



ACTAS Derma-Sifiliográficas

Full English text available at
www.actasdermo.org



REVISIÓN

Tratamiento de las neoplasias anexiales cutáneas malignas



C. Bernárdez* y L. Requena

Servicio de Dermatología, Fundación Jiménez Díaz, Universidad Autónoma, Madrid, España

Recibido el 20 de junio de 2016; aceptado el 15 de abril de 2017
Disponible en Internet el 6 de octubre de 2017

PALABRAS CLAVE

Neoplasias anexiales cutáneas malignas;
Tratamiento;
Cirugía;
Cirugía de Mohs

KEYWORDS

Malignant cutaneous adnexal neoplasms;
Treatment;
Surgery;
Mohs micrographic surgery

Resumen Las neoplasias anexiales cutáneas malignas constituyen un grupo de carcinomas poco frecuentes, habitualmente de bajo grado de malignidad, que muestran diferenciación folicular, sebácea, apocrina o ecrina o una combinación de las 3 primeras. Clínicamente suelen ser neoplasias con características poco distintivas, siendo necesaria una biopsia que permitirá establecer el tipo de diferenciación y el diagnóstico definitivo. Al tratarse de una enfermedad poco frecuente, no existe un claro consenso sobre el tratamiento más eficaz. En la mayoría de casos se considera la microcirugía de Mohs como la opción más efectiva para prevenir recidivas. La radioterapia y quimioterapia han sido escasamente estudiadas y solo se han mostrado eficaces en escasas ocasiones.

© 2017 AEDV. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

Treatment of Malignant Cutaneous Adnexal Neoplasms

Abstract Malignant cutaneous adnexal neoplasms form a group of rare, typically low-grade-malignancy carcinomas with follicular, sebaceous, apocrine, or eccrine differentiation or a combination of the first 3 subtypes. Their clinical presentation is usually unremarkable, and biopsy is required to establish the differentiation subtype and the definitive diagnosis. Due to their rarity, no clear consensus has been reached on which treatment is most effective. Mohs micrographic surgery is considered to be the best option to prevent recurrence in the majority of patients. Radiotherapy and chemotherapy have been studied in very few cases and have rarely been shown to be effective.

© 2017 AEDV. Published by Elsevier España, S.L.U. All rights reserved.

Introducción

Las neoplasias anexiales cutáneas malignas constituyen un grupo de carcinomas poco frecuentes, habitualmente de

* Autor para correspondencia.
Correo electrónico: cbernardez@fjd.es (C. Bernárdez).

bajo grado de malignidad. Aunque la mayoría de ellas tiene escaso potencial de producir metástasis a distancia, se trata de neoplasias muy destructivas localmente y que requieren extirpaciones amplias para asegurar márgenes libres de tumoración. Si bien las características histopatológicas nos permiten identificarlas, las características clínicas en general son muy inespecíficas. El tipo de diferenciación en cada neoplasia se establece mediante la identificación de hallazgos histopatológicos de la misma que reproducen alguna de las estructuras del anejo cutáneo normal correspondiente. En general, como neoplasias malignas que son, estos hallazgos de diferenciación son poco evidentes, y habitualmente se requiere el estudio de cortes seriados o de algunas técnicas inmunohistoquímicas para poder establecer el tipo de diferenciación en un determinado carcinoma anexial. Muchos de estos carcinomas únicamente muestran diferenciación ductal, y como el ducto ecrino y el apocrino hoy por hoy son indistinguibles desde el punto de vista histológico, inmunohistoquímico y ultraestructural, lo único que podemos decir en estos casos es que se trata de un carcinoma ductal, sin que podamos establecer una diferenciación más concreta. Si bien la diferenciación es escasa, existen algunas características histopatológicas que nos pueden orientar a que nos encontremos ante una enfermedad maligna, como se describe en la [tabla 1](#). En este trabajo revisaremos las neoplasias anexiales cutáneas malignas, que se enumeran en la [tabla 2](#).

Pilomatrixcarcinoma

El pilomatrixcarcinoma (PMC) es una neoplasia que aparece en forma de un nódulo solitario casi siempre en la mitad superior del cuerpo¹, con predominio en varones de edad media o avanzada. La mayoría de los casos publicados muestran un comportamiento biológico poco agresivo, aunque también existen ejemplos de PMC que han producido metástasis a los ganglios linfáticos regionales y a los órganos internos causando la muerte del paciente².

Desde el punto de vista histopatológico es una neoplasia asimétrica y mal delimitada, que con frecuencia ulcera la epidermis que la recubre. Está constituida por una proliferación de células basaloides inmaduras, que recuerdan a las de la matriz folicular, agrupadas bien en islotes sólidos bien en forma de cordones que infiltran la dermis profunda, el tejido celular subcutáneo e incluso la fascia y el músculo ([fig. 1](#)). El hallazgo más característico consiste en la presencia de islotes de células sombra como evidencia de diferenciación matricial³.

Tratamiento

El PMC es un tumor maligno que habitualmente muestra una agresividad local, con invasión de las estructuras adyacentes y persiste en el 60% de los casos debido a una extirpación incompleta de la lesión primitiva⁴. Cuando producen metástasis puede ser por vía hematológica o linfática, habiéndose descrito pacientes que han fallecido como consecuencia de metástasis diseminadas⁵. La mayoría de publicaciones recomiendan extirpaciones amplias con márgenes entre 5 mm y 2 cm^{6,7}, siendo la cirugía de Mohs (CMM) una opción con buenos resultados al obtener márgenes libres con mayor

Tabla 1 Diagnóstico diferencial histopatológico entre neoplasia benigna y neoplasia maligna

Neoplasias benignas	Neoplasias malignas
Simétrica	Asimétrica
Bien circunscrita	Mal circunscrita
A menudo, forma de v abierta hacia arriba	A menudo, sin forma de v abierta hacia arriba
A menudo, orientación vertical	A menudo, orientación horizontal
Bordes lisos	Bordes dentados
Tejido fibroso periférico dispuesto de manera compacta	Tejido fibroso periférico dispuesto de manera no compacta
Grietas de separación entre el estroma de la neoplasia y la dermis sana adyacente	Grietas de separación entre epitelio y estroma de la neoplasia
A menudo, se enuclea fácilmente tras la incisión	A menudo, no se enuclea fácilmente tras la incisión
El estroma predomina sobre el epitelio	El epitelio predomina sobre el estroma
Tiende a estar localizada superficialmente	Tiende a infiltrar en profundidad
No ulcera la epidermis	A menudo, ulcera la epidermis
Los islotes tumorales están separados por abundante estroma	Los islotes tumorales están separados por escaso estroma
Los islotes tumorales son relativamente uniformes en forma y tamaño	Los islotes tumorales varían en forma y tamaño
Islotes tumorales individuales y de pequeño tamaño	Islotes tumorales confluentes «en sábana»
Bien diferenciada	Mal diferenciada
Estructuras anexiales preexistentes conservadas	Estructuras anexiales preexistentes destruidas por la neoplasia
Habitualmente, no necrosis en masa	A menudo, necrosis en masa
No células neoplásicas en localización perineural	A menudo, células neoplásicas en localización perineural
No células neoplásicas en localización intravascular	A veces, células neoplásicas en localización intravascular
No se observan cordones de células epiteliales entre los haces de colágeno	Cordones epiteliales entre los haces de colágeno
Los islotes tumorales tienden a disminuir de tamaño a medida que penetran en la dermis	Los islotes tumorales no tienden a disminuir de tamaño a medida que penetran en la dermis

frecuencia^{8,9}. Los casos en los que se ha utilizado radioterapia adyuvante presentan resultados variables, sin mejoría clara de la tasa de recurrencias. Los tratamientos quimioterápicos intravenosos no se han mostrado efectivos⁹. Debido a la alta tasa de recurrencias y de metástasis, principalmente

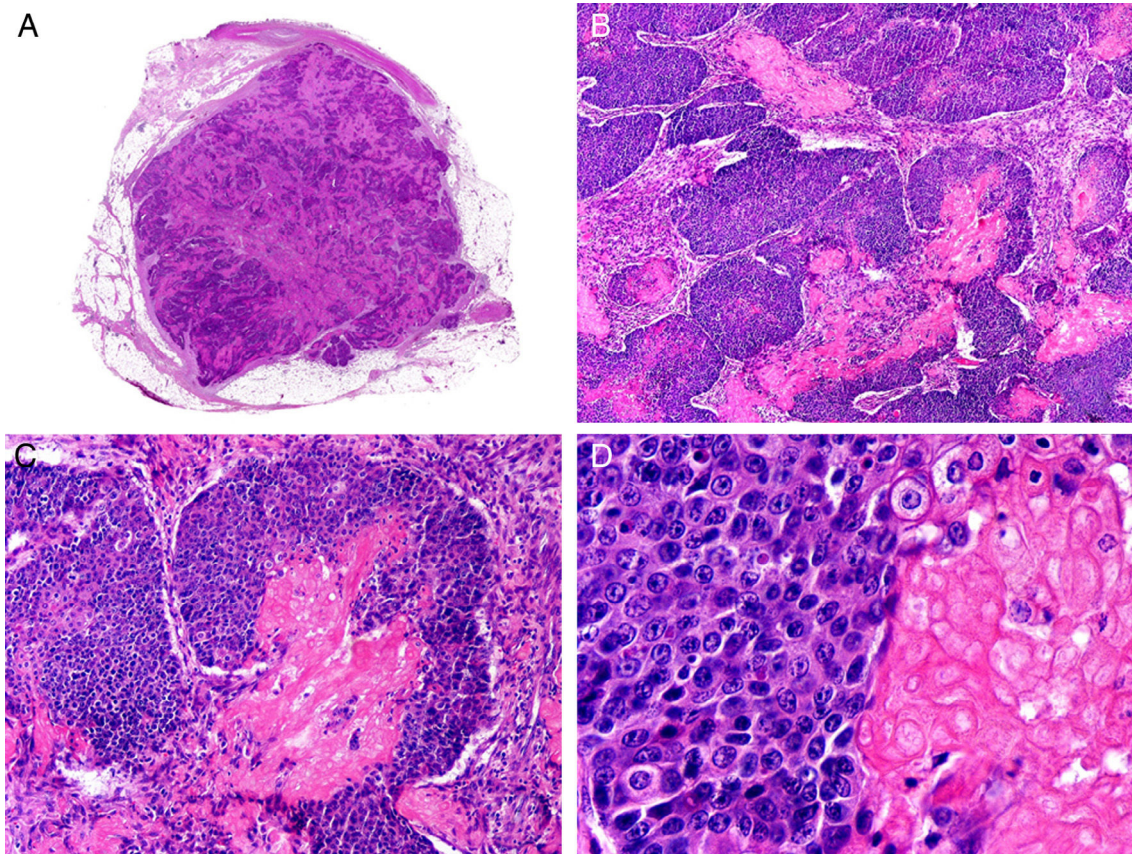


Figura 1 Características histopatológicas del pilomatrixcarcinoma. A. Visión panorámica mostrando una lesión constituida por numerosos islotes tumorales infiltrando la dermis. B. Islotes de células matriciales con células sombra en su centro. C. Detalle de las células matriciales y las células sombra. D. Detalle a gran aumento de las células neoplásicas con diferenciación matricial. (Hematoxilina-eosina, A $\times 10$, B $\times 40$, C $\times 200$, D $\times 400$).

Tabla 2 Clasificación de las neoplasias anexiales malignas según su tipo de diferenciación

Neoplasias anexiales malignas con diferenciación folicular
Pilomatrixcarcinoma

Neoplasias anexiales malignas con diferenciación sebácea
Carcinoma sebáceo

Neoplasias anexiales malignas con diferenciación ecrina o apocrina

Siringocistodenocarcinoma papilífero
Carcinoma tubular
Carcinoma papilar
Hidroadenocarcinoma papilífero
Hidroadenocarcinoma apocrino
Tumor mixto maligno
Cilindrocarcinoma
Espiradenocarcinoma
Carcinoma siringoide
Porocarcinoma
Carcinoma anexial microquístico
Carcinoma adenoide quístico
Carcinoma mucinoso
Carcinoma de células en anillo de sello
Enfermedad de Paget extramamaria

linfáticas, se recomienda el seguimiento periódico cada 4-6 meses con examen clínico, incluyendo el de los ganglios linfáticos regionales⁹.

Carcinoma sebáceo

Existen 2 variantes clínicas de carcinoma sebáceo, el ocular y el extraocular. Esta distinción se basa no solo en la distinta localización anatómica de la tumoración, sino también en que clásicamente se ha considerado que el carcinoma sebáceo ocular tenía mayor potencial metastásico que el extraocular. Sin embargo, estudios recientes parecen cuestionar esta distinción¹⁰.

En general, el carcinoma sebáceo (CS) de párpado es una neoplasia que se desarrolla en pacientes de edad avanzada y frecuentemente se interpreta clínicamente como una lesión inflamatoria, retrasando el diagnóstico. La mayoría de las lesiones de CS extraocular se desarrollan en la cara y el cuello de pacientes de edad avanzada. Clínicamente la lesión aparece como un nódulo o una placa indurada, que en ocasiones ulcera la epidermis.

Histopatológicamente, el CS se presenta como una lesión mal delimitada, constituida por islotes epiteliales que infiltran la dermis o el corion de la mucosa conjuntival, en el caso de los de párpado, y frecuentemente se extiende al tejido celular subcutáneo (fig. 2). El grado citológico de dife-

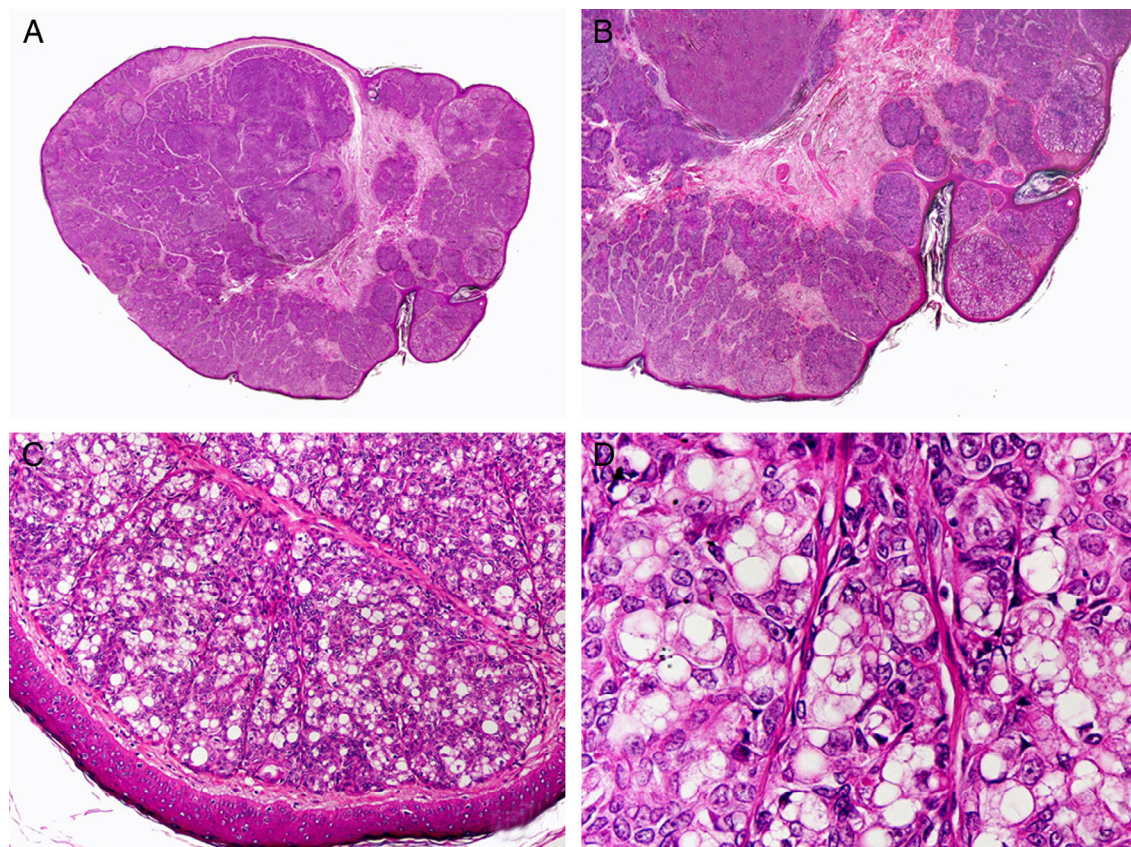


Figura 2 Características histopatológicas del carcinoma sebáceo. A. Visión panorámica mostrando islotes de células neoplásicas infiltrando todo el espesor de la dermis. B. Tendencia a confluir de algunos agregados de células neoplásicas. C. Detalle de la diferenciación sebácea en forma de sebocitos en distintos estadios de maduración. D. Sebocitos en distintos estadios madurativos. (Hematoxilina-eosina, A $\times 10$, B $\times 40$, C $\times 200$, D $\times 400$).

renciación sebácea en estas neoplasias es variable, y algunas muestran células neoplásicas con una morfología de sebocitos completamente maduros con su citoplasma repleto de vacuolas lipídicas y el núcleo retraído con contorno espiculado, debido a la presión que ejercen las vacuolas lipídicas del citoplasma sobre la membrana nuclear, y otras aparecen como células basaloideas inmaduras. La presencia de conductos con morfología similar a la del conducto sebáceo, con cutícula aserrada, puede ser una buena clave diagnóstica¹¹. En la actualidad, la adipofilina constituye un marcador inmunohistoquímico muy útil de diferenciación sebácea que se puede investigar en material fijado en formol e incluido en parafina¹².

Tratamiento

El tratamiento de elección es la extirpación quirúrgica, y existen varios trabajos proponiendo la CMM como la mejor alternativa terapéutica¹³. La radioterapia adyuvante en casos recurrentes o con metástasis se ha mostrado efectiva¹⁴. Un diagnóstico de carcinoma sebáceo obliga a descartar un síndrome de Muir-Torre en el paciente¹⁵.

Siringocistoadenocarcinoma papilífero

Parece ser que la mayoría de las siringocistoadenocarcinomas papilíferos (SCAP) descritos se han originado por

degeneración maligna de un siringocistoadenoma papilífero preexistente, casi siempre en un nevus de Jadassohn¹⁶. Es más frecuente en mujeres, con preferencia por el cuero cabelludo. Clínicamente aparece como una placa formada por la confluencia de múltiples pápulas amarillentas, que en algunas áreas se ulceran y se cubren de costras.

Es similar histopatológicamente a su contrapartida benigna, ya que aparece constituido por grandes estructuras papilares, pero se diferencia por tratarse de una neoplasia asimétrica, mal delimitada y que invade la hipodermis y los tejidos subyacentes. Las formaciones papilares se proyectan en el interior de cavidades quísticas, que a su vez están conectadas con el epitelio de infundíbulos foliculares preexistentes y están revestidas por un epitelio con signos claros de atipia y frecuentes figuras de mitosis (fig. 3)¹⁷.

Tratamiento

El SCAP se comporta como un adenocarcinoma de bajo grado de malignidad. De los 36 casos descritos en la literatura 5 han desarrollado metástasis linfáticas regionales y solo uno de estos pacientes murió como consecuencia de la enfermedad¹⁸⁻²². La CMM ha demostrado buenos resultados, pero la extirpación con márgenes amplios sigue siendo el tratamiento más utilizado. La efectividad de la radioterapia no está clara al presentar resultados variables^{22,23}.

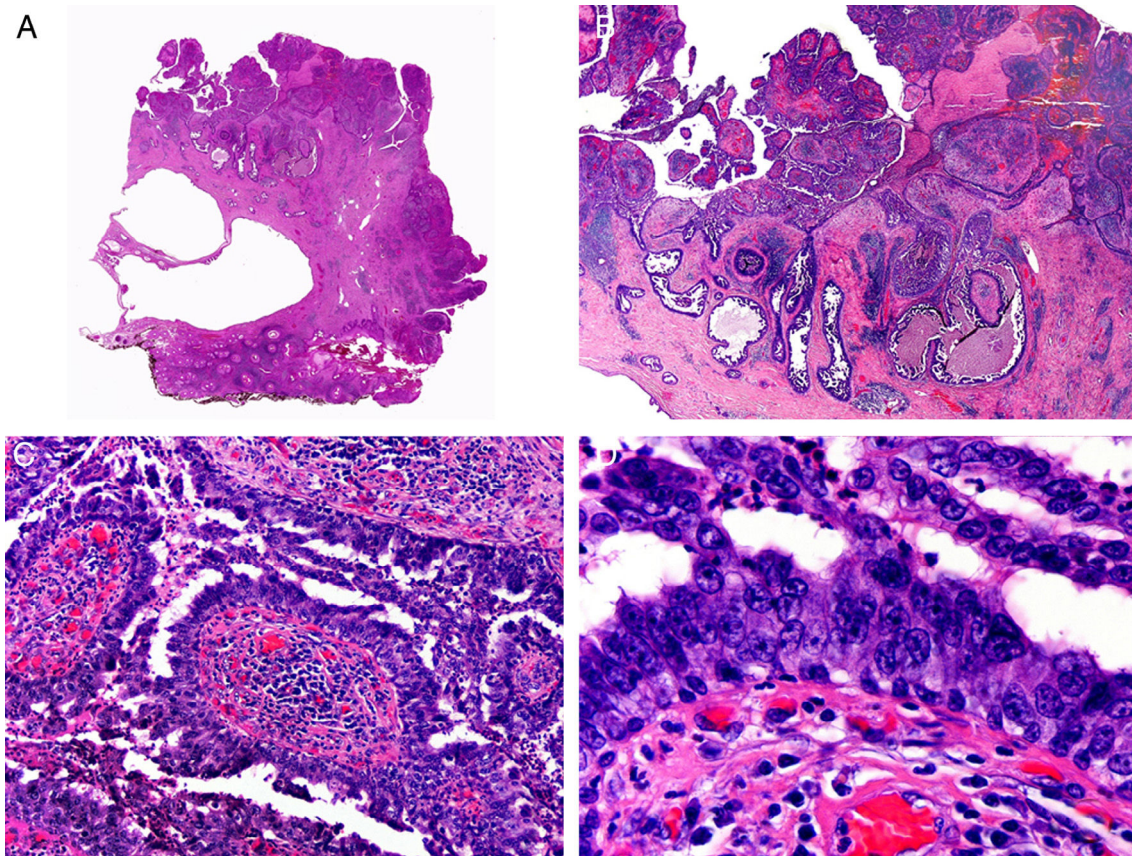


Figura 3 Características histopatológicas deliringocistoadenocarcinoma papilífero. A. Visión panorámica mostrando agregados de células neoplásicas de forma y tamaño variable infiltrando la dermis. B. Formaciones papilares conectadas con la superficie epidérmica. C. Las estructuras papilares están tapizadas por una doble hilera de células epiteliales. D. Imágenes de atipia y pleomorfismo nuclear en las células epiteliales que tapizan las papilas. (Hematoxilina-eosina, A $\times 10$, B $\times 40$, C $\times 200$, D $\times 400$).

Carcinoma tubular

El carcinoma tubular apocrino es más frecuente en mujeres en edad media, apareciendo como un nódulo subcutáneo de consistencia firme, que a veces se adhiere a los tejidos subyacentes. La localización preferente es la axila.

Desde el punto de vista histopatológico se caracteriza por tratarse de una neoplasia constituida por múltiples estructuras ductales que se agrupan muy próximas unas a otras ocupando todo el espesor de la dermis y el tejido celular subcutáneo, disminuyendo el tamaño de las luces glandulares y los agregados tumorales a medida que la lesión penetra en la dermis (fig. 4). Antes de establecer un diagnóstico de carcinoma tubular primitivamente cutáneo debemos descartar que la lesión se trate de una metástasis cutánea de un adenocarcinoma visceral o un carcinoma tubular en la prolongación axilar de la mama.

Tratamiento

La lesión debe extirparse quirúrgicamente en su totalidad. El carcinoma tubular muestra un comportamiento biológico más maligno que otros carcinomas anexiales, con varios casos descritos con metástasis a distancia y muerte del paciente como consecuencia de enfermedad diseminada²⁴.

Carcinoma papilar (adenocarcinoma papilar digital agresivo)

El carcinoma papilar (CP) es más frecuente en hombres y muestra una llamativa predilección por asentar en dedos en forma de nódulo subcutáneo de consistencia firme, que en ocasiones ulcera la epidermis que lo recubre.

Histopatológicamente el CP, a pesar de esta denominación, es una neoplasia predominantemente sólida, y solo focalmente las estructuras tubulares con papilas en su interior pueden ser predominantes²⁵. Las células neoplásicas son células basaloideas con núcleo hiper cromático que se agrupan mayoritariamente en agregados sólidos (fig. 5).

Tratamiento

El CP es una neoplasia maligna de crecimiento lento, con alta tasa de persistencia tras extirpaciones incompletas. Se ha descrito la muerte de 3 pacientes como consecuencia de enfermedad metastásica diseminada muchos años después del diagnóstico, demostrando el bajo grado de malignidad de esta neoplasia²⁶. Cuando el tumor se extirpa de forma radical o se realiza amputación digital en los casos en dicha localización, las recidivas bajan del 50% tras extirpaciones conservadoras hasta un 5%²⁷. Debido a la frecuencia de dise-

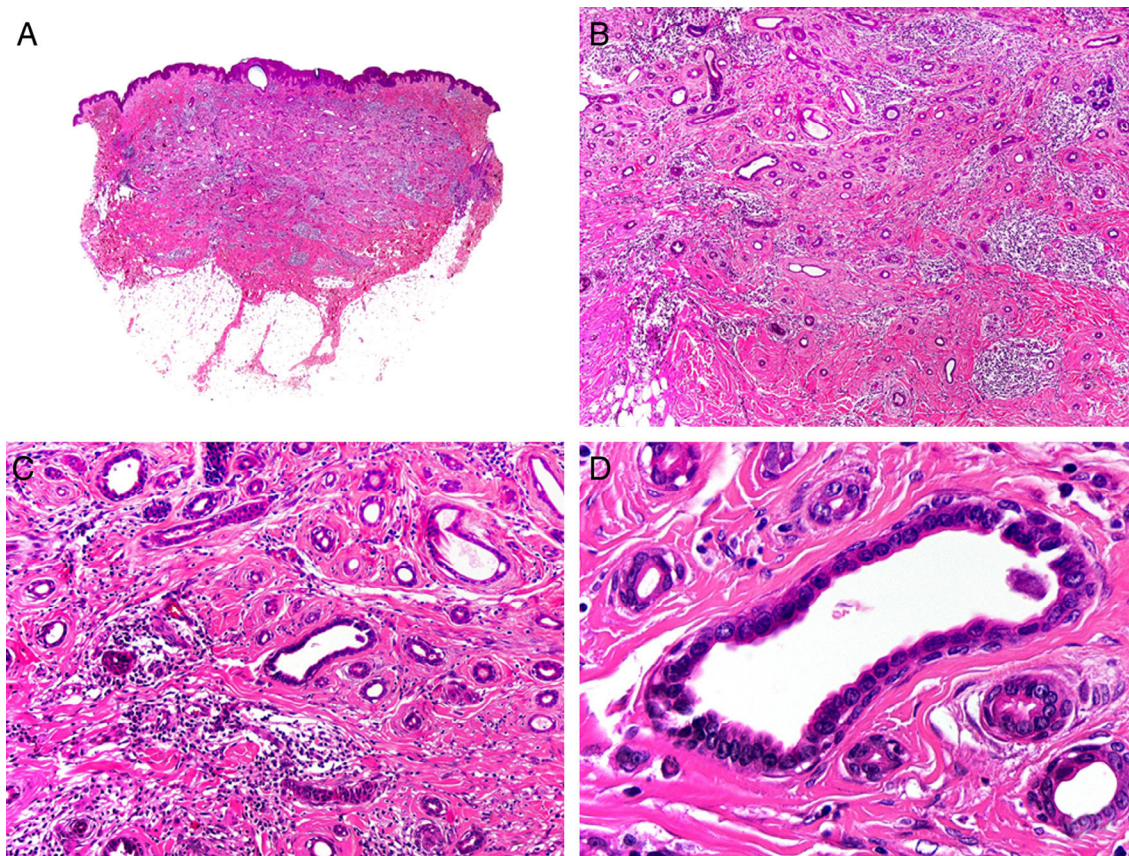


Figura 4 Características histopatológicas del carcinoma tubular. A. Visión panorámica mostrando estructuras tubulares que infiltran la dermis. B. Estructuras tubulares inmersas en un estroma esclerótico. C. Estructuras tubulares de forma y tamaño variable. D. Indicios de secreción por decapitación en uno de los túbulos. (Hematoxilina-eosina, A $\times 10$, B $\times 40$, C $\times 200$, D $\times 400$).

minación se recomienda el estudio de ganglios linfáticos regionales y placa de tórax tras el diagnóstico, y en las revisiones anuales al menos durante 10 años después de la extirpación, sin que se haya establecido con seguridad la utilidad de la biopsia de ganglio centinela.

Hidroadenocarcinoma papilífero

Es frecuente que el hidroadenocarcinoma papilífero (HACP) se origine en un hidroadenoma papilífero preexistente. La mayoría de los casos descritos estaban localizados en la región anogenital de mujeres en edad media. Las lesiones consistían en tumoraciones excrecentes o nódulos subcutáneos, que a veces ulceraban la superficie que los recubría drenando un material sanguinolento, y en la mayoría de los casos se consideraron clínicamente como quistes sobreinfectados.

A pequeño aumento, el HACP muestra una apariencia que recuerda a la del hidroadenoma papilífero, ya que aparece constituido por una estructura quística con formaciones papilares protruyendo hacia el interior de este quiste. Una observación más cuidadosa demuestra una arquitectura irregular, con infiltración de los tejidos adyacentes. Las formaciones papilares están constituidas por un eje central de tejido fibrovascular tapizado por una doble hilera de células

epiteliales, entre las que se observa pleomorfismo nuclear y frecuentes figuras de mitosis²⁸.

Tratamiento

El HACP tiene potencial metastásico, debiendo extirparse en su totalidad. De los 9 ejemplos descritos en la literatura, 3 mostraban metástasis en los ganglios linfáticos regionales en el momento del diagnóstico, y en 2 se produjo la muerte como consecuencia de enfermedad metastásica diseminada.

Hidroadenocarcinoma apocrino

El hidroadenocarcinoma apocrino es más frecuente en varones alrededor de los 50 años. La neoplasia aparece como un nódulo subcutáneo asintomático con características clínicas inespecíficas.

El hidroadenocarcinoma apocrino aparece histopatológicamente como una neoplasia multilobulada, con islotes sólidos de células neoplásicas que varían en forma y tamaño, y que infiltran en profundidad de manera asimétrica (fig. 6). La presencia de formaciones tubulares es evidente en la mayoría de las lesiones, mostrando en ocasiones secreción por decapitación en el borde luminal²⁹.

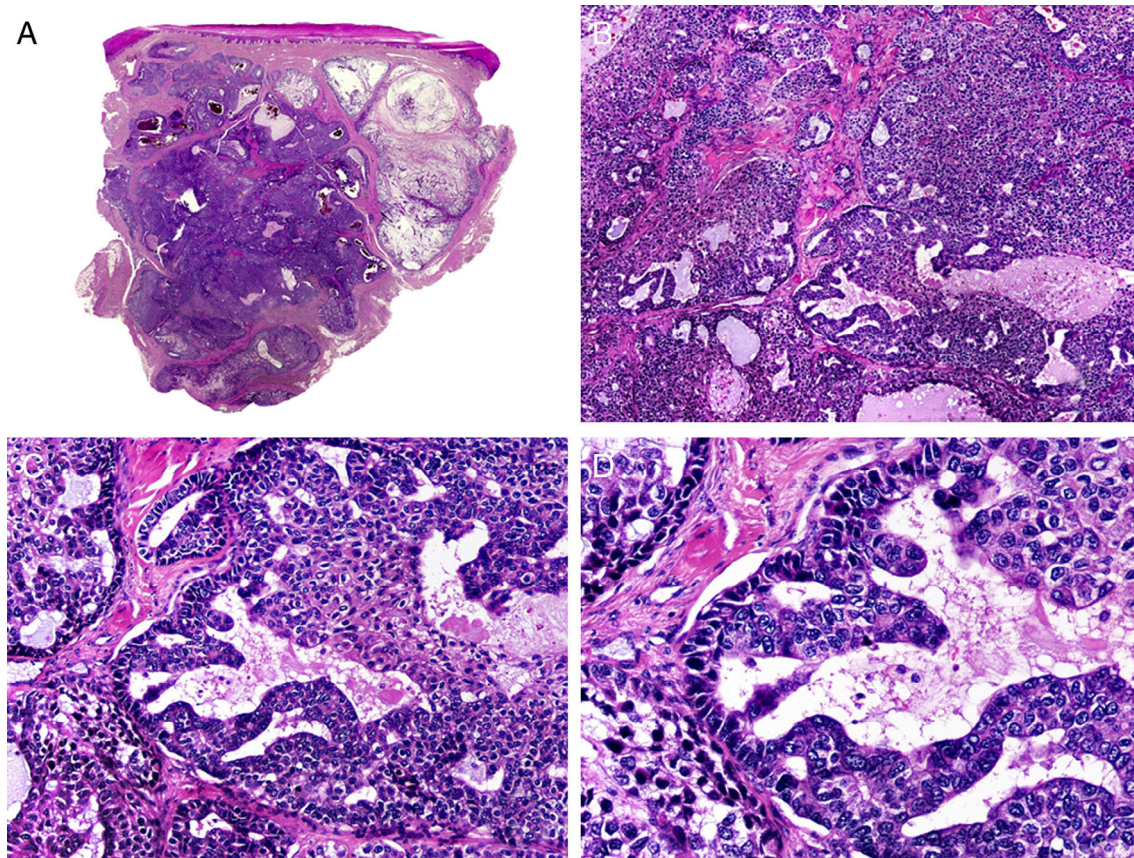


Figura 5 Características histopatológicas del carcinoma papilar. A. Visión panorámica mostrando una neoplasia que infiltra todo el espesor de la dermis y se extiende al tejido celular subcutáneo. B. Agregados de células neoplásicas de forma y tamaño variable. C. Esbozos de formaciones papilares en algunos de los agregados neoplásicos. D. Detalle de las formaciones papilares. (Hematoxilina-eosina, A $\times 10$, B $\times 40$, C $\times 200$, D $\times 400$).

Tratamiento

A día de hoy el tratamiento de la enfermedad localizada es la extirpación quirúrgica completa. En los pocos casos publicados se ha observado que estos carcinomas presentan comportamiento biológico agresivo, con altas tasas de recurrencia local, así como metástasis con pronóstico desfavorable en general. Existe una publicación con buena respuesta a quimioterapia y radioterapia en un paciente con enfermedad diseminada³⁰.

Tumor mixto maligno

El tumor mixto maligno (TMM) no muestra características clínicas distintivas, apareciendo como un nódulo subcutáneo que en ocasiones ulcera la epidermis. A veces, la neoplasia infiltra los tejidos subyacentes, apareciendo adherida a planos profundos. El TMM muestra histopatológicamente una arquitectura irregular con presencia de un doble componente, epitelial y mesenquimal, con formación de ductos y pequeños túbulos en el interior del componente epitelial. Habitualmente el componente mesenquimal del tumor mixto maligno es mixoide (fig. 7) y, más rara vez, condroide u osteoide³¹.

Tratamiento

Más de la mitad de los ejemplos descritos de TMM han dado lugar a metástasis, tanto a los ganglios linfáticos regionales como a distancia, ocasionando la muerte a varios pacientes. Por lo tanto, únicamente la extirpación quirúrgica completa de la neoplasia, antes de que el proceso metastásico se haya iniciado, consigue la curación.

Cilindrocarcinoma

El cilindrocarcinoma es más frecuente por degeneración maligna de un cilindroma preexistente que originado *de novo*, siendo más frecuente en pacientes con lesiones múltiples. Son lesiones que tras años de estabilidad presentan un crecimiento rápido, incluso ulcerando la epidermis. Es frecuente que en el momento de la consulta la lesión ya infiltre la tabla ósea del cráneo subyacente.

Histopatológicamente, el cilindrocarcinoma (cc) aparece constituido por múltiples islotes de células basaloides dispuestas con un patrón en rompecabezas (fig. 8), recordando a un cilindroma. A veces, ambas neoplasias, cilindroma y CC, están presentes en la misma lesión y puede observarse una transición gradual entre ellas. La asimetría arquitectural, así como la atipia citológica, con presencia de áreas de necrosis debe llevar al diagnóstico de CC³².

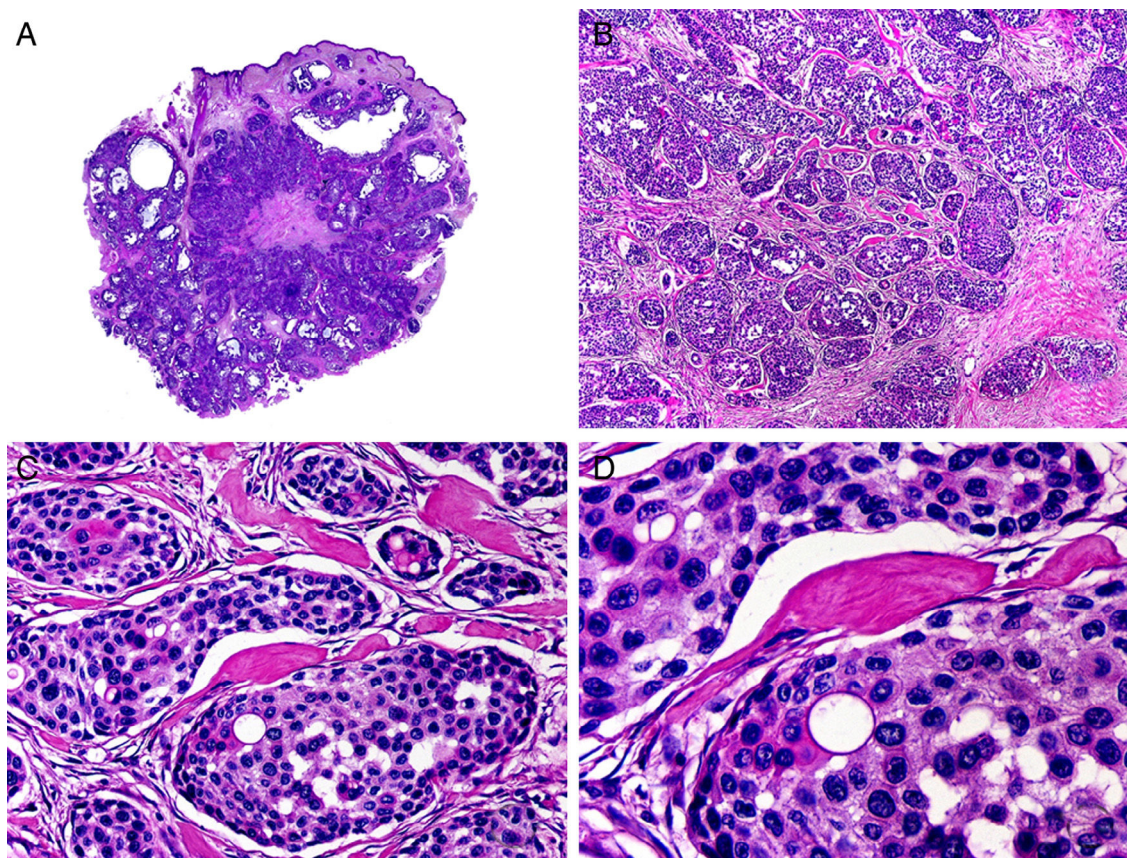


Figura 6 Características histopatológicas del hidroadenocarcinoma apocrino. A. Visión panorámica de una neoplasia que infiltra todo el espesor de la dermis. B. Variabilidad de agregados neoplásicos en forma y tamaño. C. Algunos agregados neoplásicos están constituidos por células de citoplasma pálido. D. Detalle de uno de los agregados neoplásicos mostrando diferenciación ductal. (Hematoxilina-eosina, A $\times 10$, B $\times 40$, C $\times 200$, D $\times 400$).

Tratamiento

El CC es un carcinoma de alto grado de malignidad y debe ser extirpado quirúrgicamente con márgenes amplios. De los 29 casos descritos en la literatura 11 dieron lugar a metástasis a distancia y 9 pacientes murieron como consecuencia de la enfermedad metastásica diseminada. La CMM ha sido propuesta como la mejor alternativa terapéutica³³.

Espiradenocarcinoma

Clínicamente suele presentarse como un espiradenoma de larga evolución, que repentinamente comienza a crecer. Es más frecuente en las extremidades, aunque puede aparecer en cualquier área corporal.

Histopatológicamente, los espiradenocarcinomas (EAC) se dividen en bien y mal diferenciados. Los primeros presentan hallazgos en común con el espiradenoma, apareciendo constituidos por agregados epiteliales de células basaloideas, con múltiples formaciones ductales en su interior (fig. 9). Sin embargo, se trata de lesiones asimétricas y mal delimitadas, en las que los islotes de células epiteliales muestran gran variabilidad en forma y tamaño, con frecuentes áreas de necrosis e infiltración de los tejidos adyacentes. En los EAC mal diferenciados solo puede establecerse con seguridad el diagnóstico cuando se observan restos de un espiradenoma

en la vecindad de un carcinoma indiferenciado, porque la neoplasia está muy pobremente diferenciada y en algunos casos compuesta por células fusiformes y puede confundirse con un sarcoma³⁴.

Tratamiento

El EAC debe extirparse quirúrgicamente en su totalidad, al ser un carcinoma de alto grado de malignidad. De los 31 casos descritos en la literatura, 12 presentaban metástasis a distancia en el momento del diagnóstico, y al menos 5 pacientes murieron como consecuencia de enfermedad metastásica. Establecer el grado de diferenciación en el momento del diagnóstico es crucial para el pronóstico, ya que las neoplasias mejor diferenciadas muestran un comportamiento biológico más indolente y prácticamente nunca desarrollan metástasis³⁵.

Carcinoma siringoide

El carcinoma siringoide (CSi) se presenta como una lesión de crecimiento lento, con preferencia por localizarse en la cabeza. Aparece como una placa o nódulo subcutáneo de llamativa dureza a la palpación.

Histopatológicamente, el CSi aparece constituido por múltiples estructuras ductales y pequeños quistes que ocu-

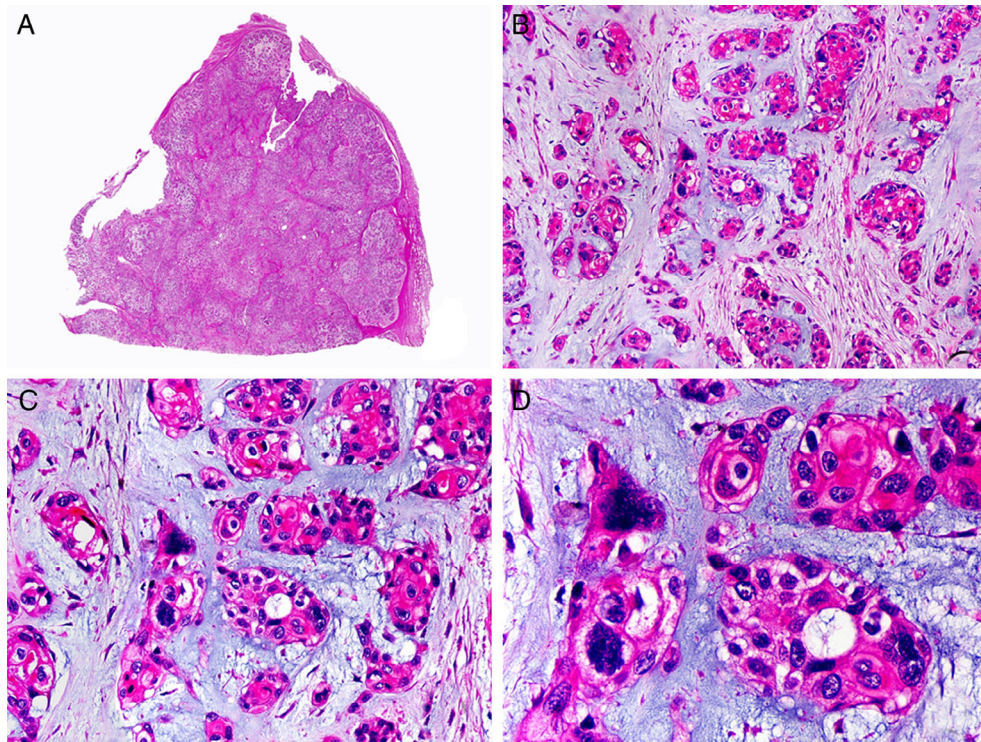


Figura 7 Características histopatológicas del tumor mixto maligno. A. Visión panorámica mostrando una neoplasia mal delimitada. B. Agregados de células epiteliales neoplásicas inmersas en un estroma mixoide. C. Los agregados neoplásicos están constituidos por células de núcleo atípico y pleomórfico. D. Alguno de los agregados neoplásicos muestra evidencia de diferenciación ductal. (Hematoxilina-eosina, A $\times 10$, B $\times 40$, C $\times 200$, D $\times 400$).

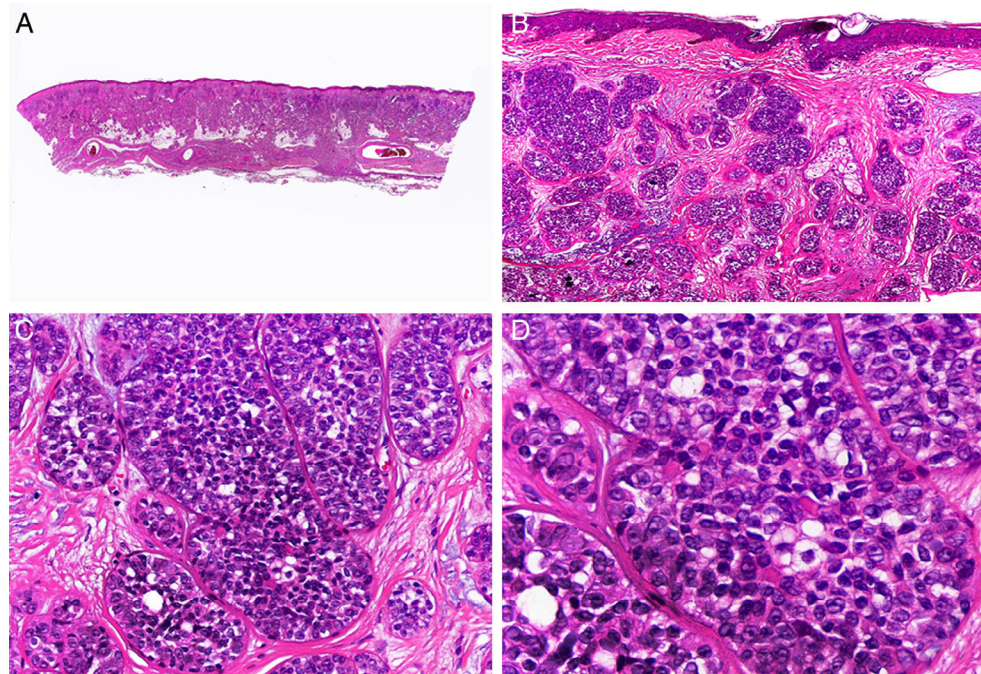


Figura 8 Características histopatológicas del cilindrocarcinoma. A. Visión panorámica mostrando una neoplasia mal delimitada que infiltra todo el espesor de la dermis. B. La neoplasia está constituida por agregados de células neoplásicas basaloides. C. Estos agregados se distribuyen con un patrón en «rompecabezas» acoplándose unos con otros. D. Detalle de uno de los agregados de células neoplásicas rodeados por una gruesa membrana basal. (Hematoxilina-eosina, A $\times 10$, B $\times 40$, C $\times 200$, D $\times 400$).

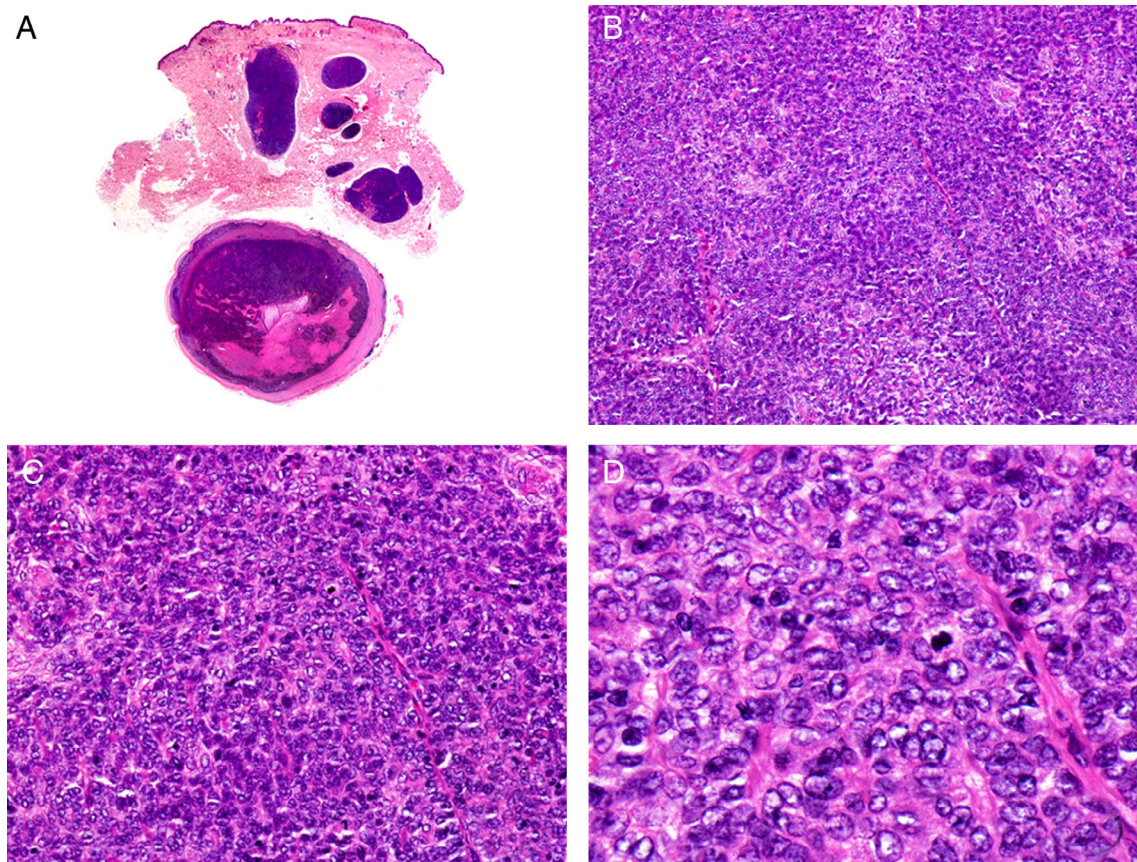


Figura 9 Características histopatológicas del espiradenocarcinoma. A. Visión panorámica mostrando un espiradenoma en la dermis y un nódulo de espiradenocarcinoma en el tejido celular subcutáneo. B. El nódulo de espiradenocarcinoma está constituido por una sábana de las células neoplásicas. C. Estas células neoplásicas muestran núcleos pleomórficos y frecuentes figuras de mitosis. D. Detalle a gran aumento de las células neoplásicas, varias de ellas en mitosis. (Hematoxilina-eosina, A $\times 10$, B $\times 40$, C $\times 200$, D $\times 400$).

pan todo el espesor de la dermis, y a menudo infiltran el tejido celular subcutáneo con destrucción de estructuras adyacentes³⁶ (fig. 10).

Tratamiento

El CSI muestra un carácter destructivo local y el tratamiento debe conseguir la extirpación quirúrgica completa, siendo la CMM el tratamiento de elección, con mejores resultados siempre que no existan áreas en las que aparentemente la neoplasia «salta» zonas de la dermis, sin evidencia de agregados tumorales, que no deberán interpretarse como un origen multifocal. En general la quimioterapia y la radioterapia se han utilizado para tratar tumores metastásicos. Se han descrito casos en los que la radioterapia consiguió un control local de la enfermedad³⁶⁻³⁹. Existe poca experiencia con la quimioterapia, habiéndose obtenido solo respuesta temporal en algunos casos³⁷⁻⁴¹.

Porocarcinoma

El porocarcinoma (PC) es una neoplasia de adultos y personas de edad avanzada, que se desarrolla más frecuentemente

en las extremidades inferiores (fig. 9) como una lesión nodular o tumoral, a veces de superficie verrugosa y otras veces ulcerada. La mayoría de los casos de PC aparecen *de novo*, aunque también hay casos que provienen de una malignización de un poroma preexistente de largo tiempo de evolución.

Histopatológicamente el PC muestra características arquitecturales típicas de lesiones malignas, con asimetría en forma y tamaño y mala delimitación. Está compuesto por agregados de células neoplásicas de 2 tipos: poroides y cuticulares. En algunos agregados neoplásicos se observan pequeñas formaciones ductales rodeadas de células cuticulares (fig. 11). En algunos casos de PC la neoplasia es tan indiferenciada que no es posible distinguir estos 2 tipos citológicos. Es frecuente el epidermotropismo y en algunos casos es tan marcado que es difícil establecer desde el punto de vista histopatológico si estamos ante una lesión primaria o ante una metástasis epidermotropa⁴².

Tratamiento

Aproximadamente el 20% de los PC descritos produjeron metástasis a los ganglios linfáticos regionales⁴². En este

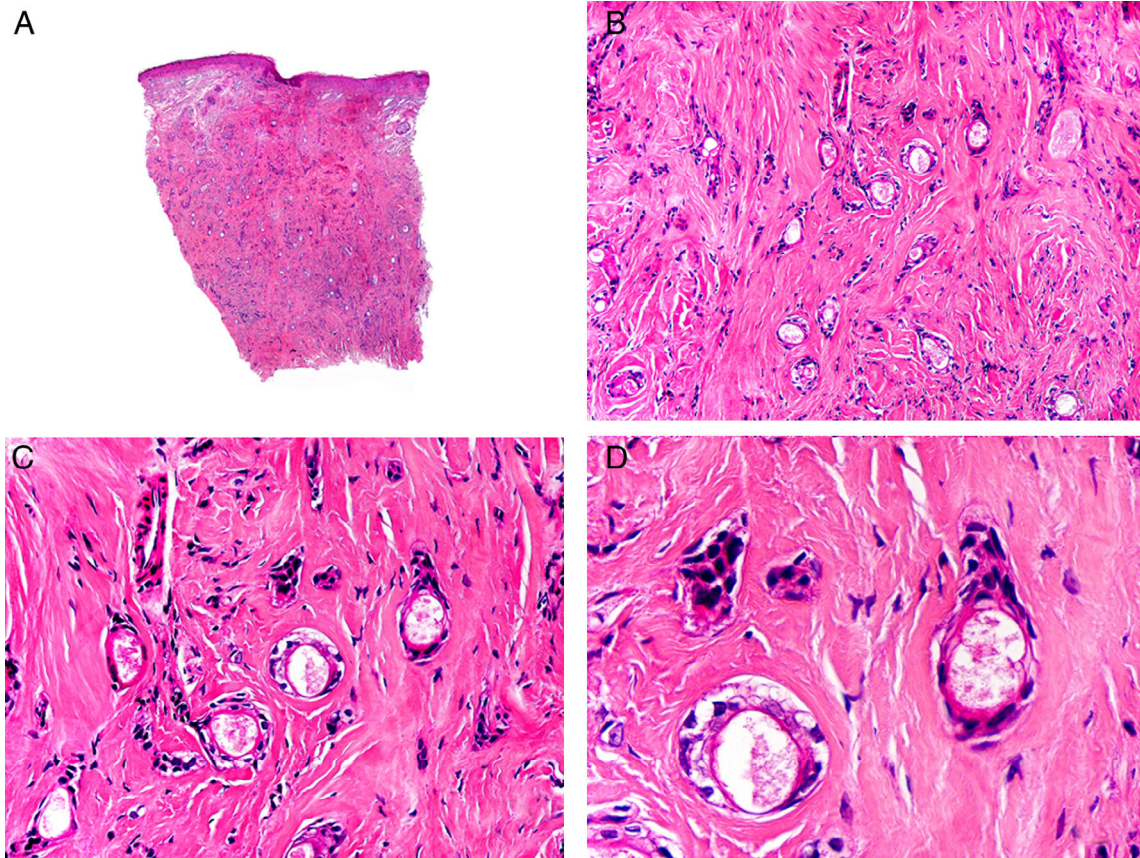


Figura 10 Características histopatológicas del carcinoma siringoide. A. Visión panorámica mostrando una neoplasia mal delimitada que infiltra todo el espesor de la dermis. B. La neoplasia está constituida por pequeñas formaciones ductales inmersas en un estroma esclerótico. C. Estas formaciones ductales están tapizadas por una hilera de células epiteliales y en algunas de ellas se observa una prolongación «en renacuajo» de la pared epitelial. D. Detalle a gran aumento de las células epiteliales que tapizan los ductos sin mostrar imágenes de atipia citológica. (Hematoxilina-eosina, A $\times 10$, B $\times 40$, C $\times 200$, D $\times 400$).

grupo con metástasis la mortalidad fue del 67%⁴². La extirpación mediante la CMM es el tratamiento de elección, observándose menor tasa de recurrencias y metástasis⁴³. Se ha postulado el papel de los genes *HRAS* y *EGFR* en la histogénesis de algunas variantes de PC, lo que podría implicar la aparición de nuevas terapias dirigidas en un futuro cercano⁴⁴.

Carcinoma aneal microquístico

El carcinoma aneal microquístico (CAM) es una neoplasia de crecimiento lento localizada preferentemente en la piel de la región nasolabial y periorbitaria⁴⁵. Consiste en un nódulo o placa solitaria de consistencia firme, cuya superficie puede presentar aspecto de piel normal, atrófica o descamativa, y raramente se ulcera.

Histopatológicamente el CAM se extiende profundamente en la dermis (fig. 12) y, con frecuencia, infiltra el tejido celular subcutáneo, pudiendo afectar incluso a la fascia y al músculo esquelético subyacente, con frecuente infiltración perineural en las áreas profundas de la lesión. El CAM está constituido por 3 componentes, dispuestos de forma estratificada horizontal. Las áreas superficiales presentan estructuras quísticas rodeadas de células escamosas eosinó-

filas y/o pálidas. En los estratos centrales de la neoplasia se observan islotes sólidos de células pálidas o eosinófilas, de forma y tamaño variable entremezclados con pequeñas formaciones ductales redondeadas inmersas en un estroma esclerótico, y en la profundidad de la neoplasia existen estructuras tubulares alargadas, con material eosinófilo homogéneo en su interior. Todas estas estructuras epiteliales están inmersas en un estroma densamente desmoplásico o esclerótico⁴⁵.

Tratamiento

El CAM es localmente destructivo. Debido a su mala circunscripción y la extensión en profundidad invadiendo el tejido celular subcutáneo, musculoesquelético e incluso al hueso, la CMM es el tratamiento de elección⁴⁶. Como consecuencia de su estroma es relativamente resistente a la radioterapia y no hay experiencia con quimioterapia⁴⁷, aunque en casos que no se consiguen márgenes libres de tumoración se puede utilizar radioterapia adyuvante en dicha área⁴⁸. Las metástasis son muy raras, pero no es rara la recurrencia, habiéndose descrito hasta 30 años después de la extirpación original, lo que refuerza la importancia del seguimiento de estos pacientes a largo plazo⁴⁶.

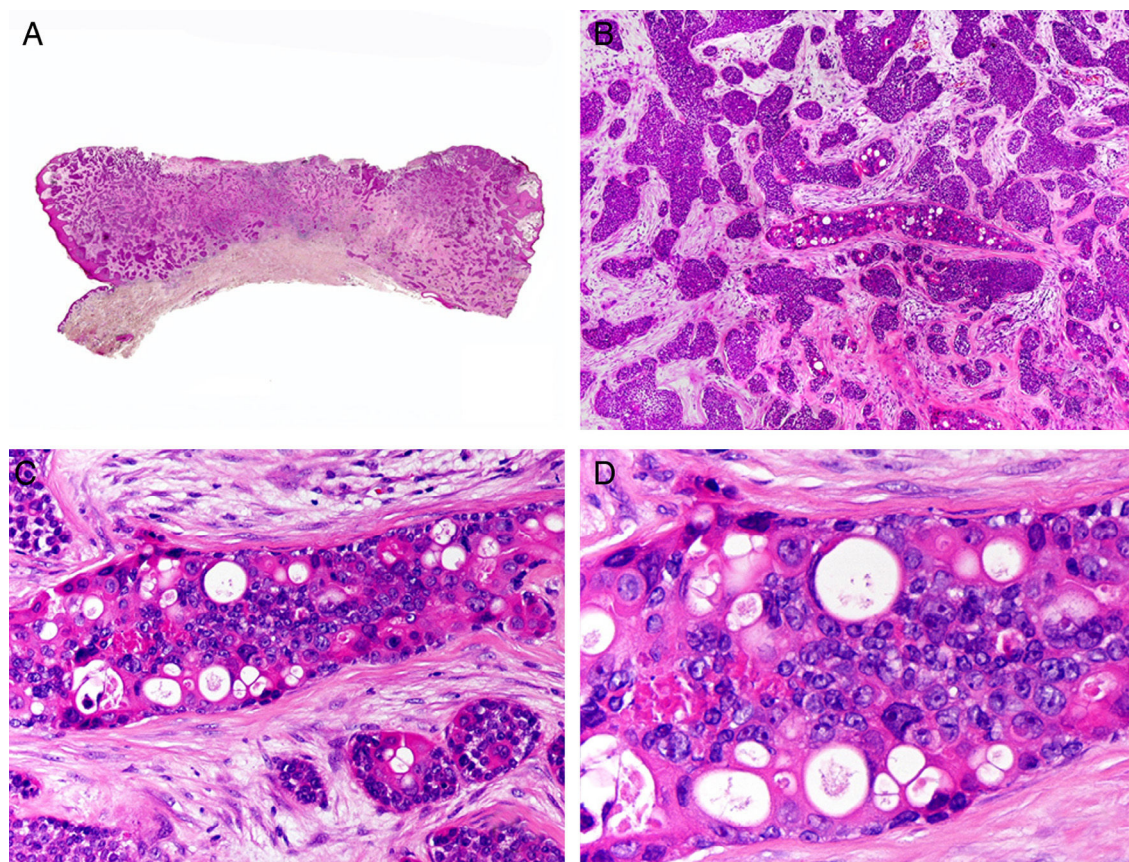


Figura 11 Características histopatológicas del porocarcinoma. A. Visión panorámica mostrando una neoplasia ulcerada que infiltra todo el espesor de la dermis. B. Agregados neoplásicos de forma y tamaño variable. C. Algunos agregados neoplásicos muestran diferenciación ductal. D. Detalle de los pequeños ductos tapizados por células cuticulares. (Hematoxilina-eosina, A $\times 10$, B $\times 40$, C $\times 200$, D $\times 400$).

Carcinoma adenoide quístico

Esta neoplasia aparece como uno o varios nódulos dérmicos que confluyen formando una placa indurada que con frecuencia infiltra el tejido celular subcutáneo y aparece adherida a tejidos profundos. El cuero cabelludo es la localización más frecuente, aunque también puede desarrollarse en otras áreas corporales.

El carcinoma adenoide quístico (CAQ) primitivamente cutáneo aparece histopatológicamente como una neoplasia mal delimitada, constituida por agregados epiteliales que infiltran en profundidad. Estos agregados, compuestos de células basaloides, varían mucho en forma y tamaño de unas zonas a otras (fig. 13), y de manera casi constante presentan infiltración peri y/o endoneural en las áreas profundas de la lesión. Las células neoplásicas se disponen con un patrón en el que alternan áreas sólidas con otras cribiformes, y es frecuente observar depósitos de membrana basal en el espesor de los agregados tumorales⁴⁹.

Tratamiento

El carcinoma adenoide quístico cutáneo es un carcinoma de bajo grado de malignidad, que habitualmente se comporta de manera destructiva local, pero que también posee capa-

cidad para metastatizar. Debe realizarse una extirpación quirúrgica completa de la tumoración, con márgenes de al menos 2 cm⁴⁹ o mediante CMM como mejor opción⁵⁰. La radioterapia adyuvante o incluso definitiva en casos no extirpables o con invasión perineural se ha mostrado de utilidad⁵¹.

Carcinoma mucinoso

El carcinoma mucinoso primitivamente cutáneo (CMPC) es algo más frecuente en varones, localizándose casi siempre en la cabeza. Se presenta generalmente como un nódulo solitario, con una apariencia variable de la epidermis que lo recubre y que raramente se ulcera. Un dato clínico al que se le ha dado valor es el carácter translúcido de la lesión al observarla por transiluminación, y que se debe al alto contenido de mucina en el estroma tumoral.

Histopatológicamente, el CMPC muestra una arquitectura muy característica, apareciendo constituida por pequeños islotes de células neoplásicas basaloides rodeados por lagos de mucina, que están separados unos de otros por delgados septos conectivos, compartimentalizando la tumoración (fig. 14). A veces pueden observarse agregados epiteliales neoplásicos en la dermis profunda o en el tejido celular subcutáneo, a cierta distancia del componente principal

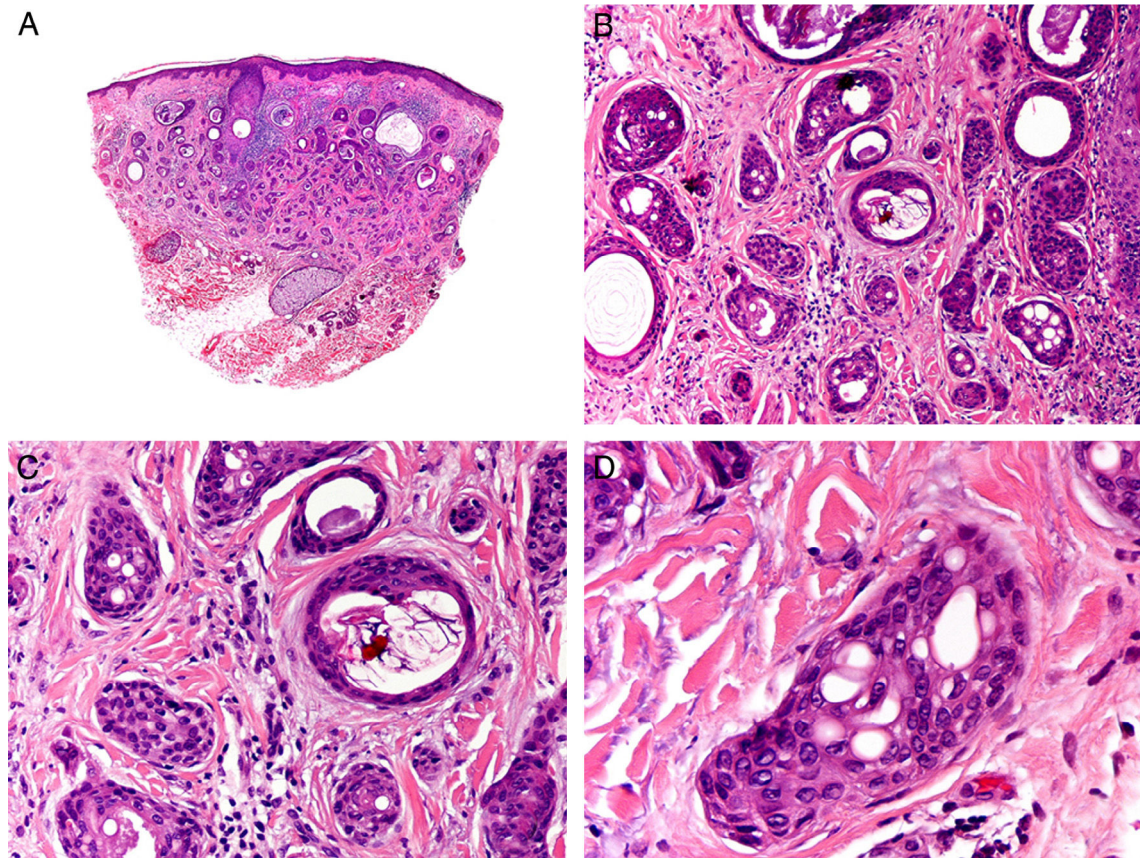


Figura 12 Características histopatológicas del carcinoma aneal microquístico. A. Visión panorámica mostrando una neoplasia que infiltra todo el espesor de la dermis. B. Agregados sólidos y pequeños quistes conteniendo queratina. C. Algunos agregados tumorales muestran formaciones ductales diminutas. D. Detalle de las pequeñas formaciones ductales en algunos de los agregados neoplásicos. (Hematoxilina-eosina, A $\times 10$, B $\times 40$, C $\times 200$, D $\times 400$).

de la neoplasia, lo que explicaría la tendencia a persistir de este carcinoma después de una extirpación quirúrgica incompleta.

El carcinoma mucinoso es poco frecuente como neoplasia primitivamente cutánea. La mayoría de los casos localizados en la piel son metastásicos. Hoy en día no disponemos de ninguna técnica histopatológica o inmunohistoquímica que nos permita diferenciar un CMPC de uno metastásico, hecho que es de vital importancia, ya que las metástasis cutáneas de un carcinoma mucinoso son indicativas de muy mal pronóstico, mientras que el carcinoma mucinoso primario cutáneo, aunque capaz de causar metástasis en los ganglios linfáticos regionales o a distancia, generalmente presenta un comportamiento biológico indolente. Por lo tanto, ante cualquier paciente con un carcinoma mucinoso en la piel debe descartarse que se trate de una metástasis cutánea desde un carcinoma mucinoso visceral, sobre todo de mama o de colon. Estudios recientes han postulado un diferente patrón de citoqueratinas entre el carcinoma mucinoso primario cutáneo y el carcinoma mucinoso metastásico en la piel⁵².

Tratamiento

El CMPC es un carcinoma de bajo grado de malignidad, localmente destructivo, pero solo rara vez metastatiza.

La extirpación con márgenes amplios de al menos 1 cm genera una tasa de recurrencias de aproximadamente el 34%, pudiéndose reducir al 13% cuando se utiliza CMM⁵³.

Carcinoma de células en anillo de sello

Este raro tumor se presenta generalmente en personas de edad avanzada, afectando sobre todo a los párpados y más rara vez a las axilas, en forma de nódulo o engrosamiento difuso de la piel, lo que con frecuencia motiva que se confunda clínicamente con procesos inflamatorios.

Lo más característico de este carcinoma es la morfología en anillo de sello de las células neoplásicas (fig. 15). Estas células son bastante monomorfas y sin atipia evidente, por lo que pueden ser mal interpretadas como histiocitos espumosos simulando un proceso inflamatorio⁵⁴. La neoplasia está constituida por cordones de células, pequeños islotes sólidos e incluso células neoplásicas aisladas inmersas en un estroma esclerótico.

Antes de establecer un diagnóstico de carcinoma de células en anillo de sello (CCAS) primario de párpado se debe descartar que la lesión corresponda a una metástasis palpebral desde un CCAS de otra localización.

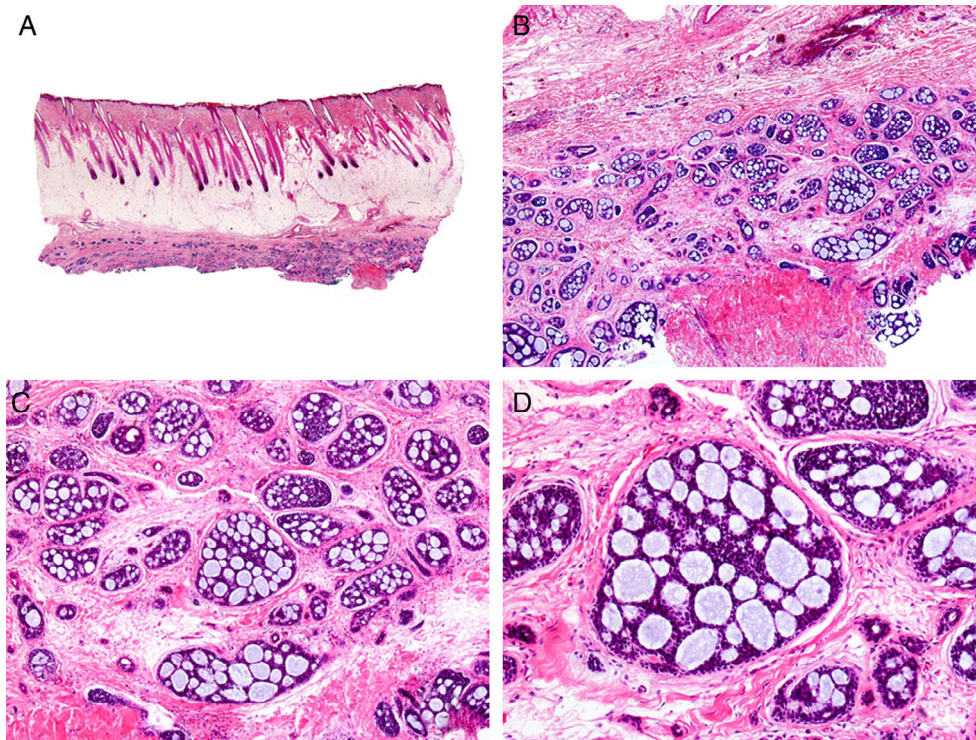


Figura 13 Características histopatológicas del carcinoma adenoide-quístico. A. Visión panorámica mostrando una neoplasia mal delimitada que infiltra la fascia subcutánea. B. A mayor aumento los agregados de células neoplásicas muestran un patrón adenoide-quístico. C. Agregados neoplásicos con patrón adenoide-quístico de forma y tamaño variable. D. Detalle a mayor aumento de las células neoplásicas. (Hematoxilina-eosina, A $\times 10$, B $\times 40$, C $\times 200$, D $\times 400$).

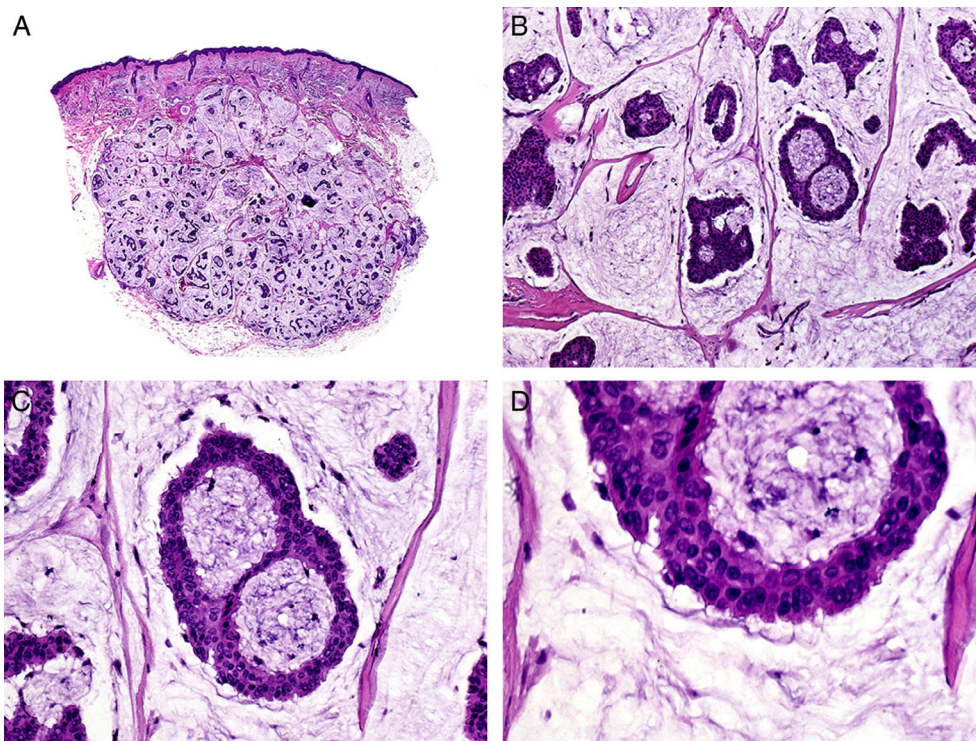


Figura 14 Características histopatológicas del carcinoma mucinoso. A. Visión panorámica mostrando una neoplasia con abundante estroma mixoide. B. Delgados tabiques de tejido conectivo compartimentalizan la neoplasia. C. Las células neoplásicas son basaloides y están rodeadas de un estroma mixoide. D. Detalle a gran aumento de las células neoplásicas. (Hematoxilina-eosina, A $\times 10$, B $\times 40$, C $\times 200$, D $\times 400$).

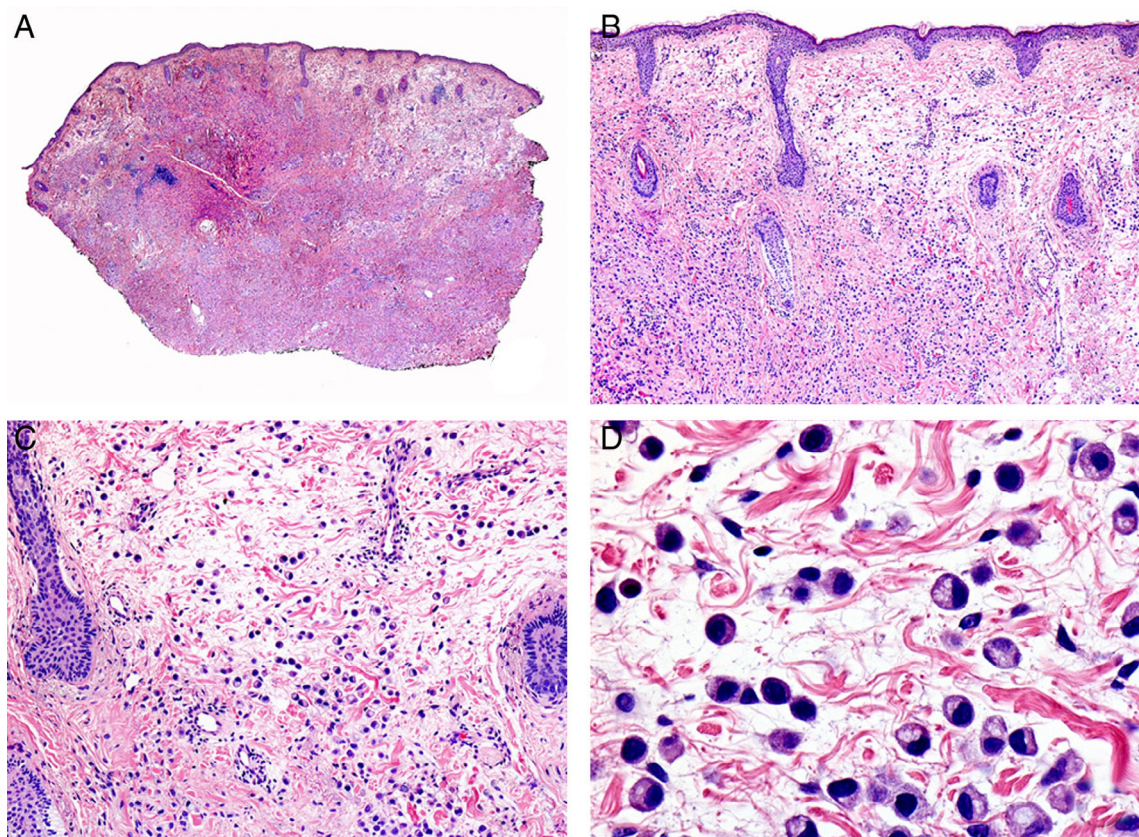


Figura 15 Características histopatológicas del carcinoma de células en anillo de sello de párpado. A. Visión panorámica mostrando una neoplasia mal delimitada que infiltra todo el espesor de la dermis. B. La neoplasia está constituida por células aisladas salpicadas por la dermis. C. En algunas áreas el estroma de la neoplasia es mixoide. D. Detalle a gran aumento de las células neoplásicas con morfología en anillo de sello. (Hematoxilina-eosina, A $\times 10$, B $\times 40$, C $\times 200$, D $\times 400$).

Tratamiento

Parece ser que el CCAS de párpado es una neoplasia con un alto potencial para producir metástasis a distancia³⁹. El tipo de tratamiento va a depender de la localización de la neoplasia, pudiendo realizarse con facilidad la extirpación amplia en casos axilares, mientras que aquellos que aparecen en los párpados van a requerir márgenes amplios, y con frecuencia requieren la exenteración orbitaria. La CMM ha mostrado mejor capacidad de conseguir márgenes libres. En casos en que no se consiguen márgenes libres parece que la radioterapia adyuvante es de utilidad⁵⁵.

Enfermedad de Paget extramamaria

Esta rara neoplasia es más frecuente en mujeres de edad avanzada. Se presenta como una mácula o placa eritematosa de bordes netos y superficie descamativa, cuya localización preferente es el área genital.

Histopatológicamente, la enfermedad de Paget extramamaria (EPEM) se caracteriza por la presencia intraepitelial de células de Paget que son células grandes, con un citoplasma amplio y pálido y un núcleo redondo y pleomórfico con nucléolos prominentes. A veces estas células muestran evidencia de vacuolización citoplasmática o incluso

formaciones glandulares intraepidérmicas. Así mismo, la distribución de estas células neoplásicas también es característica, distribuyéndose como células aisladas o en pequeños grupos salpicadas por todas las capas del epitelio de la epidermis y los anejos conformando un patrón pagetoide (fig. 16).

Tratamiento

La enfermedad de Paget extramamaria presenta un comportamiento biológico indolente, con recurrencias frecuentes, pero son muy escasos los casos descritos que han originado metástasis a ganglios linfáticos, y solo en casos de muy larga evolución⁵⁶. La extirpación completa es el tratamiento de elección, algo no siempre fácil de realizar con seguridad, ya que es frecuente que la lesión muestre áreas salpicadas de epidermis respetada en medio de la proliferación^{57,58}. La CMM es el tratamiento de elección⁵⁹, aunque se han descrito también buenos resultados tras tratamientos con imiquimod al 5% y tazaroteno tópicos⁶⁰, radioterapia local^{61,62} y la terapia fotodinámica⁶³. La presencia de acantólisis epidérmica⁵⁸, la afectación dérmica o linfovascular⁶⁴ y la positividad para Her2/neu⁶⁵ se han propuesto como factores de riesgo para la recurrencia.

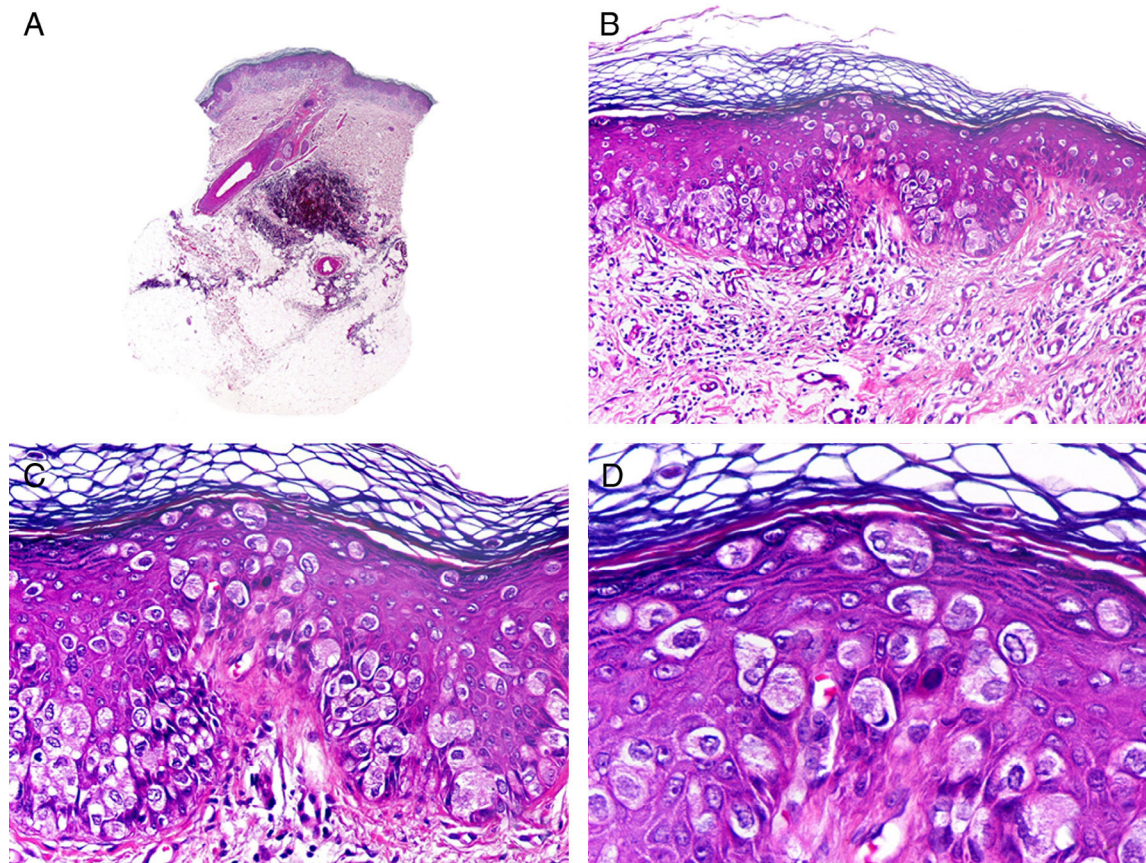


Figura 16 Características histopatológicas de la enfermedad de Paget extramamaria. A. Visión panorámica mostrando una lesión intraepidérmica. B. La neoplasia está constituida por células neoplásicas aisladas salpicando la epidermis. C. Estas células neoplásicas muestran un núcleo pleomórfico y abundante citoplasma pálido. D. Detalle de las células neoplásicas salpicando la epidermis. (Hematoxilina-eosina, A $\times 10$, B $\times 40$, C $\times 200$, D $\times 400$).

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

Responsabilidades éticas

Protección de personas y animales. Los autores declaran que para esta investigación no se han realizado experimentos en seres humanos ni en animales.

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

Derecho a la privacidad y consentimiento informado. Los autores declaran que en este artículo no aparecen datos de pacientes.

Bibliografía

- Lineaweaver WC, Wang TN, LeBoit PL. Pilomatrix carcinoma. *J Surg Oncol.* 1988;37:171–4.
- Niedermeyer HP, Peris K, Höfler H. Pilomatrix carcinoma with multiple visceral metastases. Report of a case. *Cancer.* 1996;77:1311–4.
- Ackerman AB, de Viragh PA, Chongchitnant N. Matrical carcinoma. En: *Neoplasms with follicular differentiation.* Philadelphia: Lea &Febiger; 1993. p. 661–75.
- McCulloch TA, Singh S, Cotton DW. Pilomatrix carcinoma and multiple pilomatrixomas. *Br J Dermatol.* 1996;134:368–71.
- Sau P, Lupton GP, Graham JH. Pilomatrix carcinoma. *Cancer.* 1993;71:2491–8.
- Hardisson D, Linares MD, Cuevas-Santos J, Contreras F. Pilomatrix carcinoma: A clinicopathologic study of six cases and review of the literature. *Am J Dermatopathol.* 2001;23:394–401.
- Lazar AJ, Calonje E, Grayson W, Dei Tos AP, Mihm MC Jr, Redston M, et al. Pilomatrix carcinomas contain mutations in CTNNB1, the gene encoding beta-catenin. *J Cutan Pathol.* 2005;32:148–57.
- Sable D, Snow SN. Pilomatrix carcinoma of the back treated by Mohs micrographic surgery. *Dermatol Surg.* 2004;30:1174–6.
- Melancon JM, Tom WL, Lee RA, Jackson M, Jiang SI. Management of pilomatrix carcinoma: A case report of successful treatment with Mohs micrographic surgery and review of the literature. *Dermatol Surg.* 2011;37:1798–805.
- Moreno C, Jacyk WK, Judd MJ, Requena L. Highly aggressive extraocular sebaceous carcinoma. *Am J Dermatopathol.* 2001;23:450–5.
- Wolfe JT, Wick MR, Campbell RJ. Sebaceous carcinoma of the oculocutaneous adnexa and extraocular skin. En: Wick MR, editor. *Pathology of unusual malignant cutaneous tumors.* New York: Marcel Dekker; 1985. p. 77–107.

12. Wolfe JT III, Yeatts RP, Wick MR, Campbell RJ, Waller RR. Sebaceous carcinoma of the eyelid: Errors in clinical and pathologic diagnosis. *Am J Surg Pathol.* 1984;8:597–606.
13. Yount AB, Bylund D, Pratt SG, Greenway HT. Mohs micrographic excision of sebaceous carcinoma of the eyelids. *J Dermatol Surg Oncol.* 1994;20:523–9.
14. Chang AY, Miller CJ, Elenitsas R, Newman JG, Sobanko JF. Management considerations in extraocular sebaceous carcinoma. *Dermatol Surg.* 2016;42:S57–65.
15. Cohen PR. Sebaceous carcinoma of the ocular adnexa and the Muir-Torre syndrome. *J Am Acad Dermatol.* 1992;27:279–80.
16. Parekh V, Guerrero CE, Knapp CF, Elmets CA, McKay KM. A histological snapshot of hypothetical multistep progression from nevus sebaceus to invasive syringocystadenocarcinoma papilliferum. *Am J Dermatopathol.* 2016;38:56–62.
17. Dhawan SS, Nanda VS, Grekin S, Rabinovitz HS. Apocrine adenocarcinoma: Case report and review of the literature. *J Dermatol Surg Oncol.* 1990;16:468–70.
18. Hediger E. Zur Frage des Plasmocytoms (granulationsplasmocytom in Kombination mit einem krebzig umgewandelten Schweissdrusenadenom des Kopfes behaarten). *Frankfurt Zeitschr Pathol.* 1911;7:343–50.
19. Maier T. Autoptisch gesichertes metastasierendes schweissdrusenkarzinom auf dem Boden eines Naevus syringo-adenomatosus papilliferus. *Zentralbl Allg Pathol.* 1949;85:377–80.
20. Seco Navedo MA, Fresno Forcelledo M, Orduña Domingo A, Junco Petrement P, Soler Sanchez T. Syringocystadenome maligne papillifere a evolution. Présentation d'un cas. *Ann Dermatol Venereol.* 1982;109:685–9.
21. Numata M, Hosoe S, Itoh N, Munakata Y, Hayashi S, Maruyama Y. Syringadenocarcinoma papilliferum. *J Cutan Pathol.* 1985;12:3–7.
22. Arslan H, Diyarbakir M, Batur S, Demirkesen C. Syringocystadenocarcinoma papilliferum with squamous cell carcinoma differentiation and with locoregional metastasis. *J Craniofac Surg.* 2013;24:e38–40.
23. Rao PB, Ghosh S, Mohapatra M, Philip NP, Kumar PR, Manam S, et al. Chemoradiotherapy in a case of malignant syringocystadenocarcinoma papilliferum of vulva with locoregional failure. *Case Rep Oncol Med.* 2015;2015:638294.
24. Chamberlain RS, Huber K, White JC, Travaglino-Parda R. Apocrine gland carcinoma of the axilla: Review of the literature and recommendations for treatment. *Am J Clin Oncol.* 1999;22:131–5.
25. Robson A, Lazar AJ, Ben Nagi J, Hanby A, Grayson W, Feinmesser M, et al. Primary cutaneous apocrine carcinoma: A clinico-pathologic analysis of 24 cases. *Am J Surg Pathol.* 2008;32:682–90.
26. Kao GF, Helwig EB, Graham JH. Aggressive digital papillary adenoma and adenocarcinoma. A clinicopathological study of 57 patients, with histochemical, immunopathological, and ultrastructural observations. *J Cutan Pathol.* 1987;14:129–46.
27. Duke WH, Sherrod TT, Lupton GP. Aggressive digital papillary adenocarcinoma (aggressive digital papillary adenoma and adenocarcinoma revisited). *Am J Surg Pathol.* 2000;24:775–84.
28. Biddlestone LR, McLaren KM, Tidman MJ. Malignant hidradenoma. A case report demonstrating insidious histological and clinical progression. *Clin Exp Dermatol.* 1991;16:474–7.
29. Borradori L, Hertel R, Balli-Antures M, Zala L. Metastatic eccrine sweat gland carcinoma: Case report. *Dermatologica.* 1988;177:295–9.
30. Miller DH, Peterson JL, Buskirk SJ, Vallow LA, Ta R, Joseph R, et al. Management of metastatic apocrine hidradenocarcinoma with chemotherapy and radiation. *Rare Tumors.* 2015;7:6082.
31. Scott A, Metcalf JS. Cutaneous malignant mixed tumor Report of a case and review of the literature. *Am J Dermatopathol.* 1988;10:335–42.
32. Tsambaos D, Greither A, Orfanos CE. Multiple malignant Spiegler tumors with brachydactyly and racket-nails. Light and electron microscopic study. *J Cutan Pathol.* 1979;6:31–41.
33. Lo JS, Peschen M, Snow SN, Oriba HA, Mohs FE. Malignant cylindroma of the scalp. *J Dermatol Surg Oncol.* 1991;17:897–901.
34. Wick MR, Goellner JR, Wolfe JT. Adnexal carcinomas of the skin I. Eccrine carcinomas. *Cancer.* 1985;56:1147–62.
35. Van der Horst MP, Marusic Z, Hornick JL, Luzar B, Brenn T. Morphologically low-grade spiradenocarcinoma: A clinicopathologic study of 19 cases with emphasis on outcome and MYB expression. *Mod Pathol.* 2015;28:944–53.
36. Cabbabe DB. Eccrine gland adenocarcinoma of the chin. *Plast Reconstr Surg.* 1982;69:521–3.
37. Whittington R, Browning ME, Farrell GR, Miremadi A. Radiation therapy and chemotherapy in malignant sweat gland tumors. *J Am Acad Dermatol.* 1986;15:1093–7.
38. Piedbois P, Breau JL, Morere JF, Israel L. Sweat gland carcinoma with bone and visceral metastases. *Cancer.* 1987;60:170–2.
39. Mertens WC, Shum DT, Gilchrist JA. Adenocarcinoma of the eccrine sweat gland: Response to both combination chemotherapy and local field irradiation. *Eur J Cancer.* 1996;32A:372–3.
40. Okada N, Ota J, Sato K, Kitano Y. Metastasizing eccrine sweat gland carcinoma, report of a case. *Arch Dermatol.* 1984;120:768–9.
41. Conley CJ, Schau P, Kelsen DP, Sordillo P, Huvos AG. Chemotherapy of metastatic sweat gland carcinoma. A retrospective review. *Am J Clin Oncol.* 1985;8:307–11.
42. Snow SN, Reizner GT. Eccrine porocarcinoma of the face. *J Am Acad Dermatol.* 1992;27:306–11.
43. Tolkachjov SN, Hocker TL, Camilleri MJ, Baum CL. Treatment of porocarcinoma with Mohs micrographic surgery: The Mayo Clinic experience. *Dermatol Surg.* 2016;42:745–50.
44. Harms PW, Hovelson DH, Cani AK, Omata K, Haller MJ, Wang ML, et al. Porocarcinomas harbor recurrent HRAS-activating mutations and tumor suppressor inactivating mutations. *Hum Pathol.* 2016;51:25–31.
45. Goldstein DJ, Barr RJ, Santa Cruz DJ. Microcystic adnexal carcinoma. *Cancer.* 1982;50:566–72.
46. Burns MK, Chen SP, Goldberg LH. Microcystic adnexal carcinoma. Ten cases treated with Mohs micrographic surgery. *J Dermatol Surg Oncol.* 1994;20:429–34.
47. Wetter R, Goldstein GD. Microcystic adnexal carcinoma: A diagnostic and therapeutic challenge. *Dermatol Ther.* 2008;21:452–8.
48. Baxi S, Deb S, Weedon D, Baumann K, Poulsen M. Microcystic adnexal carcinoma of the skin: The role of adjuvant radiotherapy. *J Med Imaging Radiat Oncol.* 2010;54:477–82.
49. Van der Kwast TH, Vuzevski VD, Ramaekers F, Bousema MT, Van Joost T. Primary cutaneous adenoid cystic carcinoma: case report, immunohistochemistry, and review of the literature. *Br J Dermatol.* 1988;118:567–77.
50. Lee SJ, Yang WI, Kim SK. Primary cutaneous adenoid cystic carcinoma arising in umbilicus. *J Pathol Transl Med.* 2016;50:322–4.
51. Mendenhall WM, Dagan R, Bryant CM, Amdur RJ. Definitive radiotherapy for skin and adenoid cystic carcinoma with perineural invasion. *J Neurol Surg B Skull Base.* 2016;77:169–72.
52. Eckert F, Schmid U, Hardmeier T, Altmannsberg M. Cytokeratin expression in mucinous sweat gland carcinomas: an immunohistochemical analysis of four cases. *Histopathology.* 1992;21:161–5.
53. Chavez A, Linos K, Samie FH. Primary cutaneous mucinous carcinoma of the eyelid treated with Mohs surgery. *JAAD Case Rep.* 2015;1:85–7.
54. Jakobiec FA, Austin P, Iwamoto T, Trokel SL, Marquardt MD, Harrison W. Primary infiltrating signet-ring carcinoma of the eyelids. *Ophthalmology.* 1983;90:291–9.

55. Hansen MS, Chi SL, Cummings T, Woodward JA. Uncorrectable ptosis: Primary cutaneous signet-ring cell carcinoma. *Dermatol Online J*. 2013;19:19615.
56. Chiba H, Kazama T, Takenouchi T, Nomoto S, Yamada S, Tago O, et al. Two cases of vulval pigmented extramammary Paget's disease: Histochemical and immunohistochemical studies. *Br J Dermatol*. 2000;142:1190-4.
57. Fanning J, Lambert HC, Hale TM, Morris PC, Schuerch C. Paget's disease of the vulva: prevalence of associated vulvar adenocarcinoma, invasive Paget's disease, and recurrence after surgical excision. *Am J Obstet Gynecol*. 1999;180:24-7.
58. Shaco-Levy R, Bean SM, Vollmer RT, Papalas JA, Bentley RC, Selim MA, et al. Paget disease of the vulva: a histologic study of 56 cases correlating pathologic features and disease course. *Int J Gynecol Pathol*. 2010;29:69-78.
59. Murata Y, Kumano K, Tani M. Underpants-pattern erythema: a previously unrecognized cutaneous manifestation of extramammary Paget's disease of the genitalia with advanced metastatic spread. *J Am Acad Dermatol*. 1999;40:949-56.
60. Frances L, Pascual JC, Leiva-Salinas M, Betlloch I. Extramammary Paget disease successfully treated with topical imiquimod 5% and tazarotene. *Dermatol Ther*. 2014;27:19-20.
61. Itonaga T, Nakayama H, Okubo M, Mikami R, Nogi S, Tajima Y, et al. Radiotherapy in patients with extramammary Paget's disease-our own experience and review of the literature. *Oncol Res Treat*. 2014;37:18-22.
62. Hata M, Koike I, Wada H, Miyagi E, Kasuya T, Kaizu H, et al. Postoperative radiation therapy for extramammary Paget's disease. *Br J Dermatol*. 2015;172:1014-20.
63. Fontanelli R, Papadia A, Martinelli F, Lorusso D, Grijuela B, Merola M, et al. Photodynamic therapy with M-ALA as non surgical treatment option in patients with primary extramammary Paget's disease. *Gynecol Oncol*. 2013;130:90-4.
64. Choi YD, Cho NH, Park YS, Cho SH, Lee G, Park K. Lymphovascular and marginal invasion as useful prognostic indicators and the role of c-erbB-2 in patients with male extramammary Paget's disease: A study of 31 patients. *J Urol*. 2005;174:561-5.
65. Plaza JA, Torres-Cabala C, Ivan D, Prieto VG. HER-2/neu expression in extramammary Paget disease: A clinicopathologic and immunohistochemistry study of 47 cases with and without underlying malignancy. *J Cutan Pathol*. 2009;36:729-33.