

Carcinoma sebáceo, 6 años de experiencia en el Instituto Nacional del Cáncer

Rodrigo Jiménez Y.¹, María Paz Reichenberger G.², Fabio Valdés G.¹,
Rodrigo Montes F.¹, Felipe Bustos M.¹, Ingrid Plass D.²

Sebaceous carcinoma, 6 years experience in National Cancer Institute of Chile

Objective: Sebaceous carcinoma (SC) is an infrequent neoplasm, without national reports nor management guidelines in Chile. National Cancer Institute (NCI) is a reference center for this kind of disease. The aim of this research is to describe the experience and treatment of the sebaceous carcinoma in our center. **Methods:** A retrospective, descriptive review of clinical records was performed, between March 2016 and March 2022 at the INC, in which the definitive biopsy was confirmatory of CS. **Results:** A total of 10 patients were enrolled; 6 male (60%) and 4 women. The mean age was 62.9 years \pm 18.7 (SD). 80% of the cases were located at the head or the cervical area and only 2 cases were found in the ocular region (20%). Association with SMT (40%) was found in 4 patients. Surgical treatment with oncological resection and intraoperative assessment of margins was performed in 100% of the cases, using MMS technique. Sentinel lymph node biopsy (BLNC) was performed in 4 patients (40%), of which none had metastasis. No patient presented local recurrence after surgery and there were no cases of mortality due to CS. No patient received radiotherapy, chemotherapy or adjuvant immunotherapy. Just 1 received adjuvant brachytherapy. **Conclusion:** SC is a complex and infrequent disease, which requires multidisciplinary treatment mainly with surgery.

Key words: oncological surgery; sebaceous carcinoma, diagnosis, treatment, sentinel lymph node biopsy.

Resumen

Objetivo: El carcinoma sebáceo (CS) es una neoplasia infrecuente, de la cual no existen reportes nacionales, ni guías de manejo en Chile. El Instituto Nacional del Cáncer (INC) es un centro de referencia nacional en el manejo de patologías oncológicas; el objetivo de este trabajo es describir la experiencia y tratamiento del carcinoma sebáceo en nuestro centro. **Material y Método:** Se realizó una revisión retrospectiva, descriptiva, de fichas clínicas entre marzo de 2016 y marzo de 2022 en el INC, en las cuales la biopsia definitiva fuese confirmatoria de CS. **Resultados:** Se reclutaron 10 pacientes, 6 hombres (60%) y 4 mujeres. Edad promedio fue de 62,9 años \pm 18,7 DS. En el 80% de los casos el tumor se encontró en cabeza y cuello y solo 2 casos fueron CS ocular (20%). 4 pacientes tenían asociación al Síndrome de Muir-Torre (SMT) (40%), en el 100% de la muestra se realizó tratamiento quirúrgico con resección oncológica y control de márgenes intraoperatorio, utilizándose en solo 3 casos la técnica Cirugía Micrográfica de Mohs (MMS). En 4 pacientes (40%) se realizó biopsia de linfonodo centinela (BLNC), de los cuales ninguno resultó positivo para metástasis. Ningún paciente presentó recidiva local, después de la cirugía y no hubo casos de mortalidad a causa de CS. Ningún paciente recibió radioterapia, quimioterapia o inmunoterapia adyuvante, solo 1 paciente recibió braquiterapia (BT) adyuvante. **Conclusión:** El CS es una patología compleja e infrecuente, que requiere un tratamiento multidisciplinario y cuyo pilar es la cirugía.

Palabras clave: cirugía oncológica; carcinoma sebáceo; diagnóstico; tratamiento; biopsia linfonodo centinela.

¹Unidad Cabeza y Cuello, Servicio de Cirugía.

²Servicio de Anatomía Patológica. Instituto Nacional del Cáncer, Santiago, Chile.

Recibido el 2022-09-09 y aceptado para publicación el 2023-01-09

Correspondencia a:

Dr. Rodrigo Jiménez Y.
rjimenezuri@gmail.com

ARTÍCULO ORIGINAL

Introducción

El carcinoma sebáceo (CS) es una patología infrecuente y potencialmente agresiva^{1,2}. Con una incidencia reportada en 0,07-0,18 por 100.000 habitantes³. La mayoría se ubican en el territorio de cabeza y cuello (70%-90%). Es más frecuente en hombres que en mujeres de raza blanca, proporción que se invierte en Taiwán. La variante ocular es más frecuentemente reportada en mujeres en todas las poblaciones³.

Puede ocurrir de forma esporádica o asociarse al Síndrome de Muir-Torre (SMT)⁴.

Además, se ha comprobado asociación a exposición luz ultravioleta, pacientes con VIH, trasplante de órganos sólidos y existe evidencia contradictoria con respecto a una posible etiología viral⁵.

El CS tiene un patrón histológico e inmunohistoquímico característico (Tabla 1). Sin embargo, la discriminación del CS de su contraparte benigna (sebaceoma, adenoma sebáceo), se mantiene siendo problemática, en especial en muestras parciales⁶.

La base del tratamiento es la cirugía, asociado a control de márgenes con biopsia intraoperatoria o Cirugía Micrográfica de Mohs (Micrographic Moss Surgery; MMS)⁴. El uso de biopsia de linfonodo centinela (BLNC) es una herramienta útil y se sugiere su uso en los casos que presenten linfonodos clínicamente sospechosos y tumores perioculares etapa T2c en adelante⁷.

En nuestro país solo hay reportes de casos, sin existir estudios que demuestren resultados oncológicos⁸⁻¹⁰.

El objetivo de este trabajo, es describir las características locales de esta patología, reportando además, el manejo realizado y los resultados oncológicos obtenidos en el INC.

Materiales y Métodos

Se realizó una revisión retrospectiva de fichas clínicas entre marzo 2016 y marzo 2022 en el INC.

Dentro de los criterios de inclusión se reclutaron pacientes con biopsia que confirme el diagnóstico de CS, con tratamiento en INC, y mayores de 18 años al momento del diagnóstico. Los criterios de exclusión fueron: Biopsia que no sea concluyente para CS, tratamiento en un centro de salud diferente al INC, ficha clínica no disponible o registro incompleto de la cirugía y pacientes menores de 18 años al momento del diagnóstico.

Las variables a estudiar incluyeron datos demográficos como edad y sexo; parámetros histológicos

como tamaño tumoral, Inmunohistoquímica; cirugía oncológica con o sin técnicas de MMS y BLNC; y uso de tratamiento adyuvante (quimioterapia o radioterapia).

El análisis Estadístico se realizó utilizando GraphPadPrism 9.3.

Resultados

Se reclutaron 10 pacientes en el periodo estudiado, 6 hombres (60%) y 4 mujeres. La edad promedio fue de 62,9 años \pm 18,7 DS. En el 80% de los casos el tumor se encontró en cabeza y cuello y solo 2 casos fueron CS ocular (20%). La distribución específica se describe en Tabla 2.

En 3 pacientes se realizó etapificación con TC, 5 con PET -CT, 2 no tuvieron etapificación preoperatoria. Ningún paciente se realizó etapificación con ecografía.

Tabla 1. Patrón inmunohistoquímico (IHQ) para diagnóstico de CS

IHQ	CS	CBC	CEC
Adipofilina	+	-	-
EMA	+	-	+
AR	+	+/-	-
CK7	+	+/-	+/-
BerEP4	+/-	+	-

CS: carcinoma sebáceo, CBC: carcinoma basocelular, CEC: carcinoma espinocelular.

Tabla 2. Género y ubicación de CS

Sexo	Ubicación
Masculino	Parpado superior derecho
Masculino	Parietal izquierdo
Masculino	Cuello lateral izquierdo
Femenino	Auricular izquierdo
Femenino	Parpado inferior derecho
Femenino	Mentón
Femenino	Escapular derecho
Masculino	Parietal izquierdo
Masculino	Ala nasal
Masculino	Dorsal

De los pacientes estudiados, 4 tenían asociación a SMT (40%), de los cuales, ninguno fue periocular.

El 100% de la muestra se realizó tratamiento quirúrgico con resección oncológica y control de márgenes intraoperatorio, utilizándose en solo 3 casos la técnica MMS. En 4 pacientes (40%) se realizó BLNC, de los cuales ninguno resulto positivo para metástasis.

De las biopsias operatorias, según la categoría T, de la *American Joint Cancer Committee* (AJCC; Tabla 3) 8 edición, 9 pacientes fueron T1 y 1 paciente T2. Todas las biopsias fueron informadas con grado histológico G1 y G2, ningún caso tuvo invasión perineural ni linfovascular.

La mediana de seguimiento fue de 20 meses \pm 52 DS, (rango 0-156 meses).

Ningún paciente presentó recidiva local después de la cirugía y no hubo casos de mortalidad a causa de CS.

Ningún paciente recibió RT externa como tratamiento único, o como adyuvancia de su CS, sin embargo, 1 paciente recibió braquiterapia (BT) adyuvante en región periocular, indicada por márgenes positivos, con buena respuesta.

A ningún paciente se le indicó QT, ni inmunoterapia por su carcinoma sebáceo, sin embargo, 2 pacientes recibieron QT para su cáncer de colon, sin relación temporal con el tratamiento por el CS.

De los pacientes con SMT; 4 requirieron colecotomías por cáncer de colon y 1 paciente histerectomía por cáncer cervicouterino; 3 de los pacientes presentaron CS a repetición y 3 pacientes tuvieron múltiples resecciones de sebaceomas y adenomas sebáceos.

Discusión

El CS es una entidad clínica compleja, de difícil diagnóstico y enfrentamiento terapéutico. En este estudio describimos las características epidemiológicas, clínicas y patológicas de este tumor, exponiendo además su enfrentamiento diagnóstico y terapéutico en el INC.

Todos los pacientes fueron presentados en comité oncológico, conformado por cirujanos, oncólogos, radioterapeutas, dermatólogos y dermatopatólogos.

Desde el punto de vista epidemiológico nuestra serie coincide con la literatura en cuanto a distribución en edad, sexo y ubicación predominante en cabeza y cuello.

El diagnóstico clínico es difícil, sin embargo, existen patrones característicos a la dermatoscopia,

Tabla 3. Categoría T para estadiaje en CS periocular, 8 Edición AJCC¹⁸

T0	Sin evidencia de tumor primario
Tis	Carcinoma in situ
T1	Tumor hasta 10 mm de diámetro mayor
T1a	Sin invasión de tarso o margen palpebral
T1b	Invasión de tarso y margen palpebral
T1c	Compromiso espesor total de párpado
T2	Tumor entre 10-20 mm de diámetro mayor
T2a	Sin invasión de tarso o margen palpebral
T2b	Invasión de tarso y margen palpebral
T2c	Compromiso espesor total de párpado
T3	Tumor entre 20-30 mm de diámetro mayor
T3a	Sin invasión de tarso o margen palpebral
T3b	Invasión de tarso y margen palpebral
T3c	Compromiso espesor total de párpado
T4	Cualquier tumor con compromiso ocular, intraocular o de estructuras faciales
T4a	Invasión de estructuras oculares o intraoculares
T4b	Invasión ósea de órbita, senos paranasales, sistema naso lagrimal y cerebro

como vasos polimórficos, nódulos amarillentos o placas blanquecino rosáceas, que habitualmente son de crecimiento lento¹¹.

El 40% de esta casuística, estuvo asociado a SMT, cercano al 30,5% reportado en pacientes con carcinoma sebáceo que cumplen criterios para este síndrome¹².

El SMT es un trastorno genético autosómico dominante, variante del síndrome de Lynch. Involucrando a los genes *MutS homolog* (MSH)-2, *MutL homolog* (MLH)-1.

Los criterios diagnósticos del SMT incluyen la presencia de al menos un adenoma, epiteloma o carcinoma sebáceo, y al menos un carcinoma visceral. Pueden incluirse en los tumores cutáneos los queratoacantomas y los tumores quísticos sebáceos⁸.

Las mutaciones presentes en el SMT predisponen a cáncer de colon (47%), mama (12%), cáncer genitourinario (21%) y piel¹². En este estudio 4 casos presentaron cáncer de colon y 1 caso cáncer cervicouterino.

A pesar de la alta asociación a este síndrome, a qué pacientes se le debe hacer screening genético y búsqueda activa, es aún tema de debate. Los trabajos

ARTÍCULO ORIGINAL

publicados sugieren buscarlo en los casos con un puntaje mayor o igual a 2 puntos en el score de la Clínica Mayo¹³, en pacientes jóvenes (< 50 años) que no cumplen con el score mencionado y que tienen en el perfil inmunohistoquímica con pérdida de hMSH2 y hMLH1. No está recomendado el screening en los casos de CS periocular^{7,14}.

En el caso del estudio preoperatorio casi la mitad de nuestros casos fue estudiado con TC y la otra mitad restante fue etapificado con PET-CT, esto tiene relación a la fecha de incorporación de equipo PET-CT al INC, debido a que desde su implementación se tomó la conducta de etapificar con este método diagnóstico.

No existen normas en cuanto al estudio imagenológico preoperatorio. Guías americanas sugieren ecografía y tomografía computada (TC), en casos con ganglios clínicamente palpables, tumores recurrentes, tumores etapa T2c en adelante y en patrones de histología adversa (pobremente diferenciado, diseminación pagetoide, invasión perineural)¹⁴. En casos de tumores perioculares avanzados, cumple rol la resonancia magnética (RM), para evaluar compromiso neural, glándula parótida, fosa temporal y base de cráneo. El PET CT también tiene descrito su rol en el diagnóstico, etapificación, y seguimiento de esta patología¹⁵.

En cuanto al tratamiento quirúrgico, en solo 2 casos aplicamos la técnica con MMS, el resto de los pacientes se realizó resección con márgenes oncológicos y biopsia intraoperatoria por congelación. Elías et al.¹⁶, en una revisión de 554 paciente concluyó que hubo una tendencia a la mayor utilización de MMS en centros académicos, y que esta técnica fue menos utilizada en CS de tronco y extremidades, sin embargo, no hubo diferencias estadísticamente significativas en cuanto a sobrevida global al comparar ambas técnicas. En otro estudio, Zhou et al.¹⁷, en una cohorte multicéntrica de 360 pacientes, reportó un mejor control local en CS ocular utilizando MMS, sin embargo, no hubo diferencias en cuanto a desarrollo de metástasis, ni mortalidad relacionada a CS. En caso de disponer la técnica de MMS, creemos que puede ser una buena alternativa en ubicaciones críticas como región periocular con el fin de conservar tejidos y mejorar resultados cosméticos. En el INC no se dispone de forma habitual de esta técnica, lo que explica el predominio de la resección local amplia con biopsia rápida en este trabajo.

Actualmente no existen guías ni recomendaciones sobre cuanto margen utilizar, sin embargo, los trabajos publicados concuerdan que un margen de al menos 5 mm es oncológicamente seguro^{1,2}. En nuestra serie se utilizó margen de 5 mm en región

facial y periocular, dando margen más amplio en región extraocular.

Del total de nuestros pacientes, se realizó BLNC en el 40%, resultando todas las muestras negativas para metástasis. Esto concuerda con la literatura, debido a que la mayoría de nuestros casos fueron T1 y T2. Kibbi et al.⁷, en una revisión sistemática de literatura informan que las metástasis ganglionares subclínicas son muy infrecuentes en CS extraocular, en cambio en el caso de los CS oculares, desde etapa T2c se reportan cifras de > 15% de BLNC positivos. HSIA et al.¹⁸, en un análisis de base retrospectiva realizó validación de la clasificación TNM AJCC 8 edición, demostrando también que los tumores desde T2c tienen mayor riesgo de metástasis ganglionares. Según lo apreciado en nuestro estudio y lo revisado en la literatura se puede sugerir realizar BLNC en CS ocular T2c en adelante, sin embargo, no existe evidencia actual de que esto tenga repercusión en la sobrevida global y libre de enfermedad.

En ningún caso de este trabajo se utilizó RT externa como monoterapia, ni como tratamiento adyuvante. Solo en 1 paciente de este estudio se realizó BT adyuvante en CS de párpado superior, cuya indicación fueron márgenes positivos en la biopsia diferida, evolucionando de forma satisfactoria. Feng Li et al.¹⁹ reportó 1 caso de tratamiento no quirúrgico con BT asociado a RT externa en 1 paciente con CS ocular T2b con márgenes positivos, con el fin de descalar las dosis de RT externa y disminuir la toxicidad ocular de forma exitosa.

La radioterapia (RT) como monoterapia no está indicada como tratamiento inicial, solo podría ofrecerse en casos de pacientes inoperables, tumores irsecables y en paciente T1 que rechacen cirugía²⁰. No está claro el rol de la RT adyuvante, sin embargo, puede ser utilizada en pacientes con márgenes positivos o cercanos y en lecho de disección ganglionar.

Aunque han aumentado los estudios que reportan el estudio del perfil IHQ para ver cuáles son los casos que se benefician de terapias sistémicas^{21,22}, en nuestra casuística no tenemos pacientes sometidos a QT sistémica ni inmunoterapia.

La quimioterapia (QT) convencional basada en platinos, inmunoterapia o terapias dirigidas pueden ser consideradas en manejo de enfermedad metastásica¹⁴.

Las limitaciones de este estudio, son las propias de una revisión retrospectiva, con un tamaño muestral pequeño, explicado en gran parte, a la baja frecuencia de esta patología, lo que no nos permite realizar recomendaciones de manejo con significancia estadística.

Conclusión

En este trabajo se logra describir la experiencia del INC en el manejo del CS, patología compleja e infrecuente, que requiere un tratamiento multidisciplinario y cuyo pilar es la cirugía.

Esperamos que el seguimiento de pacientes con CS en Chile nos permita tener evidencia que avale nuestras recomendaciones y generar guías locales de tratamiento.

declaran que en este manuscrito no se han realizado experimentos en seres humanos ni animales.

Confidencialidad de los datos. Los autores declaran que en este artículo no aparecen datos de pacientes.

Conflictos de interés: Ninguno.

Financiación: Ninguna.

Responsabilidades éticas

Protección de personas y animales. Los autores

El estudio fue aprobado por el Comité Ético Científico del Servicio de Salud metropolitano oriente, con fecha 14 de junio 2022.

Bibliografía

- Chang AY, Miller CJ, Elenitsas R, Newman JG, Sobanko JF. Management considerations in extraocular sebaceous carcinoma. *Dermatologic Surgery*. 2016;42:S57-65.
- in 't Veld EH, Keizer R, Post N, Versteeg J, Verdijk R, Naus N, et al. Outcome after treatment for sebaceous carcinoma: A multicenter study. *J Surg Oncol*. 2022;125:730-5.
- Wu A, Rajak SN, Chiang CJ, Lee WC, Huilgol SC, Selva D. Epidemiology of cutaneous sebaceous carcinoma. *Australasian Journal of Dermatology*. 2021;62:57-9.
- Wu A, Rajak SN, Huilgol SC, James C, Selva D. Cutaneous sebaceous carcinoma. *Australasian Journal of Dermatology*. 2020;61:e283-92.
- Sargen MR, Starrett GJ, Engels EA, Cahoon EK, Tucker MA, Goldstein AM. Sebaceous carcinoma epidemiology and genetics: emerging concepts and clinical implications for screening, prevention, and treatment. *Clinical Cancer Research*. American Association for Cancer Research Inc; 2021;27:389-93.
- Ferreira I, Wiedemeyer K, Demetter P, Adams DJ, Arends MJ, Brenn T. Update on the pathology, genetics and somatic landscape of sebaceous tumours. *Histopathology*. 2019;76:640-9.
- Kibbi N, Worley B, Owen JL, Kelm RC, Bichakjian CK, Chandra S, et al. Sebaceous carcinoma: controversies and their evidence for clinical practice. *Archives of Dermatological Research*. 2020;312:25-31.
- Rodríguez CA, Leiva JV, Ramírez CB, Valenzuela FA, Pinilla JP, Segovia LG, et al. Síndrome de Muir-Torre: A propósito de dos casos. *Rev Chil Dermatol*. 2011;27:331-4.
- Rojas HP, Pulgar CM, Vega NA, Elena Villanueva MI. Cuerno cutáneo y Carcinoma Sebáceo: Diagnóstico diferencial a propósito de un caso. *Rev Chil. Dermatol*. 2014;30:289-94.
- Eyssautier S F, Cabezas L, Álvarez M, Papuzinski C, Sáez E, Resumen C 2. Aceptado el 14 de julio. 2018.
- Cheng CY, Su HJ, Kuo TT. Dermoscopic features and differential diagnosis of sebaceous carcinoma. *Journal of Dermatology* 2020;47:755-62.
- Knackstedt T, Samie FH. Sebaceous Carcinoma: A Review of the Scientific Literature. *Curr Treat Options Oncol*. 2017;18:47.
- doi: 10.1007/s11864-017-0490-0.
- Roberts ME, Riegert-Johnson DL, Thomas BC, Rumilla KM, Thomas CS, Heckman MG, et al. A clinical scoring system to identify patients with sebaceous neoplasms at risk for the Muir-Torre variant of Lynch syndrome. *Genetics in Medicine* 2014;16:711-6.
- Owen JL, Worley B, Kelm RC, Choi JN, Reynolds BA KA, Poon E, et al. Sebaceous carcinoma: evidence-based clinical practice guidelines [Internet]. *Lancet Oncol*. 2019;20:e699-e714.
- Owen JL, Kibbi N, Worley B, Kelm RC, Wang JV, Barker CA, et al. Sebaceous carcinoma: evidence-based clinical practice guidelines. *Lancet Oncol*. 2019 Dec;20(12):e699-e714. doi: 10.1016/S1470-2045(19)30673-4. PMID: 31797796.
- Zhao X, Wang GF, Zhao K, Cui HG, Ding W. Value of 18 F-FDG-PET/CT in ocular sebaceous adenocarcinoma: a case report and literature review [Internet]. *Int J Clin Exp Med*. 2015;15;8:19524-9.
- Elias ML, Skula SR, Behbahani S, Lambert WC, Schwartz RA. Localized sebaceous carcinoma treatment: Wide local excision verses Mohs micrographic surgery. *Dermatol Ther*. 2020;33:e13991.
- Zhou C, Wu F, Chai P, Shi Y, Ye J, Shi X, et al. Mohs micrographic surgery for eyelid sebaceous carcinoma: A multicenter cohort of 360 patients. *J Am Acad Dermatol*. 2019;80:1608-17.e1.
- Hsia Y, Yeh CY, Wei YH, Chen LW, Liao SL. Eyelid sebaceous carcinoma: Validation of the 8th edition of the American Joint Committee on cancer T staging system and the prognostic factors for local recurrence, nodal metastasis, and survival. *Eye (Basingstoke)*. 2019;33:887-95.
- Li F, Stewart RD, Finger PT. Interstitial Brachytherapy for Orbital Sebaceous Carcinoma. *Ophthalmic Plast Reconstr Surg*. 2021;37:e215-7.
- Takagawa Y, Tamaki W, Suzuki S, Inaba

ARTÍCULO ORIGINAL

K, Murakami N, Takahashi K, et al. Radiotherapy for localized sebaceous carcinoma of the eyelid: A retrospective analysis of 83 patients. *J Radiat Res.* 2019;60:622-9.

23. Saliba M, Shaheen M, Hajj R el, Abbas F, Bashir S, Sheikh UN, et al. PD-L1 expression in sebaceous carcinomas. *Cancer Immunology, Immunotherapy* 2021;70:1907-15.

24. Lin AC, Shriver EM. The Role of Pembrolizumab in the Treatment of Sebaceous Carcinoma [Internet]. 2020. Available from: <http://journals.lww.com/internat-ophthalmology>.