

Características generales de los tumores malignos de los párpados

General features of periocular malignancies

J. Matas, S. Ortiz-Pérez

Resumen

El 5-10% de los tumores malignos cutáneos afectan la región periocular, y la mayoría pueden identificarse clínicamente antes del tratamiento. Debido a las características anatómicas y funcionales de esta zona anatómica, los tumores malignos de los párpados presentan particularidades tanto diagnósticas como de pronóstico y tratamiento. La presencia de numerosas estructuras histológicas de diferente naturaleza hace que podamos encontrar tumores de muy diversa estirpe. Los carcinomas epiteliales son los más frecuentes, seguidos de los de células sebáceas y de células de Merkel, y del melanoma. No obstante, las características de cada tipo se describen a continuación de manera pormenorizada.

Resum

El 5-10% de tumors malignes cutanis afecten la regió periocular, i la majoria poden identificar-se clínicament abans del tractament. Degut a les característiques anatómiques i funcionals d'aquesta àrea anatómica, els tumors malignes de les parpelles presenten particularitats tant diagnòstiques, como de pronòstic i tractament. La presència de múltiples estructures histològiques de diferent naturalesa fa que puguem trobar tumors de molta diferent estirp. Els carcinomes epitelials són els més freqüents, seguits dels de cèl·lules sebàcies, de cèl·lules de Merkel, i el melanoma. No obstant això, les característiques de cada tipus es descriuen a continuació de manera detallada.

Abstract

About 5-10% of skin malignancies affect the periocular area, and most of them can be suspected during the clinical assessment of the patients. Due to the special characteristics regarding the anatomy and function of the eyelids, diagnosis, prognosis, and treatment, of malignant tumors affecting this area, are also particular. The presence of multiple tissues of different nature makes possible to find tumors of a wide variety of etiologies. Epithelial carcinomas are the most frequent, followed by sebaceous carcinoma, Merkel's cell carcinoma, and melanoma. The general features of each tumor are described below in detail.

1.1. Características generales de los tumores malignos de los párpados

General features of periocular malignancies

J. Matas¹, S. Ortiz-Pérez²

¹Especialista. Instituto de Oftalmología. Hospital Clínic. Universidad de Barcelona. Barcelona.

²Consultor. Instituto de Oftalmología. Hospital Clínic. Universidad de Barcelona. Barcelona.

Correspondencia:

Santiago Ortiz-Pérez

E-mail: saortiz@clinic.ub.es

Introducción

El carcinoma basocelular (CBC) es el tumor maligno periocular más frecuente y representa el 80-92,2%¹⁻³. La incidencia del CBC ajustada por edad y sexo se estima en 14,35 casos por cada 100.000 personas y año². Según un estudio reciente, la incidencia en España se estima en 253 casos por cada 100.000 personas y año⁴. El CBC periocular es más común en los pacientes mayores, especialmente en la séptima década de la vida³, y los hombres se afectan más que las mujeres⁵. La exposición a radiación ultravioleta y la piel blanca son los factores de riesgo más importantes⁶. Otros factores extrínsecos e intrínsecos de riesgo para el desarrollo de CBC son la radiación, la exposición a arsénico y la inmunosupresión. También es más frecuente en personas con xerodermia pigmentosa y con síndrome de Gorlin-Goltz, alteraciones genéticas que predisponen, entre otras cosas, al desarrollo de tumores en edades jóvenes^{7,8}. Se ha descrito que se localizan con más frecuencia en el párpado inferior y en el canto medial, seguidos del párpado superior y el canto lateral^{2,3}. Las metástasis son excepcionales y la tasa de mortalidad es baja⁹; sin embargo, la morbilidad asociada a invasión periocular y orbitaria puede causar importante disfunción funcional y estética.

La tasa de recurrencia del CBC periocular tras una escisión quirúrgica incompleta puede llegar al 40% en 5 años, mientras que en los casos de escisión completa varía del 0% al 17%. Se ha descrito mayor recurrencia en tumores con márgenes libres <2 mm, tumores localizados en el canto medial y con subtipos histológicos agresivos^{5,10}. La invasión perineural se ha reportado en el 1-3% de pacientes con CBC periocular y está asociada a formas subclínicas, con mayor tasa de recurrencia y más riesgo de invasión local¹¹.

El carcinoma de células escamosas (CCE) es el segundo tumor maligno más frecuente en los párpados y representa el 5-10%³. La incidencia ajustada por edad y sexo es de 1,37 casos por cada 100.000 personas y año². Afecta con más frecuencia a pacientes mayores, especialmente a partir de la sexta década de la vida¹².

La exposición solar y la piel blanca son los factores de riesgo más importantes. Otras condiciones que se han relacionado con el riesgo de desarrollar CCE son la ulceración crónica, la cicatrización, la infección por virus del papiloma humano, la radiación, la ingestión excesiva de grasas, el tabaquismo y la exposición a ciertos químicos. Además, los individuos inmunocomprometidos y ciertas alteraciones genéticas con afectación dermatológica,

como son la xerodermia pigmentosa y el albinismo, aumentan la incidencia y la agresividad del CCE.

En la mayoría de los casos, el CCE se desarrolla a partir de lesiones preexistentes intraepidérmicas, como son el CCE *in situ* y la queratosis actínica; algunos autores consideran el CSC *in situ* y la queratosis actínica como una sola enfermedad¹². El CCE puede asimismo desarrollarse *de novo* en piel sana, lo que se ha asociado a mayor riesgo de metástasis regional y a distancia¹³. Las formas más comunes de metástasis de CSC son la linfática y, con menos frecuencia, la vía hematológica¹⁴.

Algunas características se han identificado como predictores de recurrencia local y de metástasis. Tumores >2 cm duplican el riesgo de recurrencia local (7,4% vs. 15,2%) y triplican el riesgo de metástasis (9,1% vs. 30,3%). Otros indicadores que aumentan el riesgo de malignidad son la invasión profunda (>4 mm), la pobre diferenciación y los subtipos desmoplásico y adenoescamoso. La invasión perineural se ha observado en el 4,3-8,1% de los casos de CSC periocular^{3,14}, y la identificación de estos casos con análisis histológico es importante para el adecuado tratamiento quirúrgico.

El carcinoma de células sebáceas (CS) representa aproximadamente el 1-5,5% de los tumores malignos periorcarios¹⁵. La mayoría derivan de las glándulas de Meibomio, pero también pueden originarse en las glándulas de Zeis, la carúncula, la ceja o el epitelio conjuntival¹⁵. La región periorcario es la localización más frecuente de CS; es raro que ocurra en regiones extraoculares. A diferencia del CBC y del CCE, el CS afecta con más frecuencia el párpado superior, por el mayor número de glándulas de Meibomio en esa localización, seguida del párpado inferior. La gran capacidad de este tumor de diseminación intraepitelial (pagetoide) y en extensión, incluso dejando islas de tejido sano, hacen posible que puedan afectarse de forma difusa ambos párpados, el sistema lacrimal y la conjuntiva palpebral y bulbar¹⁵⁻¹⁷. La edad media en el momento del diagnóstico es de 64-72 años, y el 59-73% de los pacientes son mujeres^{16,17}. El CS se ha descrito más frecuentemente en personas de descendencia asiática, con mayor incidencia en China, India y Nepal¹⁸.

No hay estudios que asocien el CS con la exposición a radiación ultravioleta; sin embargo, algunos estudios sugieren que la exposición a radiación puede promover el desarrollo de CS. Algunos pacientes han presentado CS de párpado tras la exposición a radioterapia¹⁶. Además, el CS se ha asociado con el síndrome de Muir-Torre, una enfermedad rara con herencia autosómica dominante caracterizada por tumores de glándulas sebáceas y tumores malignos en otros órganos, como el colon¹⁹.

El CS de párpado puede enmascarar otras condiciones de carácter inflamatorio, como el chalazión, la blefaritis y la blefarokonjuntivitis crónica. La tasa de mortalidad asociada al CS es mayor del 22%¹⁶; estudios recientes indican que la detección y el tratamiento precoces pueden conllevar un mejor pronóstico²⁰.

Factores asociados a mayor mortalidad son el tamaño grande del tumor, la invasión linfática, vascular u orbitaria, la duración prolongada de los síntomas, la pobre diferenciación y el origen multicéntrico. El CS periorcario metastatiza con más frecuencia a los ganglios linfáticos regionales, lo cual ocurre en el 8-20% de los pacientes¹⁷.

El melanoma maligno (MM) representa el 1% de los tumores malignos periorcarios, y menos del 1% de todos los melanomas cutáneos son periorcarios²¹. El MM puede derivar de la piel o de la conjuntiva; en este último caso, lo más frecuente es la conjuntiva bulbar, pero también puede originarse en la conjuntiva palpebral, de fondos de saco, del pliegue semilunar, de los márgenes palpebrales o de la carúncula²¹. El MM de cabeza y cuello tiene un pico de edad de aparición entre los 50 y los 80 años, aproximadamente 20 años más tarde que el MM en otras regiones del cuerpo²². El párpado inferior se afecta más, posiblemente por la mayor incidencia de exposición solar en esta zona²². Factores de riesgo para el desarrollo de MM son la incidencia alta de *nevus* melanocíticos y la exposición solar, en especial la quemadura solar²³. Además, los individuos con xerodermia pigmentosa tienen mayor predisposición a desarrollar múltiples MM.

El MM del párpado puede dividirse en tres subtipos con diferentes características histológicas y clínicas. El tipo más común en la región periorcario es el lentigo maligno melanoma (LMM), seguido del melanoma de extensión superficial y del melanoma nodular. Aunque la mayoría de los melanomas son *de novo*, hay tres situaciones consideradas premalignas por tener un riesgo de malignización: el *nevus* congénito, el *nevus* displásico y el lentigo maligno.

Factores asociados a un peor pronóstico son la invasión profunda (índice de Breslow), la presencia de afectación vascular, la satelitosis microscópica, la ulceración y la alta tasa de mitosis. El tipo histológico, la edad del paciente y el sexo son factores de riesgo más controvertidos²⁴.

El carcinoma de células de Merkel (CCM) es raro. Es un tumor de origen neuroendocrino que tiene predilección por la cabeza y el cuello; aproximadamente el 50% se localizan a este nivel, y en los párpados representa el 5-10% de los casos²⁵. El CCM es más frecuente en las mujeres caucásicas de edad avanzada²⁵. Los

pacientes inmunodeprimidos tienen también más riesgo, en especial aquellos con leucemia linfocítica crónica o con infección por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH). Se ha asociado un tipo de poliomavirus con el CCM y también una mayor prevalencia cutánea de este virus en hombres con infección por el VIH²⁶. Tiende a afectar el párpado superior²⁵ y se caracteriza por ser un tumor agresivo que puede recurrir localmente y producir metástasis a distancia. Algunos estudios reportan que, en el momento del diagnóstico, hasta dos tercios de los pacientes tienen diseminación linfática, y a lo largo de los primeros 18 meses todos desarrollan metástasis a distancia²⁷.

Clasificación de los tumores malignos de los párpados

Los tumores perioculares pueden clasificarse según la presentación clínica (TNM, [tumor, nódulos linfáticos, metástasis]) o según su histología²⁶.

Tabla 1. Clasificación TNM.

Tumor primario (T)	Definición
T	No se puede evaluar el tumor primario
T0	Sin evidencia de tumor primario
Tis	Carcinoma <i>in situ</i>
T1	Tumor ≤5 mm sin afectación de tarso ni de margen palpebral
T2a	Tumor >5 mm y <10 mm u otro tumor con invasión de tarso o de margen palpebral
T2b	Tumor >10 mm y <20 mm o tumor que involucra el grosor completo del párpado
T3a	Tumor >20 mm o tumor con invasión de estructuras adyacentes al ojo o la órbita, o tumor con invasión perineural
T3b	Cirugía de enucleación, exenteración o de hueso para la escisión completa del tumor
T4	Tumor no resecable por invasión extensa a otras estructuras, como ojo, órbita, cerebro o cráneo

Tabla 2. Clasificación TNM.

Ganglios linfáticos regionales (N)	Definición
NX	Los ganglios linfáticos no pueden evaluarse
N0	Sin afectación de ganglios linfáticos
N1	Metástasis regional a ganglios linfáticos

N: metástasis a ganglios linfáticos (incluyen los ganglios preauriculares, submandibulares, submentonarios y cervicales).

Clasificaciones según la presentación clínica

Para la clasificación TNM (Tablas 1, 2 y 3) de los tumores palpebrales debe existir confirmación histológica. Se realiza la evaluación de la categoría T mediante el examen físico, y para las categorías N y M se requieren pruebas complementarias, como las de imagen. La estadificación describe el tamaño del tumor, el número y la localización de los nódulos linfáticos afectos, y si existe o no diseminación a otras partes del cuerpo²⁶.

Asimismo, la estadificación de tumores malignos de párpado (Tabla 4) puede hacerse según la clasificación del *American Joint Committee on Cancer* (AJCC) y la *International Union for Cancer Control* (UICC).

Tabla 3. Clasificación TNM.

Metástasis a distancia (M)	Definición
M0	Sin metástasis a distancia
M1	Con metástasis a distancia

Tabla 4. Estadificación de tumores malignos de párpado.

Estadio		TNM		Definición
0	Tis	N0	M0	Carcinoma <i>in situ</i>
IA	T1	N0	M0	Tumor ≤5 mm sin afectación de tarso o margen palpebral; sin invasión local o a distancia
IB	T2a	N0	M0	Tumor >5 mm y <10 mm o afectación tarsal o del margen palpebral; sin invasión local o a distancia
IC	T2b	N0	M0	Tumor >10 mm y <20 mm o tumor que involucra el grosor completo del párpado; sin invasión local o a distancia
II	T3a	N0	M0	Tumor >20 mm o tumor que afecta estructuras adyacentes al ojo u órbita, o invasión perineural; sin invasión local o a distancia
IIIA	T3a	N0	M0	Cirugía de enucleación, exanteración o de hueso para la escisión completa del tumor; sin invasión local o a distancia
IIIB	Cualquier T	N1	M0	Invasión a ganglios linfáticos regionales, pero sin afectar otras partes del cuerpo
IIIC	T4	Cualquier N	M0	Tumor no resecable por invasión extensa a otras estructuras, como ojo, órbita, cerebro o cráneo
IV	Cualquier T	Cualquier N	M1	Metástasis a distancia

Bibliografía

- Slutsky JB, Jones EC. Periocular cutaneous malignancies: a review of the literature. *Dermatol Surg*. 2012;38:552-69.
- Cook Jr BE, Bartley GB. Epidemiologic characteristics and clinical course of patients with malignant eyelid tumors in an incidence cohort in Olmsted County, Minnesota. *Ophthalmology*. 1999;106:746-50.
- Malhotra R, Huilgol SC, Huynh NT, Selva D. The Australian Mohs database, part I: periocular basal cell carcinoma experience over 7 years. *Ophthalmology*. 2004;111(4):624-30.
- Bielsa I, Soria X, Esteve M, Ferrandiz C. Population-based incidence of basal cell carcinoma in a Spanish Mediterranean area. *Br J Dermatol*. 2009;161(6):1341-6.
- Nemet AY, Deckel Y, Martin PA, Kourt G, Chilov M, Sharma V, et al. Management of periocular basal and squamous cell carcinoma: a series of 485 cases. *Am J Ophthalmol*. 2006;142(2):293-7.
- Zanetti R, Rosso S, Martinez C, Navarro C, Schraub S, Sancho-Garnier H, et al. The multicentre south European Study 'Helios': I. skin characteristics and sunburns in basal cell and squamous cell carcinomas of the skin. *Br J Cancer*. 1996;73(11):1440-6.
- Honavar SG, Shields JA, Shields CL, Eagle Jr RC, Demirci H, Mahmood EZ. Basal cell carcinoma of the eyelid associated with Gorlin-Goltz syndrome. *Ophthalmology*. 2001;108(6):1115-23.
- Malhotra AK, Somesh G, Binod KK, Kaushal KV. Multiple basal cell carcinomas in xeroderma pigmentosum treated with imiquimod 5% cream. *Pediatr Dermatol*. 2008;25(4):488-91.
- von Domarus H, Stevens PJ. Metastatic basal cell carcinoma. Report of five cases and review of 170 cases in the literature. *J Am Acad Dermatol*. 1984;10(6):1043-60.
- Smeets NWJ, Kuijpers DIM, Nelemans P, Ostertag JU, Verhaegh MEJM, Krekels GAM, et al. Mohs' micrographic surgery for treatment of basal cell carcinoma of the face-results of a retrospective study and review of the literature. *Br J Dermatol*. 2004;151(1):141-7.
- Leibovitch I, Huilgol SC, Selva D, Richards S, Paver R. Basal cell carcinoma treated with Mohs surgery in Australia III. Perineural invasion. *J Am Acad Dermatol*. 2005;53(3):458-63.
- Röwert-Huber J, Patel MJ, Forscher T, Ulrich C, Eberle J, Kerl H, et al. Actinic keratosis is an early in situ squamous cell carcinoma: a proposal for reclassification. *Br J Dermatol*. 2007;156(Suppl 3):8-12.
- Cassarino DS, Derienzo DP, Barr RJ. Cutaneous squamous cell carcinoma: a comprehensive clinicopathologic classification – part two. *J Cutan Pathol*. 2006;33(4):261-79.
- Faustina M, Diba R, Ahmadi MA, Esmaeli B. Patterns of regional and distant metastasis in patients with eyelid and periocular squamous cell carcinoma. *Ophthalmology*. 2004;111(10):1930-2.
- Nelson BR. Sebaceous carcinoma. *J Am Acad Dermatol*. 1995;33(1):1-15.
- Song A, Carter KD, Syed NA, Song J, Nerad JA. Sebaceous cell carcinoma of the ocular adnexa: clinical presentations, histopathology, and outcomes. *Ophthal Plast Reconstr Surg*. 2008;24(3):194-200.
- Shields JA, Demirci H, Marr BP, Eagle Jr RC, Shields CL. Sebaceous carcinoma of the eyelids. Personal experience with 60 cases. *Ophthalmology*. 2004;111:2151-7.
- Kumar R. Clinicopathologic study of malignant eyelid tumours. *Clin Exp Optom*. 2010;93(4):224-7.
- Rishi K, Font RL. Sebaceous gland tumors of the eyelids and conjunctiva in the Muir-Torre syndrome: a clinicopathologic study of five cases and literature review. *Ophthal Plast Reconstr Surg*. 2004;20:31-6.
- Muqit MM, Roberts F, Lee WR, Kemp E. Improved survival rates in sebaceous carcinoma of the eyelid. *Eye*. 2004;18(1):49-53.
- Skalicky SE. Australian Cancer Network clinical practice guidelines for the management of ocular and periocular melanoma: an evidence-based literature analysis. *Clin Experiment Ophthalmol*. 2008;36(7):646-58.
- Chan FM, O'Donnel BA, Whitehead K, Ryman W, Sullivan TJ. Treatment and outcomes of malignant melanoma of the eyelid: a review of 29 cases in Australia. *Ophthalmology*. 2007;114:187-92.
- Kennedy C, Bajdik CD, Willemze R, De Gruijl FR, Bouwes Bavinck JN. The influence of painful sunburns and lifetime sun exposure on the risk of actinic keratoses, seborrheic warts, melanocytic nevi, atypical nevi, and skin cancer. *J Invest Dermatol*. 2003;120(6):1087-93.
- Sanchez R, Ivan D, Esmaeli B. Eyelid and periorbital cutaneous malignant melanoma. *Int Ophthalmol Clin*. 2009;49(4):25-43.
- Missotten GS. Merkel cell carcinoma of the eyelid review of the literature and report of patients with Merkel cell carcinoma showing spontaneous regression. *Ophthalmology*. 2008;115(1):195-201.
- Black EH, Nesi FA, Calvano CJ, Gladstone GJ, Levine MR, editores. *Smith and Nesi's Ophthalmic plastic and reconstructive surgery*. 3rd ed. New York: Springer; 2012; p. 311-5.
- Silverman N, Shinder R. What's new in eyelid tumors. *Asia Pac J Ophthalmol*. 2017;6(2):143-52.