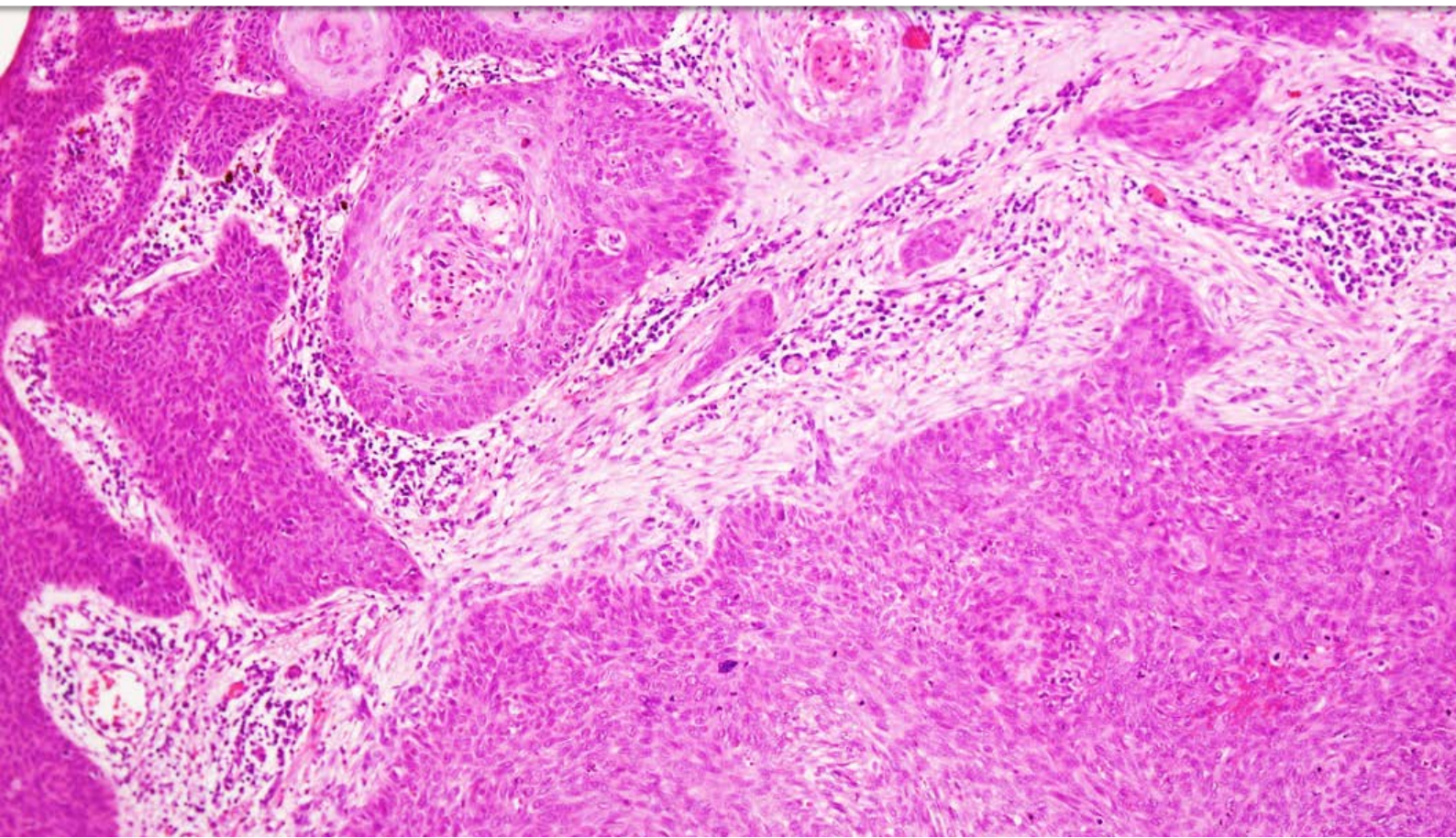


Porocarcinoma ecrino. Estudio clínico-patológico e inmunohistoquímico.
Eccrine porocarcinoma. Clinicopathological and Immunohistochemical study.



M^a Soledad Rodríguez Duque

Director: Dra. Carmen González Vela.

Codirector: Dr. Fidel Fernández Fernández

Departamento de Anatomía
patológica. Hospital Universitario
Marqués de Valdecilla

Santander, Junio 2017

Grado en Medicina

Facultad de Medicina. Universidad de
Cantabria.

ÍNDICE

Agradecimientos.....	2
1. Resumen	3
2. Introducción: El porocarcinoma ecrino.....	5
3. Hipótesis	8
4. Objetivos	9
5. Material y métodos	10
5.1 Pacientes.....	10
5.2 Estudio inmunohistoquímico	10
5.3 Estudio estadístico.....	11
6. Resultados.....	12
6.1 Estudio clínico (PCE)	12
6.2 Estudio histológico (PCE).....	13
6.3 Estudio inmunohistoquímico (PCE y CEI)	15
7. Discusión	20
8. Conclusión.....	23
9. Referencias	24

AGRADECIMIENTOS

En primer lugar, agradezco enormemente a la Dra. Carmen González Vela, patóloga del HUMV y mi directora del trabajo, por su gran idea de realizar este estudio, por las horas que hemos trabajado juntas y por haberme orientado y ayudado siempre que lo he necesitado a lo largo de la elaboración del trabajo.

Agradezco al Dr. Fidel Fernández Fernández, patólogo del HUMV y codirector del trabajo, por ofrecerme su disponibilidad para superar cualquier obstáculo que encontrara.

Agradezco también a la Dra. Sara Marcos González, residente de Anatomía Patológica del HUMV, por todo el trabajo que realizó en este estudio indispensable para alcanzar los resultados.

Mis agradecimientos para el Dr Fernando Val Bernal, catedrático de Anatomía Patológica, por su gran aportación de conocimientos necesarios para la realización del trabajo.

Le doy las gracias al Dr. Juan Carlos Rodríguez Sanjuan, cirujano general del HUMV, por ofrecerme su gran ayuda con el estudio estadístico y por su constante apoyo con el trabajo.

Agradezco a la Dra. Susana Armesto Alonso, dermatóloga del HUMV, por la cesión de las imágenes clínicas y por su ayuda con los aspectos clínicos necesarios para el estudio.

Finalmente, agradezco al HUMV y a la Universidad de Cantabria por la oportunidad de realizar este trabajo y en especial, a todos los profesores de Anatomía Patológica de la Universidad de Cantabria por ser tan inspiradores y trasmitirme su entusiasmo por el apasionante mundo de la Anatomía Patológica.

1. RESUMEN

Introducción: El Porocarcinoma ecrino (PCE) es un tumor maligno cutáneo derivado de las glándulas sudoríparas. La edad de aparición es entorno a los 60 años, se localiza con mayor frecuencia en las extremidades inferiores y no existe una clara predominancia en cuanto al género. Se han publicado pocas series de PCE y en ninguna se ha realizado un estudio inmunohistoquímico amplio. Las características histológicas del PCE están bien descritas, sin embargo hay casos de PCE que tienen diferenciación escamosa, cuyo diagnóstico diferencial con el carcinoma epidermoide infiltrante (CEI) puede ser difícil. Por otro lado, algunos CEI tienen focos pseudoglandulares que recuerdan a la diferenciación ductal de los PCEs. El diagnóstico diferencial entre PCE y CEI es importante ya que el PCE tiene una mayor frecuencia de recidivas y metástasis ganglionar.

Objetivos: Estudio clinicopatológico e inmunohistoquímico de PCEs y análisis comparativo del patrón inmunohistoquímico de los PCEs y de los CEIs.

Material y métodos: Revisamos los PCEs diagnosticados desde 2002 hasta la actualidad. En todos los casos el diagnóstico fue confirmado siguiendo criterios histológicos y examinados por dos dermatopatólogos. Siete de los 26 casos (27%) fueron considerados PCEs in situ y los otros 19 casos (73%) eran PCE infiltrantes. Los datos clínicos fueron recogidos de la historia clínica de los pacientes. Se realizó estudio inmunohistoquímico (IHQ) en los PCEs en el tejido incluido en parafina siguiendo el método EnVision™ system (Dako, Glostrup, Denmark) utilizando los anticuerpos CK19, CK7, p16, BerEP4, c-Kit y GATA3. Realizamos estudio IHQ comparativo en 20 casos consecutivos de CEI.

Resultados: La edad media de presentación es de 77,2 años, el 57,7% de los casos son mujeres y el 42,3% son varones y la localización más frecuente (46,15%) es los miembros inferiores. Un 7,7% de los casos presentaron metástasis ganglionares y sólo un caso recurrencia del tumor. Un 65,4% (17/26 casos) de los PCEs, presentan positividad para CK7, mientras que un 20% de los CEIs (4/20 casos) son positivos para CK7. El 61,5% (16/20 casos) de los PCEs son inmunoreactivos para CK19 y sólo un 15% (3/20 casos) de los CEI son positivos para CK19. Positividad nuclear para p16 se observa en un 83,3% y 35% de PCEs y CEIs respectivamente. El 19,2% y el 36,3% de los PCE son positivos para BerEP4 y GATA 3 respectivamente, resultando negativos todos los CEIs para BerEP4 Y GATA-3. No se observa inmunoreactividad para c-Kit ni en PCEs ni en CEIs.

Conclusión: El PCE es un tumor maligno cuyo pronóstico es peor que el CEI, aunque el porcentaje de casos con metástasis ganglionares es muy bajo. Se ha demostrado que existen diferencias estadísticamente significativas para la positividad para CK19, CK7 y p16 entre el PCE y el CEI. Nosotros concluimos que un panel de IHQ que incluya CK7, CK19 y p16 es muy útil para el diagnóstico diferencial de PCE y CEI.

ABSTRACT

Introduction: Eccrine Porocarcinoma (EP) is a malignant cutaneous tumor derived from the sweat glands. The age of onset is around 60 years, it is more frequently located in the lower extremities and there is no clear predominance in gender. Few series of EP have been published and no broad immunohistochemical study has been performed. The histological characteristics of EP are well described, however there are cases of EP that have squamous differentiation, whose differential diagnosis with infiltrating squamous cell carcinoma (SCC) can be difficult. On the other hand, some SCC have pseudoglandular foci that resemble the ductal differentiation of EP. The differential diagnosis between EP and SCC is important since EP has a higher frequency of relapses and lymph node metastasis.

Aims: Clinicopathological and immunohistochemical study of EPs and comparative analysis of the immunohistochemical pattern of EPs and SCCs.

Material and methods: We review EPs diagnosed from 2002 to the present. In all cases, the diagnosis was confirmed following histological criteria and examined by two dermatopathologists. Seven of the 26 cases (27%) were considered EPs in situ and the other 19 cases (73%) were infiltrating EPs. Clinical data were collected from patients' medical records. Immunohistochemical study (IHC) in paraffin-embedded EPs was performed using the EnVision™ system (Dako, Glostrup, Denmark) using antibodies CK19, CK7, p16, BerEP4, c-Kit and GATA3. We performed comparative IHQ study in 20 consecutive cases of SCC.

Results: The mean age of presentation is 77.2 years, 57.7% of the cases are women and 42.3% are men and the most frequent location (46.15%) are the lower limbs. A 7.7% of the cases presented lymph node metastases and only one case recurrence of the tumor. A total of 65.4% (17/26 cases) of EP present positive for CK7, while 20% of CIEs (4/20 cases) are positive for CK7. 61.5% (16/20 cases) of EPs are immunoreactive for CK19 and only 15% (3/20 cases) of SCCs are positive for CK19. Nuclear positivity for p16 is observed in 83.3% and 35% of EPs and SCCs respectively. 19.2% and 36.3% of EPs are positive for BerEP4 and GATA3 respectively, all SCCs for BerEP4 and GATA-3 being negative. No immunoreactivity is observed for c-Kit either in ECs or in SCCs.

Conclusion: The EP is a malignant tumor whose prognosis is worse than the SCC, although the percentage of cases with lymph node metastases is very low. It has been demonstrated that there are statistically significant differences for the positivity for CK19, CK7 and p16 between EP and SCC. We conclude that an IHQ panel that includes CK7, CK19 and p16 is very useful for the differential diagnosis of EP and SCC.

2. Introducción:

El porocarcinoma ecrino (PCE) es un tumor maligno raro de las glándulas sudoríparas que representa tan solo entre el 0,005% y el 0,01% de todos los tumores epiteliales cutáneos [1]. Deriva de las células de la parte superior del conducto ecrino y en ocasiones se desarrolla en continuidad con un poroma preexistente [2].

Pinkus y Mehregan fueron los primeros en describir el PCE en 1963 en una mujer de 82 años que presentaba múltiples metástasis de origen epidérmico que acabaron con el fallecimiento de la paciente [3]. Por la extensión pagetoide, el contenido en glucógeno, la ausencia de tonofibrillas y su relación con la epidermis los investigadores concluyeron que el tumor de la paciente era de origen ecrino [4]. Desde entonces aproximadamente 300 casos han sido descritos en la literatura médica [1,4-12]. El PCE también se ha llamado hidroacantoma simple maligno, carcinoma de glándula sudorípara, siringoacantoma maligno o poroma displásico [8].

En cuanto a su **localización**, el PCE aparece con mayor frecuencia en las extremidades inferiores (44-53%), asentándose también en tronco (24%), cabeza (18%) y extremidades superiores (8%). Se han reportado otras localizaciones inusuales, como el lecho ungueal, escroto y los labios mayores de la vulva. En contraste con el poroma ecrino, el PCE no se localiza habitualmente en zonas de alta concentración de glándulas ecrinas, ya que, es frecuente que aparezca en las regiones palmo-plantares tanto en pies como en manos. [4,2].

La **edad** de aparición del PCE varía en los diferentes estudios entre los 21 a los 90 años pero predominantemente aparece en personas mayores de 60 años, siendo la década de la vida que con mayor frecuencia aparecen la octava siguiéndole en frecuencia la séptima década de la vida [4,2]. En cuanto al **género** en la mayoría de los estudios se ha observado una discreta predominancia en el género femenino [13] pero no es concluyente dado que se contradice con algunos estudios con una ligera predominancia en el género masculino [14, 8].

Su **forma de presentación clínica** clásica es una placa verrugosa infiltrada o un nódulo, polipoide o pediculado, eritematoso. Los PCEs presentan un crecimiento rápido y lo más frecuente es que se presenten como una masa o nódulo (72% de los casos), como una ulceración (26% de los casos) o como exudación procedente de un sinus (2% de los casos). A veces, un PCE se puede presentar con una larga de evolución pero esto quizá se explique porque en estos casos provenía de un poroma inicial que malignizó [2,15].

Las lesiones multinodulares, ulceradas o de crecimiento rápido se asocian a **recurrencia** local tras cirugía o a enfermedad metastásica. Los tumores pedunculados parecen ser menos agresivos. Alrededor de un 20% de los PCEs recidiva localmente. Puede también desarrollar múltiples metástasis cutáneas, habitualmente a lo largo de una extremidad.

Entre el 20-26% de los pacientes con PCE van a presentar **metástasis** siendo la localización más frecuente los ganglios linfáticos (60%), seguidos del tórax (13%). Es infrecuente que el PCE evolucione hacia múltiples metástasis pero en el caso de que avanzara hacia múltiples metástasis viscerales el pronóstico es fatal. La mortalidad incrementa en gran medida hasta la cifra de un 80% en el caso de metástasis a distancia y de un 65% cuando solo los ganglios linfáticos están afectados. [15]

El PCE puede aparecer de novo o evolucionar desde un poroma ecrino (PE). Se ha asociado a otras lesiones cutáneas como a un nevus sebáceo o a lesiones actínicas. Los **factores de riesgo** que se han asociado al PCE incluyen la exposición del área de la piel a trauma, quemaduras, radioterapia, fármacos inmunosupresores (especialmente tras trasplantes de órganos), padecer SIDA y la exposición prolongada a la luz ultravioleta. [15]

El PCE es la versión maligna del PE. Un 18% de los PEs van a transformarse en PCEs. Los PCEs se diferencian de los PEs por presentar pleomorfismo celular con hiper cromatismo nuclear, actividad mitótica incrementada, patrón de crecimiento infiltrativo y necrosis; en cambio, el PE es un tumor simétrico y bien circunscrito en el que se puede encontrar atipia focal. La presencia de un componente de PE adyacente a un PCE nos es de gran utilidad para establecer el diagnóstico. [15]

En cuanto a sus características **histopatológicas**, en los PCE se observa un componente intraepidérmico y en algunos también se puede observar un componente dermal [7]. El componente intraepidérmico está constituido por nidos e islas de células basaloideas, que presentan clara delimitación de los queratinocitos adyacentes, y se extienden de manera asimétrica hacia la dermis papilar y/o reticular formando nidos y columnas de células pleomórficas de tamaño grande, con variables cantidades de glucógeno PAS positivo y núcleos hiper cromáticos con figuras de mitosis [7]. En los nidos dermales se aprecian estructuras ductales, en forma de luces intracitoplasmáticas o ductos maduros (necesarias para el diagnóstico según algunos autores) [7]. La invasión dérmica del tumor puede presentar un patrón expansivo (con márgenes bien delimitados), infiltrativo (nidos tumorales que se introducen en dermis e hipodermis sin clara separación con el tejido sano) o mixto [7]. Se ha descrito la presencia de necrosis difusa o focal (comedonecrosis) y de áreas con diferenciación escamosa [16]

Distinguimos dos tipos de PCE en función de su **grado de invasividad**: PCE in situ o intraepidérmico (aquellos que se limitan a la epidermis) y PCE invasivo (aquellos que invaden la dermis). En cuanto al origen del PCE invasivo, hay datos que nos sugieren que este tipo podría ser una progresión de un poroma ecrino tipo hidroacantoma simple. En cuanto al patrón inmunohistoquímico de citokeratinas (CK), el es negativo para CK diferenciadas (CK1- y CK10-) y en también es negativo para CK19 (una CK embrionaria muy indiferenciada). Sin embargo, en aquellos casos de PCE con sospecha de origen a partir de hidroacantoma simple, CK19 fue positivo. Esta positividad nos podría indicar que la

expresión de CK19 fuera un indicador para la transformación maligna de PE a PCE invasivo. Con respecto a los PCE in situ, estudios previos han observado un patrón negativo para CK poco diferenciadas (CK19-, CK7-), presentando positividad para CK más diferenciadas (CK1+, CK10+). [17]

El pilar del **tratamiento** del PCE es la resección quirúrgica local amplia del tumor. No existe una clara recomendación de los márgenes quirúrgicos de seguridad en la literatura. Se utilizan protocolos como el de los tumores no melanocíticos, consiguiendo un margen de al menos 10mm [6]. El porcentaje de casos curados tras la cirugía alcanza el 70-80% [15]. La linfadenectomía de los ganglios adyacentes es necesaria en caso de que haya invasión de estos por el tumor, de que sea un tumor poco diferenciado y cuando se trata de una recurrencia [15]. No se tienen datos suficientes sobre el uso de radioterapia y quimioterapia adyuvante en el tratamiento del PCE [18]. No obstante, se han descrito algunos casos con mejoría clínica tras la administración de quimioterapia aunque son pocos los estudios que se han realizado en pacientes con PCE no metastásicos. [18, 19]. Algunas características histopatológicas asociadas a mal pronóstico incluyen la presencia de invasión linfovascular, profundidad del tumor mayor de 7 mm y más de 14 mitosis por campo de gran aumento [4].

La biopsia es necesaria para el diagnóstico, ya que la apariencia macroscópica no puede diferenciarlo de otros tumores malignos cutáneos. El **diagnóstico diferencial** debe incluir carcinomas epidermoides y de células basales, melanomas amelocíticos, queratosis seborreica, linfoma cutáneo, verruga vulgar, metástasis de distintos tipos tumorales y otras enfermedades como la enfermedad de Paget, Bowen o PE. [15]

Las características histológicas del PCE están bien descritas, sin embargo hay casos de PCE que tienen diferenciación escamosa, cuyo diagnóstico diferencial con **carcinoma epidermoide infiltrante (CEI)** puede ser difícil. Por otro lado, algunos CEI tienen focos pseudoglandulares que recuerdan a la diferenciación ductal de los PCE. [14]

El antígeno carcinoembrionario (CEA) ha sido considerado el principal marcador inmunohistoquímico de los PCE. Sin embargo, el CEA ha resultado ser también positivo entre el 30% y el 80% de los CEI. [14]

Existen muy pocos estudios inmunohistoquímicos de PCE en la literatura. Además en los pocos trabajos que comparan el perfil de IHQ del PCE y el CEI se observa un solapamiento de los patrones de tinción del PCE y el CEI. [20,21,16]

3. Hipótesis

El porocarcinoma ecrino y el carcinoma epidermoide en ocasiones son difíciles de diferenciar histológicamente, siendo necesario su diagnóstico diferencial ya que su comportamiento biológico es diferente. El estudio inmunohistoquímico podría ser de gran utilidad en el diagnóstico diferencial.

4. Objetivos

1. Estudio clinicopatológico de una serie de 26 porocarcinomas diagnosticados entre el año 2002 y el 2016 en el Hospital Universitario Marqués de Valdecilla.
2. Estudio inmunohistoquímico de la serie de porocarcinomas.
3. Análisis comparativo del patrón inmunohistoquímico de los porocarcinomas y una serie consecutiva de carcinomas epidermoides infiltrantes cutáneos.

5. Material y métodos

5.1 PACIENTES

Revisamos todos los PC diagnosticados en nuestro hospital desde 2002 hasta la actualidad. En todos los casos el diagnóstico fue confirmado siguiendo criterios histológicos y revisados por dos dermatopatólogos.

En los cortes histológicos teñidos con hematoxilina-eosina se estudiaron los siguientes parámetros:

- Tamaño tumoral: diámetro máximo del tumor
- Espesor de invasión: medido en mm desde la capa granulosa hasta la célula tumoral más profunda; si existe ulceración se mide a partir de la misma.
- Índice mitótico: mitosis por 10 campos de gran aumento. (CGA)
- Presencia de invasión vascular y/o perineural.
- Componente invasivo: si (Porocarcinoma Invasivo) o no (Porocarcinoma in situ).
- Poroma ecrino asociado o no.
- Diferenciación escamosa o no.

Se recogieron de la historia clínica de los pacientes los siguientes datos clínicos: edad, sexo, localización, presentación clínica, presencia o no metástasis en ganglios regionales y a distancia, tratamiento inicial, seguimiento, recurrencia, metástasis, y supervivencia global.

5.2 ESTUDIO INMUNOHISTOQUIMICO

Se realizó estudio inmunohistoquímico (IHQ) en el tejido incluido en parafina siguiendo el método EnVision™ system (Dako, Glostrup, Denmark). Se utilizaron los siguientes anticuerpos monoclonales: CK7, CK19, p16, p63, c-KIT, GATA-3, BerEp4 (Tabla 1).

Realizamos estudio IHQ comparativo con CK7, CK19, C-Kit, GATA-3 y p16 en nuestra serie de 26 PCEs y en 20 casos consecutivos de CEI cutáneos.

Anticuerpo Monoclonal	Clon	Dilución	Casa Comercial
CK7	OV-TL 12/30	Flex	DAKO
CK19	RCK 108	Flex	DAKO
p16	G175-405	1/50	Bioscience
GATA-3	L50-823	1/250	Biocare Medical
c-Kit	Policlonal	1/200	DAKO
BerEP4	IR637	Flex	DAKO

Tabla 1

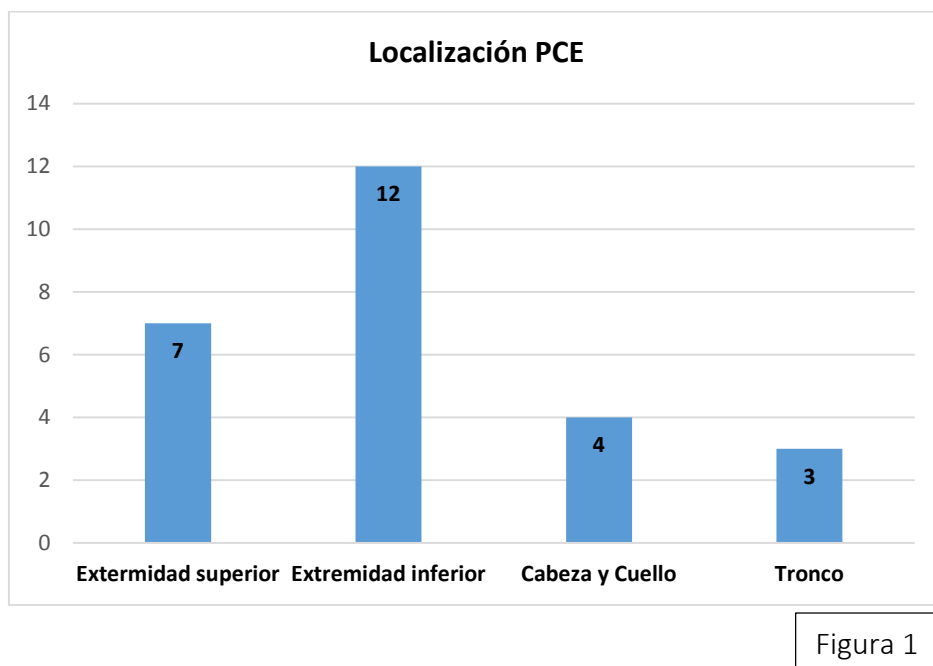
5.3 ESTUDIO ESTADÍSTICO

El estudio estadístico fue realizado con el programa IBM SPSS. Realizamos un estudio estadístico descriptivo de las variables cuantitativas y cualitativas. Por otra parte, realizamos un estudio comparativo de los marcadores de IHQ entre PCE y CEI utilizando la Chi-cuadrado.

6. Resultados

6.1 ESTUDIO CLÍNICO (PCE)

Un total de 26 casos de PCE diagnosticados en nuestro hospital, tenían laminillas y bloques de parafina disponibles para realizar el estudio. El 42,3 % fueron **varones** (11/26) y el 57,7% **mujeres** (15/26). La **edad** media de presentación fue de 77,2 años, con un rango de edad desde los 45 hasta los 100 años. La **localización** más frecuente fue la extremidad inferior (12/26; 46,15%), seguido de extremidad superior (7/26; 26,9%), cabeza y cuello (4/26; 15,4%) y tronco (3/26; 11,5%) (Figura 1). El **tamaño** tumoral va de a 1 cm a 4,3 cm; siendo la media de 1,93 cm.



El **patrón clínico** más repetido fue el nodular (11/26, 42,3%) (Figura 2). Las otras formas de presentación fueron: pápula (1/23 casos; 3,8%), úlcera (3/26; 11,5%), polipoide (5/26; 19,2%), placa (6/26; 23,1%). (Tabla 2). Dos pacientes presentaron **metástasis** en ganglios (2/26; 7,7%).



Forma clínica PCE	Nº casos	%
Nódulo	11	42,3%
Pápula	1	3,8%
Úlcera	3	11,5%
Polipoide	5	19,2%
Placa	6	23,1%
Total	26	100%

Tabla 2

El tratamiento inicial en todos los pacientes fue la exéresis quirúrgica de la lesión, con márgenes entre 3 y 5 mm. Uno de los pacientes tuvo una **recurrencia** del tumor y fue el único tratado con **radioterapia** tras la cirugía.

El **seguimiento** de los pacientes en consulta de dermatología oscila entre 1 y 13 años, con una media de 4 años. En el momento en el que se realizó el estudio 9/26 pacientes (34,6%) habían fallecido, pero en todos los casos la causa de muerte no era debida al PCE.

6.2 ESTUDIO HISTOLOGICO

El estudio histológico permitió establecer el diagnóstico de PCE en todos los casos, observándose cordones anchos anastomosados, columnas sólidas y nidos (Figura 3) de células basaloides poligonales con núcleos hipercromáticos, nucléolo prominente y figuras de mitosis, con extensión desde la epidermis hacia la dermis papilar y reticular, invadiendo el estroma de manera asimétrica; acompañados de estructuras ductales dérmicas (luces intracitoplasmáticas o ductos maduros) (Figura 4). Se observó **diferenciación escamosa** en un 30,8% de los casos (8/26) (Figura 5).

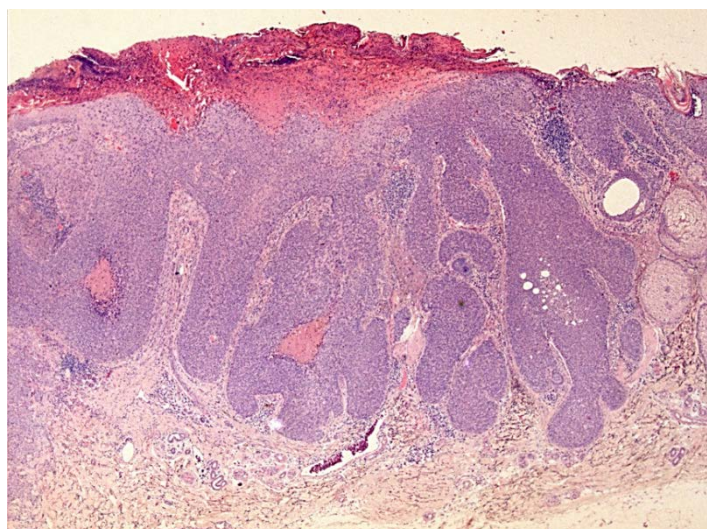


Figura 3

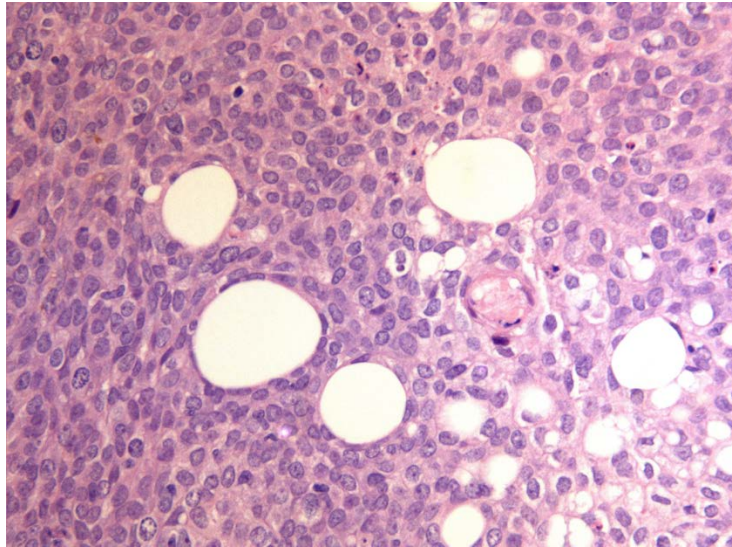


Figura 4

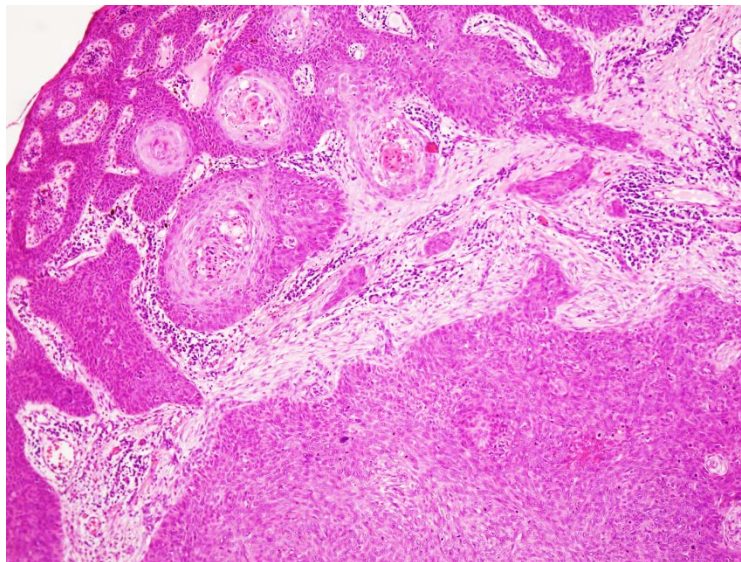


Figura 5

Siete de los 26 casos (26,9%) fueron considerados **PCE in situ** y los otros 19 casos (73,1%) se trataban de **PCE infiltrantes**. En 3 /26 casos existía un **poroma asociado** (11,5%).

El **tamaño** medio fue de 1,93cm, siendo el de menor tamaño de 1cm y el de mayor de 4,3cm. El **espesor de invasión** de los tumores infiltrantes oscilaba desde 2 mm a 10 mm con un espesor medio de 4,02mm. El **índice mitótico** medio fue de 16,8 mitosis en 10 CGA. No se observó invasión vascular, ni perineural en ninguno de los casos estudiado.

6.3 ESTUDIO INMUNOHISTOQUIMICO

Los resultados de los hallazgos de IHQ aparecen resumidos en la Tabla 3. La mayoría de los PCE (83%) presentaba expresión nuclear para **p16** (Figura 6). Expresión de **CK7** (Figura 7) y **CK19** (Figura 8) se observó en 65% y 61% de PCE respectivamente. Un 36% de los PCE mostraban positividad focal para **GATA-3** (Figura 9). El 19,2% de los PCE son positivos para BerEP4.

	PCE	CEI
CK7	17/26 (65,4%)	4/20 (20%)
CK19	16/26 (61,5%)	3/20 (15%)
P16	20/24 (83%)	7/20 (35%)
BerEP4	5/26 (19,2%)	0/20
GATA-3	4/11 (36,3%)	0/20

Tabla 3

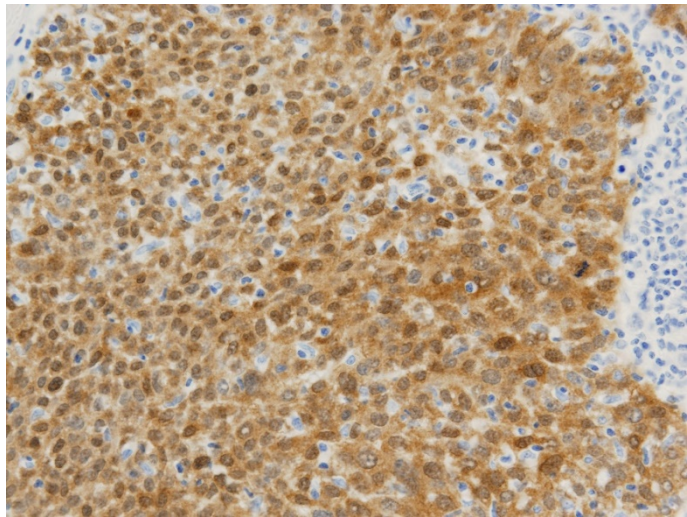


Figura 6

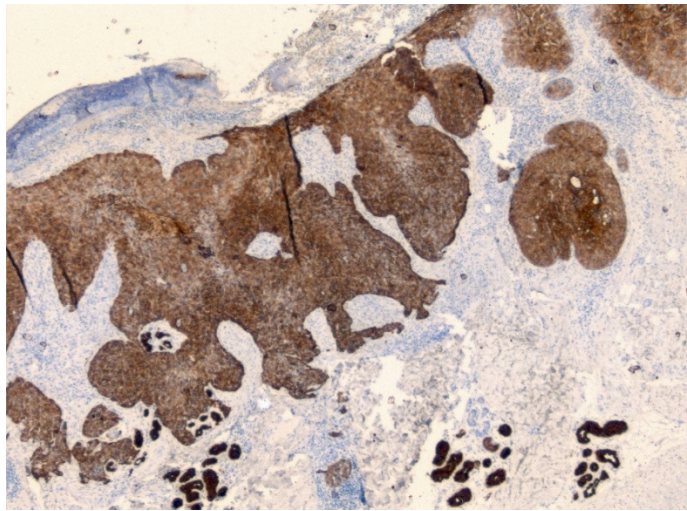


Figura 7

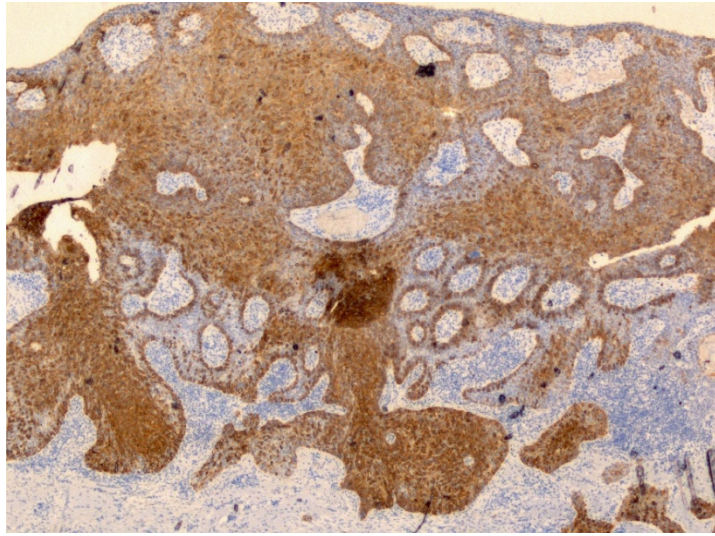


Figura 8

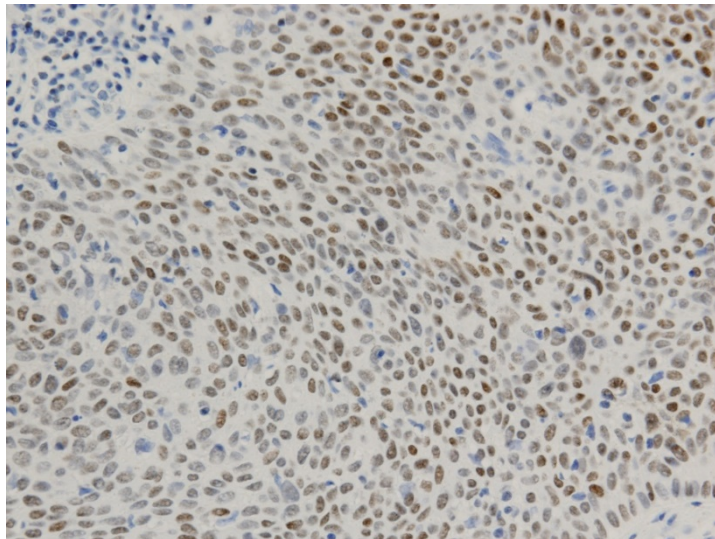


Figura 9

El 35% de los CEI presentan positividad nuclear para **p16** (Figura 10). La expresión de CK7 (Figura 11) Y CK19 (Figura 12) se observa en 20% y 15% respectivamente.

Todos los CEI son negativos para **GATA-3** y **BerEP4**.

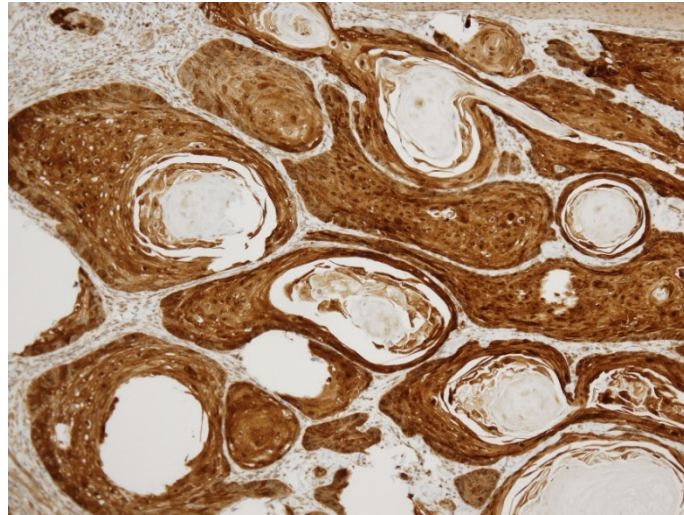


Figura 10

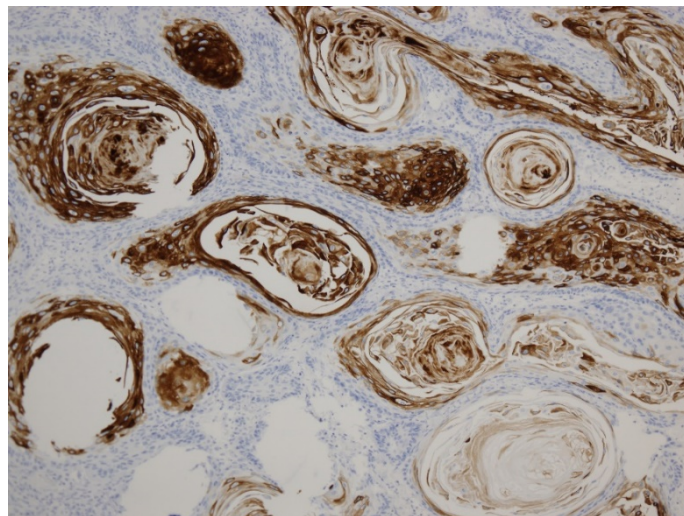


Figura 11

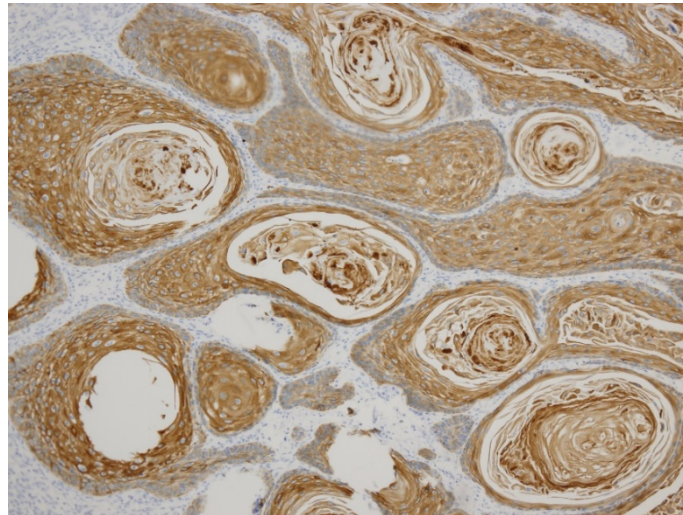


Figura 12

No observamos inmunoreactividad para c-KIT en ambos PCEs y CEIs.

El estudio estadístico comparativo del perfil IHQ de ambos tumores, demostró que había diferencias significativas con respecto a la positividad para CK19, CK7 y p16.

Un 65,4% (17/26 casos) de los PCEs, presentan positividad para **CK7**, mientras que un 20% de los CEIs (4/20 casos) son positivos para CK7 (Figura 13).

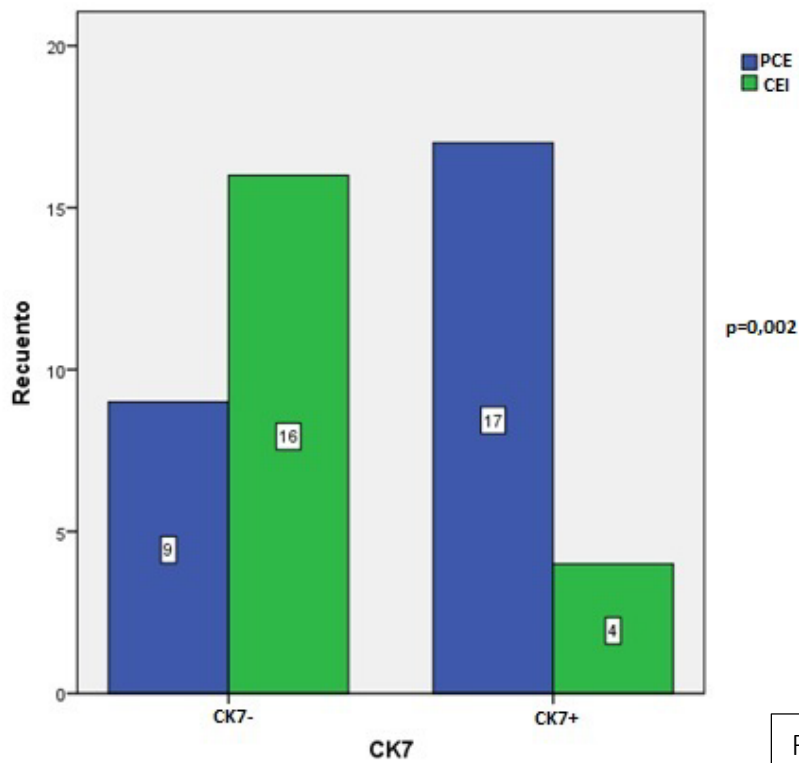
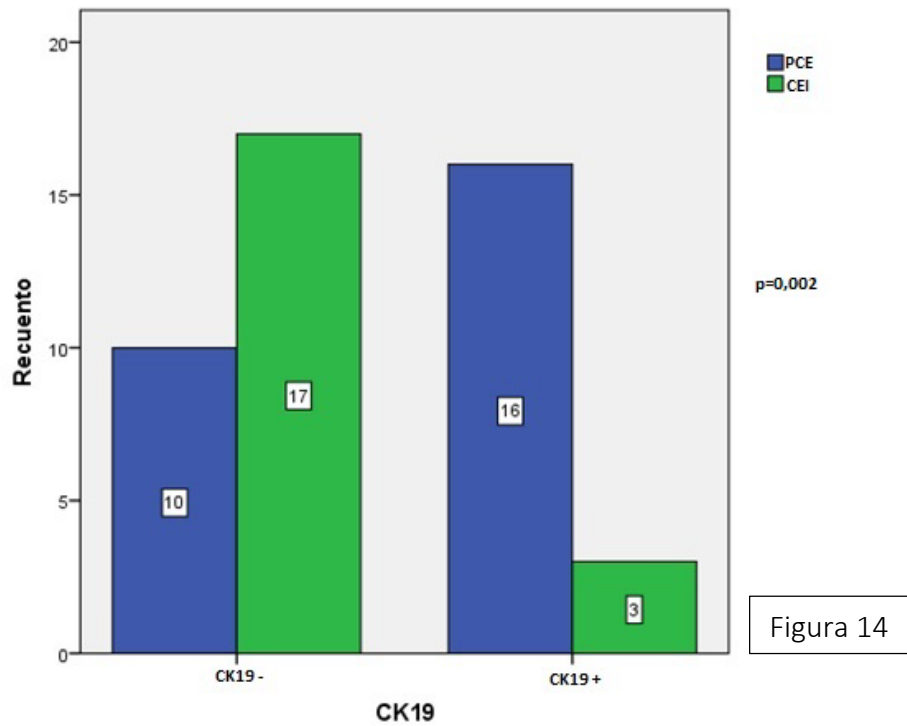
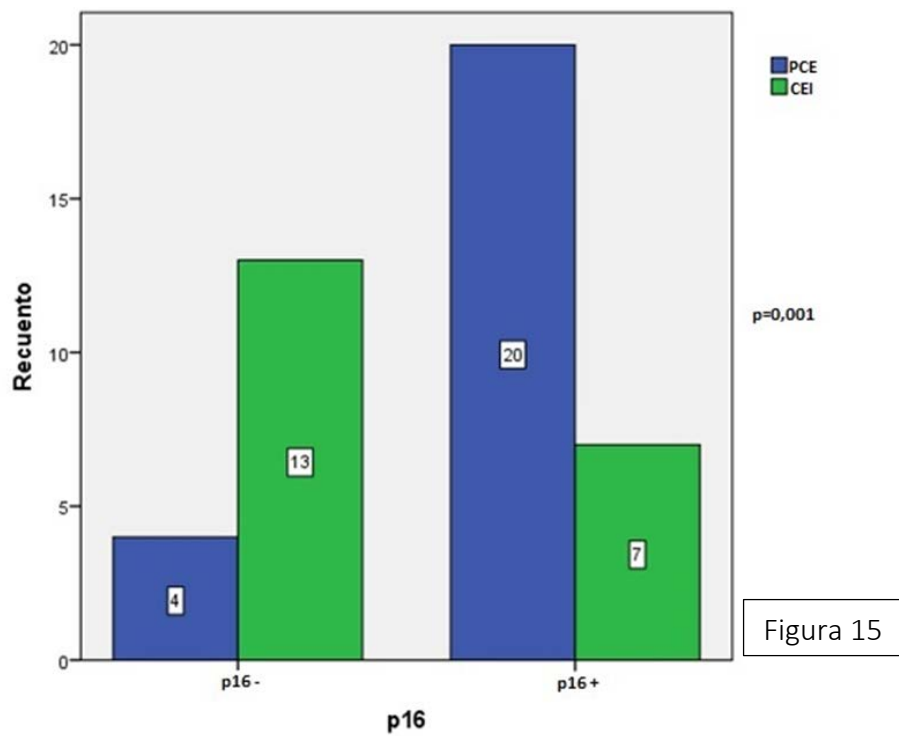


Figura 13

El **CK19** fue positivo en el 61,5% (16/20 casos) de los PCEs y en un 15% (3/20 casos) de los CEIs (Figura 14).



El **p16** resultó positivo en un 83,3%(20/24 casos) de los PCE y en un 35%(7/20 casos) de CEI. (Figura 13).



7. Discusión

Son pocas las series de PCEs que han sido descritas en la literatura [1,4-12] siendo nuestros hallazgos clínico-patológicos muy similares. En nuestro estudio el porcentaje de PCEs en **mujeres** es del 57,7% y en **hombres** de 42,3%. La mayoría de los estudios, al igual que el nuestro, han observado una discreta predominancia en el género femenino [4,13] pero no es concluyente dado que se contradice con algunos estudios con una ligera predominancia en el género masculino [14, 8]. La **edad** media de los pacientes de nuestro trabajo fue de 77,2 años (rango 45-100) siendo esta similar a la media de edad de los estudios realizados por Perna et al. en los que la edad media de aparición fue 80 años (rango 50-99)[22].

La **localización** más frecuente del PCE de los casos de nuestro estudio fue la extremidad inferior presentándose en un 46,15% de los casos (12/26). Esta presentación coincide con la observada en la mayoría de los estudios [4, 11, 1].

Con respecto al **comportamiento clínico** del tumor, 2 de los pacientes del estudio presentaron metástasis, ambos en ganglios, correspondiendo con un 7,7% de los casos y tan solo un paciente presentó recurrencia correspondiendo con un 3,8% de los casos. El PCE ha sido clásicamente considerado un tumor de alta agresividad, pero al igual que nuestro trabajo, otros estudios realizados por Robson et al. y Perna et al. demuestran que el PCE no se trata de un tumor tan agresivo como se pensaba previamente. [4,22]. Si analizamos 5 series de PCEs publicadas en la literatura, se demuestra un porcentaje de recurrencia de un 11,7% y de metástasis linfáticas de 9,6% [22]. Este comportamiento clínico es peor que el de un CEI, sin embargo, tiene mejor pronóstico que otros tumores malignos cutáneos.

El PCE y el CEI en ocasiones son difíciles de diferenciar histológicamente, siendo necesario su diagnóstico diferencial ya que su comportamiento biológico es diferente. En estos casos sería necesario realizar estudio IHQ. Sin embargo, existen muy pocos estudios de IHQ en series de PCE.

Los escasos estudios publicados ya han demostrado que no había diferencias significativas entre el PCE y el CEI con respecto a la inmunoreactividad a **CEA** y **EMA**. [14]. Por eso sería interesante realizar estudios comparativos con otros marcadores de IHQ.

En el estudio comparativo de IHQ que realizamos un 65,4% (17/26 casos) de los PCE, presentan positividad para **CK7**, mientras que un 20% de los CEI (4/20 casos) son positivos para CK7. Observamos expresión de **CK19** en el 61,5%(16/20 casos) de los PCEs y en un 15% (3/20 casos) de los CEIs.

Machalligan et al. demostraron, al igual que nosotros, una positividad mucho mayor para CK7 y CK19 en PCE que en los CEIs. [14]. Qureshi HS et al., en su estudio

inmunohistoquímico en tumores anexiales, demostró positividad para CK7 en 1 de los dos PCE estudiados [20]. Otros estudios han demostrado también una baja positividad para CK7 del CEI [21]. Solamente hay un estudio que demuestra positividad para CK19 en un alto porcentaje de CEIs [16].

P16, junto con p53 y RB, regula la proliferación celular en el paso de G1 a S en el ciclo celular. P16 es una proteína supresora tumoral que inhibe CDK4 y CDK6, las cuales regulan el ciclo celular en el punto de control G1. La inactivación de p16 permite a la célula entrar en la fase S tras una breve pausa. Las alteraciones en p16 han sido descritas en varios tipos de cáncer, teniendo correlación con el grado de malignidad.

En los tejidos normales la tinción para proteína p16 es negativa, sin embargo, en los PCEs la tinción para p16 es positiva. También se han observado diferentes patrones de p16 entre el poroma y el PCE, observándose en los casos de poroma la ausencia de proteína p16. [23]

Otro hallazgo interesante que obtuvimos en nuestro estudio fue la elevada positividad de p16 en PCEs (83%) y un menor porcentaje de positividad en los CEIs (35%). Gu L-H et al. observaron en su estudio una sobreexpresión de la proteína p16 en el 89% de los PCE tanto en el citoplasma como en el núcleo [23]. Este estudio, coincide con nuestros resultados en los que los PCE presentan una positividad alta para p16.

Con respecto a la positividad de p16 en los CEI, Alexandru Marinescu et al., objetivaron positividad para p16 en un 70.5% de los CEI estudiados [24]. Estos resultados difieren de nuestro estudio ya que no registramos un porcentaje tan alto de positividad para p16 en los CEI.

El **GATA3** es un miembro de la familia de los factores de transcripción tipo zinc finger que tiene un papel importante en la promoción y el curso de la proliferación, el desarrollo y la diferenciación celular en muchos tejidos y tipos de células. Investigaciones iniciales describieron al GATA3 como un marcador sensible y específico de mama y urotelio. Pero recientemente se ha descrito expresión de GATA3 en muchos tumores epiteliales, incluidos tumores cutáneos.

En nuestro estudio demostramos una positividad focal para GATA-3 en un 36% de los PCE, siendo negativos todos los CEIs. Nuestros hallazgos son contradictorios a lo publicado por Mertens et al., quienes obtuvieron un porcentaje de positividad para GATA-3 del 85,7% (21/24 casos) de una serie de CEI [25]. Por lo que consideramos que la positividad de GATA3 no es de ayuda en el diagnóstico diferencial entre PCE y CEI.

Ep-CAM/Epithelial Specific Antigen (**Ber-EP4**) consta de dos glucoproteínas, 34 y 39 kDa, que se localizan en la superficie de la membrana celular y en el citoplasma de casi todas

las células epiteliales, excepto los epitelios más escamosos, los hepatocitos, las células tubulares renales proximales, las células parietales gástricas y las células mioepiteliales.

En nuestro estudio observamos positividad para Ber-EP4 en un 19% de los PCEs y ausente en todos los CEIs. Por lo que la tinción con Ber-EP4, sólomente va a ser útil para el diagnóstico diferencial entre PCE y CEI en muy pocas ocasiones. Ya que la mayoría de los PCE son negativos para BeR-EP4, al igual que los CEIs.

C-kit es una proteína transmembrana (glicoproteína) de 145 KDa. Funciona como un receptor con actividad tirosin quinasa. El resultado final de su activación es la génesis de una serie de señales que actúan sobre procesos cruciales en la tumorigénesis como proliferación celular, adhesión, apoptosis y diferenciación.

En nuestro estudio el CD177/c-kit (C-KIT) resultó negativo en todos los casos de PCEs y de CEIs. Esto difiere de los resultados de Goto et al. que demostraron que el 100% de una serie de 22 PCEs presentaban positividad para C-KIT y que en el caso de los CEIs, un 19,4 % de estos (6/31) fueron los positivos. [26]. Es el único estudio publicado en la literatura que realice c-kit en PCEs. Por lo que es necesario realizar más estudios para contrastar estos resultados.

8. Conclusión

En base a estos resultados, se cumple nuestra hipótesis de que existe una diferencia estadísticamente significativa en la expresión de los marcadores CK7, CK19 y p16, siendo útil para el diagnóstico diferencial entre el PCE y el CEI el estudio inmunohistoquímico con los mismos.

Además, podemos concluir analizando la serie de PCE con que este tumor no presenta un carácter tan agresivo como el que se ha descrito clásicamente en otras series, dada la baja tasa de metástasis y de recurrencia en nuestros casos.

9. Referencias

1. Mehregan AH, Hashimoto K, Rahbari H. Eccrine adenocarcinoma: a clinicopathologic study of 35 cases. 1983. *Arch Dermatol*. 119, 104-14.
2. Patricia Mercadillo-Pérez, María de Lourdes Morales-Trujillo, Luis Miguel Moreno-López, Amelia Peniche-Castellanos. 2010. Porocarcinoma ecrino. Reporte de un caso. *Rev Med Hosp Gen Mex*. 73. 39-42.
3. Pinkus H, Mehregan AH. 1963. Epidermotropic eccrine carcinoma. *Arch Dermatol*, 88: 597-606.
4. A.Robson, M.R.C.Path., J.Greene, M.D., N.Ansari, M.R.C.Path.,B.Kim,M.D. P.T.Seed, M.Sc., C Stat, P.H. McKee, F.R.C.Path., and E.Calonje, M.D.. (2001). Eccrine Porocarcinoma (Malignant Eccrine Poroma) A clinicopathologic Study of 69 cases. *The American Journal of Surgical Pathology*, 25(6), 710-720.
5. Polares Baptista A, Tellechea O, Reis JP, Cunha MF, Figueiredo P. (1993). Eccrine porocarcinoma. A review of 24 cases. *Ann dermatol venereol*, 120 (1), 107-15.
6. Murilo de Almeida Luz, Daniel Cury Ogata, Marcos Flávio Gomes Montenegro, Luciano José Biasi, Leandro Carvalho Ribeiro. (2010). Eccrine porocarcinoma (malignant eccrine poroma): a series of eight challenging cases. *Clinics*, 65(7), 739-42.
7. Gómez-Zubiaur A, et al. Porocarcinoma ecrino: aspectos demográficos, clínicos, histopatológicos y terapéuticos en una serie de 7 pacientes. *Actas Dermosifiliogr*. 2017. <http://dx.doi.org/10.1016/j.ad.2016.04.024yt>
8. Sandro Casavilca, Anny Lama, Melvy Guerrero, Lydia R.Essary, Raúl Mantilla, Luis Cano, Carlos Barrionuevo. (2013). Porocarcinoma ecrino: estudio clínico-patológico de 19 casos en el Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas, Lima-Perú. *Rev Peru Med Exp Salud Pública*, 30(3), 427-40.
9. Lozano Orella JA. Valcayo Penalba A. San Juan CC, Vives Nadal R. Castro Morrondo J, Tunon Alvarez T. 1997. Eccrine porocarcinoma: report of nine cases. *Dermatol Surg*, 23, 925-8.
10. Mahomed F, Blok J. Grayson W. 2008. The squamous variant of eccrine porocarcinoma: a clinicopathologic study Of 21 cases. *J Clin Pathol*, 61 , 361-5.
11. Shaw M. McKee PH. Lowe D, Black MM. 1982. Malignant eccrine poroma: a study of twenty-seven cases. *Br J Dermatol*, 107, 675-80.
12. Shiohara J. Koga H. Uhara H. Takata M. Saida T. 2007. Eccrine porocarcinoma: clinical and pathological studies of 12 cases. *J Dermatol*, 34 , 516-22.

13. Riera Leal R, Guevara-Gutierrez E, Barrientos-García JG, Madrigal-Kasem R, Briseño-Rodríguez G, Tlaucuilo-Parra A. 2015. Eccrine porocarcinoma: Epidemiologic and histopathologic characteristics. *Int J Dermatol.* 54: 580-6.
14. Meera Mahalingam MD, PhD, FRCPath, Joanna E.Richards MSFS, M.Angelica Selim MD, Alona Muzikansky MA, Mai P. Hoag MD. (2012). An immunohistochemical comparison of cytokeratin 7, cytokeratin 15, cytokeratin 19, CAM 5.2, carcinoembryonic antigen, and nestin in differentiating porocarcinoma from squamous cell carcinoma. *Human pathology*, 43, 1265-1272.
15. Abdulwahid M.Salih, F.H Kakamad, Rawand A. Essa, Goran M.Rauf, Masrur S.A., Shvan H.M, Rawezh Q.S. Hunar A. H., Dahat A.H. and Snur Othman. 2017. Porocarcinoma: A systematic review of literatura with a single case report. *Int J Surg Case Rep.* 30, 13-16.
16. Chen S, Takahara M, Kido M, Takeuchi S, Uchi H, Tu Y, Moroi Y, Furue M. (2008). Increased expression of an epidermal stem cell marker, cytokeratin 19, in cutaneous squamous cell carcinoma. *Br J Dermatol*, 159(4), 952-5.
17. Ichiro Kurokawam, Yoshiko urakawa, Yuko Senba, Eriko Kawabata, Keisyke Nishimura, Youichi Omoto, Kazuya, Tokime, Hitoshi Muzutani and Airo Tsubura. (2006). Keratin profiles may differ between intraepidermal and intradermal invasive eccrine porocarcinoma. *Oncology reports*, 16, 473-477.
18. de Bree E, Volalakis E, Tsetis D, Varthalitis Y, Panagiotidis J, Romanos J et al. 2005. Treatment of advanced malignant eccrine poroma with locoregional chemotherapy. *Br J Derm.* 152 : 1051-5.
19. Barzi AS, Ruggeri S, Recchia F, Bertoldi I. 1997. Malignant metastatic eccrine poroma. *Dermatol Surg.* 23 : 267-72.
20. Qureshi HS, Ormsby AH, Lee MW, Zarbo RJ, Ma CK. (2004). The diagnostic utility of p63, CK5/6, CK7, and CK20 in distinguishing primary cutaneous adnexal neoplasms from metastatic carcinomas. *J Cutan Pathol*, 31(2), 145-52.
21. Hoang MP, Dresser KA, Kapur P, High WA, Mahalingam M. (2008). Microcystic adnexal carcinoma: an immunohistochemical reappraisal. *Mod Pathol*, 21(2), 178-85.
22. Perna C, Cuevas J, Jiménez- Heffernan JA, Hardisson D, Contreras F. 2002. Comment on Eccrine porocarcinoma (malignant eccrine poroma): a clinicopathologic study of 69 cases. *Am J Surg Pathol.* 26(2): 272-4.
23. Gu L-H, Ichiki Y, Kitajima Y. (2002). Aberrant expression of p16 and RB protein in eccrine porocarcinoma. *Journal of Cutaneous Pathology*, 29, 473-479.

24. Alexandre Marinescu, Alex emilian Stepan, Claudiu Margaritescu, Alis Magdalena Marinescu, Roxana Eugenia Zavoi, Cristiana Eugenia Simionescu, Mihaela Niculescu. (2016). P52, p16 and Ki67 immunoexpression in cutaneous squamous cell carcinoma and its precursor lesions. *Rom J Morphol Embryol*, 57(2), 691-696.

25. Mertens RB, de Peralta-Venturina MN, Balzer BL, Frishberg DP. 2015. GATA3 Expression in normal skin and in Benign and Malignant Epidermal and Cutaneous Adnexal Neoplasms. *Am J Dermatopathol*. 37 (12) 885-91

26. Goto K, Takai T, Fukumoto T, Anan T, Kimura T, Ansai S, Oshitani, Murata , Sakuma T, Hirose T. 2015. CD177 (KIT) is a useful immunohistochemical marker for differentiating porocarcinoma from squamous cell carcinoma. *J Cutan Pathol*. 43(3): 219-26.