



ACADEMIA ESPAÑOLA  
DE DERMATOLOGÍA  
Y VENEREOLÓGIA

# ACTAS Dermo-Sifiliográficas

Full English text available at  
[www.actasdermo.org](http://www.actasdermo.org)



## CARTA CIENTÍFICO-CLÍNICA

### Adenocarcinoma apocrino cutáneo inguinal con enfermedad de Paget extramamaria: respuesta a bloqueo dual HER2 con trastuzumab y pertuzumab

#### Cutaneous Apocrine Adenocarcinoma of the Groin With Extramammary Paget Disease: Response to Dual HER2 Blockade With Trastuzumab and Pertuzumab

Sr. Director:

El carcinoma apocrino cutáneo es una neoplasia maligna rara que se asocia a mal pronóstico<sup>1</sup>. La enfermedad de Paget extramamaria (EPEM) invasiva es una forma rara de adenocarcinoma que se observa principalmente en las áreas donde se encuentran las glándulas apocrinas y tiene un pronóstico peor que su estadio *in situ* con un riesgo mayor de neoplasias subyacentes<sup>2</sup>. La diseminación epidérmica pagetoide es poco común en los carcinomas apocrinos<sup>1</sup>. Se han descrito muy pocos casos que asocian estas dos entidades y se desconoce su histogénesis<sup>2-5</sup>. Entre un 20 y un 60% de EPEM sobreexpresa HER-2/neu (c-erbB-2), con pocos casos descritos de respuesta favorable a trastuzumab (anticuerpo monoclonal recombinante contra HER-2), solo o en combinación con paclitaxel<sup>2,3</sup>. La sobreexpresión de HER-2/neu conduce a una proliferación aumentada de las células tumorales en la EPEM, como en los cánceres de mama HER2 positivos, de comportamiento más agresivo y más recurrencias<sup>2,4</sup>.

Describimos un paciente con un adenocarcinoma apocrino invasivo metastásico con EPEM inguinal tratado con doble bloqueo HER2 (trastuzumab y pertuzumab), con una respuesta casi completa que permitió una cirugía de rescate posterior.

Un varón de 80 años presentaba una masa inguinal izquierda de 8 meses de evolución, de 9 cm y adherida a planos profundos (fig. 1A). El paciente estaba polimedicado y tenía antecedentes de hipertensión, diabetes mellitus, cardiopatía isquémica, insuficiencia cardíaca crónica, fibrilación auricular, insuficiencia renal crónica y obesidad



mórbida. El examen microscópico de una biopsia parcial reveló la presencia de unas células poligonales atípicas de núcleos redondos y citoplasma granular claro en la unión dermoepidérmica que sugería células de Paget (fig. 2A). En la dermis se apreciaba un nódulo tumoral bien circunscrito no encapsulado con lúmenes dilatados y un patrón anidado tubular y cribiforme (fig. 2B). Las células tumorales eran pleomórficas y tenían un citoplasma con una granularidad eosinofílica de características apocrinas, una actividad mitótica importante y comedonecrosis. Las células tumorales tenían positivamente para CK7, CAM5.2, GATA3, CEA, focalmente para Ber-EP4 y negativas para CK20, MART-1, PSA, uroplaquina-III y S-100, confirmando su naturaleza apocrina junto a una expresión positiva para HER-2/neu en el 90% de las células tumorales. Estos hallazgos fueron compatibles con un adenocarcinoma apocrino aneal con EPEM cutánea. La resonancia magnética mostró un tumor heterogéneo de 8x9 cm en la ingle izquierda que infiltraba la dermis y el tejido celular subcutáneo, así como unas adenopatías metastásicas inguinales izquierdas y retroperitoneales. En la tomografía por emisión de positrones no se encontraron lesiones mamarias ni otras lesiones malignas primarias. Debido a la irsecabilidad e inoperabilidad del tumor, se decidió tratar paliativamente por uso compasivo con un bloqueo dual de HER2 mediante trastuzumab y pertuzumab, en lugar de iniciar quimioterapia potencialmente más tóxica. Se usó un régimen de dosificación estándar usado en cáncer de mama metastásico (trastuzumab subcutáneo a dosis fija de 600 mg cada 21 días y pertuzumab intravenoso con dosis de carga 840 mg y 420 mg cada 3 semanas)<sup>6</sup>. El paciente toleró bien el tratamiento. Se revisó regularmente su función ventricular izquierda mediante ecocardiografía sin evidencia de disfunción. Después del tercer ciclo tuvo una resolución casi completa de la masa, que se redujo en 7 cm (fig. 1B). La resonancia magnética mostró que las adenopatías habían vuelto a su tamaño normal. La buena respuesta permitió una extirpación completa del tumor residual con márgenes negativos sin recurrencias tras 12 meses de seguimiento.

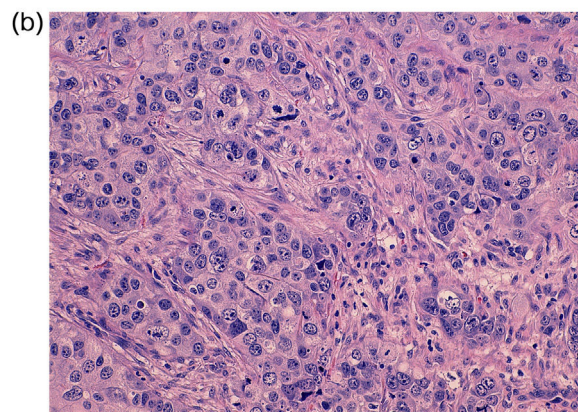
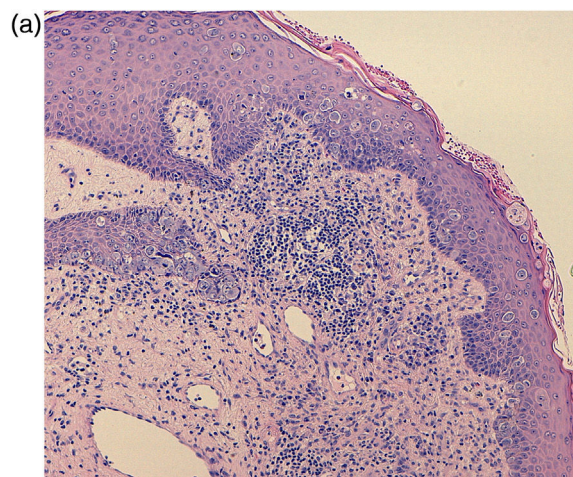
Se han descrito solamente seis casos de carcinoma apocrino cutáneo con EPEM suprayacente a nivel inguinal<sup>1-3</sup>. La distinción entre un adenocarcinoma apocrino cutáneo y un carcinoma apocrino mamario metastásico en la piel es difícil porque ambos tumores comparten características histopatológicas e inmunohistoquímicas superponibles<sup>4</sup>.

<https://doi.org/10.1016/j.ad.2021.04.010>

0001-7310/© 2021 AEDV. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Este es un artículo Open Access bajo la licencia CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).



**Figura 1** A) Masa ulcerada en ingle izquierda adherida a planos profundos de 8 x 9 cm. B) Reducción significativa de la masa a las 8 semanas de tratamiento con bloqueo dual HER2.



**Figura 2** A) Proliferación intraepitelial de células pálidas redondas grandes (células de Paget), dispersas por toda la epidermis con citoplasmas basófilos y núcleos centrales agrandados con atipia nuclear (hematoxilina-eosina X40). B) Células de adenocarcinoma subyacentes que invaden profundamente el tejido subcutáneo con pleomorfismo nuclear leve, dispuestas en nidos y túbulos (hematoxilina-eosina X100).

Clínicamente, los carcinomas apocrinos cutáneos y la EPEM suelen aparecer como una masa aislada en las zonas apocrinas (axila, ingle, escroto o región perineal), entre los 46 y 82 años<sup>1-5</sup>. Son neoplasias localmente agresivas que se extienden con frecuencia a los ganglios linfáticos regionales (30-60% de los casos)<sup>1-5</sup>. La expresión de HER-2/neu en las células de Paget de la EPEM se asocia a un mal pronóstico pero también tiene potenciales implicaciones terapéuticas<sup>2</sup>. Es importante realizar una biopsia preoperatoria profunda para evaluar la invasión tisular y excluir un adenocarcinoma apocrino subyacente. El tratamiento de elección es la extirpación quirúrgica amplia con linfadenectomía regional<sup>7</sup>. Debido a la rareza de la entidad, no existe un consenso en cuanto a las pautas de tratamiento farmacológico. La quimioterapia y la terapia hormonal han demostrado ser ineficaces<sup>7-9</sup>. Sin embargo, en el cáncer de mama metastásico HER-2 positivo, pertuzumab en combinación con trastuzumab y docetaxel se asocian a una mayor supervivencia libre de progresión que trastuzumab más docetaxel o paclitaxel aislados<sup>8,9</sup>. Las glándulas cutáneas apocrinas son probablemente precursores evolutivos de

las glándulas mamarias y podrían compartir dianas farmacológicas de HER-/neu<sup>10</sup>.

El caso presentado es el primero descrito para el uso de un doble bloqueo neoadyuvante en EPEM metastásica con un adenocarcinoma apocrino subyacente, un tratamiento que se puede considerar en casos seleccionados dado que no se dispone de pautas de tratamiento estándar aprobadas disponibles para tratar la enfermedad irreseccable localmente avanzada. Este caso ilustra la necesidad de realizar biopsias profundas y de evaluar HER-2/neu en cada EPEM metastásico o invasivo para considerar la posibilidad de bloqueo dual neoadyuvante de HER2 con anticuerpos monoclonales como terapia neoadyuvante antes de la cirugía.

## Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

## Bibliografía

1. Robson A, Lazar AJ, Ben Nagi J, et al. Primary cutaneous apocrine carcinoma: a clinico-pathologic analysis of 24 cases. *Am J Surg Pathol.* 2008;32:682–90.
2. Plaza JA, Torres-Cabala C, Ivan D, et al. Her-2/neu expression in extramammary Paget disease: a clinicopathologic and immunohistochemistry study of 47 cases with and without underlying malignancy. *J Cut Path.* 2009;36:729–33.
3. Seo SH, Shin DH, Sung HW. Apocrine carcinoma of the groin possibly associated with extramammary Paget's disease. *Ann Dermatol.* 2011;23:519–22.
4. Mazoujian G, Pinkus GS, Haagensen DE Jr. Extramammary Paget's disease-evidence for an apocrine origin An immunoperoxidase study of gross cystic disease fluid protein-15, carcinoembryonic antigen, and keratin proteins. *Am J Surg Pathol.* 1984;8:43–50.

5. Konstantinova AM, Shelekhova KV, Stewart CJ, et al. Depth and patterns of adnexal involvement in primary Extramammary (anogenital) Paget Disease: a study of 178 lesions from 146 patients. *Am J Dermatopathol.* 2016;38:802–8.
6. Baselga J, Cortes J, Kim SB, et al. Pertuzumab plus trastuzumab plus docetaxel for metastatic breast cancer. *N Engl J Med.* 2012;366:109–19.
7. Hanawa F, Inozume T, Harada K. A case of metastatic extramammary Paget's disease responding to trastuzumab plus paclitaxel combination therapy. *Case Reports in Dermatology.* 2011;3:223–7.
8. Wakabayashi S, Togawa Y, Yoneyama K, et al. Dramatic clinical response of relapsed metastatic extramammary Paget's disease to trastuzumab monotherapy. *Case Rep Dermatol Med.* 2012;3:401362.
9. Ichiyama T, Gomi D, Fukushima T, et al. Successful and long-term response to trastuzumab plus paclitaxel combination therapy in human epidermal growth factor receptor 2-positive extramammary Paget's disease: a case report and review of the literature. *Mol Clin Oncol.* 2017;7:763–6.
10. Bronchud MH. Are aggressive epithelial cancers "a disease" of Eutherian mammals? *Ecancermedicalscience.* 2018;12:840, <http://dx.doi.org/10.3332/ecancer.2018.840>.

J. Sola-Ortigosa<sup>a,\*</sup>, C. Muñoz-Santos<sup>a</sup>,  
M. Hernández-Bronchud<sup>b</sup> y A. Guilabert-Vidal<sup>a</sup>

<sup>a</sup> *Department of Dermatology, Fundació Privada Hospital Asil de Granollers, Barcelona, España*

<sup>b</sup> *GenesisCare Corachan Clinic, Barcelona, España*

\* Autor para correspondencia.  
*Correo electrónico: quimsola@yahoo.com*  
(J. Sola-Ortigosa).