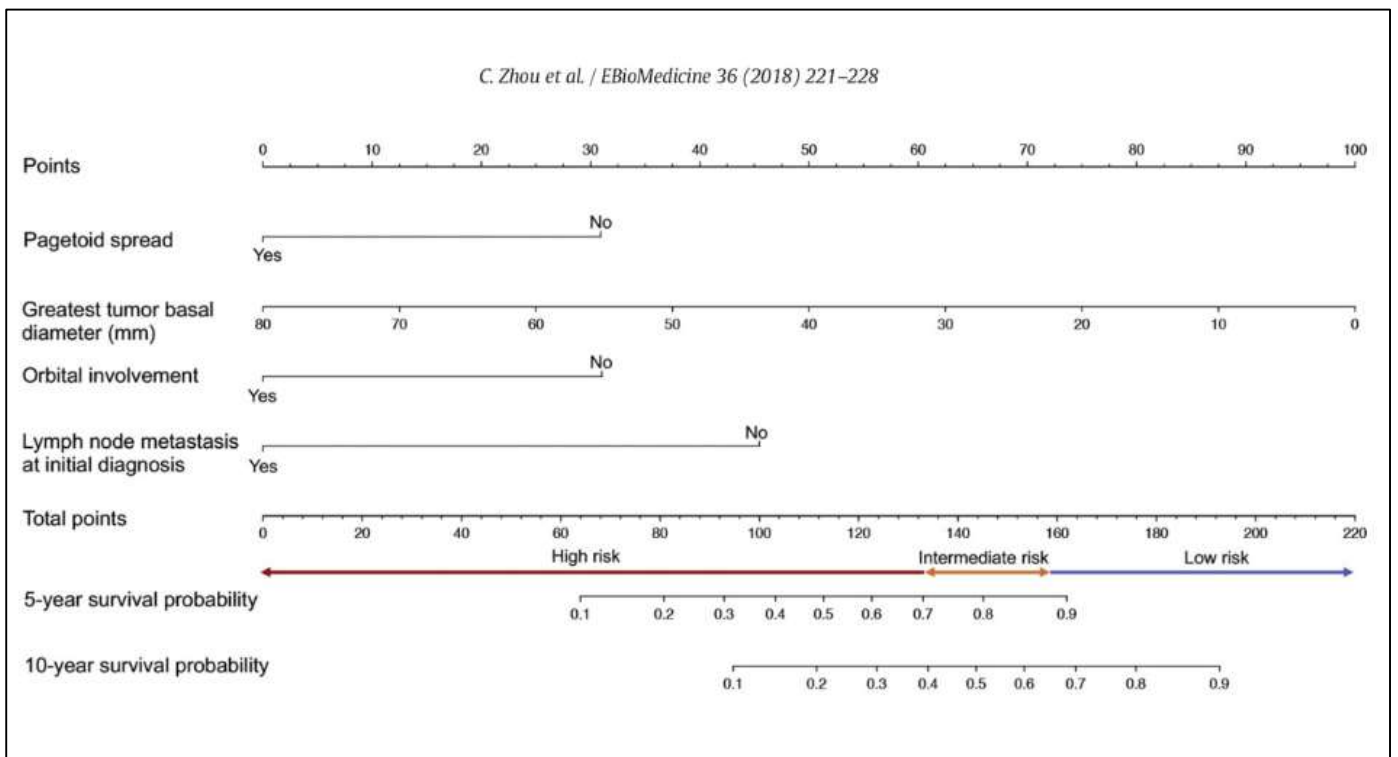


Gráfico 3: normograma de estiaje para carcinoma palpebral de células sebáceas elaborado por Zhou C et al.¹⁰. La puntuación se estipula trazando una línea vertical entre la clasificación de cada marcador se riesgo a la línea de puntos, sumando el total de puntos para obtener la probabilidad de supervivencia a los 5 y 10 años. A mayor puntuación obtenida, mejor supervivencia.

5.2. ¿Es la resección con márgenes superior a la cirugía Micrográfica de Mohs?

La cirugía micrográfica de Mohs es un procedimiento indicado en el tratamiento de patología tumoral de la piel, descrita por primera vez por Frederik Mohs en la década de 30 del siglo XX, con objetivo de realizar escisiones precisas, y con el menor daño posible a los tejidos sanos adyacentes a la lesión, característica especialmente importante para la intrincada anatomía periocular. La técnica consiste en la extirpación de la lesión con márgenes poco amplios, y exéresis del plano profundo con un ángulo aproximado de 45 grados. El tejido obtenido es mandado en fresco al anatomopatólogo, que lo congela y realiza cortes horizontales con un microtomo criostático. De esta forma, los márgenes tanto superficiales como profundos pueden ser evaluados al microscopio en su totalidad en un tiempo de 15-30 minutos desde su extracción. En caso de que se identifiquen márgenes afectos, el procedimiento se repite hasta que sean negativos. Dicho procedimiento ha demostrado altas tasas de curación en tumores palpebrales como el carcinoma basocelular o escamoso¹¹. Sin embargo, su uso en el CPCS es controvertido, dada la conocida tendencia de este tumor a presentar un patrón de diseminación pagetoide que, en teoría, podría aumentar la posibilidad de resultados falsos negativos, motivo por el cual la escisión con márgenes aún se encuentre como modalidad de elección para el tratamiento de este tumor¹².

Para evaluar la tasa de recurrencia de carcinoma sebáceo tratado con CMM Steven *et al.* analiza retrospectivamente una serie de 9 pacientes propios y realiza una revisión de 40 otros casos publicados. En su estudio, relata una ausencia de recurrencia del 87.8%, con una media de seguimiento de 3.1 años (rango de 1 a 14 años)¹³. Al evaluar la historia clínica de los pacientes en los que se ha observado recurrencia local, destaca la presencia común de factores de mal pronóstico como recurrencias previas, larga evolución previa al tratamiento (>6 meses) o localización caruncular. Así, la tasa de cura local en la misma muestra para pacientes con recurrencia previa al tratamiento fue del 70%. En los casos en los que el tumor recidivó, lo hizo con una media de 10 meses tras el tratamiento inicial, con un rango de 1 a 19 meses. Dichas cifras se corroboran en revisiones sistemáticas más recientes, con valores de recurrencia local que oscilan entre el 7.9% y el 11.1%, y metástasis a distancia de entre el 5.2% y el 9% en un seguimiento medio de alrededor de 3 años tras CMM, tanto para poblaciones occidentales como para asiáticos ^{11,14}.

Se ha identificado como fuente de error (falsos positivos y falsos negativos) en la CMM, la mala interpretación de los márgenes histológicos, el error en la identificación de la muestra por parte del cirujano, los pliegues del tejido sobre sí mismo, así como las tinciones desiguales o artefactos de fijación. Teniendo estas limitaciones en cuenta, Kaliki S *et al.* estudiaron la concordancia entre la CMM y la exéresis con márgenes a través del análisis retrospectivo de 120 pacientes y 429 muestras histológicas con diagnóstico de carcinoma palpebral (siendo 75 de ellos carcinomas sebáceos). Todos los pacientes de la muestra fueron sometidos a escisión simple con margen, siendo el margen quirúrgico real (el que sería utilizado en la indicación primaria de CMM) marcado con un rotulador por el cirujano en la pieza extradía. Las muestras se enviaron para análisis intraoperatorio hasta obtener márgenes libres y luego a anatomía patológica para diagnóstico histológico definitivo en diferido. Entre los pacientes con carcinoma sebáceo, 2.67% (2 de 75 casos) de los que fueron identificados como márgenes libres durante la CMM tuvieron afectación en el análisis patológico diferido, mientras la misma cifra (2.67%) presentó márgenes afectados durante la CMM que resultaron ser negativos durante el análisis diferido. Los autores concluyeron que, comparada con la escisión con márgenes, la CMM presentó una sensibilidad de 89% (IC al 95% de 75.44%-96.21%), una especificidad de 99% (IC al 95% de 97.74% a 99.84%), un valor predictivo positivo de 93% (IC al 95% de 96.36% a 99.19%), y un valor predictivo negativo de 99% (IC al 95% de 97.10% a 99.43%)¹⁵. En este estudio, la tasa de recurrencia de los carcinomas sebáceos fue de 1% a los 7 meses a pesar de un control intraoperatorio negativo. Esta cifra es bastante inferior a la publicada para escisión con márgenes que oscila entre el 20%-30%^{2,13} a pesar del seguimiento relativamente corto en comparación con el resto de los estudios. En una revisión de 45 casos de carcinoma sebáceo tratados con CMM, 6 de ellos en zona periocular, Kimberley *et al.* reportaron una tasa de recurrencia de 0% con una media de seguimiento de 3.6 años¹⁶.

5.3. ¿Cuál es el papel de las diferentes modalidades de terapias complementarias en el tratamiento del carcinoma sebáceo palpebral?

Si bien el tratamiento de elección en el manejo del carcinoma sebáceo consiste en la escisión quirúrgica completa (sea a través de control intraoperatorio de márgenes o mediante escisión amplia con estudio anatomo-patológico diferido), existen situaciones en las que esta puede no estar indicada o ser insuficiente, como en pacientes con elevado riesgo quirúrgico, diseminación local no abordable quirúrgicamente, enfermedad sistémica o preferencias personales del paciente que

desea evitar el tratamiento quirúrgico. En este apartado, se estudiará la evidencia de diferentes modalidades y sus indicaciones específicas. Diversas modalidades se han descrito en el tratamiento de carcinomas perioculares¹⁷, se estudiarán las más ampliamente utilizadas en el carcinoma sebáceo: quimioterapia, radioterapia e inmunoterapia.

Radioterapia: se trata de una importante herramienta terapéutica en el tratamiento del carcinoma sebáceo, siendo sus principales indicaciones la infiltración perineural, los márgenes quirúrgicos positivos o escasos (<5mm), recidivas locales o pacientes no candidatos a tratamiento quirúrgico^{16,18}. Aunque se contemple en estos casos de forma rutinaria, muy poca evidencia ha sido publicada hasta la fecha.

Para evaluar su papel en enfermedad localizada, Hata *et al.* realizaron un estudio prospectivo con 24 pacientes con carcinoma periocular, de los cuales 16 presentaban un diagnóstico histológico de carcinoma sebáceo¹⁹. Los pacientes se dividieron en 2 grupos, uno en el que la radioterapia externa se planteaba como tratamiento único, y otro en el que se planteaba como tratamiento adyuvante a la resección con márgenes afectos. Los pacientes recibieron una dosis total con una media de 60Gy divididos en sesiones de 2Gy 5 días a la semana sobre una zona que correspondiera a la lesión macroscópica o lecho escisional con un margen de 10mm. El 100% de los pacientes de la muestra presentaron una respuesta macroscópica total a los 4 meses, y tras un seguimiento de 1 a 204 meses (media de 49 meses), no se han reportado recidivas locales en los pacientes con carcinoma sebáceo, habiendo desarrollado uno de ellos afectación linfática regional (en el grupo de radioterapia adyuvante). La tasa de supervivencia específica a los 2 y 5 años fue del 100%. Los efectos secundarios descritos para la muestra fueron ojo seco, queratitis y catarata, ninguna de los cuales afectó permanentemente la agudeza visual de los pacientes. Cifras similares se describieron en una revisión sistemática reciente donde 10 pacientes fueron sometidos a radioterapia externa (4 como tratamiento primario y 6 como adyuvante), obteniendo una tasa de supervivencia específica a los 5 años de 96%, y un control local de 90% con un seguimiento de entre 2 y 10 años²⁰.

Otra modalidad descrita es la braquiterapia intersticial de alta dosis. En un estudio prospectivo de 20 pacientes con carcinomas palpebrales (8 de ellos sebáceos), Azad *et al.* sometieron los pacientes a un tratamiento con dosis intersticiales de 39Gy divididos en 6 sesiones durante 6 días (que corresponderían a una dosis biológica equivalente de

64.3Gy). Los pacientes fueron clasificados por la escala AJCC, estando toda la muestra entre el estadio I y II. El 100% de los pacientes con carcinoma sebáceo presentó una respuesta completa (definida como la desaparición clínica completa de la enfermedad en el primer mes tras tratamiento), con una tasa de supervivencia libre de enfermedad a los 5 años de un 57.14%, sin que se registraran afectación linfática regional o metástasis a distancia tras un seguimiento medio específico de 39.5 meses (IC al 95% de 30.1 a 62.6 meses). Las principales complicaciones referidas fueron eritema palpebral (90%), quemosis conjuntival (55%), madarosis (70%), hipopigmentación de la zona tratada (50%), fibrosis (15%) y epífora (5%), sin afectación permanente de la agudeza visual²¹. Usando también braquiterapia, pero basada en moldes termoplásticos personalizados (Imagen 1) en lugar de aplicación intersticial, Andrea V *et al.* reporta una serie de 9 casos (2 de los cuales con diagnóstico de carcinoma sebáceo), donde una dosis media de 42Gy (rango 30-48Gy) se aplicó en fracciones medias de 3.5Gy (rango 2-4.5Gy) en 12 sesiones sobre el área del tumor macroscópico con un margen de 5-10mm. Uno de los pacientes tubo su tratamiento suspendido por intolerancia a la conjuntivitis provocada, mientras todos los demás pacientes presentaron un perfil de complicaciones tolerable y sin afectación de la agudeza visual. Los autores reportan una tasa de supervivencia libre de enfermedad del 100% con una media de seguimiento de 51 meses (rango 16 a 90 meses), sin casos de metástasis a distancia o afectación linfática regional²².



Imagen 1: braquiterapia de alta dosis basada en molde termoplásticos personalizados. Imagen obtenida de la publicación de Andrea V et al.²¹

Quimioterapia: diferentes medicaciones se han utilizado tanto de forma tópica como sistémica para el tratamiento del carcinoma sebáceo. Como en la radioterapia, sus indicaciones varían de tratamiento adyuvante local a terapias sistémicas en enfermedad metastásica.

En cuanto a las terapias locales las más comúnmente utilizadas en carcinomas palpebrales están la mitomicina C (MMC), 5 fluoruracilo (5-FU) , y el interferón alfa 2-beta. En una revisión sistemática realizada por el grupo de Antony et al, se recopilaron estudios relacionados con tratamiento tópico de neoplasias de superficie ocular, con un total de 160 pacientes de los cuales 5 correspondían a carcinoma sebáceo. Estos pacientes fueron tratados con MMC al 0.02% en pautas que varían entre 2 y 3 veces al día durante 1 semana, en 1 a 5 ciclos separados entre ellos por una semana de descanso. En dos de los pacientes la MMC se usó como tratamiento primario y en los otros tres como tratamiento adyuvante. En todos los casos se documentó una resolución completa de la enfermedad con un seguimiento medio de 76 meses²³. En un estudio retrospectivo más reciente, Russel HC *et al.* describe los resultados del tratamiento tópico con MMC al 0.04% en un régimen de 4 veces al día por 3 semana, en 2 ciclos con descanso de 3 semanas entre ciclos. Siete pacientes con carcinoma sebáceo fueron tratados, 3 como tratamiento único, 2 como tratamiento neoadyuvante tras resección amplia, 1 como tratamiento complementario intraoperatorio y 1 como tratamiento tópico tras recurrencia local. Seis de los pacientes con carcinoma presentaron una respuesta clínica total, y uno parcial, sin embargo, un 57% de los pacientes experimentaron recurrencias e la enfermedad tras un seguimiento medio de 28.5 meses (rango 0.5 a 54 meses), con un tiempo medio libre de enfermedad de 13.5 meses (rango de 4 a 23 meses). Las complicaciones derivadas del uso tópico de MMC fueron: reacción alérgica, hiperemia, epifora, uveítis, conjuntivitis, abrasión y edema corneal, sangrado nasal y granulomas piogénicos. En 7 de los casos estas complicaciones motivaron el cese del tratamiento (ninguno en el grupo de paciente con carcinoma sebáceo).

No se han encontrado estudios clínicos diferentes de reporte de casos con tratamientos tópicos que no fueran el uso de MMC en esta revisión sistemática.

En casos de enfermedad diseminada se plantea el tratamiento con quimioterapia sistémica, con objetivo mayormente paliativo. En un estudio prospectivo, Yung *et al.* evaluaron los efectos de la terapia combinada con 5

fluoruracilo y cisplatino en 2 pacientes con enfermedad metastásica. En uno de los casos el paciente presentó una recurrencia tras resección con márgenes sobre la piel del cuello, causando disnea y disfagia, había recibido tratamiento radioterápico previo sobre la zona, por lo que no era candidato para esta modalidad, y la lesión era quirúrgicamente inabarcable, por lo que se optó por la quimioterapia. Tras 8 ciclos de 5 fluoruracilo ($750\text{mg}/\text{m}^2$ en 5 días) y cisplatino ($75\text{mg}/\text{m}^2$ en un día), la paciente experimentó una remisión completa de los síntomas y de las lesiones nodulares en la zona del cervical, la respuesta se mantiene tras 15 meses de seguimiento. Las complicaciones experimentadas fueron neutropenia y cuadro febril, ambos limitados en el tiempo. La otra paciente se sometió a 3 ciclos de la misma pauta por presentar recidivas supraclaviculares y axilares confirmadas histológicamente, con remisión parcial de las lesiones y sin efectos secundarios²⁴. En una serie similar de 10 pacientes con carcinoma sebáceo y enfermedad avanzada (por presencia de metástasis y/o afectación orbitaria), se administró cisplatino/carboplatino y 5FU en 3 ciclos observando una reducción media de la masa tumoral de un 74% (rango de 30% a 90%), con efectos secundarios como pancitopenia, náuseas y vómito, todos autolimitados. Cinco de los pacientes tratados presentaron regresión del componente orbitario, permitiendo así un tratamiento mediante escisión con márgenes, mientras en otros 2 persistía un componente orbitario residual, por lo que se les sometió a exenteración subtotal. No se observó recurrencias entre los casos tratados quirúrgicamente tras un seguimiento de 18 meses²⁵.

Inmunoterapia: la modulación del sistema inmune para la generación de una respuesta defensora más robusta frente a células tumorales es el objetivo principal de la inmunoterapia. En condiciones normales, el sistema inmune es capaz de identificar y eliminar células tumorales, pero en algunas circunstancias estas células desarrollan mecanismos para eludir esta línea de defensa del organismo, dando lugar a la patología oncológica. Los puntos de control inmunológicos son responsables de mantener una tolerancia a células autólogas, y en muchos casos, las células tumorales son capaces de sobreexpresar moléculas señalizadores de estos controles ganando, con ello la capacidad de eludir esta vía de tolerancia antigénica. El bloqueo de estas moléculas expone las células tumorales a la destrucción por las células de defensa del organismo y es, por lo tanto, una valiosa diana terapéutica²⁶.

Recientemente se ha demostrado que el carcinoma de células sebáceas presenta una expresión elevada de PD-1 (Programmed Cell Death 1) y su ligante PD-

1L³. Se trata de una glicoproteína de superficie, moduladora de uno de los puntos de control inmunológico, expresada por múltiples células inmunitarias (células B, T, NK, dendríticas) cuya función es limitar su actividad en la destrucción de células que expresan su receptor²⁷. En 2014, la FDA aprobó el Pembrolizumab, un anticuerpo humanizado que bloquea el receptor de PD-1 (PD-1L), para su uso en melanoma, linfomas Hodgkin's, linfomas de célula B, carcinoma urotelial, adenocarcinoma gástrico y tumores sólidos metastásicos con inestabilidad de microsatélites o alteraciones de las vías de reparación del DNA²⁵. En 2018, se reportó por primera vez su uso en el carcinoma de células sebáceas en un paciente con enfermedad metastásica en sistema nervioso central, hígado, pulmones, intestinos, sistema linfático u huesos. Tras la resección de los tumores cerebrales, seguido de radiocirugía, el paciente fue sometido a tratamiento con Pembrolizumab (2mg/Kg cada 3 semanas) obteniendo una importante regresión de las lesiones en los primeros 12 meses de tratamiento, presentando una recidiva entonces por la que reinició la terapia, que se había suspendido 2 meses antes por el desarrollo de una insuficiencia adrenal en tratamiento con corticoides (imagen 2)²⁸.

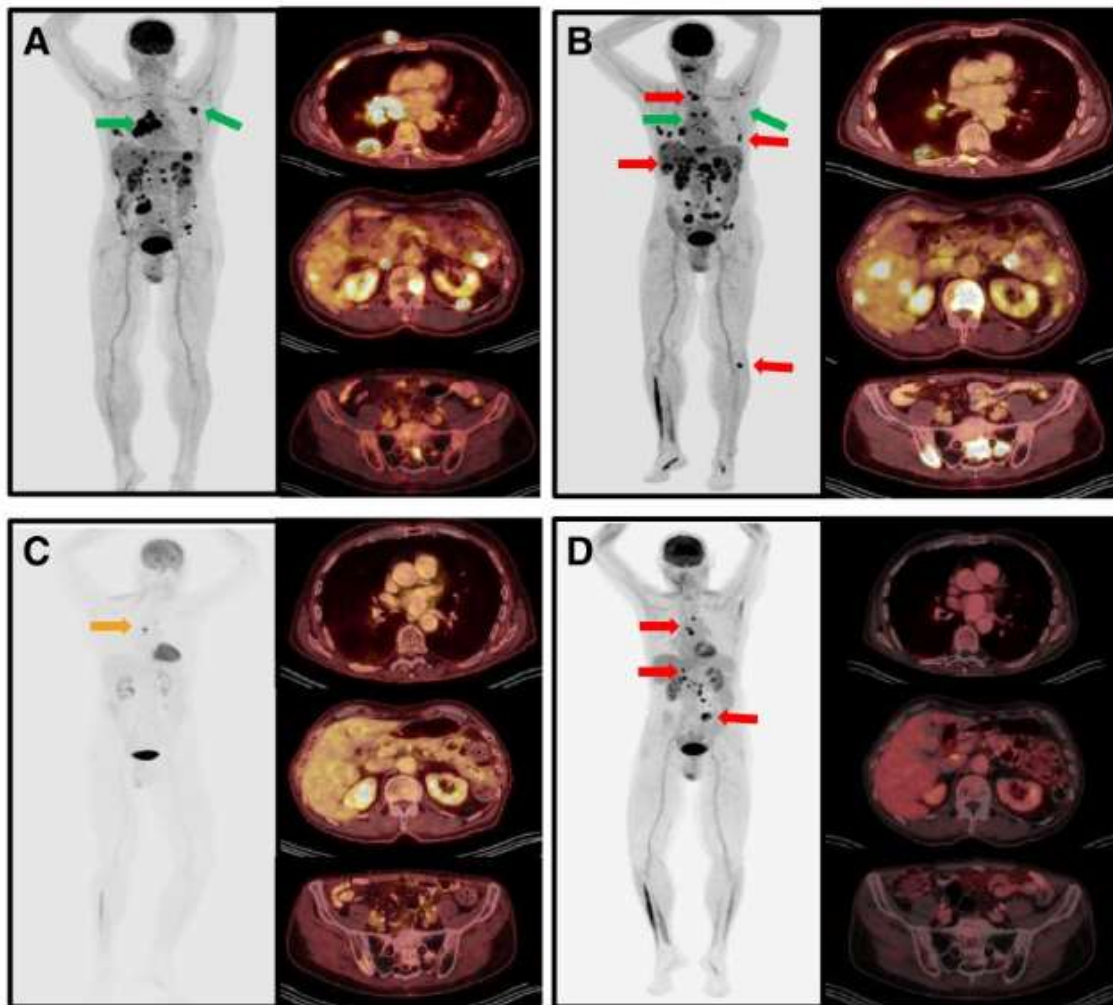


Imagen 2: Imágenes evolutivas de PET-TAC obtenidas en el estudio de Domingo-Musibay E et al.²⁷ A – paciente en el momento del diagnóstico. Las flechas verdes indican las lesiones que primero respondieron al tratamiento; B – Paciente a los 3 meses del diagnóstico, tras 4 ciclos de inmunoterapia. Las flechas rojas indican lesiones que se describieron como pseudorecurrencia, por lo que se continuó el tratamiento; C – Resolución subtotal de las lesiones a los 6 meses tras 7 ciclos de inmunoterapia, la flecha amarilla indica un pequeño foco reminiscente; D – paciente a los 12 meses de seguimiento, 2 meses tras abandonar la inmunoterapia por insuficiencia adrenal. En este momento se le reinstaura el tratamiento.

5.4. ¿Cuál es el papel de la exenteración en el manejo terapéutico del carcinoma sebáceo palpebral?

La exenteración orbitaria implica la extirpación de todo el tejido blando contenido en la órbita. Puede clasificarse en total, donde se extirpa todo el tejido blando incluyendo los párpados, subtotal, donde se preserva la piel palpebral, y la extendida, cuando además de los tejidos blandos se eliminan paredes óseas de una o más regiones

orbitarias²⁹. Se trata de un procedimiento con enorme impacto anatómico, funcional y psicológico, reservado para situación en que la vida del paciente está en riesgo, y cuando se han agotadas todas las demás alternativas terapéuticas. En la gran mayoría de los casos la patología que motiva su indicación es maligna, pero otras indicaciones como infecciones fúngicas invasivas, contracción orbitaria dolorosa tras causticación, síndrome de Steven Johnson, vasculitis y neurofibroma se han descrito en la literatura^{30,31}. Dentro de la patología maligna los 3 tumores más frecuentemente relacionados son el carcinoma escamoso, el basocelular y el de células sebáceas^{29,30,32}.

En escisiones con márgenes libres, entre un 9% y un 36% de los pacientes sufrirán una recurrencia en los primeros 5 años del tratamiento, de ellos, un 38% presentará recurrencia orbitaria más allá del septo³³. Estos son los casos normalmente susceptibles de tratamiento mediante exenteración orbitaria.

Para analizar la evolución clínica de pacientes con estadios localmente avanzados (T3) sometidos a exenteración, Deo S *et al.* describen los patrones de afectación loco regional primaria y tras recurrencia en pacientes sometidos a esta cirugía. En su serie de 13 pacientes, todos fueron sometidos a exenteración total y reconstrucción usando músculo temporal. De ellos, 11 pacientes fueron además sometidos a linfadenectomía loco-regional por afectación linfática (100% de ellos con afectación nodal parotídea). El autor reporta una tasa de recurrencia local de la enfermedad de 53.8% (7 pacientes), que ocurrió entre 3 y 24 meses tras la cirugía (media de 8 meses). De estos 7 pacientes, 2 (28%) habían sido sometidos a tratamiento complementario con radioterapia, mientras 5 (83.3%) fueron tratados con cirugía de forma exclusiva. Si bien destaca una alta tasa de recidiva y la importancia de las terapias complementarias en el tratamiento inicial, el seguimiento limitado del estudio no permite establecer una tasa de mortalidad específica que permita comparar a pacientes con estadios similares no tratados con exenteración³⁴.

En un estudio retrospectivo de 60 casos de pacientes con carcinomas sebáceos, reclutados entre 1973 y 2003, el grupo de Shields J *et al.*, reporta un total de un 13% de exenteraciones primarias y un 1.7% como tratamiento tras recurrencia local. Los autores destacan que la mayoría de los procedimientos se registraron a principio del período de muestreo, siendo su práctica llamativamente menos frecuente hacia tiempos más actuales. Ellos indagan el aumento de la sospecha diagnóstica y la disminución del tiempo desde la aparición de los síntomas hasta el tratamiento definitivo como

condicionantes de dicha tendencia³⁵. Este estudio enfatiza la importancia de un manejo inicial adecuado para el pronóstico final de la enfermedad.

En casos donde haya una afectación predominante de la lamela anterior, estando la piel macroscópicamente preservada, y teniendo acceso a un control intraoperatorio de los márgenes quirúrgicos, la exenteración subtotal puede ser una alternativa con mejores resultados en cuanto a recuperación postoperatoria³⁶. En una serie de 56 pacientes, Shields J *et al.* comparan el tiempo de recuperación entre los pacientes sometidos a exenteración total (9 casos) con aquellos sometidos a subtotal (47 pacientes). En el primer caso, el tiempo medio de recuperación completa hasta poder adaptar una prótesis cosmética fue de 68 semanas (rango entre 2 y 340 semanas), mientras que en el segundo caso fue de 4 semanas (rango de 2 a 24 semanas). Tres de los pacientes de la muestra tenían el diagnóstico de carcinoma sebáceo, 2 de ellos fueron sometidos a exenteración subtotal y uno a total. Se reportó una recurrencia de enfermedad en uno de los pacientes con resección subtotal³⁷. Goldberg *et al.* compara ambas técnicas en cuanto a su capacidad de obtención de márgenes libres, encontrando un total de 38% de márgenes afectados en los pacientes sometidos a exenteración total (n=13), y 17% en el grupo de exenteración subtotal (n=12)³⁸, probablemente dicha diferencia esté relacionada con una lesión que tiene peor pronóstico inicial, que motiva la elección de la exenteración total frente a la subtotal. La odds-ratio de supervivencia al año y a los 5 años para márgenes no afectados en comparación con afectados es de aproximadamente 1.6 y 2.2 respectivamente³⁵.

Finalmente, aunque no menos importante, se ha de tener en cuenta la comorbilidad psicosocial asociada a la desfiguración que supone la exenteración orbitaria, aún en los casos en que se practica una adaptación protésica, dado que estas no aportan el dinamismo natural de la cara. Para estudiar este aspecto, Bonanno *et al.* entrevistaron a 12 pacientes y sus familiares en cuanto a las consecuencias sociales de su cirugía. El tiempo medio desde el procedimiento a la entrevista fue de 44 meses, con un rango de 8 meses a 36 años. El estudio documentó la presencia de trastornos psicológicos como ansiedad generalizada, depresión mayor y agorafobia, no solo en los pacientes, sino también en sus familiares, siendo especialmente vulnerables las parejas de estos. El autor indica además que la reacción emocional no es homogénea, de forma que en los primeros meses un 50% de los pacientes reacciona de forma positiva a la cirugía por la esperanza de curación, mientras otros 50% reacciona de forma negativa por el desfiguramiento, pero a medida que pasa el tiempo, la gran mayoría de los pacientes y

familiares cambia su reacción al segundo caso. Un 75% de los pacientes describe una importante alteración de sus relaciones sociales más allá de los familiares y amigos, sintiéndose limitado en actividades cotidianas como ir de compras o entablar relaciones laborales³⁹.

Como en muchos otros aspectos del estudio del carcinoma sebáceo palpebral, series largas y con referencia de supervivencias son escasas, siendo difícil determinar una directriz clínica contundente. En el único estudio que documenta la tasa de recidiva específica para este tumor encontrado en esta revisión, esta se observa elevada (algo más que la mitad de los pacientes) lo que hace plantear la utilidad real del procedimiento, aunque carece de tasas de supervivencia específica. Otro dato a tener en cuenta que aporta el mismo estudio es la afectación linfática locoregional de un 100% de los pacientes sometidos a exenteración, por lo que, como tratamiento aislado, pudiera ser insuficiente como medida de erradicación total de la enfermedad en los estadios en los que se indica³³. En la serie más larga reportada, se observan una disminución de la indicación de exenteración en los últimos 30 años a favor de técnicas menos invasivas, resaltando la importancia del alto nivel de sospecha y tratamiento precoz³⁶.

6. Discusión:

6.1. Recientemente se ha creado un normograma cuya utilización es sencilla y altamente reproducible, con una capacidad de asociación pronóstica elevada e incluso superior a la clasificación AJCC, y que se ha diseñado específicamente para el carcinoma de células sebáceas, teniendo en consideración estos factores pronósticos específicos a los cuales la AJCC es ciega. Dicho normograma podría representar una herramienta útil en el manejo clínico de estos enfermos, especialmente de cara al control intrapersonal. Como limitaciones, habría que contemplar el hecho de que el estudio se ha elaborado con una muestra exclusivamente asiática, con un número restringido de paciente cuando comparado con otras series dentro de la patología oncológica, y que actualmente carece de validación externa (aunque sí la tiene interna)¹⁰.

6.2. Si bien la sensibilidad y especificidad de la CMM en el tratamiento del carcinoma palpebral de células sebáceas no alcanza el 100%, sus cifras no distan de las obtenidas con la escisión simple seguida de estudio anatómico-patológico diferido. Por otro lado, las tasas de recurrencia reportadas en la literatura parecen ser incluso menores que aquellas conseguidas con escisión con márgenes, sin que parezca haber diferencias

significativas en la tasa de diseminación o muerte relacionada con la enfermedad. Teniendo en cuenta los beneficios que esta técnica pueda aportar de cara a preservar la mayor cantidad posible de tejido sano colindante, facilitando así la reconstrucción postoperatoria, y a reducir el tiempo hasta la confirmación de escisión completa, queda patente su utilidad en este tipo de tumor. Los factores de mal pronóstico descritos en el estudio de Steven *et al.*¹³, como aquellos relacionados con un riesgo más elevado de recurrencia (duración superior a 6 meses, recurrencias previas y localización caruncular), podrían conformar indicaciones de revisión en diferido de las muestras una vez obtenido un margen libre en el control intraoperatorio.

- 6.3. Aunque diferentes modalidades de radioterapia hayan sido utilizadas tanto como tratamiento primario cuando como adyuvante en el tratamiento del carcinoma sebáceo palpebral, los estudios son poco numerosos, escasos, heterogéneos y en muchos casos carentes de un grupo comparativo. De esta forma, si bien algunos estudios han reportado resultados esperanzadores¹⁹, la evidencia científica actual no permite establecer un papel claro en el manejo terapéutico de esta enfermedad. Aun así, la evidencia disponible parece apuntar a que podría ser una alternativa viable para estadios iniciales en los pacientes no candidatos a cirugía, siendo la radioterapia externa y la braquiterapia basada en moldes termoplásticos aparentemente superiores a la modalidad intersticial.

La evidencia científica actual no permite establecer recomendaciones rotundas respecto a las indicaciones y pautas de quimioterapia en el tratamiento del carcinoma sebáceo palpebral. Los estudios son escasos, con muestras muy reducidas, y diseños retrospectivos o de reporte de casos o series. Aun así, los estudios analizados en esta revisión aportan una evidencia esperanzadora en cuanto a la tolerancia y efectividad, con indicaciones que van desde el tratamiento primario aislado, al tratamiento neoadyuvante de enfermedades localmente avanzadas permitiendo una reducción del estadiaje y viabilizando la escisión quirúrgica completa. Probablemente no quepa considerar este tratamiento como primario y aislado, dada la evidencia comparativa existente para la escisión quirúrgica, pero se habría de tener en cuenta, de forma individualizada, como tratamiento adyuvante o neoadyuvante en enfermedades sistémicas o localmente avanzadas.

La inmunoterapia es uno de los campos terapéuticos más nuevos, y por lo tanto con menos evidencia al respecto. Su desarrollo ha demostrado ser un paso adelante en la

comprensión de la etiopatogénia de esta estirpe tumoral, presentando el único caso clínico publicado, resultados prometedores en casos de enfermedad diseminada.

6.4. Actualmente, considerando la evidencia disponible, en casos localmente avanzados el tratamiento debería ser individualizado e indicado tras una adecuada educación del paciente respecto a las expectativas pronósticas y anatómicas esperadas, siendo difícil aportar información respecto a la supervivencia aportada por la intervención.

7. Conclusiones:

Este apartado disertará sobre las respuestas y/o explicaciones para los objetivos e hipótesis planteados en este trabajo basándose en los datos obtenidos tras la revisión dirigida de la literatura.

7.1. Hipótesis: “Existen evidencias que soporten en manejo clínico alternativo a la estadificación AJCC y resección quirúrgica con márgenes para el tratamiento del carcinoma palpebral de células sebáceas.”

- Se confirma la hipótesis nula planteada. A lo largo de la revisión y como constarán en los siguientes apartados de esta sección, si bien escasa, la evidencia existente permite plantear alternativas al manejo clásico del carcinoma sebáceo con una seguridad y resultados al menos equiparables a los métodos estándares.

7.2. Objetivo general: gracias a la revisión bibliográfica realizada en este trabajo, se ha podido abordar la elaboración de un protocolo para el manejo clínico del carcinoma palpebral de células sebáceas (gráfico 4).

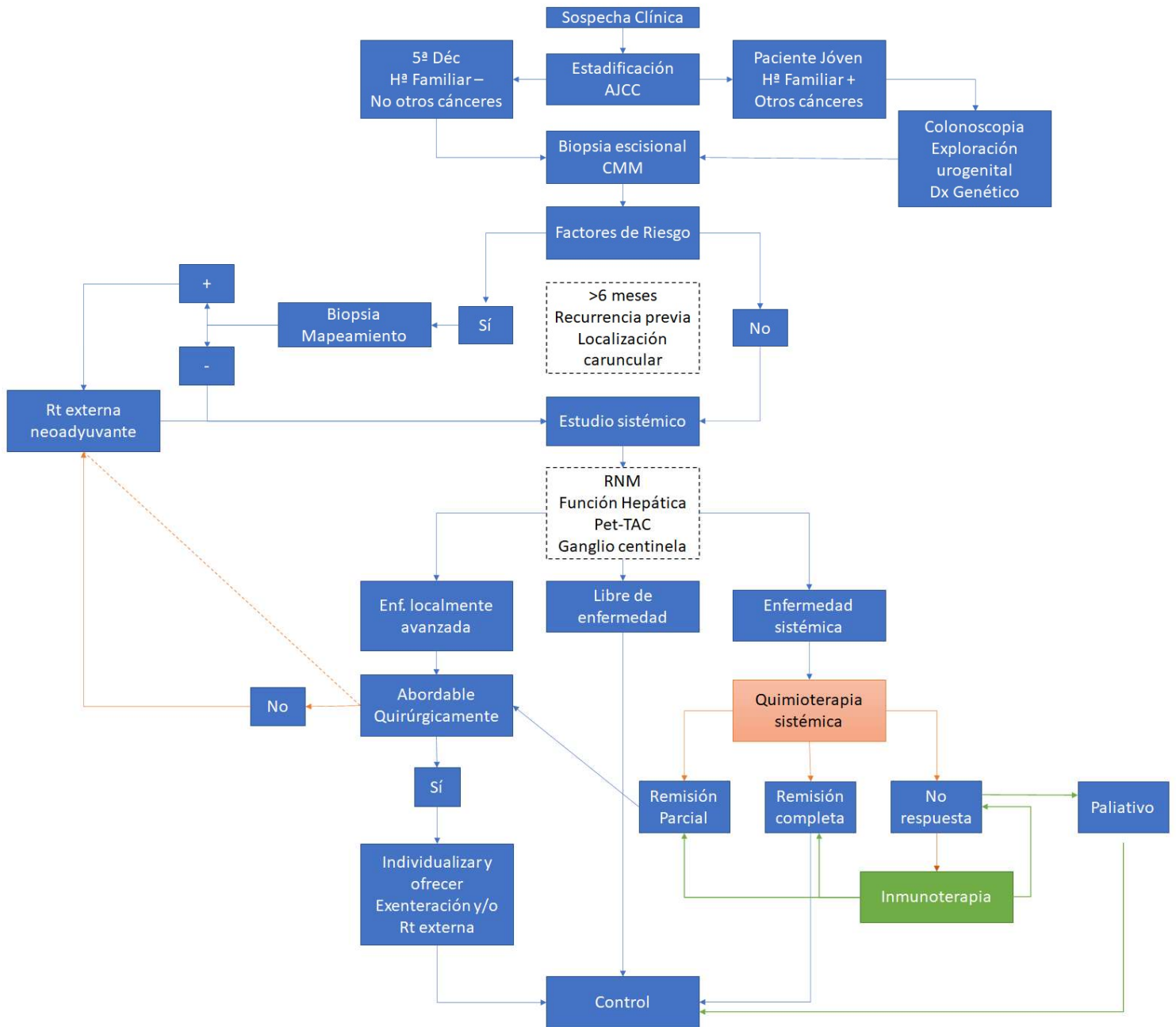


Gráfico 3: propuesta de protocolo para el manejo clínico del carcinoma sebáceo basado en la evidencia. Se establece la clasificación TNM como estándar gracias a su validación externa, la cirugía de Mohs como modalidad quirúrgica de elección, las terapias neo/adyuvantes para enfermedad local o sistémicamente avanzadas, y la exenteración para casos individualizados tras una información adecuada al paciente respecto a pronóstico vital y comorbilidades.

7.3. Objetivos específicos:

- La clasificación AJCC es la más ampliamente utilizada y por lo tanto tiene un valor especialmente alto en la comparabilidad interpersonal de cara a estudios de cohortes entre centros, aunque con limitaciones en cuanto a la capacidad de estadificar la gravedad y pronóstico de la enfermedad, especialmente en estadios iniciales. El normograma de Chuandi *et al.*¹⁰ diseñado específicamente para el carcinoma sebáceo, ha demostrado tener una correlación superior a la AJCC en cuanto a la progresión y supervivencia específica, siendo sencillo de aplicar y graduar. Sin embargo, carece de una validación externa y está testado y estudiado en poblaciones orientales.
- En la cirugía micrográfica de Mohs las tasas de recidiva tras resección tumoral con control intraoperatorio de los márgenes quirúrgicos son comparables, e incluso superiores a las de la resección con márgenes. Teniendo en consideración las ventajas de la cirugía micrográfica de Mohs de cara a la preservación de la mayor cantidad posible de tejido sano, debería ser considerada con primera opción siempre que estuviera disponible. Para disminuir la posibilidad de escisión y/o estadificaciones incompletas de la enfermedad, sería prudente proponer los factores de riesgo descritos por Steven *et al.*¹³ (recurrencias previas, evolución superior a 6 meses, localización caruncular) como indicaciones de biopsia conjuntival por mapeamiento concomitante.
- Las publicaciones estudiadas apuntan a una respuesta adecuada de la radioterapia en cuanto al control local y supervivencia específica, al menos para el caso de la radioterapia externa, con un perfil de tolerancia aceptables. Se recomendaría dicha modalidad especialmente para los casos de resección con márgenes afectos. Asimismo, la braquiterapia ha demostrado una mayor variabilidad en cuanto a su capacidad de control de recurrencias y supervivencia específicos. Todo ello unido a la mayor restricción en cuanto a la disponibilidad de esta modalidad, hacen preferir la radioterapia externa como opción terapéutica cuando esté indicada la radioterapia.

Se podría considerar el papel de la MMC tópica como tratamiento adyuvante en márgenes afectos o recidivas locales. La evidencia parece apuntar a favor de la escisión con márgenes como tratamiento primario. La quimioterapia sistémica parece limitarse a los casos de enfermedad sistémica con un carácter

especialmente paliativo, sin embargo, puede representar una opción terapéutica curativa en los casos de extensión orbitaria inoperables en los que la reducción tumoral podría transformar la patología en quirúrgicamente abarcable con una supervivencia específica favorable. De cara a nuevas líneas de tratamiento, destaca la inmunoterapia como una alternativa dirigida más específicamente a la biología molecular de CPCS, especialmente para enfermedad sistémica, aunque todavía no se dispone de evidencia suficiente para establecer su papel en el algoritmo terapéutico. Otro limitante para esta modalidad sería su disponibilidad.

- La exenteración se ha indicado para enfermedad localmente avanzada, con extensión más allá del septo orbitario. Destaca además la presencia de afectación linfática en un porcentaje alto de estos pacientes. El impacto social también queda patente, habiéndose demostrado patologías psiquiátricas no solo en los pacientes como en su entorno inmediato. Por todo ello, el papel de la exenteración en el manejo de CPCS es difícil ser establecido, quedando relegado a casos de extensión o recidiva local, sin respuesta o con respuesta incompleta a alternativas menos invasivas (radio o quimioterapia), individualizando cada caso a partir de una comunicación fluente entre médico y paciente donde se aborde información pormenorizada y exacta de las expectativas pronósticas y morbilidades asociadas a esta modalidad terapéutica.

8. Anexos:

- Tablas:

Categoría TNM	Descripción
T : definición del tumor primario	
TX	Tumor primario no asequible
T0	No evidencia de tumor primario
Tis	Carcinoma in situ
T1	Tumor ≤ 10 mm
T1a	No afecta placa tarsal ó margem palpebral
T1b	Invade placa tarsal ó margem palpebral
T1c	Afecta al espesor palpebral completo
T2	Tumor >10 mm pero <20 mm
T2a	No afecta a placa tarsal ó margen palpebral
T2b	Invade placa tarsal ó margem palpebral
T2c	Afecta al espesor palpebral completo
T3	Tumor >20 mm pero <30 mm
T3a	No afecta a placa tarsal ó margen palpebral
T3b	Invade placa tarsal ó margem palpebral
T3c	Afecta al espesor palpebral completo
T4	Cualquier tamaño que invada estructuras oculares, orbitarias o faciales adyacentes
T4a	Invasión de tejido ocular o intraorbitario
T4b	Invasión de hueso orbitario, de senos paranasales, encéfalo o sistema lagrimal
N : definición de la afectación de los nódulos linfáticos	
Nx	Nódulos regionales no asequible
N0	No afectación de nódulos regionales
N1	Metástasis en nódulo único, ipsilateral, <3 cm
N1a	Metástasis en nódulo único, ipsilateral, <3 cm, diagnosticado clínicamente o por imágenes
N1b	Metástasis en nódulo único, ipsilateral, <3 cm, diagnosticado por anatomía patológica
N2	Metástasis única ipsilateral >3 cm, o bilateral, o contralateral
N2a	Metástasis única ipsilateral >3 cm, o bilateral, o contralateral diagnosticada clínicamente o por imágenes
N2b	Metástasis única ipsilateral >3 cm, o bilateral, o contralateral diagnosticada por biopsia
M: definición de metástasis	
M0	No evidencia de metástasis a distancia
M1	Evidencia de metástases a distancia

Tabla1: Traducción de la clasificación TNM original publicada por el AJCC⁵.

Uni- and multivariable Cox proportional hazards regression analyses for the predictors of tumor-related death.

	Multivariable (full-model)	
	HR (95% CI)	p
Gender (female vs male)		
Age (year)		
Second primary tumor (yes vs no)		
Lymph node metastasis at initial diagnosis (yes vs no)	13.66 (3.70-50.40)	<0.001*
Diagnostic delay (months)	1.00 (0.99-1.01)	0.665
Surgery times before diagnosis		
With caruncular involvement (yes vs no)	1.68 (0.61-4.66)	0.32
With orbital involvement (yes vs no)	3.11 (1.18-8.21)	0.022*
Greatest tumor basal diameter (mm)	1.06 (1.02-1.10)	0.003*
The presence of pagetoid spread (yes vs no)	2.90 (1.21-6.94)	0.017*
The presence of perineural invasion (yes vs no)		
The presence of muscle infiltration (yes vs no)		
Ki 67 (%)		
Histology differentiation (well or moderately differentiated vs poorly differentiated)		
Initial treatment with Mohs surgery (yes vs no)		
With positive surgical margins (yes vs no)		

HR, Hazard Ratio; SE, standard error; CI, confidence interval.

* Statistically significant.

Tabla 2: resultados del análisis multivariante para identificación de factores de riesgo independientes de muerte relacionada con patología elaborada en el estudio de Zhou C et al¹⁰. Se identifican como tales la afectación linfática en el momento del diagnóstico, el envolvimiento orbitario, el mayor diámetro basal del tumor y la diseminación pagetoide, con ratios de probabilidad ("Odds-Ratio") de 13.66, 3.11, 1.06 y 2.9 respectivamente.

- Gráficos:

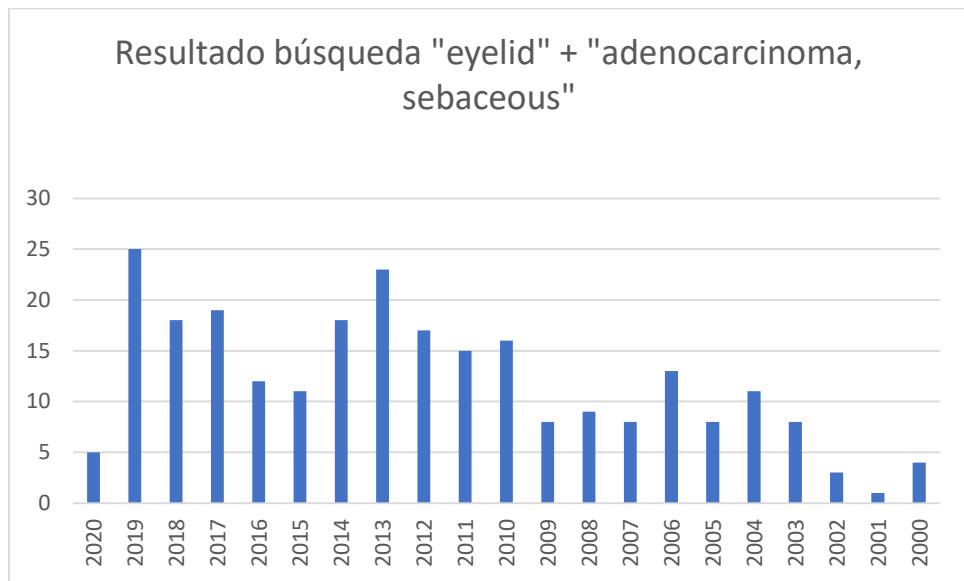


Grafico 1: histograma de barras con la relación de las publicaciones encontradas para los descriptores normalizados "eyelid" y "adenocarcinoma, sebaceous" entre 2000 y 2020.

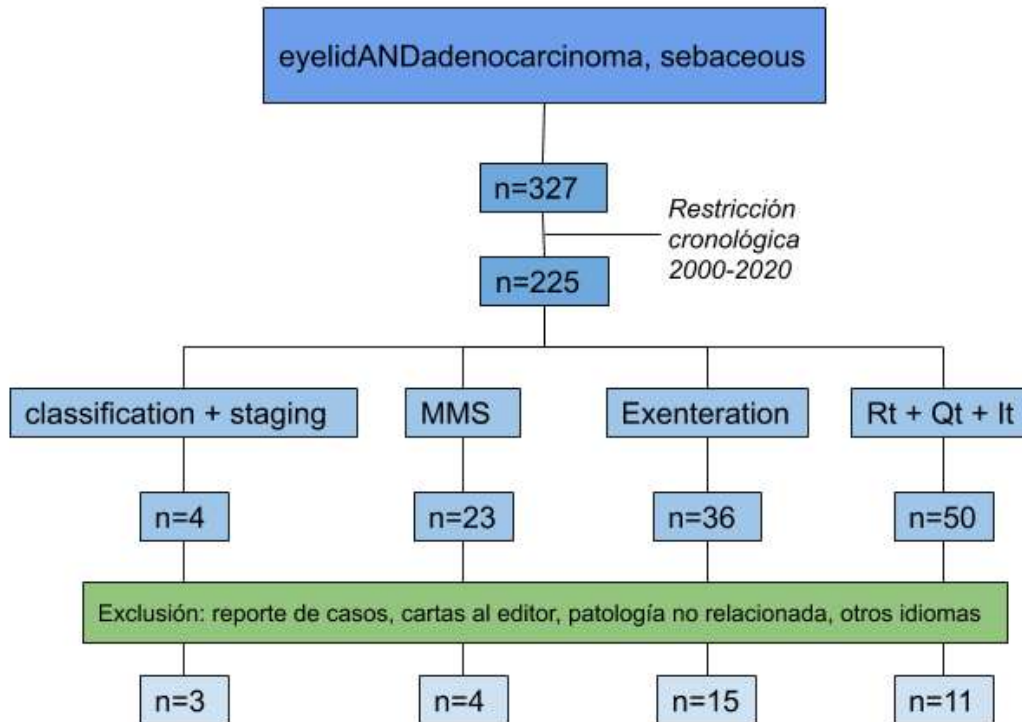


Gráfico 2: diagrama de flujo detallando las etapas de la búsqueda. En el primer estadio se busca los descriptores normalizados obteniendo un total de 327 artículos en toda la base de datos que, al restringir a los últimos 20 años pasan a ser 225. En el segundo estadio se restringe la búsqueda a los descriptores específicos, obteniendo 4, 23, 36 y 50 artículos para los términos “classification+staging”, MMS= “Mohs micrographic surgery”, “Exenteration” y Rt+Qt+It = “radiotherapy+Chemotherapy+Immunotherapy” respectivamente. Finalmente, tras excluir los reportes de casos, cartas al editor, publicaciones con patología no relacionada, y en idiomas diferentes del inglés, español y portugués, se obtiene para cada categoría 3, 4, 15 y 10 artículos respectivamente.

9. Bibliografía:

- ¹ Song X, Jia R, Fan X. An update on eyelid sebaceous cell carcinoma. *International Ophthalmology Clinics*. 2019; 59(2): 1–11.
- ² Shields JA, Saktanasate J, Lally SE, Carrasco JR, Shields CL. Sebaceous carcinoma of the ocular region: The 2014 professor winifred mao lecture. *Asia-Pacific Journal of Ophthalmology*. 2015; 4: 221–227.
- ³ Xu S, Yu H, Fu G, Fan X, Jia R. Programmed death receptor Ligand 1 expression in eyelid sebaceous carcinoma: a consecutive case series of 41 patients. *Acta Ophthalmologica*. 2019; 97(3): e390–e396.
- ⁴ Rao NA, Hidayat AA, McLean IW, Zimmerman LE. Sebaceous carcinomas of the ocular adnexa: A clinicopathologic study of 104 cases, with five-year follow-up data. *Human Pathology*. 1982; 13(2): 113–122.
- ⁵ Esmaeli B, Dutton JJ, Graue GF, et al. Eyelid carcinoma. In: Edge SB GF, Byrd DR, et al, eds. *Carcinoma of the Eyelid AJCC Cancer Staging Manual, 8th ed*. New York: Springer; 2017:779-785.
- ⁶ Cook BE, Bartley GB. Treatment options and future prospects for the management of eyelid malignancies an evidence-based update. *Ophthalmology*. 2001; 108(11): 2088–2098.
- ⁷ Habib LA, Wolkow N, Freitag SK, Yoon MK. Advances in Immunotherapy and Periocular Malignancy. *Seminars in Ophthalmology*. 2019; 34(4): 327–333.
- ⁸ Shinder R, Ivan D, Seigler D, Dogan S, Esmaeli B. Feasibility of using american joint committee on cancer classification criteria for staging eyelid carcinomas. *Orbit*. 2011; 30(5), 202–207.
- ⁹ Crawford C, Fernelius C, Young P, Groo S, Ainbinder D. Application of the AJCC 7th edition carcinoma of the eyelid staging system: A medical center pathology based, 15-year review. *Clinical Ophthalmology*. 2011; Vol. 5, pp. 1645–1648.
- ¹⁰ Zhou C, Shi Y, Chai P, Wu F, Xia W, He X, Fan X. Contemporary update of overall prognosis and nomogram to predict individualized survival for Chinese patients with eyelid sebaceous carcinoma. *EBioMedicine*. 2018; 36, 221–228.
- ¹¹ Harvey DT, Taylor RS, Itani KM, Loewinger RJ. Mohs micrographic surgery of the eyelid: An overview of anatomy, pathophysiology, and reconstruction options. *Dermatologic Surgery*. 2013; Vol. 39, pp. 673–697.

¹² Allen, RC. Surgical Management of Periocular Cancers: High- and Low-Risk Features Drive Treatment. *Current Oncology Reports*. 2017; Vol. 19, p. 57.

¹³ Snow SN, Larson PO, Lucarelli MJ, Lemke BN, Madjar DD. Sebaceous carcinoma of the eyelids treated by Mohs micrographic surgery: Report of nine cases with review of the literature. *Dermatologic Surgery*. 2002;28(7), 623–631.

¹⁴ Liu, C. H., & Ma, L. (2001). The clinical features and surgical results of malignant eyelid tumors. *Chang Gung Medical Journal*, 24(2), 84–90.

¹⁵ Kaliki S, Pyda S, Goel N, Dave TV, Naik MN, Mishra DK. Malignant eyelid tumors: Are intra-operative rapid frozen section and permanent section diagnoses of surgical margins concordant? *International Ophthalmology*. 2019; 39(10), 2205–2211.

¹⁶ Brady K, Hurst EA. Sebaceous carcinoma treated with mohs micrographic surgery. *Dermatologic Surgery*. 2017; 43(2): 281–286.

¹⁷ Murchison AP, Walrath JD, Washington CV. Non-surgical treatments of primary, non-melanoma eyelid malignancies: A review. *Clinical and Experimental Ophthalmology*. 2011; Vol. 39, pp. 65–83.

¹⁸ Belaid A, Nasr C, Benna M, Cherif A, Jmour O, Bouguila H, Benna F. Radiation therapy for primary eyelid cancers in Tunisia. *Asian Pacific Journal of Cancer Prevention*. 2016; 17(7), 3643–3646.

¹⁹ Hata M, Koike I, Maegawa J, Kaneko A, Odagiri K, Kasuya T, Inoue T. Radiation therapy for primary carcinoma of the eyelid: Tumor control and visual function. *Strahlentherapie Und Onkologie*. 2012; 188(12), 1102–1107.

²⁰ Aronow ME, Singh AD. Radiation therapy: Conjunctival and eyelid tumors. *Developments in Ophthalmology*. 2013; 52, 85–93.

²¹ Azad S, Choudhary V. Treatment results of high dose rate interstitial brachytherapy in carcinoma of eye lid. *Journal of Cancer Research and Therapeutics*. 2011; 7(2), 157–161.

²² Vavassori A, Riva G, Durante S, Fodor C, Comi S, Cambria R, Jereczek-Fossa BA. Mould-based surface high-dose-rate brachytherapy for eyelid carcinoma. *Journal of Contemporary Brachytherapy*. 2019; 11, 443–448.

²³ Poothullil AM, Colby KA. Topical medical therapies for ocular surface tumors. *Seminars in Ophthalmology*. 2006; 21, 161–169.

-
- ²⁴ Jung YH, Woo IS, Kim MY, Han CW, Rha EY. Palliative 5-fluorouracil and cisplatin chemotherapy in recurrent metastatic sebaceous carcinoma: Case report and literature review. *Asia-Pacific Journal of Clinical Oncology*. 2016; 12(1), e189–e193.
- ²⁵ Kaliki S, Ayyar A, Nair AG, Mishra DK, Reddy VAP, Naik MN. Neoadjuvant Systemic Chemotherapy in the Management of Extensive Eyelid Sebaceous Gland Carcinoma: A study of 10 Cases. *Ophthalmic Plastic and Reconstructive Surgery*. 2016; 32(1), 35–39.
- ²⁶ Kim HD, Park SH. Immunological and clinical implications of immune checkpoint blockade in human cancer. *Archives of Pharmacal Research*. 2019; 42, 567–581.
- ²⁷ Freeman GJ, Long AJ, Iwai Y, Bourque K, Chernova T, Nishimura H, Honjo T. Engagement of the PD-1 immunoinhibitory receptor by a novel B7 family member leads to negative regulation of lymphocyte activation. *Journal of Experimental Medicine*. 2000; 192(7), 1027–1034.
- ²⁸ Domingo-Musibay E, Murugan P, Giubellino A, Sharma S, Steinberger D, Yuan J, Miller JS. Near complete response to Pembrolizumab in microsatellite-stable metastatic sebaceous carcinoma. *Journal for ImmunoTherapy of Cancer*. 2018; 6(1).
- ²⁹ Leatherbarrow Brian (2011). *Oculoplastic Surgery*. London UK: Springer; 520-30.
- ³⁰ Soysal HG. Orbital exenteration: A 10-year experience of a general oncology hospital. *Orbit*. 2010; 29: 136–140.
- ³¹ Rahman I, Cook AE, Leatherbarrow B. Orbital exenteration: A 13 year Manchester experience. *British Journal of Ophthalmology*. 2005; 89:1335–1340.
- ³² Maheshwari R. Review of orbital exenteration from an eye care centre in Western India. *Orbit*. 2010; 29:35–38.
- ³³ Knackstedt T, Samie FH. Sebaceous Carcinoma: A Review of the Scientific Literature. *Current Treatment Options in Oncology*. 2017; 18: 47.
- ³⁴ Deo S, Shukla N, Singh M, Jha D, Khanna P, Kallianpur A. Locally advanced sebaceous cell carcinoma (T3) of eyelid: Incidence and pattern of nodal metastases and combined modality management approach. *Orbit*. 2012; 31(3): 150–154.
- ³⁵ Shields, JA, Demirci H, Marr BP, Eagle RC, Shields CL. Sebaceous carcinoma of the eyelids: Personal experience with 60 cases. *Ophthalmology*. 2004; 111(12); 2151–2157.
- ³⁶ Tyers AG. Orbital exenteration for invasive skin tumours. *Eye*. 2006; 20(10); 1165–1170.

³⁷ Shields, J. A., Shields, C. L., Demirci, H., Honavar, S. G., & Singh, A. D. (2001). Experience with eyelid-sparing orbital exenteration: The 2000 Tullos O. Coston lecture. *Ophthalmic Plastic and Reconstructive Surgery*. 2001; 17(5): 355–361.

³⁸ Goldberg RA, Kim JW, Shorr N. Orbital exenteration: Results of an individualized approach. *Ophthalmic Plastic and Reconstructive Surgery*- 2003; 19; 229–236.

³⁹ Bonanno A, Esmali B, Fingeret MC, Nelson DV, Weber R.S. Social challenges of cancer patients with orbitofacial disfigurement. *Ophthalmic Plastic and Reconstructive Surgery*. 2010; 26(1): 18–22.