



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE  
MÉXICO**

FACULTAD DE MEDICINA

DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO

HOSPITAL GENERAL DE MÉXICO

“DR. EDUARDO LICEAGA”

**POROCARCINOMA: CARACTERÍSTICAS  
CLÍNICO-HISTOPATOLÓGICAS E ÍNDICE  
PROLIFERATIVO Ki-67. ESTUDIO DE 24 CASOS.**

TESIS DE POSGRADO

PARA OBTENER EL TÍTULO DE:

ESPECIALISTA EN DERMATOPATOLOGÍA

PRESENTA:

**DRA. ARACELI BARRERA JÁCOME**

DIRECTORA DE TESIS:

**DRA. PATRICIA MERCADILLO PÉREZ**



DR. EDUARDO LICEAGA

MÉXICO, D.F.

JULIO, 2014.



Universidad Nacional  
Autónoma de México



**UNAM – Dirección General de Bibliotecas**  
**Tesis Digitales**  
**Restricciones de uso**

**DERECHOS RESERVADOS ©**  
**PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL**

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

## FIRMAS DE AUTORIZACIÓN

---

DR. J. FRANCISCO GONZÁLEZ MARTÍNEZ  
Director de Enseñanza  
Hospital General de México “Dr. Eduardo Liceaga”

---

DRA. PATRICIA MERCADILLO PÉREZ  
Directora de Tesis  
Jefa del Servicio de Dermatopatología  
Hospital General de México “Dr. Eduardo Liceaga”  
Profesor titular del Curso de  
Especialización en Dermatopatología

---

DRA. ARACELI BARRERA JÁCOME  
Autora de Tesis

## **AGRADECIMIENTOS**

Mi primer agradecimiento es para Dios, por permitirme alcanzar una meta más en mi vida profesional. Gracias a mis padres y hermana por inculcarme el deseo de superación continua y su apoyo a lo largo de mi formación.

Dra. Patricia Mercadillo Pérez, ha sido para mi un ejemplo de vida, a ella debo el haberme aceptado en su Servicio de Dermatopatología, del que he aprendido tanto y por ello siempre estaré agradecida.

Incluso en los momentos de ardua labor pude contar con mis compañeros, de quienes aprendí sobre el trabajo en equipo y la solidaridad. Para mi son invaluable las sonrisas y enseñanzas que compartimos.

Únicamente me resta agradecer a mi compañero de vida Fredy, mi mejor amigo, mi cómplice y más. Te Amo.



## ÍNDICE

RESUMEN.....	7
MARCO TEÓRICO .....	9
PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.....	39
ESTUDIOS PREVIOS.....	40
JUSTIFICACIÓN .....	42
OBJETIVOS .....	43
MATERIAL Y MÉTODOS .....	44
DISEÑO DEL ESTUDIO .....	44
UNIVERSO .....	44
MUESTRA .....	44
CRITERIOS DE INCLUSIÓN.....	44
CRITERIOS DE NO INCLUSIÓN.....	44
VARIABLES .....	45
PROCEDIMIENTO .....	50
ANÁLISIS ESTADÍSTICO .....	50
RECURSOS .....	51
DIFUSIÓN.....	52
ASPECTOS ÉTICOS .....	52
RESULTADOS.....	53
DISCUSIÓN.....	77
CONCLUSIONES.....	81
BIBLIOGRAFÍA.....	82
ANEXOS.....	85

## ÍNDICE DE FIGURAS

FIG.1 Porocarcinoma invasivo.....	88
FIG. 2 Porocarcinoma invasivo.....	88
FIG. 3 Cordones epiteliomatosos de células cuboidales.....	89
FIG. 4 Porocarcinoma invasivo. PAS.....	89
FIG. 5 Células epitelioides con material PAS positivo en su citoplasma.....	90
FIG. 6 Formación de ductos con cutícula PAS positiva.....	90
FIG. 7 Formación de ductos y luces intracitoplasmáticas. PAS....	91
FIG. 8 Formación de ductos y luces intracitoplasmáticas.....	91
FIG. 9 Secreción PAS positiva.....	92
FIG. 10 Pleomorfismo celular. Hematoxilina y eosina.....	92
FIG. 11 Pleomorfismo nuclear, obsérvese núcleos monstruosos. PAS.....	93
FIG. 12 Núcleos pleomórficos e hipercromáticos, con mitosis atípicas. H y E.....	93
FIG. 13 Depósitos de melanina en el interior de las masas. H y E.....	94
FIG. 14 Melanocitos y depósitos de melanina. H y E.....	94
FIG. 15 Porocarcinoma intraepidérmico. H y E.....	95
FIG. 16 Porocarcinoma intraepidérmico. H y E.....	95
FIG. 17 Foco de disqueratosis. Hematoxilina y eosina.....	96
FIG. 18 Variante células claras. Hematoxilina y eosina.....	96
FIG. 19 Poroma ecrino asociado (izquierda) a porocarcinoma infiltrante (derecha). H y E.....	97
FIG. 20 Caso anterior, acercamiento al poroma ecrino. H y E.....	97

FIG. 21 Caso anterior, acercamiento a porocarcinoma. H y E.....	98
FIG. 22 Inmunohistoquímica Antígeno epitelial de membrana (AME).....	98
FIG. 23 Inmunohistoquímica Antígeno carcinoembrionario (ACE) en ductos.....	99
FIG. 24 Proteína Ki67. Obsérvese núcleos positivos y células en mitosis.....	99
FIG. 25 Ki67 expresión 10%.....	100
FIG. 26 Ki67 expresión 40%.....	100
FIG. 27 Ki67 expresión 50%.....	101
FIG. 28 Ki67 expresión 60%.....	101
FIG. 29 Ki67 expresión 70%.....	102
FIG. 30 Ki67 expresión 80%.....	102
FIG. 31 Porocarcinoma neoformación nodular en pierna.....	103
FIG. 32 Porocarcinoma neoformación tipo placa ulcerada.....	103
FIG. 33 Porocarcinoma neoformación multilobulada.....	104
FIG. 34 Porocarcinoma en tronco.....	104
FIG. 35 Metástasis pulmonares de porocarcinoma en radiografía.....	105
FIG. 36 Metástasis pulmonares de porocarcinoma en tomografía axial computarizada.....	105

## RESUMEN

El porocarcinoma, es una proliferación maligna que deriva de la porción intraepidérmica de las glándulas sudoríparas. Su presentación es infrecuente, ya que representa menos del 1% de las neoplasias cutáneas.

Dada su baja frecuencia existen pocos reportes a nivel mundial de sus características clínicas e histológicas; de hecho en nuestro país, este es el primer trabajo que se plantea la descripción de dichas características en 24 casos de esta entidad.

El objetivo de este estudio, es reportar las características clínico-patológicas de los 24 casos de Porocarcinoma revisados en el Servicio de Dermatopatología del Hospital General de México "Dr. Eduardo Liceaga" en el periodo de enero de 1975 a diciembre de 2013, y realizar la medición semicuantitativa de la expresión de la proteína Ki-67, un marcador de proliferación ampliamente difundido, correlacionándolo con el desenlace clínico del padecimiento en cada uno de los pacientes.

Como resultados, encontramos que los Porocarcinomas son más frecuentes en mujeres con una relación de 2:1 con respecto a los hombres. El promedio de edad de los paciente fue 59.7 años (rango de 18-87 años). En cuanto a la evolución hubo una media de 208 meses (aproximadamente 17 años) pero se registraron casos con evolución tan corta como 6 meses y casos crónicos de más de 60 años. La topografía predominante fue extremidad inferior, con la morfología dominante de neoformación nodular y con un diámetro mayor promedio de 2.37 cm. Todos los casos fueron tratados mediante extirpación completa con márgenes negativos, a excepción de un paciente al que se le realizó electrofulguración del lecho tumoral.

En cuanto a las características histopatológicas, 23 (95.8%) de nuestros casos fueron invasivos, la formación de ductos fue encontrada en 18 (75%) de los casos y encontramos una asociación con poroma ecrino en 11 (45%) de los pacientes. El

grosor histológico promedio fue de 3.46 mm y a todos las piezas histológicas les fue realizada la inmunohistoquímica para antígeno epitelial de membrana y antígeno carcinoembrionario, las cuales mostraron una expresión variable. Respecto a la proteína Ki-67, los 24 casos de porocarcinoma evidenciaron un amplio margen de expresión de este marcador, desde 5% hasta 80% del total de la lesión y en el análisis estadístico se corroboró una correlación estadísticamente significativa entre la expresión del Ki-67 y la presencia de recurrencia, invasión, metástasis y muerte por porocarcinoma.

Por lo tanto, concluimos que la expresión elevada del índice proliferativo Ki-67 constituye un factor de mal pronóstico para los pacientes con porocarcinoma, los cuales tienen mayor probabilidad de presentar recurrencia local, invasión, metástasis ganglionar o a distancia y mortalidad secundaria a la entidad y proponemos la determinación rutinaria de este marcador para la completa evaluación histológica e inmunohistoquímica del porocarcinoma.

## MARCO TEÓRICO

### ***Definición.***

El porocarcinoma, también llamado porocarcinoma ecrino o poroma ecrino maligno, es una proliferación maligna anexial que deriva de la porción intraepidérmica de las glándulas sudoríparas ecrinas (acrosiringio) (1), (2).

Esta entidad fue descrita por primera vez en 1963 por Pinkus y Mehregan, llamándole “Carcinoma ecrino epidermotrópico”, ellos reportaron el caso de una anciana con involucramiento difuso de la piel y ganglios linfáticos de la extremidad inferior izquierda (3); posteriormente en 1969, Mishima y Morioka le dieron la denominación actual (2).

Constituye del 0.005% al 0.01 % de todos los tumores cutáneos epiteliales (1) y a pesar de que se trata del tumor más común que se desarrolla a partir del acrosiringio, hasta el año 2006 sólo se habían reportado alrededor de 140 casos (2).

Los tumores anexiales han sido mayormente estudiados en las poblaciones caucásicas. Las neoplasias anexiales benignas tienden a ocurrir en pacientes jóvenes con mayor frecuencia de lo que ocurren los carcinomas. Los carcinomas anexiales varían de aquellos con daño actínico crónico como el carcinoma basocelular que se diferencia del folículo germinal, a aquellos con los que la exposición solar tiene muy poca o nula participación como es el caso del porocarcinoma (4).

El porocarcinoma es un tumor maligno asociado al ducto de la glándula sudorípara, que puede tener tanto componente intraepidérmico como componente intradérmico. Históricamente fue conocido como carcinoma ecrino epidermotrópico, hidroacantoma simple maligno y poroepitelioma (4).

Desde su descubrimiento se identificó que el porocarcinoma puede surgir como tal, como una proliferación *de novo* (Pinkus y Mehregan; Mishima y Morioka), pero en general se desarrolla en un poroma ecrino de larga evolución (Krinitz, 1972;

Bardach; Gschnait y cols.; Mohri y cols.). En algunos casos es localizado, y consiste en un nódulo (Bardach), una placa (Mishima y Morioka), o un tumor ulcerado (Ishikawa; Mohri y cols.); entre otros, se producen metástasis cutáneas múltiples, por lo común asociadas a otras viscerales, que llevan a la muerte (Pinkus y Meheregán; Krinitz, 1972; Miura; Gschnait y cols.). La propensión a la formación de metástasis cutáneas múltiples es característica del porocarcinoma (5).

### ***Epidemiología.***

Ocurre más comúnmente en ancianos, con una media en la edad de presentación de 68.6 años (rango 19 a 94 años) (6). Es discretamente más frecuente en mujeres (1.3:1), aunque algunos autores mencionan una ligera predilección en los hombres (55%) (2).

El porocarcinoma es un tumor raro que predominantemente se observa en pacientes de edad avanzada y que países desarrollados se ha calculado una incidencia de 0.004% de la población, lo cual corresponde con la dificultad para encontrar casos reportados en la literatura (4).

### ***Etiopatogenia.***

No se conocen los eventos disparadores exactos que condicionan el inicio de la mayoría de las neoplasias anexiales, sin embargo se han reportado algunos casos en los que se identifica una mutación genética dominante de algún gen supresor de tumores (4).

Se desconoce la causa exacta de su origen, sin embargo, se ha reportado su inicio posterior a la aplicación de radioterapia, en paciente con xeroderma pigmentosum y más comúnmente en asociación con un poroma ecrico preexistente en 18 a 80% de los casos de porocarcinoma. Algunos autores han reportado la sobreexpresión de la proteína p16 en estos tumores (6) y más actualmente se ha identificado la asociación con la mutación del gen que codifica para la proteína p53 supresora de tumores (7).

El porocarcinoma puede aparecer de novo o como transformación maligna de un poroma ecrico benigno previo y se ha descrito que esta asociación puede ocurrir hasta en 50% de los casos. Además también se ha descrito la relación con un nevo sebáceo como antecedente de la lesión maligna (4).

El origen de la mayor parte de las neoplasias anexiales es desconocida. Es mejor identificar la diferenciación predominante de las que proceden. Las neoplasias que muestran mayor evidencia de esta diferenciación son aquellas que derivan del epitelio folicular y las papilas foliculares. Sin embargo también en el caso de la diferenciación sudorípara es muy claro encontrar datos de formación de ductos y signos de secreción, sobre todo para el tipo de secreción por decapitación, en donde las columnas de células columnares muestran gránulos citoplasmáticos brillantes en su citoplasma y pequeñas papilas que se desprenden hacia el lumen glandular (4).

Aproximadamente un tercio de los carcinomas de glándulas sudoríparas contienen mutaciones de la proteína p53. De otra manera, se conoce poco acerca de la genética de la mayoría de las neoplasias epiteliales, con la excepción de aquellos que ocurren en presentación de múltiples neoformaciones como parte de un síndrome autosómico dominante (4).

### ***Cuadro clínico.***

La mayoría de las neoplasias anexiales tienen una superficie lisa, se presenta como pápulas o nódulos simétricos del mismo color de la piel del paciente o ligeramente más oscuros. Algunos también pueden presentarse en la forma de una placa infiltrado irregular y en ocasiones con ulceración espontánea (4).

Las lesiones clínicamente no son características, pueden ser descritas como placas verrugosas, lesiones nodulares o polipoides (FIG. 31, FIG. 32, FIG. 33 y FIG. 34); su tamaño es variable, desde 4 mm hasta 20 cm de diámetro, con una media de 2 cm; estas lesiones frecuentemente se encuentran ulceradas y pueden sangrar. El tiempo de evolución es normalmente prolongado (2).



Una variante rara conocida como poromatosis ecrina, se caracteriza por cientos de pápulas individuales coalescentes en las palmas y plantas y puede ocurrir ocasionalmente en forma difusa sobre otras áreas de piel (3), (5).

Alrededor de la mitad de los casos se han reportado en las extremidades inferiores (44-53%), otras zonas sobre las que se asienta esta neoplasia son tronco (24%), cabeza (18%) y extremidades superiores (8%). Sin embargo, cualquier área puede ser afectada; se han descrito casos en el pene, la región vulvar e incluso en región periungueal (2).

Puede ocurrir de *novo* como tumor primario o producirse sobre un poroma ecrino preexistente, que sufre transformación maligna después de un periodo largo de latencia, lo cual ocurre en 30 a 50% de los casos (8). No existe un tiempo definido tras el cual el poroma benigno puede sufrir dicha transición (7), ya que los lapsos descritos refieren desde 6 meses hasta 50 o más años de evolución. La transformación maligna de un poroma ecrino a un porocarcinoma puede estar caracterizado por sangrado espontáneo o crecimiento abrupto en periodos tan cortos como de un par de semanas a pocos meses (3).

La dermatoscopia como diagnóstico en esta entidad tiene valor limitado. Sólo se ha reportado la presencia de un patrón vascular atípico representativo de neovascularización. La visualización de este patrón es muy poco específico, sin embargo se sugiere que ante la presencia de éste, debe descartarse la posibilidad de malignidad (3).

### ***Histogénesis.***

En las tinciones histoquímicas, se comprueba la prevalencia de las enzimas ecrinas, en particular fosforilasa y succínico deshidrogenasa (Sanders y Ryan; Hashimoto y Lever, 1964; Winkelmann y McLeod).

El examen de microscopia electrónica revela que las células tumorales, con excepción de las lumbinales, poseen una cantidad moderada de tonofilamentos, se unen mediante desmosomas, y son muy similares a la de la capa externa del conducto ecrino intraepidérmico (células epiteliales del poro) (Hashimoto y Lever, 1964). Las células lumbinales muestran una zona filamentosa peritumoral y extendiéndose hacia la luz, numerosas microvellosidades tortuosas cubiertas por el material amorfo que forma a cutícula eosinofílica que se identifica en la microscopia óptica. En ocasiones, en la células tumorales se ven luces ductales intracitoplasmáticas pequeñas rodeadas por múltiples lisosomas (Hashimoto y Lever, 1964; Mishima).

Como en los conductos ecrinos intraepidérmicos embrionarios y en regeneración siempre se originan en el citoplasma de las células (Hashimoto y cols.), cabe considerar que el porocarcinoma se diferencia hacia este tipo de conductos. No obstante, en algunas áreas se distingue separación de las células, como ocurre durante la génesis de los conductos intradérmicos (Hashimoto y Lever, 1969). Es así que algunas células tumorales del porocarcinoma, se diferencian hacia ductales dérmicas (Hu y cols.) (5)

Durante la embriogénesis de las glándulas ecrinas, el examen de la microscopia electrónica, muestra que la formación de la luz del conducto ecrino dérmico y el sector secretor difiere de la observada en el segmento intraepidérmico. En el conducto ecrino dérmico, la luz resulta de la separación de las células lumbinales y la aparición ulterior de microvellosidades en la superficie luminal. En la porción secretora, las células lumbinales también divergen, y luego se crean múltiples vesículas secretoras pequeñas y gránulos secretores densos (Hashimoto y cols., 1966). En la parte intraepidérmica del conducto ecrino, se general vacuolas

intracitoplasmáticas por acción lisosómica en las células internas de las unidades ductales. Las vacuolas se agrandan, coalescen y atraviesan la membrana plasmática. Por unión con vacuolas similares de células vecinas, se constituye la luz. Más tarde, la unidad ductal ecrina intraepidérmica sufre queratinización, las células externas a nivel del estrato escamoso medio, y las internas, del granuloso (Hashimoto y cols., 1966) (5).

### ***Histopatología.***

El estudio histológico muestra una proliferación formada por amplios cordones anastomóticos y columnas sólidas de células grandes que se extienden hacia el interior de la dermis hasta diferentes niveles (FIG. 1, FIG. 2 y FIG. 4) (2).

Las células del porocarcinoma son epitelioides y frecuentemente con apariencia basaloides que recuerda la morfología de las células del poroma ecrino (FIG. 3). A mayor aumento, se observa que el citoplasma de estas células es más abundante y pálido que las células de poroma ecrino, pero no tan eosinofílicas como las del carcinoma espinocelular. Se observan características citológicas de malignidad como núcleos pleomórficos e hiper cromáticos y actividad mitótica anormal (FIG. 10, FIG. 11 y FIG. 12). El patrón de diseminación pagetoide se ha documentado en algunos casos de esta entidad (6).

Los porocarcinomas pueden estar contenidos completamente en la epidermis provocando una acantosis considerable debido a la proliferación de las células tumorales (FIG. 15 y FIG. 16), o pueden extenderse hacia la dermis en forma de cordones o lóbulos poligonales asimétricos, mostrando frecuentemente figuras mitóticas y áreas de necrosis. En ocasiones, puede distinguirse islotes tumorales dispuestos libremente en la dermis, sugiriendo falsamente una naturaleza no contigua del tumor, sin embargo constituyen datos de transformación a un patrón cribiforme de la proliferación (3).

Dentro del citoplasma de estas células es posible encontrar estructuras ductales, delineados por una fina cutícula, lo cual confirma la naturaleza ecrina de esta entidad (FIG. 6, FIG. 7, FIG. 8 y FIG. 9) (3). Las células contienen cantidades variables de material PAS positivo, gran parte de éste es lábil a la diastasa (FIG. 5) (2).

El estroma que rodea a los porocarcinomas puede ser altamente mixoide, mucinoso, hialinizado o fibrótico (3).

No es raro encontrar un porocarcinoma adyacente a un poroma ecrino benigno o a un poroma que se encuentra completamente intraepidérmico. En dichos casos, se observan las células benignas del poroma adyacentes a las células anaplásicas (FIG. 19, FIG. 20 y FIG. 21) (3).

Además de las células del porocarcinoma ecrino, pueden existir áreas de diferenciación escamosa, variantes de células fusiformes, células claras, células productoras de mucina y melanocitos.

La variante escamosa puede ser variable, desde extensas áreas de queratinización, formación de puentes intercelulares conspicuos y la presencia de gránulos de queratohialina. Esta diferenciación no es rara, ya que las células luminales del acrosiringio son de tipo escamoso (FIG. 17). (6).

La variante de porocarcinoma de células fusiformes, muestra a éstas células formando delgados fascículos e islotes, tienen un citoplasma ambofílico y alargado y exhibe características nucleares parecidas a las células epitelioides (6).

El cambio en células claras puede ser localizado ya sea focalmente o de forma difusa dentro del porocarcinoma. Estas células tienen citoplasma claro en cantidades variables, que resalta con la tinción de PAS-diastrasa y se encuentra en íntimo contacto con el resto del tumor maligno (FIG. 18).

Se ha reportado la presencia de melanocitos en asociación a una amplia variedad de tumores tanto benignos como malignos. En el caso del porocarcinoma, se ha documentado, la presencia de melanocitos (mediante la inmunohistoquímica S-100)

o incluso de pigmento melánico en el interior de la proliferación (FIG. 13 y FIG. 14). Aunque el mecanismo de reclutamiento de estas células permanece incierto, se ha comprobado la presencia de melanocitos en el ducto de las glándulas sudoríparas en las primeras 14 semanas de embriogénesis de éstas, y la reaparición de los melanocitos en los porocarcinomas pudiera reflejar la regresión a un fenotipo más primitivo (6).

Existen escasos reportes de la variedad de células productoras de mucina en el porocarcinoma. Estas células intraepidérmicas contienen glicógeno y sialomucina, desarrolla microvellosidades así como una pequeña luz ductal. Los autores de estos reportes, explican que los conductos sudoríparos pueden experimentar metaplasia mucinosa, lo que explicaría esta variedad. Estas células muestran un citoplasma amplio que es positivo al PAS-diestasa y núcleos excéntricos, irregulares e hipercromáticos. Se observa formación de masas cohesivas en porciones localizadas de los porocarcinomas que se entremezclan con el resto de las células de este tumor, indicando un origen común (6).

Las metástasis cutáneas se caracterizan histológicamente por numerosos nidos de células tumorales que involucran tanto la dermis como epidermis. Puede observarse un patrón de diseminación pagetoide en donde el tumor se observa rodeado por queratinocitos epidérmicos. Las células tumorales pueden identificarse dentro de los vasos linfáticos y vasos sanguíneos, lo que sugiere extensión de las metástasis (3).

El porocarcinoma puede hallarse junto a un poroma ecrico típico (Mohri y cols.) o intraepidérmico puro (Bardach). En estas circunstancias se detectan áreas con células correspondientes al poroma, de aspecto benigno, y otras adyacentes con células anaplásicas. Las células malignas poseen núcleos grandes, hipercromáticos e irregulares, y pueden ser multinucleadas (Mohri y cols.). Son ricas en glucógeno (Pinkus y Mehregan) (FIG. 19, FIG. 20 y FIG. 21).

En la lesión primaria, las células malignas se limitan a la epidermis (Mishima y Morioka; Bardach) o se extienden a la dermis (Krinitz, 1972; Mohori y cols.). Puede

haber algunos islotes de células tumorales libres en la dermis (Ishikawa; Meheregán y cols., 1983). La epidermis a menudo muestra considerable acantosis, como resultado de la proliferación de numerosos nidos de células tumorales bien definidos (Krinitz, 1972). En los focos epidérmicos y dérmicos puede haber luces quísticas (Krinitz, 1972; Ishikawa).

Tanto en el porocarcinoma, como en la variante benigna, las células anaplásicas pueden revelar un patrón clonal. Los clones intraepidérmicos de estos porocarcinomas pueden permanecer *in situ* o tornarse invasores (Rahbari).

En las metástasis cutáneas se registran muchos nidos tumorales en la epidermis y la dermis. En la primera se ven focos grandes y pequeños, bien definidos, rodeados por las células escamosas de la epidermis hiperplásica, determinando un patrón “pagetoide” (Pinkus y Meheregán; Krinitz, 1972). Algunos nidos tumorales dérmicos se ubican en vasos linfáticos dilatados, sugiriendo diseminación linfática cutánea (Pinkus y Meheregán; Miura). Desde los linfáticos, las células tumorales invaden la epidermis suprayacente por su naturaleza “epidermotrópica” (5).

Los siguientes son los datos histológicos esenciales que deben ser valorados en el porocarcinoma:

Invasividad del tumor.-

Algunos tumores malignos pueden evolucionar a partir de una fase previa de cáncer *in situ*, es decir la proliferación muestra los cambios citológicos de malignidad sin invasión de la membrana basal; y con el tiempo, la mayoría penetra dicha membrana e invade el estroma subepitelial (FIG. 1 y FIG.2). De esta forma, la invasividad constituye junto con el potencial de metástasis, las principales características que diferencian a los tumores benignos de los malignos (9).

Formación de ductos.-

Los tumores de diferenciación ecrina muestran con frecuencia la formación de estructuras semejantes a los ductos de las glándulas sudoríparas normales, los cuales se constituyen de células epiteliales que se distribuyen formando canales o

luces y pueden estar limitadas por una fina cutícula eosinófila (FIG.6, FIG. 7 y FIG.8).

Formación de lumen intracitoplasmático.-

Es otro dato sugestivo de una proliferación de origen ecrino. Se trata de la formación de espacios vacuolares en el citoplasma de las células que componen el estroma del tumor (FIG. 7 y FIG. 8).

Necrosis.-

Se refiere a un espectro de cambios morfológicos que son subsecuentes a la muerte celular en un tejido vivo. La apariencia morfológica de la necrosis es el resultado de la desnaturalización de las proteínas intracelulares y la digestión enzimática de las células. Las células necróticas muestran un aumento notable de la eosinofilia atribuible en parte a la pérdida de la basofilia normal que es debida al RNA del citoplasma y en parte al incremento de la unión de la eosina con las proteínas celulares desnaturalizadas. Las células necróticas pueden mostrar una apariencia despulida en comparación con las células normales, principalmente por la pérdida de las partículas de glucógeno. Cuando las enzimas han digerido los organelos citoplasmáticos, el citoplasma se torna vacuolado y con apariencia "roída". Finalmente, puede ocurrir calcificación de las células muertas (9).

Variantes histológicas.-

Múltiples tumores cutáneos pueden dentro de su estroma una subpoblación de células que demuestren características de otra proliferación. Para el caso del porocarcinoma, como ya se mencionó anteriormente, las principales variantes de que pueden ser identificadas dentro del tumor son: la escamosa (FIG.17), en células fusiformes, células claras (FIG. 18), melanocitos (FIG.14) y células productoras de mucina.

Presencia de patrón bowenoide.-

Se refiere tanto a una forma de diseminación hacia la profundidad, con invasión de la dermis por las células malignas de porocarcinoma como a los cambios citológicos

que presentan. Este patrón de crecimiento es típico del carcinoma epidermoide *in situ* (Enfermedad de Bowen) y se acompaña de la presencia de focos de disqueratosis, atipia citológica y nuclear con formación de células multinucleadas reminiscente a la poiquilocarinosis de la enfermedad de Bowen (6).

Presencia de invasión linfovascular.-

Este signo consta de la penetración de las células tumorales hacia los vasos capilares y linfáticos circundantes a la lesión. En muchos tumores malignos, la observación de este signo constituye un dato sugestivo de metástasis al momento del diagnóstico, por lo que su búsqueda debe intencionada en el porocarcinoma.

Presencia de invasión perineural.-

Dado que las estructuras nerviosas cutáneas se localizan en planos profundos, el hallazgo de células tumorales invadiendo los haces nerviosos demuestra una importante extensión de la proliferación, lo que puede condicionar una mayor recurrencia del tumor.

Presencia de margen infiltrante.-

Los bordes laterales o inferiores del porocarcinoma pueden estar constituidos por delgados cordones de células tumorales, rodeados de un estroma fibroso. Este dato histológico puede estar en relación con una extirpación quirúrgica incompleta de la lesión, ya que clínicamente no es posible delimitar con exactitud los bordes y lecho para la resección (FIG.19).

Grosor histológico o profundidad (en milímetros).-

Este dato es obtenido a semejanza del índice Breslow utilizado para la clasificación del melanoma. Se realiza medición desde la capa granulosa hasta la porción más profunda de la dermis ocupada por el porocarcinoma.



Mitosis por campo de gran aumento (40x).-

En los cortes teñidos con hematoxilina y eosina pueden reconocerse con relativa facilidad la formación de figuras mitóticas típicas y más aún las atípicas que constan de formas aberrantes y múltiples husos mitóticos (9). Para el caso del porocarcinoma, se ha reportado como un dato de mal pronóstico la presencia de 14 o más figuras mitóticas por 10 campos de gran aumento (6).

### ***Inmunohistoquímica.***

El término inmunohistoquímica se aplica a un grupo de técnicas de inmunotinción que permiten demostrar una variedad de antígenos presentes en las células o los tejidos utilizando anticuerpos marcados. Estas técnicas se basan en la capacidad de los anticuerpos para unirse específicamente a los correspondientes antígenos y la reacción se hace visible sólo si el anticuerpo está marcado con una sustancia que absorbe o emite luz o produce coloración.

La inmunohistoquímica es de reciente introducción en el campo de la dermatopatología, esta técnica diagnóstica se ha convertido actualmente en una herramienta indispensable para el diagnóstico de algunas lesiones tumorales (10).

Esta técnica permite la identificación de diversos antígenos, ya sea en células aisladas, o en los tejidos, mediante una reacción antígeno-anticuerpo, que a diferencia de la inmunofluorescencia, puede ser observada en un microscopio de campo claro convencional. De esta manera; puede considerársele como un puente entre la inmunología y la anatomía microscópica normal o patológica.

El tipo de antígenos que pueden identificarse mediante anticuerpo monoclonales, por inmunohistoquímica, es prácticamente ilimitado, y van desde: hormonas, receptores de membrana, proteínas extracelulares e intracelulares, nucleares,

citoplásmicas, de membrana, inmunoglobulinas, antígenos leucocitarios, productos de oncogenes, proteínas que regulan el ciclo celular, microorganismos, etc. (10)

Posiblemente, el uso más común de esta técnica sea la identificación de antígenos de diferenciación celular en los tumores. En la piel, se desarrollan un amplio espectro de tumores benignos y malignos que tienen diferenciación hacia varios tipos de células intrínsecas de este órgano, y algunos que pueden provenir de otros sitios afectándola secundariamente (metástasis).

La forma más difundida es la técnica con inmunoperoxidasa. En las técnicas de inmunoperoxidasa se utilizan como marcadores enzimas capaces de hacer cambiar de color un sustrato incoloro. Por ejemplo, las enzimas más frecuentemente utilizadas son la peroxidasa y la fosfatasa alcalina y los colorantes más comunes son la diaminobenzidina (color marrón), el aminoetilcarbazol (color rojo) y el nitroazul de tetrazolio (color azul). Estos marcadores pueden unirse (conjugarse) directamente al anticuerpo primario o bien indirectamente mediante otros anticuerpos (secundarios) o sustancias como biotina o proteína A. El arsenal de anticuerpos disponibles comercialmente crece día a día y actualmente es posible encontrar marcadores para una amplia gama de antígenos (11).

Es importante reconocer que la inmunohistoquímica requiere una estricta evaluación de resultados por varios motivos. En primer lugar, porque ningún anticuerpo es completamente sensible o específico; por tanto, en la interpretación de resultados debe considerarse, en todo momento, el contexto clínico e histopatológico. En segundo lugar, porque es básica la experiencia y el conocimiento de la sensibilidad y especificidad de cada anticuerpo. Es decir, hay diferencias dependiendo de los distintos laboratorios que los produce, lo cual puede provocar variaciones en la fijación dependiendo del tipo de tejido, técnica, interpretación y otros muchos factores. En tercer lugar debe considerarse que un solo anticuerpo no determina la naturaleza “neoplásica”, “benigna” o “maligna” de una población celular (10).

Los porocarcinomas se tiñen positivamente para el antígeno carcinoembrionario (ACE) (FIG. 23), citoqueratinas y antígeno de membrana epitelial (AME) (FIG. 22) (2), (3). Estos marcadores son expresados principalmente a nivel de los conductos. Son positivas también para amilofosforilasa y succinil deshidrogenasa.

Estos tumores tienen una mayor cantidad de células que expresan antígeno nuclear de células proliferantes (PCNA) que los poromas ecrinos (2).

El antígeno carcinoembrionario (ACE) es una glicoproteína de superficie compuesta en 50-75% por carbohidratos y el resto por proteínas; tiene un peso molecular con rangos entre 180 kDa y 370 kDa. Con técnicas de secuenciación genética se ha caracterizado el grupo de genes que codifican para el ACE, el cual está formado por 29 miembros localizados en el cromosoma 19q13.2. El grupo se encuentra dividido en tres subgrupos: el subgrupo del ACE con 12 miembros, el subgrupo de la glicoproteína específica del embarazo  $\beta$ -1 (GEE) con 11 miembros y un tercer subgrupo de seis miembros. De todos ellos, sólo son expresados 18 genes, siete del subgrupo del ACE y todos los del subgrupo GEE (12).

En los humanos, ocho de los 11 miembros del subgrupo de la GEE tienen una secuencia idéntica de tres aminoácidos (arginina-glicina-aspartato) en el sitio expuesto del dominio-N, esta secuencia sirve de señal de reconocimiento entre proteínas de la matriz extracelular y algunas integrinas. Por lo anterior se ha postulado que actúan como inhibidores de las interacciones célula-matriz extracelular (12).

Los estudios que apoyan esta función se han llevado a cabo con células tumorales en suspensión en las cuales la GEE se encuentra en toda la superficie celular, sin embargo, en el individuo sano esta función se debe cuestionar, ya que normalmente estas moléculas se encuentran únicamente en el polo apical. Por otro lado, el ACE en aquellas células que ha perdido su polaridad, promueve una mayor adhesión intercelular que le da un papel importante en progresión, invasión y metástasis de neoplasias que lo expresen (12).

El ACE en la piel normal se encuentra presente en glándulas ecrinas y apocrinas, pero no en las glándulas sebáceas. Dentro de las glándulas ecrinas, el ACE se expresa tanto en su porción secretora como excretora, mientras que en las glándulas apocrinas se observa intensa positividad en la cutícula luminal del ducto excretor, pero con frecuencia la porción secretora resulta ACE negativa. El ACE es un importante marcador de adenocarcinomas, tanto primarios cutáneos, como metástasis cutáneas de adenocarcinomas viscerales y también se expresa en las células neoplásicas de la enfermedad de Paget mamaria y extramamaria. En algunos casos se observa reactividad cruzada para el ACE en el citoplasma de algunos histiocitos del infiltrado (11).

El antígeno de membrana epitelial (AME) fue inicialmente descrito por Imam y cols. En 1981 como las glicoproteínas aisladas de membranas de los glóbulos de grasa de la leche humana (MFGM-gp) y sus dos componentes principales fueron designados de acuerdo al peso molecular de 70 000 kDa y 155 000 kDa, en la MFGM-gp 70 y MFGM-gp 155 (13).

Desde su descubrimiento y posterior aplicación al campo de la inmunohistoquímica, se descubrió que esta proteína está presente en una amplia variedad de epitelios no neoplásicos y poseían un amplio potencial como marcadores de diferenciación epitelial en las células neoplásicas. Como primeros usos, fue utilizado para diferenciar diversos tumores malignos de origen epitelial como los adenocarcinomas de mama, pulmón, colon, estómago, páncreas, vesícula biliar, próstata, ovario, riñón y tiroides (14).

Actualmente el AME es considerado un excelente marcador de diferenciación epitelial y es altamente confiable en la discriminación entre los carcinomas pobremente diferenciados y los linfomas malignos. Como ventaja adicional, la inmunoreactividad a este antígeno es adecuadamente preservada en los cortes de parafina en los que se procesan los tejidos de manera rutinaria, por lo que es de fácil obtención en las técnicas de diagnóstico en la patología quirúrgica.

El AME se expresa en la superficie de varios epitelios glandulares y sus neoplasias. En la piel normal se ha demostrado su presencia en las glándulas sebáceas, tanto en el ducto excretor como en los sebocitos, tiñendo las microvacuolas lipídicas del citoplasma de estos últimos y, por lo tanto, constituye uno de los marcadores inmunohistoquímicos más utilizados en la investigación de diferenciación sebácea en una neoplasia cutánea. En las glándulas ecrinas y apocrinas, en la mayoría de los casos el AME se expresa tanto en su porción secretora como en su ducto excretor, aunque en algunos estudios el ducto ecrico ha resultado ser AME negativo. También se expresa el AME en las células perineurales. Este antígeno no se expresa en el epitelio escamoso normal, aunque con frecuencia resulta positivo en el carcinoma escamoso. El AME es también positivo en las células plasmáticas e identifica las células neoplásicas de la enfermedad de Paget extramamaria, diferenciándolas claramente de los queratinocitos epidérmicos vecinos.

Este antígeno se ha demostrado en células neoplásicas de proliferaciones de estirpe tan variada como meningiomas, mesoteliomas, muchos tumores mesenquimales e incluso algunos linfomas, como el linfoma anaplásico de células grandes CD30 positivo.

Por último, aunque en la mayoría de los porocarcinomas la proteína S-100 es negativa, existen descripciones de casos metastásicos y pobremente diferenciados en donde se observó positividad para este marcador (15).

### ***Descripción del índice proliferativo Ki-67.***

El antígeno Ki-67 es una proteína nuclear implicada en la regulación de la proliferación celular, que únicamente se expresa en las células que están en fase de proliferación o de mitosis, principalmente es células epiteliales y en mucha menor medida en las células inflamatorias. Se identifica durante todas la fases del ciclo celular, excepto en el G= e inicialmente en el G1. Se expresa más concretamente en las fases proliferativas G1 tardía, S, G2 y M (FIG. 24) (16).

Es sintetizado por la propia célula para su proliferación, por lo que se asocia a un elevado nivel mitótico. Es útil para cuantificar la proporción de células en proliferación en un área determinada de tejido (FIG. 25, FIG. 26, FIG. 27, FIG. 28, FIG. 29 y FIG. 30).

La expresión de Ki-67 en humanos está estrictamente asociada con la proliferación celular. Durante la interfase, el antígeno puede ser detectado exclusivamente dentro del núcleo, mientras que en la mitosis la mayor parte de la proteína se recoloca en la superficie de los cromosomas.

El hecho de que la proteína Ki-67 se exprese en todas las fases activas del ciclo celular pero está ausente en el resto de las células, lo hace un excelente marcador para determinar la fracción de crecimiento tumoral.

La fracción de Ki-67 positiva en los tumores es frecuentemente correlacionada con el curso clínico de la enfermedad, los mejores ejemplos estudiados lo constituyen el carcinoma de próstata y de mama. Para este tipo de tumores, el valor pronóstico del Ki-67 en la sobrevida y la recurrencia del tumor ha sido comprobado en numerosos análisis uni y multivariados (18).

La primera descripción de esta proteína fue realizada por Gerdes et al., (1983) quienes describieron un anticuerpo monoclonal de ratón, Ki-67, que reaccionaba con un antígeno nuclear de células en proliferación activa. Sus estudios experimentales en células estimuladas con mitógenos demostraron que el

anticuerpo reconocía un antígeno presente en todas las fases del ciclo de división celular (G1, S, G2, M) (17). Sin embargo, no reaccionaba con células quiescentes ni con células en la fase G1 precoz (G1T, G1A) que habían sido estimuladas por primera vez con mitógenos (16).

La inmunotinción con Ki-67 revelaba una reactividad nuclear en varias líneas de células humanas en división celular activa (células corticales del timo, células germinales del centro de folículos corticales, células de la región del cuello de la mucosa gástrica, espermatogonias indiferenciadas) y por el contrario, carecía de efecto en células bien diferenciadas (linfocitos, monocitos, hepatocitos, células renales, células parietales de la mucosa gástrica y células cerebrales). La expresión del antígeno reaparecía en linfocitos tras ser estimulados con un mitógeno (fitohemaglutinina) y desaparecía en las células HL-60 inducidas a diferenciarse a macrófagos maduros por exposición a ésteres de forbol. Estos hallazgos sugirieron la posibilidad de utilizar el antígeno Ki-67 para valorar la fracción de crecimiento, es decir, la proporción de células que se están dividiendo en un tumor (17).

Entre las primeras aplicaciones clínicas del anticuerpo contra el antígeno Ki-67 destacan los trabajos de Gerdes et al., (1984) en linfomas no Hodgkin. Estos autores, utilizando la mediana de expresión como parámetro de discriminación, lograron correlacionar linfomas de alto y bajo grado de la clasificación de Kiel con elevadas y bajas tasas de división celular respectivamente (16).

Para valorar la actividad proliferativa de células de linfoma en suspensión, Silvestrini et al., (1988), emplearon tres métodos distintos que incluían la tinción con el anticuerpo monoclonal Ki-67, la autorradiografía con timidina  $\{^3\text{H}\}$  TdR LI} y la tinción con bromodeuxiridina (BrdU LI). Estos autores, basándose en el valor de la mediana (punto de corte) para definir tumores de proliferación celular lenta o rápida, objetivaron que los 3 métodos, salvo algunas variaciones, servían para estimar la cinética celular. La determinación de la proteína Ki-67 era útil para medir la fracción de crecimiento de una población celular y comparable a métodos fiables como la medición de la fracción S por citometría de flujo.

Estudios en diferentes tejidos humanos han demostrado que el anticuerpo monoclonal Ki-67 se une a un antígeno de 35 – 40 kDa en las células que se están dividiendo activamente (Danova et al., 1988; Landberg et al., 1990; Landberg y Roos 1993). Valiéndose de la citometría de flujo, Sasaki et al., (1987), comprobaron que los niveles de expresión del antígeno aumentaban durante la última mitad de la fase S y alcanzaban un pico máximo durante la fase G2/M. El tratamiento de las células HeLa S3 con inhibidores de la síntesis de DNA incrementó la expresión del antígeno, mientras que el tratamiento con DNAasa le hizo desaparecer. Sobre la base de estos resultados se llegó a la conclusión que el antígeno Ki-67 se encuentra unido al DNA, que su expresión es independiente de la síntesis de DNA y que puede ser esencial para mantener el estado de proliferación celular (16).

Con microscopía electrónica y de barrido confocal con láser en las células humanas MR65, Verheijen et al., (1989), localizaron el antígeno en la corteza del nucléolo y en los componentes fibrilares densos. Asimismo, Guillaud et al., (1989) mediante citometría de imagen objetivaron en las células MCF-7 y MRC-5, que el antígeno se encontraba principalmente en el nucléolo en la fase G1 y en el nucleoplasma en las subsiguientes fases del ciclo celular y señalaron además, que la síntesis de RNAr nucleolar es esencial para la expresión del antígeno.

Peled et al., (1997) por Western blot y análisis inmunocitológico empleando el anticuerpo monoclonal del ratón PRA72, también demostraron que el antígeno de 35 – 40 kDa presentaba una distribución nuclear periférica durante todas las fases del ciclo celular, a excepción de la mitosis, donde los cromosomas se envolvían con el mismo (16).

Estudios con doble inmunofluorescencia han confirmado que durante la mayoría de la interfase el antígeno Ki-67 se localiza dentro del nucléolo. En la fase G1 precoz se sitúa en un gran número de focos repartidos en el nucleoplasma que se extienden hasta la envoltura nuclear.



Durante la mitad de la fase G1 precoz el antígeno se encuentra asociado con el nucléolo en unas regiones distintas a los dominios que contienen los mayores antígenos nucleolares (fibrilarina y RNA polimerasa I). En el nucléolo ya maduro, el Ki-67, se localiza en los dominios que contienen fibrilarina o B23/nucleofosmina y está ausente en regiones que poseen RNA polimerasa I. Cuando se induce la ruptura del nucléolo se observa la translocación del antígeno a focos nucleoplásmicos carentes de fibrilarina o RNA polimerasa I. Así, aparentemente el Ki-67 se encuentra en regiones del componente fibrilar denso del nucléolo deficientes en fibrilarina (Kill, 1996) (16).

Estudios posteriores han corroborado que la localización de Ki-67 varía de manera dependiente del ciclo celular. Durante la mitosis este antígeno cubre a los cromosomas, se acumula en focos nucleares durante la fase G1 y se mantiene dentro del nucléolo en la fase tardía de G1, en la fase S y en G2. En la fase G1 precoz se ha observado su localización en las siguientes regiones satélites del DNA: alfa satélite (centrómero), minisatélite (telómero) y satélite III (bloques heterocromáticos). En la fase G1 tardía existen mínimas regiones satélites con Ki-67, desplazándose éste hacia el nucléolo. Sin embargo, las regiones centroméricas y brazos cortos de los cromosomas acrocéntricos próximas a los genes de RNA ribosomal (RNAr) contienen Ki-67. En la fase de reformación postmitótica y nucleogénesis disminuyen progresivamente las regiones satélites del DNA que permanecen asociadas con Ki-67 (Bridger et al., (1998).

Sobre la base de estos hallazgos se ha llegado a la conclusión que el antígeno Ki-67 se localiza en el nucléolo durante la interfase, mientras que en la mitosis se distribuye en la periferia de los cromosomas. MacCallum y Hall (1999) realizaron un detallado análisis inmunohistoquímico de Ki-67 en las células *HeLa*, descubriendo 2 isoformas, una hiperfosforilada durante la mitosis y otra defosforilada en la interfase. El Ki-67 pudo ser fosforilado *in vitro* por la cdc2/ciclina B y la proteína cinasa; ésta última causó un cambio en la motilidad del antígeno, así, la isoforma fosforilada presentaba una baja movilidad. El tratamiento con fosfatasas produjo una conversión de la isoforma mitótica a la isoforma de interfase. De este modo, la

defosforilación ocasionó el desvío de Ki-67 desde la periferia de los cromosomas a puntos citoplásmicos conteniendo nucleolina. A juzgar por estos datos, parece que la localización de Ki-67 puede ser regulada por las cinasas y fosfatasas específicas que actúan en el ciclo de división celular (16).

Estos dos autores, MacCallum y Hall (2000), mediante microscopía confocal de barrido con láser de alta resolución y tinciones dobles y triples para el antígeno Ki-67, han analizado en las células MCF7 su localización y relación con diferentes proteínas nucleolares (nucleolina, fibrilarina, p130, p120, RH-II/Gu helicasa y topoisomerasa II beta). Estas proteínas se hallan con ki-67 alrededor de los cromosomas durante la mitosis, con la excepción de la fibrilarina y la p130 que muestran una distribución extra-nucleolar en la fase G1 precoz. Gran parte de la p120 y la RH-II/Gu se localizan con Ki-67 en el centro fibrilar difuso del nucléolo, mientras que con la nucleolina y la fibrilarina coincide solo en parte. De esta manera, el Ki-67 se sitúa en una zona del centro fibrilar difuso del nucléolo relacionada con el procesamiento tardío del RNA ribosomal, lo que hace suponer que el Ki-67 actuaría como un eficiente factor en la biogénesis del RNAr (17).

Empleando híbridos de células humanas/roedores Schonk et al, (1989) localizaron el gen responsable de la expresión del antígeno Ki-67 en el cromosoma humano 10. Por hibridación in situ Fonatsch et al, (1991) situaron el gen humano en el locus 10q25-qter. Mediante FISH (hibridación in situ con fluorescencia) Traut et al., (1998) encontraron el gen MKi-67 del ratón en el cromosoma 7F3-F5 (16).

El Ki-67 es el marcador más utilizado para el estudio de la proliferación celular prácticamente en todas las neoplasias y su investigación es muy útil en el diagnóstico diferencial de lesiones melanocíticas benignas y malignas. Su expresión nuclear en proliferaciones melanocíticas benignas suele ser inferior al 5% de las células neoplásicas y generalmente se observa mayor expresión en las células de la unión dermoepidérmica (11).

Debe tenerse especial cuidado en no contabilizar como positivos los núcleos de queratinocitos de la hilera basal de la epidermis, que normalmente muestran un alto índice proliferativo. En general, las neoplasias malignas muestran positividad para el Ki-67 en más del 30% de las células neoplásicas, y es frecuente observar positividad nuclear en muchas de las células de las áreas profundas de la lesión (11).

### ***Diagnósticos diferenciales.***

Los principales diagnósticos diferenciales clínicos son:

- Hidroacantoma simplex.-

Es una neoplasia ecrina superficial que clínicamente se observa como una neoformación papular aplanada. Histológicamente se observan islotes circunscritos de células cuboidales pequeñas y uniformes que recuerdan a las del poroma ecrino, y aparecen en relación a una epidermis acantósica. Las células del tumor contienen gránulos de glucógeno y tienen forma bien definida que se distribuyen rodeando a los queratinocitos epidérmicos. Los conductos ecrinos sudoríparos pueden entrar o desaparecer dentro de los islotes tumorales. En ocasiones puede verse áreas de diferenciación ductal. Una lesión similar, caracterizada por la proliferación multifocal de pequeñas células cuboidales dentro de una epidermis marcadamente hiperplásica se ha descrito como siringoacantoma (18).

- Poroma ecrino.-

Son tumores benignos que manifiestan tanto diferenciación ductal como queratinización epidermoide, similar al epitelio del acrosiringio. A pesar de que son más comunes en la topografía acral, pueden ser encontrados en casi todas las regiones de la superficie corporal. Casi siempre son únicos, las lesiones múltiples y difusas pueden estar asociadas a la displasia ectodérmica hidrótica. Típicamente los poromas son superficiales, casi siempre exofíticos o sésiles pero ocasionalmente pueden presentarse como un placa infiltrada en las porciones bajas de la epidermis o pueden proyectarse hacia el interior de la dermis. El grado de organización de un poroma ecrino es usualmente epiteliomatosa más que adenoide o en forma acantósica. El tumor consiste predominantemente de células epitelioides peculiares, pequeñas y uniformes con formación de lumen citoplasmático ocasional. La tinción de PAS muestra abundantes gránulos de glucógeno en

las células tumorales y una fina línea de demarcación entre el epitelio tumoral y la epidermis que le rodea. Las masas del tumor están inmersas en un estroma ricamente vascularizado que a menudo produce la apariencia clínica de una neoplasia vascular.

- Poroma inflamado.- Muestra las características ya descritas de un poroma ecrino benigno, sin embargo, dependiendo del nivel de inflamación que acompañe a esta entidad es posible observar un mayor o menor grado de pleomorfismo celular.
- Tumor del conducto dérmico (poroma intradérmico).-

Este tumor presenta una estructura similar a la mencionada en el poroma ecrino, pero se encuentra situado enteramente en la dermis. El estroma vascular no es tan prominente y la histoquímica y la microscopia electrónica sugieren una diferenciación hacia la porción dérmica del conducto sudoríparo. Ocasionalmente estos tumores pueden mostrar depósitos de pigmento melánico (18).

- Melanoma maligno amelánico.-

Es una variante del melanoma maligno que clínicamente presenta escaso o nulo pigmento por lo que puede ser difícil su reconocimiento en etapas tempranas. Como el resto de los melanomas usualmente comienza a nivel de la unión dermoepidérmica formando nidos de células grandes, que van progresando hacia las capas superiores de la epidermis, denominado en patrón pagetoide. Presentan una fase de crecimiento radial a lo largo de la epidermis, y otra fase de crecimiento vertical en donde invaden la dermis. Sus núcleos son irregulares, hiper cromáticos y con un marcado pleomorfismo, muy escasos pueden presentar gránulos de pigmento melánico en su interior. Esta variable amelánica es considerada de pobre diferenciación y usualmente con un alto potencial maligno y pronóstico negativo para el paciente (19).

Los principales diagnósticos diferenciales histológicos son:

- Poroma ecrico.- (Ya descrito previamente).
- Enfermedad de Bowen (carcinoma epidermoide *in situ*).-

La dermatosis precancerosa descrita en 1912 por Bowen, es el primer ejemplo reconocido del carcinoma epidermoide *in situ*. Clínicamente se trata de una placa elevada, descamativa e infiltrada que puede presentar superficie papilomatosa e hiperqueratósica. Las características generales histológicas, consisten en una pérdida de la estratificación epidérmica (imagen “sopladas por el viento”), gran variabilidad del tamaño nuclear y de la afinidad tintorial así como presencia de poiquilocarinosis, se identifican mitosis a todos niveles de la epidermis y queratinocitos atípicos con múltiples núcleos y células disqueratósicas. La superficie puede estar paraqueratósica u ortoqueratósica. Usualmente se observa algún grado de acantosis y la red de crestas se observa irregular y ensanchada. Las papilas pueden estar alargadas. Los cambios dérmicos incluyen telangiectasias superficiales y reacción celular inflamatoria crónica (19).

- Enfermedad de Paget extramamaria.-

Paget describió una enfermedad de la areola mamaria cuya asociación era asombrosamente alta con el cáncer de mama. Se demostró posteriormente que se trata de una proliferación de células de adenocarcinoma glandular. La variedad extramamaria de la enfermedad de Paget comparte semejanzas clínicas e histológicas con la variedad mamaria y se ha observado su asociación con varias neoplasias como el carcinoma rectal. La enfermedad de Paget extramamaria se ha reconocido como un adenocarcinoma apocrino epidermotrópico, e histológicamente se caracteriza por una proliferación de células relativamente grandes y de citoplasma clara, denominadas células de Paget. Pueden encontrarse aisladas o en grupos dentro de la epidermis. Ocasionalmente, forman rosetas, sugiriendo un arreglo glandular y en

algunos casos la epidermis se da la apariencia de una bolsa de queratinocitos rellena con masas de células claras no fibrilares. Las mitosis no son infrecuentes y demuestran que las células se reproducen *in situ*. Estas células son más prevalentes en el tercio inferior de la epidermis pero siempre separadas de la dermis por una capa basal intacta y cohesiva, sin embargo, pueden invadir la dermis (19).

Dadas las múltiples posibilidades del diagnóstico diferencial y la variabilidad en la imagen clínica que el porocarcinoma puede presentar, el estudio histopatológico es indispensable (20).

### ***Pronóstico.***

Aproximadamente el 20% de los porocarcinomas muestran recurrencia tras su extirpación y cerca del 20% se relacionan con metástasis a los ganglios linfáticos regionales. Se ha señalado una mortalidad de 67% en los pacientes en los que ya ha ocurrido dicha metástasis. Aunque rara, pero se ha reportado la invasión a órganos distantes (6).

Existen múltiples características histopatológicas asociadas con un pobre pronóstico: estas incluyen invasión linfovascular, profundidad del tumor mayor de 7 mm, más de 14 mitosis por campo de alto poder y presencia de un margen infiltrante. Lesiones grandes, multinodulares, ulceración y crecimiento rápido pueden asociarse con recurrencia local y metástasis (2) (6).

En general, en los carcinoma anexiales de bajo grado tienen un buen pronóstico, especialmente si la lesión es pequeña y es extirpada por completo. Aquellas que presenta un alto grado de atipia citológica pueden generar metástasis extensas, incluso en un periodo corto de tiempo. Para la mayoría de las neoplasias anexiales, existe un número insuficiente de casos reportados para tener una idea clara del pronóstico que conlleva cada una de ellas (4).

### ***Metástasis***

Las metástasis ocurren a ganglios linfáticos en 20% de los casos con un pobre pronóstico y alta mortalidad. Las metástasis a órgano sólido se observan hasta en el 10% de los casos e involucran principalmente pulmón, retroperitoneo e hígado (8), (21). Una vez que las metástasis son diagnosticadas, se ha calculado una mortalidad de hasta 80% debido al padecimiento (22).

Se ha publicado que la diseminación del porocarcinoma puede ser tan tempranamente como un año, tal como se presentó en un hombre de 49 años, de origen afroamericano que tras este lapso, fue detectado con metástasis en esófago, estómago y múltiples lesiones en ganglios, pulmón e incluso cerebro. El desenlace



fue muerte secundaria a la extensión de la enfermedad, tras dos años y medio a partir del diagnóstico (23).

Los más recientes reportes de casos muestran resultados contradictorios respecto a la mortalidad, recurrencia y capacidad de metástasis de esta entidad. En un estudio japonés, se identificaron 8 casos de porocarcinoma en un periodo de 10 años. Los autores reportaron que al momento del diagnóstico sólo uno de los casos presentaba metástasis múltiples a distancia detectadas por tomografía axial computarizada y que a pesar del tratamiento con resección completa, quimioterapia y radioterapia, el paciente falleció debido a la diseminación del porocarcinoma. En el resto de los casos, cuyo seguimiento fue en promedio de 10.9 meses, no se presentó recidiva ni metástasis tras la extirpación del porocarcinoma (24).

Una serie de casos de origen brasileño, describe 8 casos diagnosticados a lo largo de un periodo de 15 años, en los que 5 de ellos no mostró evidencia de enfermedad recurrente ni metástasis en un seguimiento de entre 16 y 360 meses. Dos de los casos fallecieron debido al padecimiento y uno de ellos presentó recurrencia del porocarcinoma (25).

El abordaje necesario para la detección de las metástasis es la realización de una exploración física exhaustiva, así como la examinación mediante la radiografía simple de tórax, tomografía axial computarizada y más recientemente, la tomografía por emisión de positrones (PET-CT) que detecta con facilidad las lesiones sugestivas de diseminación (22).

### ***Tratamiento.***

El número de casos de porocarcinoma reportados es relativamente pequeño, lo que hace difícil establecer un estándar de terapéutico en ellos (3). El tratamiento inicial para el porocarcinoma consiste en la excisión amplia y confirmación histopatológica de los márgenes negativos. Este tratamiento es curativo en el 70 a 80% de los pacientes, 20% presentan recurrencia local.

No existen recomendaciones del margen mínimo con el que debe ser extirpada la lesión, sin embargo, series históricas sugieren que los casos en los que se encuentre al menos un margen tumoral con patrón infiltrante, pueden verse beneficiados al realizar una segunda intervención para ampliar los márgenes de la cicatriz (25). Así mismo no hay evidencia suficiente que apoye algún beneficio adicional del tratamiento con crioterapia o electrofulguración (7).

Datos obtenidos en grandes grupos de pacientes, indican que aproximadamente 20% desarrollaron invasión a ganglios linfáticos regionales y 11% metástasis a distancia, con supervivencia de 5 a 24 meses. Se ha utilizado también la cirugía micrográfica de Mohs (3).

Algunos autores recomiendan la realización de linfadenectomía regional profiláctica en casos de recurrencia local, pobre diferenciación tumoral o infiltración linfática.

El seguimiento estrecho del paciente una vez que se realiza la excéresis del porocarcinoma parece ser la conducta más ampliamente recomendada por los expertos, para la detección oportuna de recurrencia y/o metástasis (22).

El tratamiento de los pacientes que presentan metástasis suele ser difícil, la radioterapia es poco efectiva en general, aunque existen reportes de adecuada respuesta inicial (26) y en ocasiones es necesario combinarla con quimioterapia. Los agentes utilizados más comúnmente en la quimioterapia son 5-fluorouracilo, doxorubicina, mitomicina C, vincristina, cisplatino, bleomicina y docetaxel, los cuales en general se utilizan en combinación, reportándose remisiones parciales y en ocasiones completas y prolongadas.

Se considera que el porocarcinoma es una entidad relativamente quimioresistente, pero existen reportes anecdóticos de adecuada respuesta a la monoquimioterapia y más aún con los esquemas combinados. Como agentes únicos se ha utilizado docetaxel (27), que ha mostrado una adecuada reducción de la captación de actividad en el estudio de PET-CT, como lo descrito en un paciente anciano que presentaba un porocarcinoma en pierna, invasión a los ganglios linfáticos inguinales y con linfedema escrotal como complicación. Tras la aplicación de 5 ciclos de

docetaxel se observó resolución del edema, sin tejido hipercaptante con el PET-CT y reducción del 30% del tamaño de la lesión lo que permitió una resección completa y un seguimiento libre de enfermedad de un año (28).

De igual manera, el docetaxel, produjo una respuesta favorable en un reporte de Marruecos, en el que un hombre de 54 años presentaba recidiva local y recurrencia de las metástasis y que tuvo fracaso a la terapia con cisplatino y 5-fluorouracilo. Tras 3 ciclos de docetaxel, el paciente presentó una mejoría completa a nivel sistémico y reducción de la lesión con subsecuente extirpación completa. No obstante, este estudio no refiere seguimiento alguno (21).

Un reporte realizado en Italia, recomienda la aplicación de una terapia denominada electroquimioterapia, que consiste en la aplicación de bleomicina intravenosa en combinación con pulsos eléctricos administrados con el dispositivo Cliniporator™, para el abordaje de los porocarcinomas que presentan recidiva local. Los autores reportan buena respuesta en un caso de una mujer que tuvo un corto seguimiento de 5 meses (29).

## **PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA**

El porocarcinoma es una proliferación maligna deriva del acrosiringio que posee un elevado potencial metastásico y de alta mortalidad, así como una frecuencia muy baja a nivel mundial.

En nuestro país no existen series de casos de esta entidad, sólo contamos con reportes de casos previos.

La medición de la proteína Ki-67 es usada como un marcador determinante de mal pronóstico en múltiples neoplasias malignas, pero en la actualidad no se ha reportado en la literatura la expresión de este marcador en los porocarcinomas.

Por todo lo anteriormente descrito, nos planteamos la siguiente pregunta de investigación:

¿Cuáles son las características clínico-patológicas de los porocarcinomas diagnosticados en el servicio de Dermatopatología del Hospital General de México “Dr. Eduardo Liceaga” y cuál es el patrón de expresión de la proteína Ki-67 de estos tumores?

## ESTUDIOS PREVIOS

Los reportes previos de porocarcinoma suelen ser de uno o pocos casos a la vez, dado que se trata de un padecimiento de presentación rara. Los estudios más grandes incluyen 24 y 27 casos cada uno; es en este último en donde se hace una revisión más amplia de los patrones de diferenciación histológica del porocarcinoma (Robson y colaboradores) (6).

Estos autores encontraron un predominio de presentación en mujeres (65%), que la edad de promedio de inicio es 71 años para las mujeres y 75 años para los hombres. La localización más frecuente fue en extremidades inferiores a nivel de pierna (25%). Reportaron 7 (10%) casos in situ y 62 (90%) casos con enfermedad invasiva, con una evolución desde 2 semanas hasta 60 años.

En cuanto a las características histológicas y los patrones de diferenciación, los resultados predominantes fueron los siguientes:

- Formación de ductos maduros 68%
- Lumen intracitoplasmático 22%
- Necrosis 32%
- Invasión linfovascular 15%
- Asociación a un poroma ecrino 18%

Además los autores plantean como factores de mal pronóstico al hallazgo de invasión linfovascular, grosor del tumor mayor a 7mm, así como la presencia de 14 o más mitosis por 10 campos de gran aumento.

El resto de los reportes de la literatura internacional pueden resumirse en la siguiente tabla:

## REPORTES PREVIOS DE POROCARCINOMA (6)

Autor	Año	No. de casos	Resultado	Tamaño	Seguimiento	Localización
Pinkus	1963	1	muerte con metástasis	múltiple	meses	tobillo
Shaw	1982	27	6 recurrieron, 2 con metástasis			6 pierna, 4 pie, 4 planta, 3 cara/cabeza, 2 mano
Meheregan	1983	18	1 recurrencia, 2 metástasis	1.0-5.0 cm		6 pierna, 5 cara/cabeza
Puttick	1986	3	sin recurrencia o metástasis	.0, 2.0, 5.0 cm	meses a 4 años	muslo, piel cabelluda, pie
Doring	1987	1	muerte con metástasis		2 años	
Grober	1987	1	muerte por porocarcinoma		6 meses	
Tokura	1989	7	no referida	0.4-3.0 cm		muslo, planta, pierna, hombro
Walsh	1990	1	invasión muscular profunda	12.0 cm	6 meses	pierna
Landa	1990	3	todos con metástasis	3.0 cm	1, 1 y 6 años	pierna, nalga
Requena	1990	1	no referida			dedo (mano)
Akiyoshi	1991	1	metástasis a ganglio	8.0 cm	16 meses	nalga
Kolde	1991	2	ambos muerte con metástasis	2.0 cm	2 y 1 año	pierna, tobillo
Misago	1992	1	sin recurrencia o metástasis	5.0 cm	1.5 años	abdomen
Yamamoto	1992	5	3 muerte con metástasis			
Snow	1992	1	sin recurrencia o metástasis	1.2 cm	5 años	cara
Roumen	1993	1	metástasis			
Langfritz	1993	1	muerte con metástasis			pierna
Baptista	1993	24	1 recurrencia, 1 metástasis	0.5-2.0 cm		cara, piernas
Pernia	1993	1	metástasis		5 años	planta
Pena	1993	2	muerte por otra causa	2.5-4.5 cm	6 años	pie, muslo
Gorp	1993	1	invasión ósea local	0.8 cm		dedo (mano)
Goedde	1994	1	sin recurrencia o metástasis	3.5 cm	7 meses	ingle
Pontone	1994	3	sin recurrencia o metástasis		0.5-13 años	
Spencer	1995	1	sin recurrencia o metástasis			pie
Wollina	1995	8	no referida			
Tateyama	1995	4	sin recurrencia o metástasis		0.5-10 años	
Hara	1995	1	metástasis a ganglio	múltiple	17 meses	espalda
Ujihara	1995	1	metástasis epidermotrópica	múltiple	al diagnóstico	pie
D'Amato	1996	1	sin recurrencia o metástasis	2.8 cm	2 años	pie
Maeda	1996	1	muerte con metástasis	1.0 cm	11 años	abdomen
Huet	1996	1	metástasis		1 año	muslo
Barzi	1997	1	muerte con metástasis	3.0 cm	3 años	nalga
Mercadillo	2010	1	sin recurrencia o metástasis	2.0 cm	5 años	cabeza

## **JUSTIFICACIÓN**

### **Magnitud**

El porocarcinoma ecrino es un tumor maligno que aunque poco frecuente conlleva un alto riesgo de metástasis y mortalidad para el paciente.

### **Trascendencia**

Para emitir un diagnóstico oportuno y adecuado es imprescindible la realización del estudio histopatológico.

En nuestro país no existen reportes previos acerca de las características clínicas e histológicas de este tumor.

Este trabajo comprende el estudio de 24 casos de porocarcinoma con la medición de la proteína Ki-67 y su correlación con la evolución clínica del paciente.

### **Vulnerabilidad**

Este estudio cuenta con la realización del diagnóstico de Porocarcinoma de manera completa, ya que en cada uno de los casos fue realizada la inmunohistoquímica con antígeno epitelial de membrana y antígeno carcinoembrionario.

### **Factibilidad**

El servicio de Dermatopatología del Hospital General de México “Dr. Eduardo Liceaga” es un centro de referencia de tercer nivel para el diagnóstico de enfermedades cutáneas que cuenta con un gran acervo de especímenes de biopsia.

## **OBJETIVOS**

### **OBJETIVO GENERAL**

- Describir las características clínico-patológicas de los 24 casos de Porocarcinoma revisados en el Servicio de Dermatopatología del Hospital General de México “Dr. Eduardo Liceaga” en el periodo de enero de 1975 a diciembre de 2013, y realizar la medición semicuantitativa de la expresión de Ki67 en cada uno de ellos.

### **OBJETIVOS ESPECÍFICOS**

- Determinar el número total de casos de porocarcinoma.
- Identificar el género, edad, localización, morfología y tiempo de evolución que se presenta más comúnmente en estos tumores.
- Describir las variables histológicas de los casos como son: presencia de ductos, asociación con poroma ecrino, número de mitosis, invasión linfática, grosor del tumor, entre otros.
- Determinar la expresión en porcentaje del Ki67 realizado en los casos de porocarcinoma.
- Comparar el índice proliferativo Ki-67 con la evolución clínica de los pacientes.



## **MATERIAL Y MÉTODOS**

### **Diseño del estudio**

Transversal, observacional y descriptivo.

### **Universo**

Pacientes con diagnóstico de porocarcinoma que fueron revisados en el Hospital General de México “Dr. Eduardo Liceaga”.

### **Muestra**

Pacientes con porocarcinoma diagnosticados en el Servicio de Dermatopatología de este hospital, en el periodo de enero de 1975 hasta diciembre de 2013.

### **Criterios de inclusión**

- Pacientes cuyas laminillas y bloque se encuentre disponible para su revisión y realización de Ki67.

### **Criterios de no inclusión**

- Pacientes cuyo bloque tenga muestra insuficiente para la realización de inmunohistoquímica.
- Pacientes que hayan solicitado su bloque para ser referidos a otra institución.

Sede del estudio.- Servicio de Dermatopatología del Hospital General de México “Dr. Eduardo Liceaga”.

## VARIABLES

- INDEPENDIENTE →

Porocarcinoma ecrino= Cualitativa, nominal.

Se refiere a la proliferación maligna derivada del acrosiringio de las glándulas sudoríparas.

Escala de medición: Positivo, negativo.

- DEPENDIENTE →

Expresión de la proteína Ki-67= Semicuantitativa.

Se refiere al porcentaje de expresión de la proteína Ki-67 mediante la técnica de inmunohistoquímica.

Escala de medición: 0 a 100%

- VARIABLES CLÍNICAS →

Género.-

Cualitativa nominal y dicotómica. Se refiere a los conceptos sociales de las funciones, comportamientos, actividades y atributos que cada sociedad considera apropiados para los hombres y las mujeres. Escala de medición: femenino o masculino.

Edad.-

Cuantitativa discreta. Tiempo transcurrido desde el nacimiento del paciente. Escala de medición: años.

Tiempo de evolución.-

Cuantitativa discreta. Tiempo transcurrido desde la aparición de la lesión hasta el momento del diagnóstico, es referido por el paciente. Escala de medición: meses.

Localización del tumor.-

Cualitativa nominal. Topografía en la que se encuentra la lesión. Escala de medición: cabeza, cuello, tronco, brazo, mano, muslo, pierna o pie.

Morfología del tumor.-

Cualitativa nominal y dicotómica. Se refiere a la forma que presenta la lesión. Escala de medición: neoformación nodular o tipo placa.

Tamaño del tumor.-

Cuantitativa continua. Medida del diámetro mayor de la lesión. Escala de medición: centímetros.

Tratamiento aplicado.-

Cualitativa nominal. Medidas terapéuticas aplicadas después de la confirmación diagnóstica de porocarcinoma. Escala de medición: resección completa u otro.

Seguimiento.-

Cuantitativa discreta. Tiempo transcurrido entre el diagnóstico confirmado de porocarcinoma y el último contacto con el paciente. Escala de medición: meses.

Desenlace del paciente.-

Cualitativa nominal. Evolución final del paciente al momento del estudio. Escala de medición: muerte por porocarcinoma, metástasis o invasión, recurrencia o libre de enfermedad.

- VARIABLES HISTOPATOLÓGICAS→

- *Propias del tumor:*

- Invasividad del tumor.-

- Cualitativa nominal y dicotómica. Se refiere a la penetración que presenta la proliferación, ya sea limitada a la epidermis o invasión a la dermis atravesando la membrana basal. Escala de medición: in situ o invasivo.

- Formación de ductos.-

- Cualitativa nominal y dicotómica. Distribución de las células del porocarcinoma conformado luces, limitadas por una fina cutícula eosinófila. Escala de medición: positivo o negativo.

- Formación de lumen intracitoplasmático.-

- Cualitativa nominal y dicotómica. Presencia de espacios claros vacuolizados en el citoplasma de las células de porocarcinoma. Escala de medición: positivo o negativo.

- Presencia de poroma ecrino asociado.-

- Cualitativa nominal y dicotómica. Asociación de patrón de proliferación benigno en contacto con las masas de células malignos. Escala de medición: positivo o negativo.

- Necrosis.-

- Cualitativa nominal y dicotómica. Presencia de zonas amorfas eosinófilas indicativas de muerte celular dentro de la proliferación. Escala de medición: positivo o negativo.

Variantes histológicas.-

Cualitativa nominal. Asociación de un patrón de morfología celular diferente a las células de porocarcinoma. Escala de medición: células claras, células fusiformes, células escamosas, células mucosas.

Presencia de melanocitos.-

Cualitativa nominal y dicotómica. Hallazgo de melanocitos dentro de las masas tumorales. Escala de medición: positivo o negativo.

Linfocitos infiltrando tumor.-

Cualitativa nominal y dicotómica. Presencia o ausencia de linfocitos dentro de las masas tumorales. Escala de medición: positivo o negativo.

Presencia de patrón bowenoide.-

Cualitativa nominal y dicotómica. Invasión de la dermis por las células malignas de porocarcinoma, con presencia de focos de disqueratosis y atipia citológica y nuclear reminiscente a la enfermedad de Bowen. Escala de medición: positivo o negativo.

Presencia de invasión linfovascular.-

Cualitativa nominal y dicotómica. Penetración de las células tumorales hacia las luces capilares o vasos linfáticos. Escala de medición: positivo o negativo.

Presencia de invasión perineural.-

Cualitativa nominal y dicotómica. Penetración de las células tumorales hacia los haces nerviosos. Escala de medición: positivo o negativo.

Presencia de margen infiltrante.-

Cualitativa nominal y dicotómica. Patrón de invasión hacia la profundidad, en forma de cordones delgados inmersos en estroma fibroso. Escala de medición: positivo o negativo.

Grado de pleomorfismo y atipia celular.-

Cualitativa nominal y dicotómica. Intensidad de la atipia celular, se conforma por la presencia de mitosis atípicas, marcado pleomorfismo y presencia de núcleos monstruosos. Escala de medición: bajo grado o alto grado.

Grosor histológico o profundidad.-

Cuantitativa continua. Distancia medida de la granulosa hasta la porción más profunda de la dermis ocupada por la proliferación. Escala de medición: milímetros.

Mitosis por campo de gran aumento (40x).-

Cuantitativa discreta. Número de figuras mitóticas por campo de gran aumento. Escala de medición: unidad/campo de gran aumento.

Expresión del índice proliferativo Ki-67.-

Cualitativa continua. Medición semicuantitativa de las zonas positivas en la reacción de inmunoperoxidasa dirigida a la proteína Ki-67. Escala de medición: porcentaje (%)

Presencia del marcador Antígeno de membrana epitelial (AME).-

Cualitativa nominal y dicotómica. Valoración de la presencia o ausencia de reacción de inmunoperoxidasa dirigida al antígeno de membrana epitelial. Escala de medición: positivo o negativo.

Presencia del marcador Antígeno carcinoembrionario (ACE).-

Cualitativa nominal y dicotómica. Valoración de la presencia o ausencia de reacción de inmunoperoxidasa dirigida al antígeno carcinoembrionario. Escala de medición: positivo o negativo.

## **PROCEDIMIENTO**

1. Se realizó una búsqueda exhaustiva de las laminillas y bloques de los 24 casos registrados de porocarcinoma en el Servicio de Dermatopatología en el periodo de enero 1975 a diciembre de 2013.
2. Se revisaron las características clínicas (edad, género, topografía, tiempo de evolución) e histopatológicas (patrón in situ o invasor, formación de ductos, asociación con poroma ecrino, necrosis; así como variantes histológicas: células claras, células fusiformes, células escamosas, etc.)
3. Se realizó medición semicuantitativa de la expresión del índice proliferativo Ki-67 mediante técnica de inmunoperoxidasa, en porcentaje celular del porocarcinoma.
4. Se analizaron los datos con medidas de tendencia central (media, mediana, moda) y proporciones y de dispersión (desviación estándar). Así como  $\chi^2$ .
5. Se presentan los resultados en forma de tablas y gráficas.

## **ANÁLISIS ESTADÍSTICO.**

Los resultados se analizaron estadísticamente de forma descriptiva con medidas de tendencia central (media, mediana, moda) proporciones y medidas de dispersión (desviación estándar). La correlación entre la expresión del Ki67 y las variables desenlace del paciente, invasividad, grado de atipia y pleomorfismo, y grosor histológico se realizará mediante el coeficiente de correlación de Pearson.

Para la captura de datos se utilizó el programa de Excel de Microsoft Office y para el análisis estadístico el programa SPSS versión 22 de IBM.

Los datos se presentan en tablas y gráficas.

## RECURSOS

### HUMANOS

- Tesista: Dra. Araceli Barrera Jácome
- Directora de tesis: Dra. Patricia Mercadillo Pérez

### MATERIALES

- Fuente de inclusión de participantes:
  - Base de datos del expediente del Servicio de Dermatología del Hospital General de México “Dr. Eduardo Liceaga”.
- Microscopio Axiophot-2 Karl Zeiss.
- Computadora laptop ASUS S200E.
- Programa de Excel de Microsoft Office y programa SPSS versión 22 de IBM.

### FINANCIEROS

- El costo de la realización de la inmunohistoquímica se cubrirá mediante los recursos del Servicio de Dermatopatología del Hospital General de México “Dr. Eduardo Liceaga”.



## **DIFUSIÓN**

El presente protocolo de tesis se realizó para la obtención de postgrado en Dermatopatología. Se pretende su difusión en congresos nacionales e internacionales, así como su publicación.

## **ASPECTOS ÉTICOS**

Esta investigación está catalogada como sin riesgo, según el Artículo 17 del reglamento, en el Capítulo I del Título Segundo del Reglamento de la Ley General de Salud en Materia de Investigación para la Salud. Por lo que no se realizó consentimiento informado.

## RESULTADOS ANÁLISIS DE VARIABLES CLÍNICAS

Se realizó una búsqueda en la base de datos electrónica del Servicio de Dermatopatología del Hospital General de México “Dr. Eduardo Liceaga” para identificar todos los casos registrados de Porocarcinoma en el periodo de enero de 1975 a diciembre de 2013.

Se encontraron 24 registros de porocarcinoma, de los cuales se obtuvo los siguientes datos clínicos. A continuación se enlistan la totalidad de los casos:

No.	EDAD Años	GÉNERO	TOPOGRAFÍA	MORFOLOGÍA	EVOLUCIÓN	DIAGNÓSTICO DE ENVÍO
1	70	Mujer	Tronco	Nodular	Desde la infancia *	Ca. epidermoide
2	87	Mujer	Pie	Nodular	23 años	Fibroma blando
3	39	Mujer	Brazo	Nodular	8 años	Hemolinfangioma
4	38	Mujer	Brazo	Nodular	8.5 años	Porocarcinoma
5	84	Hombre	Tronco	Placa	4 años	Enf. Bowen
6	83	Hombre	Tronco	Placa	3.5 años	Porocarcinoma
7	62	Hombre	Pie	Placa	45 años	Ca. epidermoide
8	68	Mujer	Muslo	Nodular	Desde la infancia*	Ca. Epidermoide
9	65	Mujer	Muslo	Nodular	Desde la infancia	Porocarcinoma
10	78	Mujer	Pierna	Placa	71 años	Q. seborreica
11	76	Mujer	Pierna	Placa	7 años	Porocarcinoma
12	71	Hombre	Cabeza	Placa	2 años	Porocarcinoma
13	47	Mujer	Cabeza	Nodular	Desconocida	Ca. Basocelular
14	67	Mujer	Pierna	Placa	6 meses	Porocarcinoma
15	40	Hombre	Cabeza	Placa	Desde la infancia*	Siringocistadenoma papilífero

16	74	Mujer	Tronco	Nodular	Desconocida	Tumor de anexos
17	72	Mujer	Tronco	Nodular	Desconocida	Tumor de anexos
18	18	Hombre	Cabeza	Nodular	8 meses	Granuloma pióg.
19	59	Mujer	Cabeza	Nodular	2 años	Melanoma amelánico
20	38	Mujer	Pierna	Nodular	1 año	Granuloma pióg.
21	39	Mujer	Muslo	Nodular	2 años	Porocarcinoma
22	63	Mujer	Pie	Nodular	8 años	Ca. Epidermoide
23	40	Hombre	Pie	Nodular	Desconocida	Queratoacantoma
24	48	Hombre	Tronco	Placa	6 meses	Hidroacantoma simple

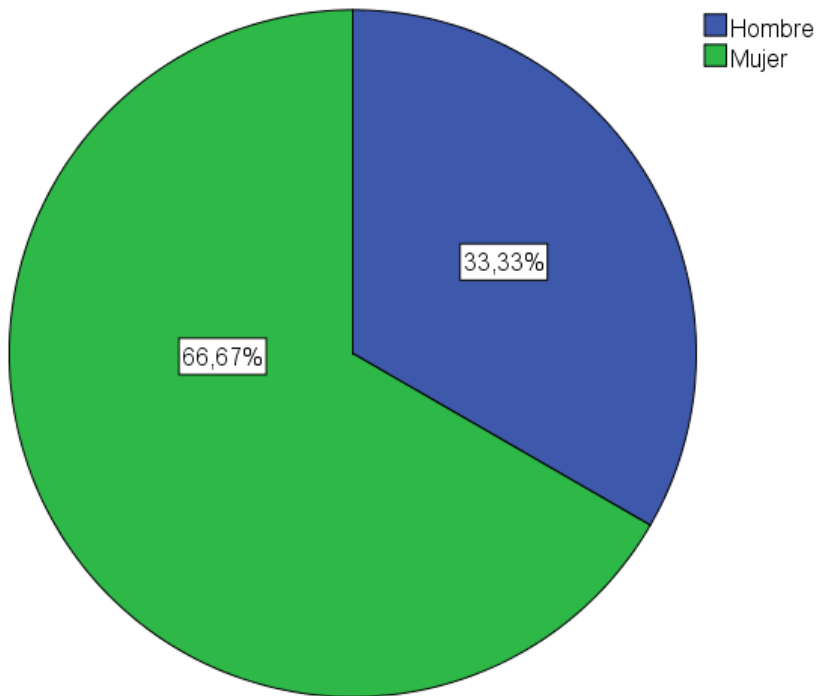
\*Estos pacientes referían cambios en la lesión como crecimiento y ulceración en los 12 meses previos al diagnóstico.

Para la variable género, se detectaron 16 mujeres (66.7%) y 8 hombres (33.3%).  
TABLA 1 y GRÁFICO 1.

TABLA 1.

Género		Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido
Válido	Hombre	8	33,3	33,3
	Mujer	16	66,7	66,7
	Total	24	100,0	100,0

GRÁFICO 1.

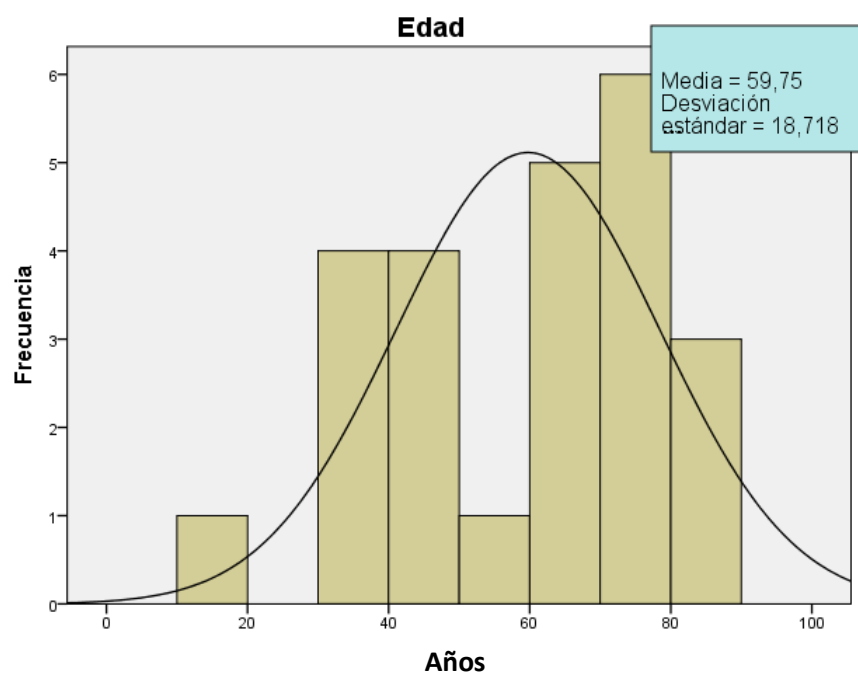


La distribución por edades fue la siguiente: la media de edad fue de 59.7 años (DE 18.71) con un rango de 18-87 años, los pacientes de 60 años o más constituyeron el 58.3% del total de sujetos. TABLA 2 Y GRÁFICO 2.

TABLA 2.

		Edad
N	Válido	24
	Perdidos	0
Media		59,75
Error estándar de la media		3,821
Mediana		65,00
Moda		38 <sup>a</sup>
Desviación estándar		18,718
Varianza		350,370
Asimetría		-,431
Error estándar de asimetría		,472
Curtosis		-,770
Error estándar de curtosis		,918
Rango		69
Mínimo		18
Máximo		87

GRÁFICO 2.

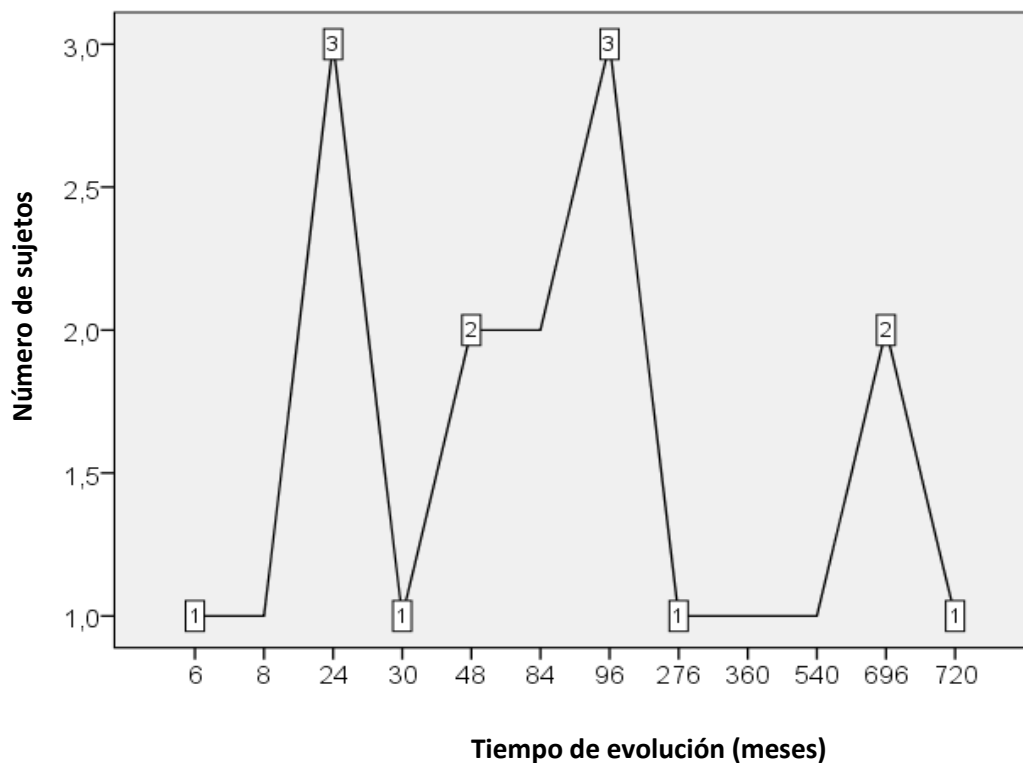


El tiempo de evolución de la lesión tuvo una media de 208 meses (DE 259.2), con un rango de 6 a 720 meses. TABLA 3 Y GRÁFICO 3.

TABLA 3.

		Tiempo de evolución (meses)
N	Válido	19
	Perdidos	5
Media		208,21
Error estándar de la media		59,482
Mediana		84,00
Moda		24 <sup>a</sup>
Desviación estándar		259,275
Varianza		67223,509
Asimetría		1,245
Error estándar de asimetría		,524
Curtosis		-,061
Error estándar de curtosis		1,014
Rango		714
Mínimo		6
Máximo		720

GRÁFICO 3.

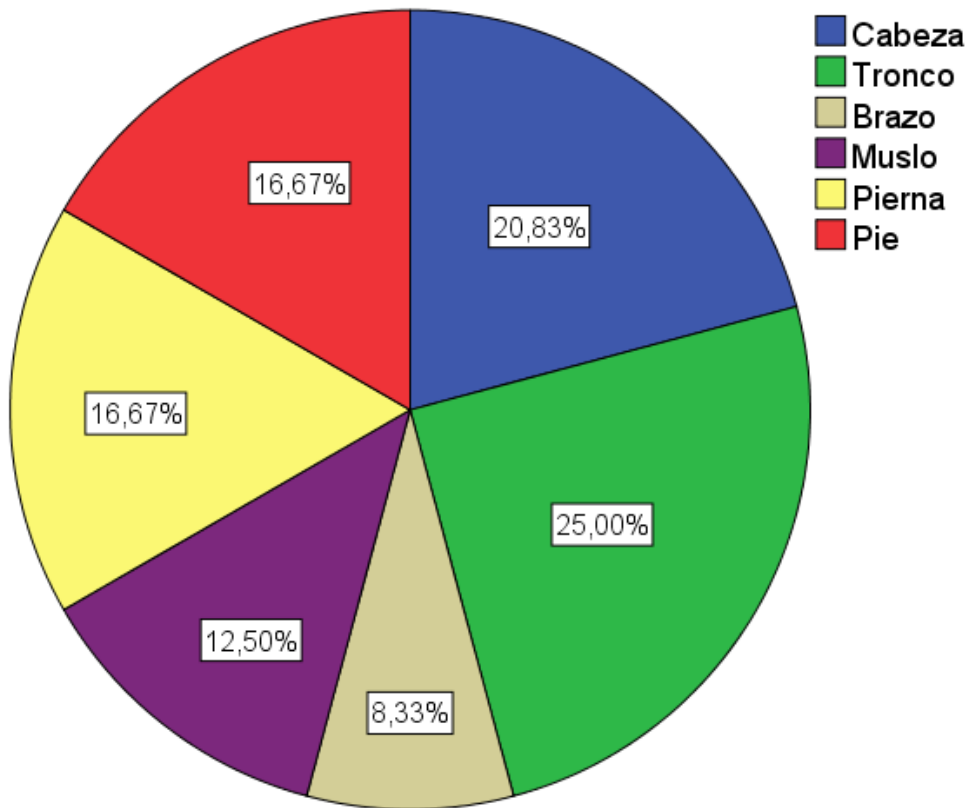


En cuanto a la variable de topografía se registró las siguientes frecuencias: TABLA 4 Y GRÁFICO 4

TABLA 4.

Topografía	Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje acumulado
Cabeza	5	20,8	20,8
Tronco	6	25,0	45,8
Brazo	2	8,3	54,2
Muslo	3	12,5	66,7
Pierna	4	16,7	83,3
Pie	4	16,7	100,0
Total	24	100,0	

GRÁFICO 4.

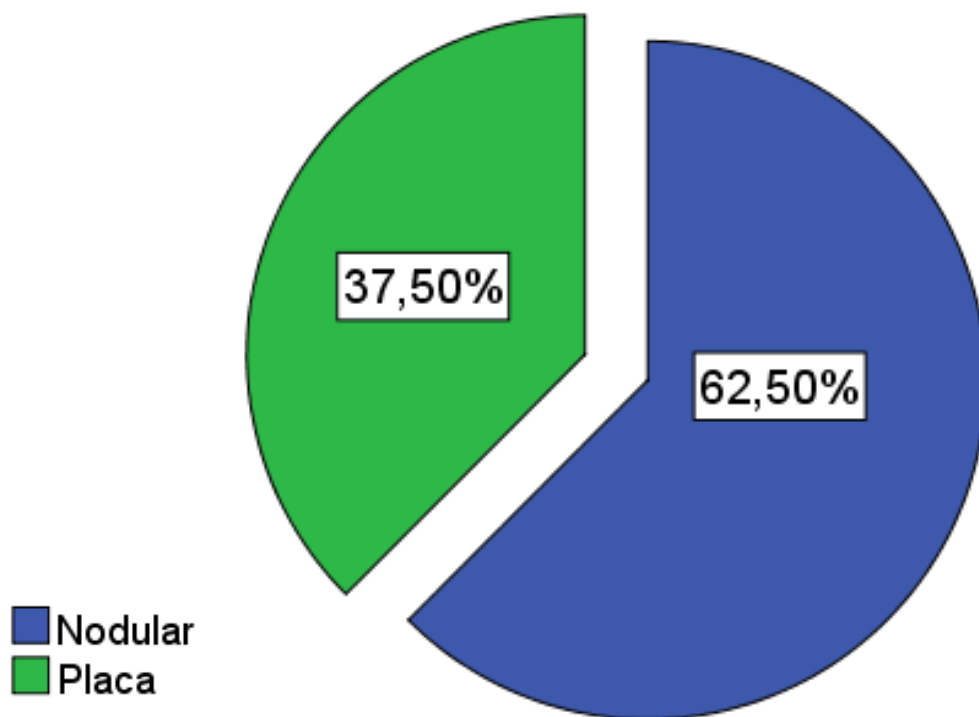


Para la variable morfología (neoformación nodular y neoformación tipo placa) se obtuvieron los siguientes resultados: TABLA 5 Y GRÁFICO 5.

TABLA 5.

Morfología	Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje acumulado
Nodular	15	62,5	62,5
Placa	9	37,5	100,0
Total	24	100,0	

GRÁFICO 5.



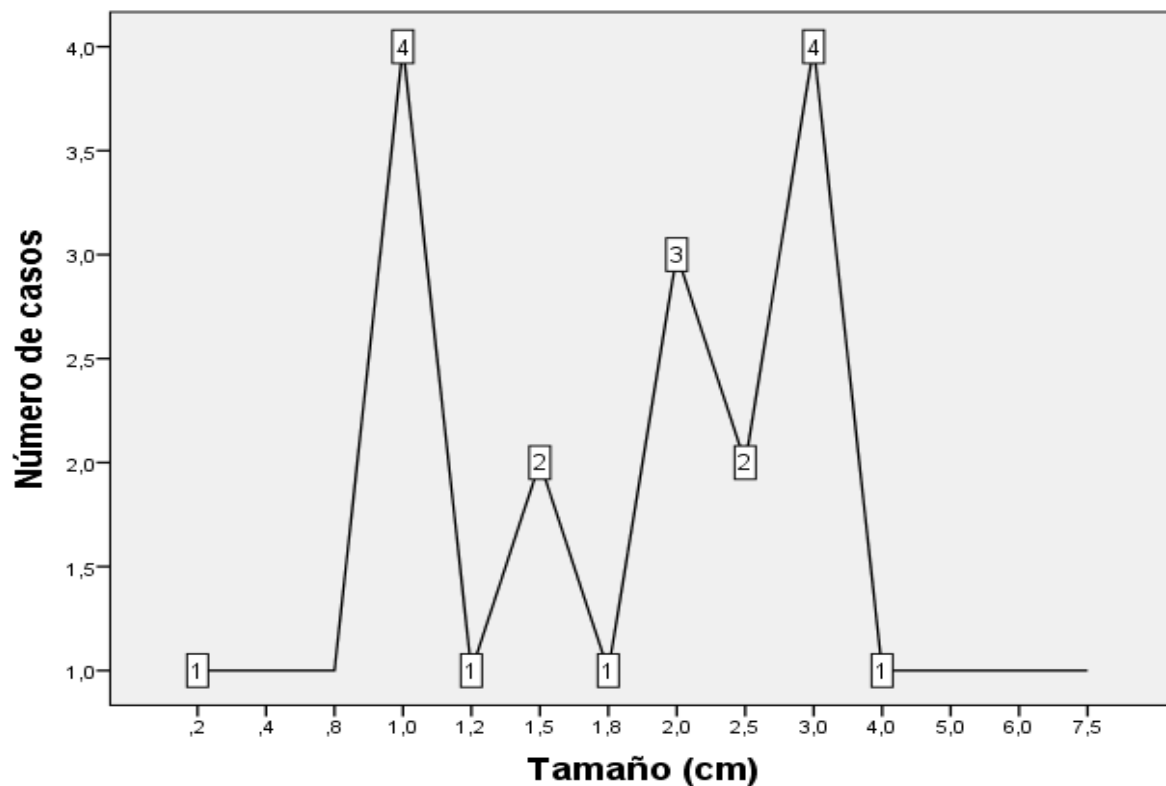


El tamaño de la lesión fue en promedio de 2.37 cm (DE 1.77), con un rango de 0.2 a 7.5 cm de diámetro. TABLA 6 Y GRÁFICO 6.

TABLA 6.

		Tamaño (cm)
N	Válido	24
	Perdidos	0
Media		2,3708
Error estándar de la media		,36333
Mediana		2,0000
Moda		1,00 <sup>a</sup>
Desviación estándar		1,77996
Varianza		3,168
Rango		7,30
Mínimo		,20
Máximo		7,50

GRÁFICO 6.

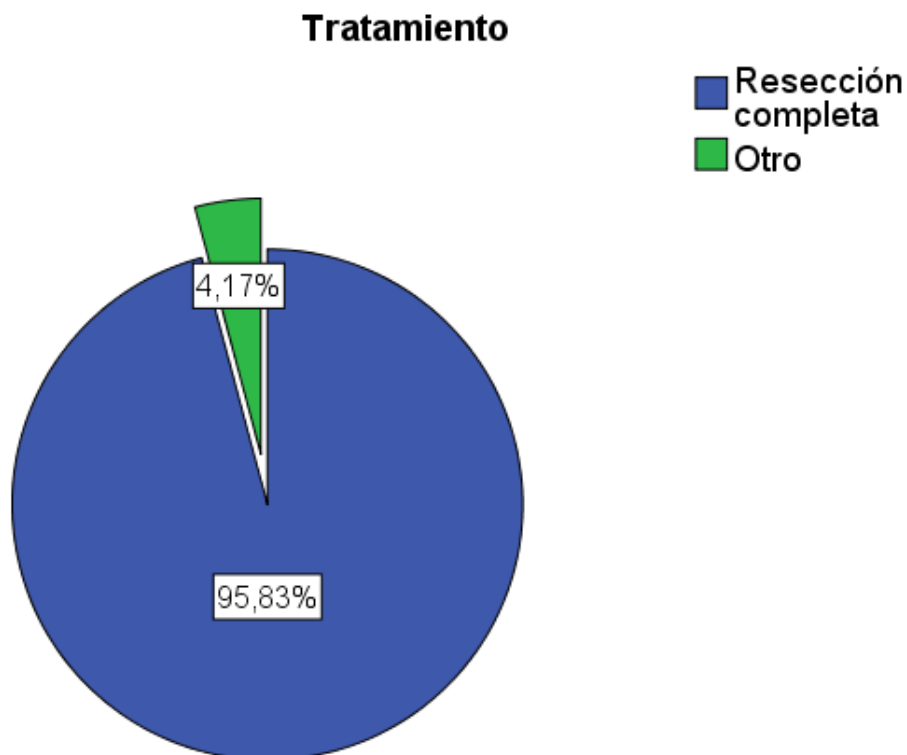


De los 24 sujetos, se cuenta con la información del tratamiento que se dio a cada uno de ellos, de los cuales 23 (95.8%) se les realizó resección completa con márgenes y lecho libres y un sujeto (4.2%) fue sometido a electrofulguración del lecho de la lesión. TABLA 7 Y GRÁFICO 7.

TABLA 7.

		Tratamiento			
		Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
Válido	Resección completa	23	95,8	95,8	95,8
	Otro	1	4,2	4,2	100,0
	Total	24	100,0	100,0	

GRÁFICO 7.

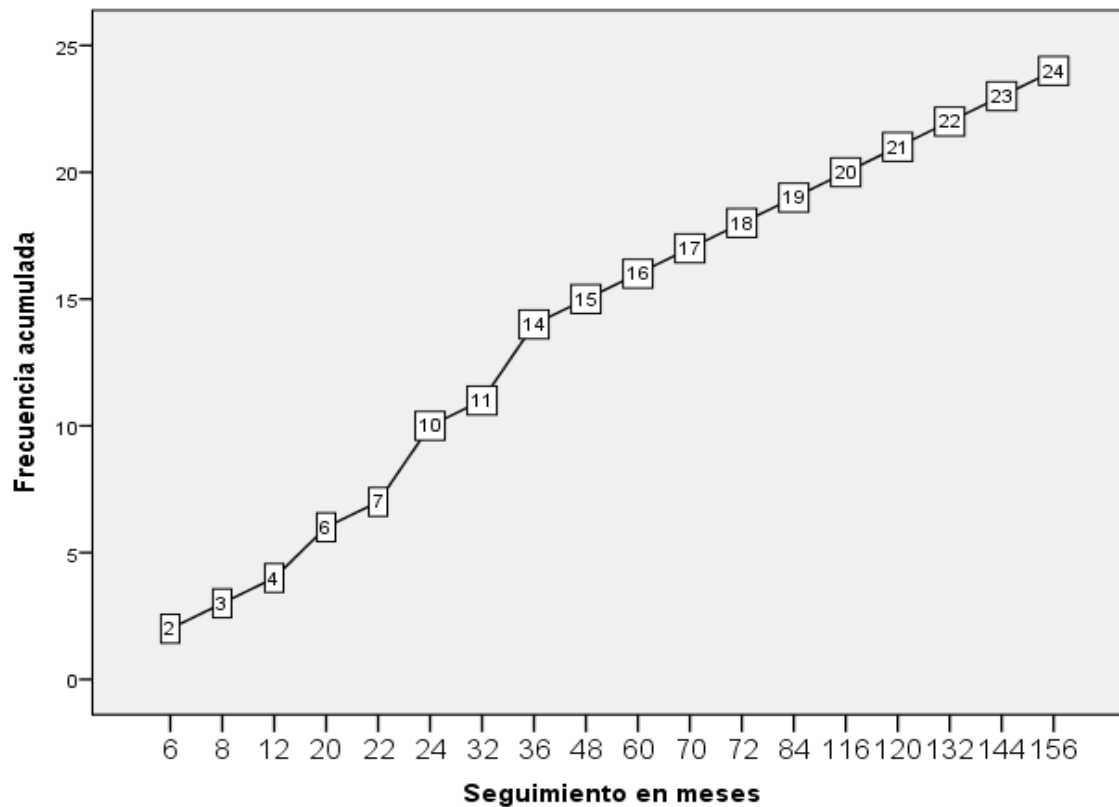


El tiempo de seguimiento de los pacientes, posterior a la resección completa del porocarcinoma, fue desde 6 meses hasta 156 meses (13 años) con un promedio de 54.5 meses (4.5 años). (TABLA 8 Y GRÁFICO 8)

TABLA 8.

		Seguimiento
N	Válido	24
	Perdidos	0
	<b>Media</b>	<b>54,50</b>
	Error estándar de la media	9,547
	Mediana	36,00
	Moda	24 <sup>a</sup>
	Desviación estándar	46,771
	Varianza	2187,565
	Rango	150
	<b>Mínimo</b>	<b>6</b>
	<b>Máximo</b>	<b>156</b>

GRÁFICO 8.

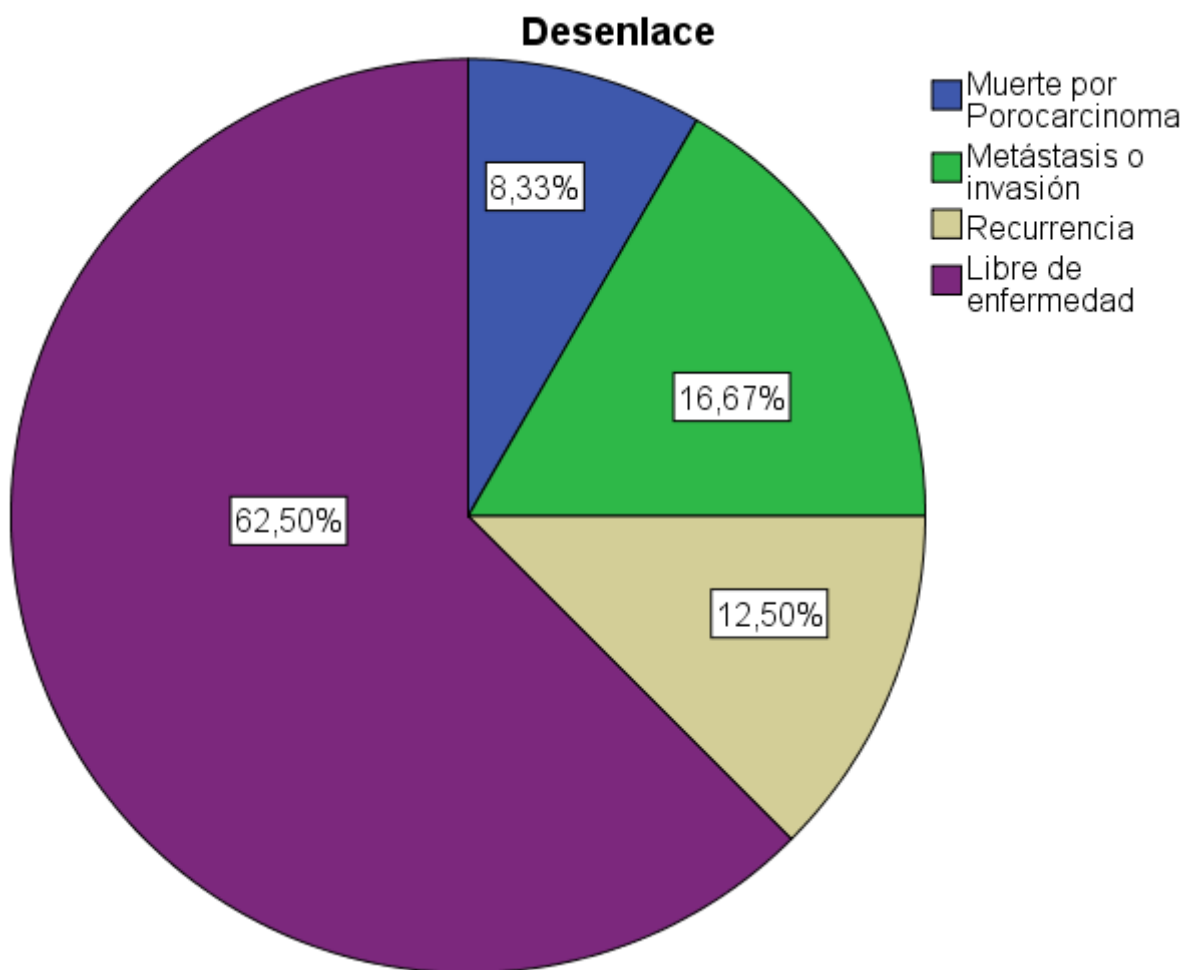


El desenlace clínico de los sujetos, hasta su última visita de revisión fue la siguiente: (TABLA 9. Y GRÁFICO 9.)

TABLA 9.

Desenlace del paciente	Frecuencia	Porcentaje
Muerte por Porocarcinoma	2	8,3
Metástasis o invasión	4	16,7
Recurrencia	3	12,5
Libre de enfermedad	15	62,5
Total	24	100,0

GRÁFICO 9.



## RESULTADOS ANÁLISIS DE VARIABLES HISTOPATOLÓGICAS

Las siguientes son los cuadros de frecuencia para cada variable histopatológica evaluada:

<b>Invasividad del porocarcinoma</b>	Frecuencia	Porcentaje
In situ	1	4,2
Invasivo	23	95,8
Total	24	100,0

<b>Formación de ductos</b>	Frecuencia	Porcentaje
Positivo	18	75,0
Negativo	6	25,0
Total	24	100,0

<b>Lumen intracitoplasmático</b>	Frecuencia	Porcentaje
Positivo	19	79,2
Negativo	5	20,8
Total	24	100,0

<b>Poroma ecрино asociado</b>	Frecuencia	Porcentaje
Positivo	11	45,8
Negativo	13	54,2
Total	24	100,0

<b>Presencia de necrosis</b>	Frecuencia	Porcentaje
Positivo	7	29,2
Negativo	17	70,8
Total	24	100,0

<b>Presencia de melanocitos</b>	Frecuencia	Porcentaje
Positivo	6	25,0
Negativo	18	75,0
Total	24	100,0

<b>Patrón bowenoide</b>	Frecuencia	Porcentaje
Positivo	5	20,8
Negativo	19	79,2
Total	24	100,0

<b>Invasión linfovascular</b>	Frecuencia	Porcentaje
Positivo	1	4,2
Negativo	23	95,8
Total	24	100,0

<b>Invasión perineural</b>	Frecuencia	Porcentaje
Negativo	24	100,0

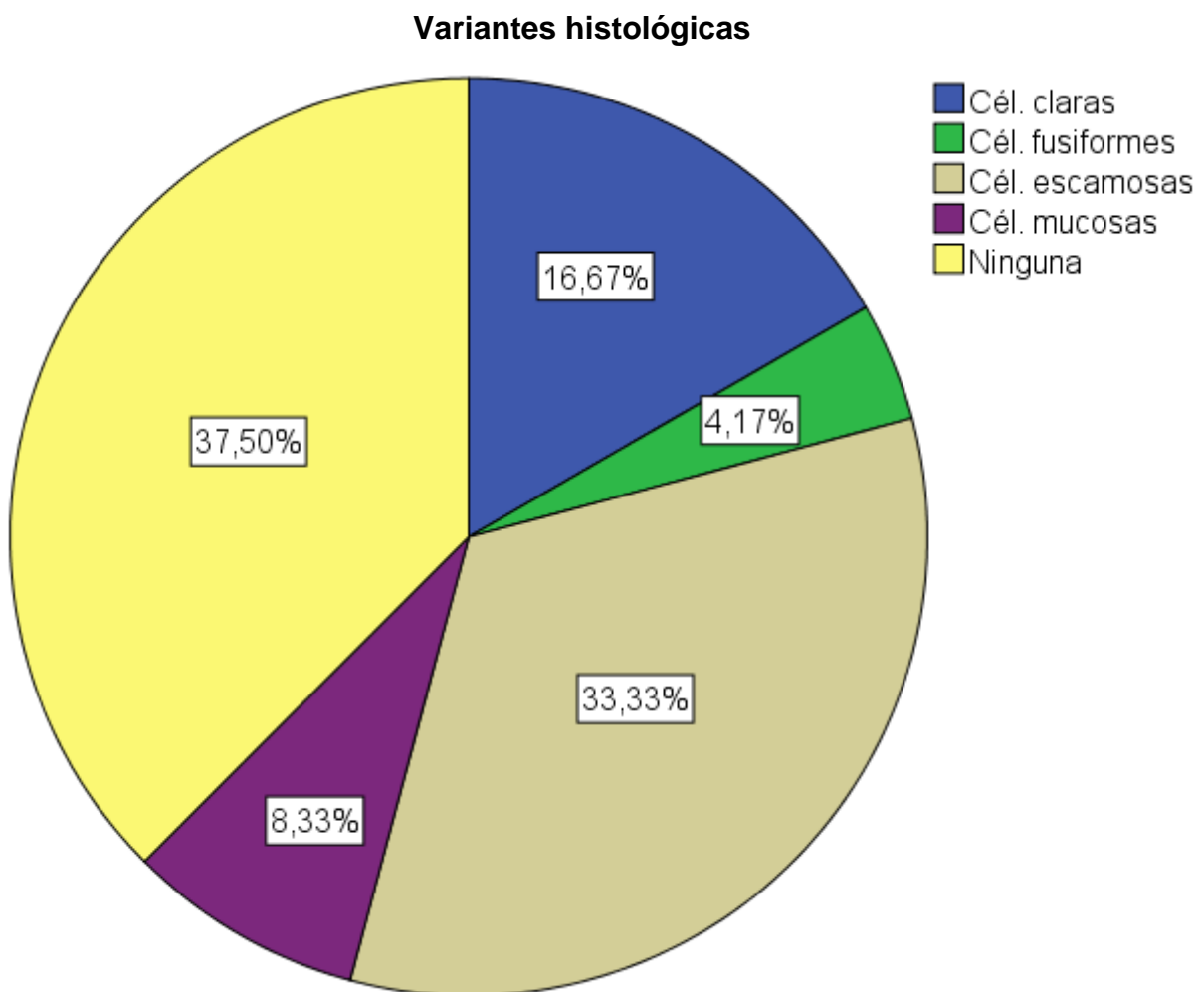
<b>Margen infiltrante</b>	Frecuencia	Porcentaje
Válido Positivo	8	33,3
Negativo	16	66,7
Total	24	100,0

En cuanto a las variables histológicas, estos fueron los subtipos registrados:  
(TABLA 10. Y GRÁFICO 10.)

TABLA 10.

Variantes histológicas	Frecuencia	Porcentaje
Cél. claras	4	16,7
Cél. fusiformes	1	4,2
Cél. escamosas	8	33,3
Cél. mucosas	2	8,3
Ninguna	9	37,5
Total	24	100,0

GRÁFICO 10.

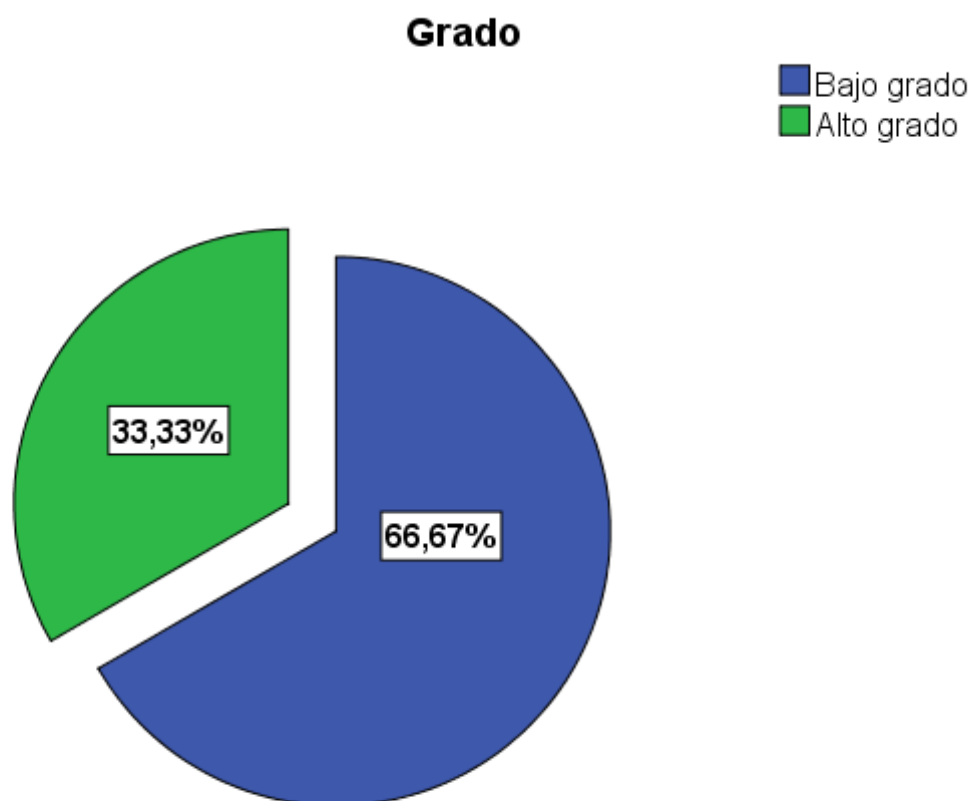


Los 24 casos revisados, mostraron un grado de pleomorfismo y atipia celular variable. La siguiente tabla resume las frecuencias para el bajo y alto grado de atipia y pleomorfismo celular. (TABLA 11. Y GRÁFICO 11.)

TABLA 11.

<b>Grado de atipia y pleomorfismo celular</b>	Frecuencia	Porcentaje
Bajo grado	16	66,7
Alto grado	8	33,3
Total	24	100,0

GRÁFICO 11.



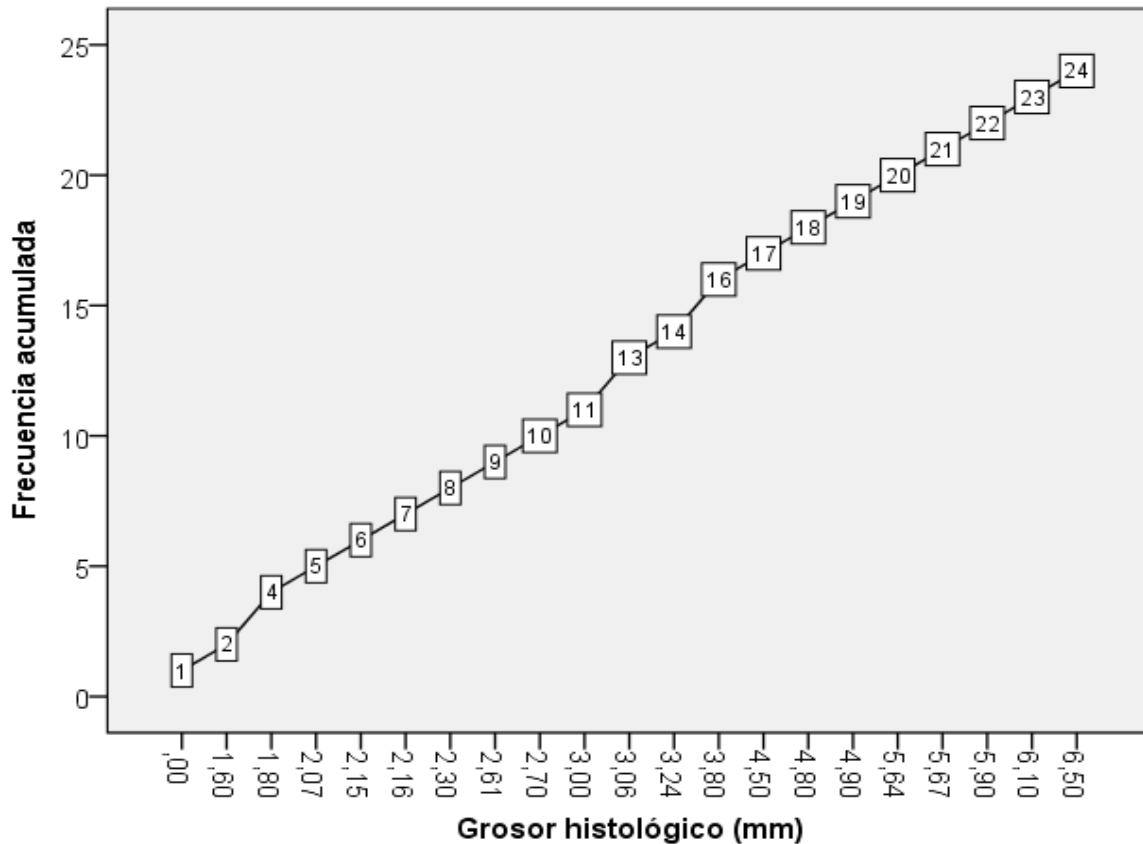
El grosor histológico fue medido en cada uno de los casos, se obtuvo una promedio de grosor de 3.46 mm (rango de 0 a 6.5 mm): (TABLA12. Y GRÁFICO 12.)

TABLA 12.

**Grosor histológico**

Profundidad (mm)		
N	Válido	24
	Perdidos	0
	<b>Media</b>	<b>3,4650</b>
	Error estándar de la media	,34706
	Mediana	3,0600
	Moda	1,80 <sup>a</sup>
	Desviación estándar	1,70024
	Varianza	2,891
	Rango	6,50
	<b>Mínimo</b>	<b>,00</b>
	<b>Máximo</b>	<b>6,50</b>

GRÁFICO 12.





Se cuantificó el número de mitosis visible en campo de gran aumento (40x), obteniendo como resultados: (TABLA 13-A, TABLA 13-B. y GRÁFICO 13.)

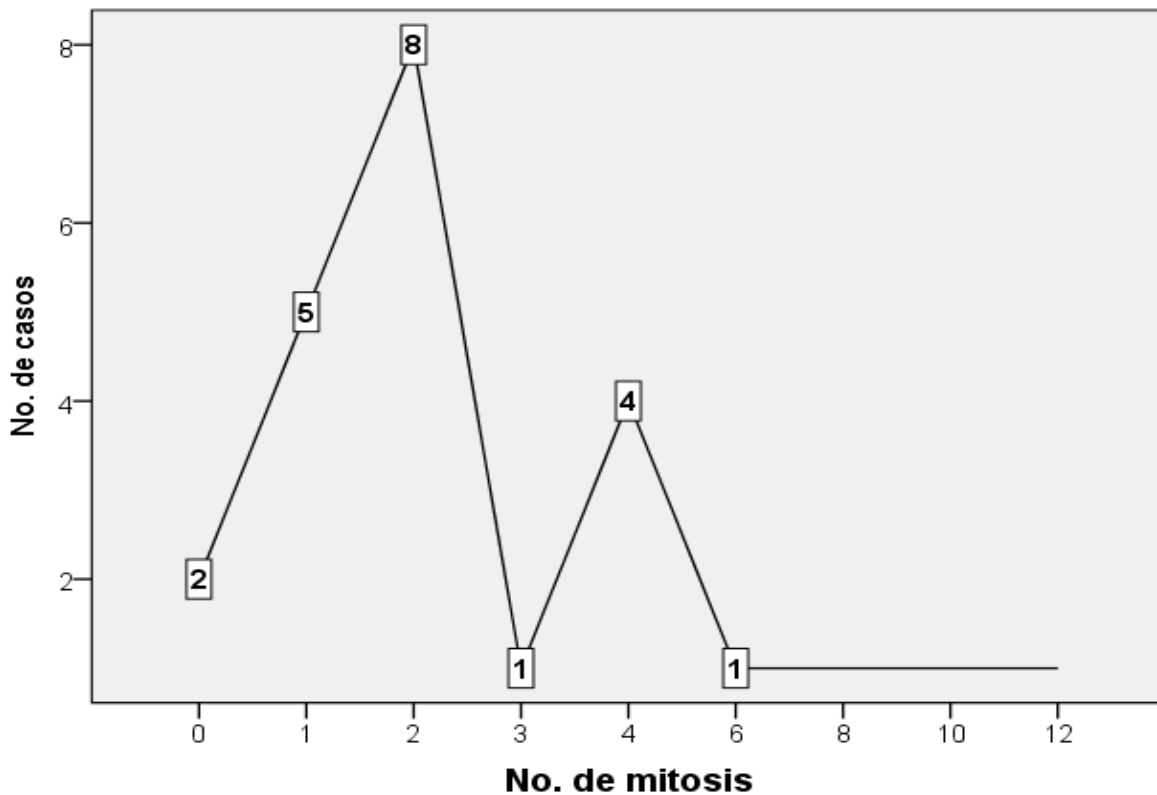
TABLA 13-A Mitosis

TABLA 13-B.

N	Válido	24
	Perdidos	0
<b>Media</b>		<b>3,17</b>
Error estándar de la media		,622
Mediana		2,00
Moda		2
Desviación estándar		3,046
Varianza		9,275
Asimetría		1,711
Curtosis		2,608
Rango		12
<b>Mínimo</b>		<b>0</b>
<b>Máximo</b>		<b>12</b>

No. de Mitosis	Frecuencia	Porcentaje
,00	2	8,3
1,00	5	20,8
2,00	8	33,3
3,00	1	4,2
4,00	4	16,7
6,00	1	4,2
8,00	1	4,2
10,00	1	4,2
12,00	1	4,2
Total	24	100,0

GRÁFICO 13.



La medición semicuantitativa del índice proliferativo Ki-67 se registró desde 5% hasta el 80%, a continuación se presenta los valores: (TABLA 14-A, TABLA 14-B. y GRÁFICO 14.)

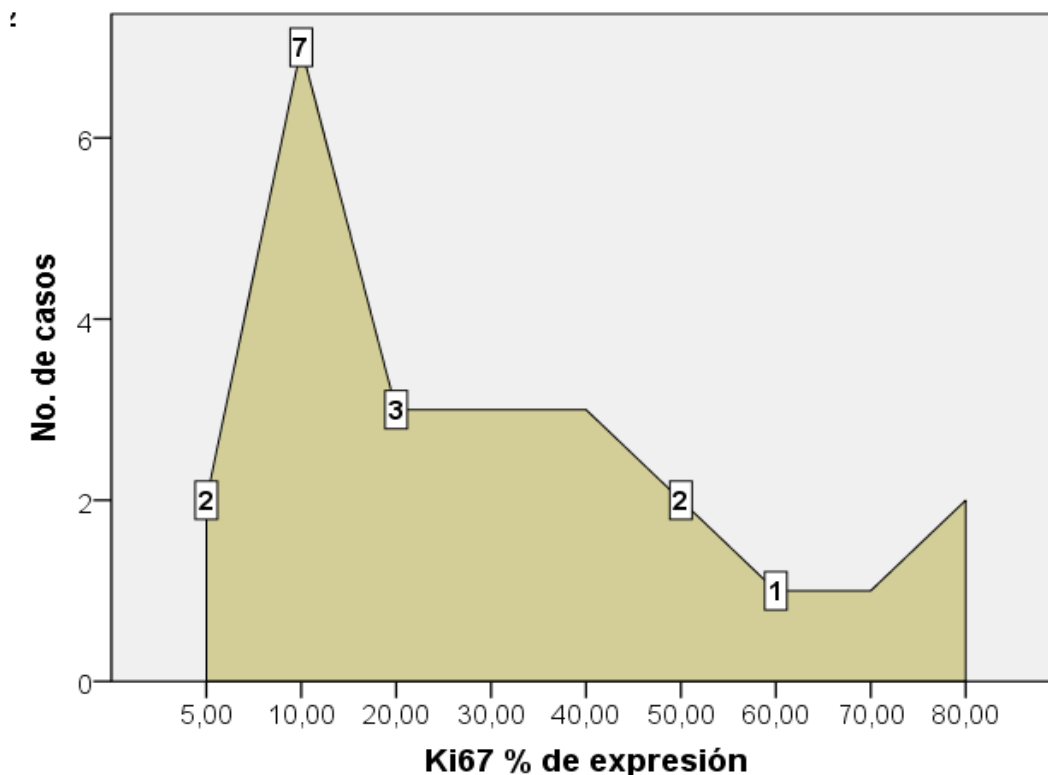
TABLA 14-A.

Estadísticos		Ki67
N	Válido	24
	Perdidos	0
	<b>Media</b>	<b>30,8333</b>
	Error estándar de la media	4,84045
	Mediana	25,0000
	Moda	10,00
	Desviación estándar	23,71326
	Varianza	562,319
	Rango	75,00
	<b>Mínimo</b>	<b>5,00</b>
	<b>Máximo</b>	<b>80,00</b>

TABLA 14-B.

Ki67		Frecuencia	Porcentaje
Expresión (%)			
Válido	5,00	2	8,3
	10,00	7	29,2
	20,00	3	12,5
	30,00	3	12,5
	40,00	3	12,5
	50,00	2	8,3
	60,00	1	4,2
	70,00	1	4,2
	80,00	2	8,3
	Total	24	100,0

GRÁFICO 14.

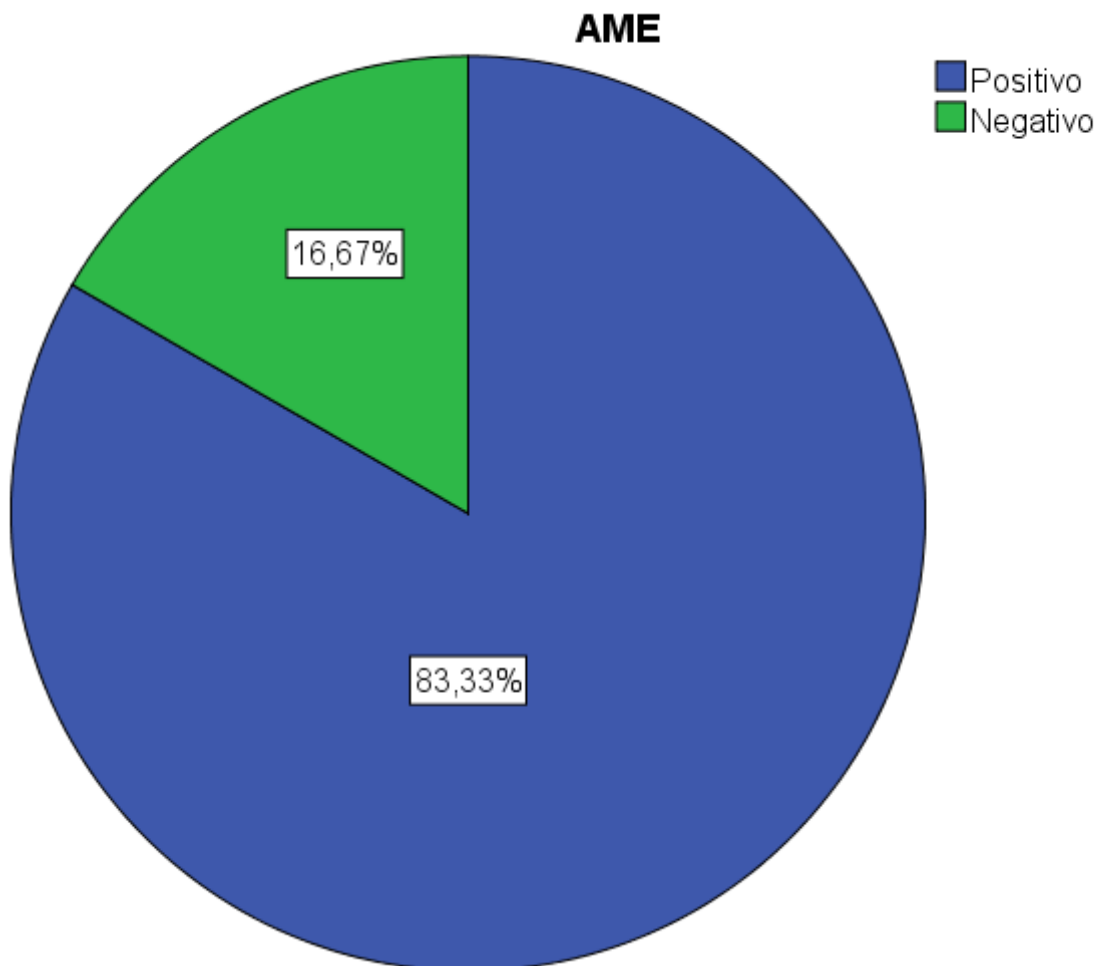


En todos los bloques fue realizada la inmunohistoquímica para AME, registrando reactividad en 20 de ellos y 4 fueron negativos: (TABLA 15 y GRÁFICO 15.)

TABLA 15.

AME	Frecuencia	Porcentaje
Positivo	20	83,3
Negativo	4	16,7
Total	24	100,0

GRÁFICO 15.

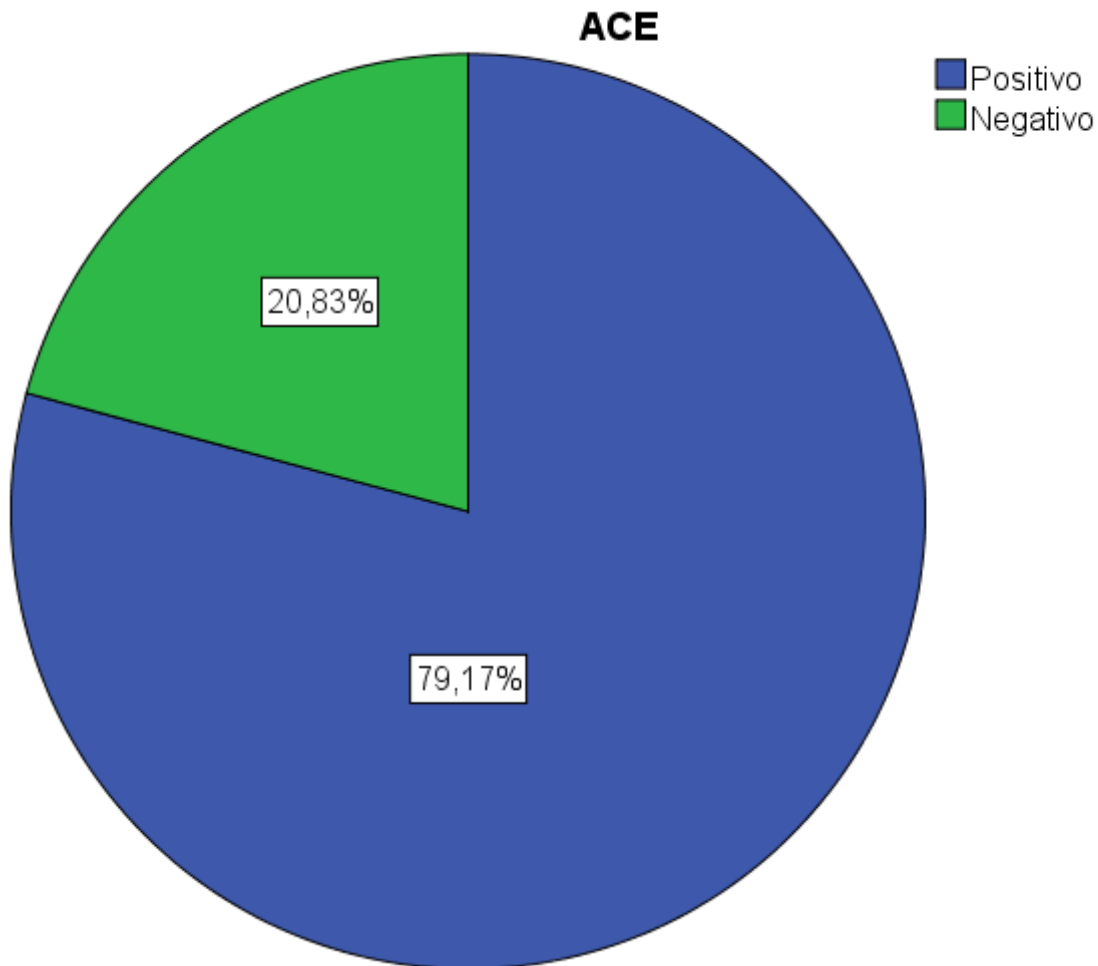


Así mismo, se practicó inmunohistoquímica para el ACE, de los cuales fueron positivos 19 y sin reactividad en 5 bloques. (TABLA 16. y GRÁFICO 16.)

TABLA 16.

ACE		Frecuencia	Porcentaje
Válido	Positivo	19	79,2
	Negativo	5	20,8
	Total	24	100,0

GRÁFICO 16.



## ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Para encontrar la relación entre la expresión del Ki-67 y las variables de desenlace clínico del paciente se aplicó la correlación de Spearman, con lo que se observa un coeficiente de correlación  $r = -0.556$  (correlación moderada), con una significancia estadística de  $p=0.005$ . Lo que implica que a mayor expresión de Ki-67 se observó mayor incidencia de recurrencia, metástasis o invasión y muerte por porocarcinoma.

### Estadísticos descriptivos

	Media	Desviación estándar	N
Desenlace	3,29	1,042	24
Ki67	30,8333	23,71326	24

### Informe

Ki67

Desenlace	Media	N	Desviación estándar
Muerte por Porocarcinoma	60,0000	2	28,28427
Metástasis o invasión	47,5000	4	26,29956
Recurrencia	33,3333	3	20,81666
Libre de enfermedad	22,0000	15	19,25394
Total	30,8333	24	23,71326

### Correlaciones

		Desenlace	Ki67
Desenlace	Correlación de Pearson	1	-,556**
	Sig. (bilateral)		,005
	N	24	24
Ki67	Correlación de Pearson	-,556**	1
	Sig. (bilateral)	,005	
	N	24	24

\*\* . La correlación es significativa en el nivel 0,01 (2 colas).

Del mismo modo se aplicó la correlación de Spearman para encontrar la relación entre la expresión del Ki-67 y la variable de invasividad del porocarcinoma. Se obtuvo un coeficiente de correlación  $r= 0.232$  (correlación leve), sin embargo este resultado no fue estadísticamente significativo  $p=0.275$ . Esto significa que la expresión de Ki-67 no se correlaciona con la invasividad de la proliferación.

#### Estadísticos descriptivos

	Media	Desviación estándar	N
Ki67	30,8333	23,71326	24
Invasiv	1,96	,204	24

#### Correlaciones

		Ki67	Invasiv
Ki67	Correlación de Pearson	1	,232
	Sig. (bilateral)		,275
	N	24	24
Invasiv	Correlación de Pearson	,232	1
	Sig. (bilateral)	,275	
	N	24	24

Al comparar la variable de expresión de Ki-67 con el grado de atipia y pleomorfismo celular, se observa un coeficiente de correlación  $r = 0.432$  (correlación moderada), con una  $p = 0.035$  que es estadísticamente significativa. Esto muestra que las lesiones que poseían un alto grado de atipia y pleomorfismo celular tenían un mayor porcentaje de expresión de la proteína Ki-67.

#### Estadísticos descriptivos

	Media	Desviación estándar	N
Ki67	30,8333	23,71326	24
Grado	,3333	,48154	24

#### Correlaciones

		Ki67	Grado
Ki67	Correlación de Pearson	1	,432 <sup>*</sup>
	Sig. (bilateral)		,035
	N	24	24
Grado	Correlación de Pearson	,432 <sup>*</sup>	1
	Sig. (bilateral)	,035	
	N	24	24

\*. La correlación es significativa en el nivel 0,05 (2 colas).

Se comparó la expresión del marcador Ki-67 con el grosor histológico medido en cada una de los sujetos. Los resultados mostraron un coeficiente de correlación  $r=0.623$  (correlación moderada),  $p=0.001$  con significancia estadística. Además, el coeficiente de determinación es de  $r^2=0.388$ , lo que significa que el Ki-67 explica el 38% del cambio en la variable de grosor histológico.

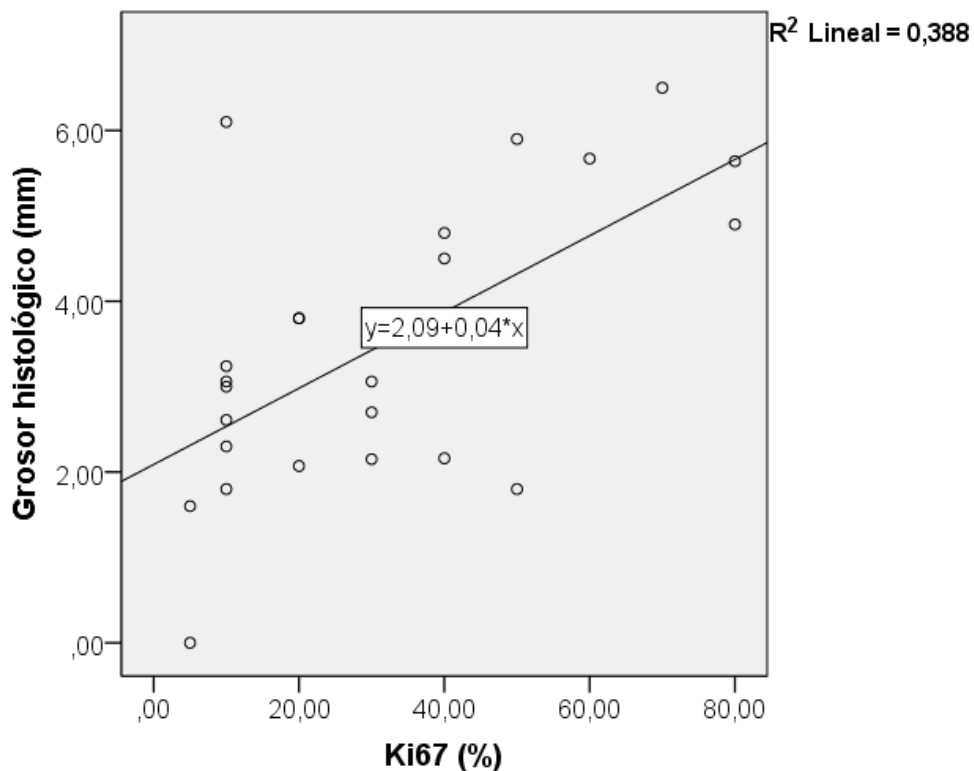
#### Estadísticos descriptivos

	Media	Desviación estándar	N
Ki67	30,8333	23,71326	24
Grosor	3,4650	1,70024	24

#### Correlaciones

		Ki67	Grosor
Ki67	Correlación de Pearson Sig. (bilateral)	1	,623** ,001
	N	24	24
Grosor	Correlación de Pearson Sig. (bilateral)	,623** ,001	1
	N	24	24

\*\* . La correlación es significativa en el nivel 0,01 (2 colas).





Por otro lado, la expresión del marcador Ki-67 comparada con el número de mitosis por campo de gran aumento, obtuvieron un coeficiente de correlación  $r = 0.841$  (correlación fuerte),  $p < 0.000$  con significancia estadística. Se calculó el coeficiente de determinación,  $r^2 = 0.707$ , lo que significa que el Ki-67 explica más del 70% del cambio en la variable de número de mitosis por campo de gran aumento.

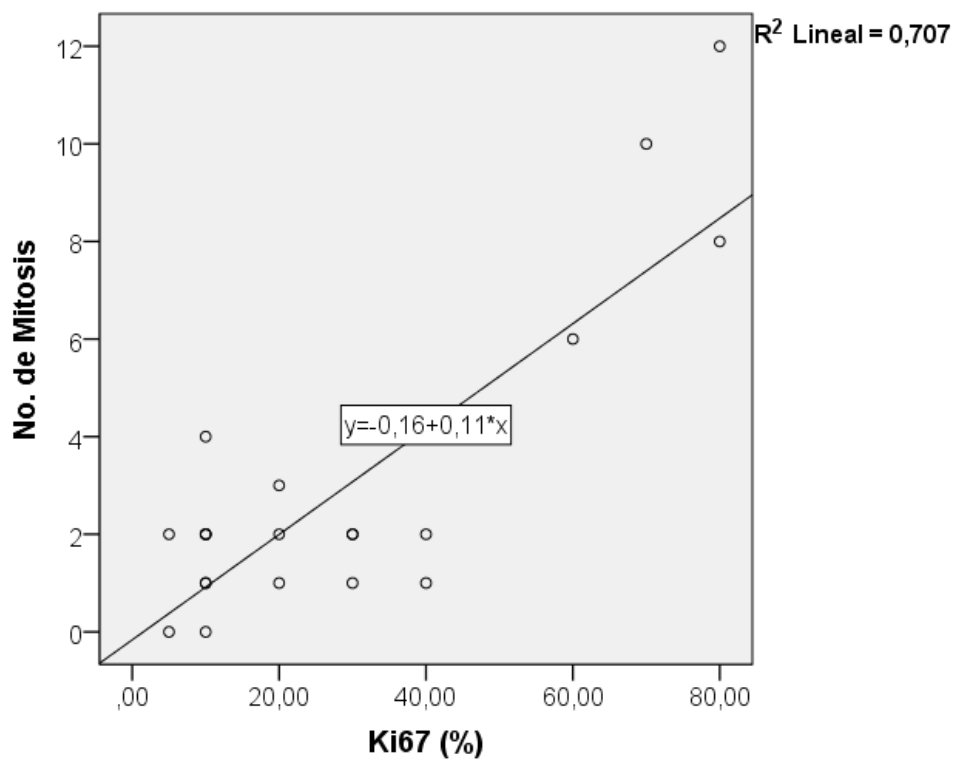
**Estadísticos descriptivos**

	Media	Desviación estándar	N
Ki67	30,8333	23,71326	24
Mitosis	3,17	3,046	24

**Correlaciones**

		Ki67	Mitosis
Ki67	Correlación de Pearson Sig. (bilateral)	1	,841** ,000
	N	24	24
Mitosis	Correlación de Pearson Sig. (bilateral)	,841** ,000	1
	N	24	24

\*\* La correlación es significativa en el nivel 0,01 (2 colas).



## DISCUSIÓN DE RESULTADOS

En el estudio de los 24 casos de porocarcinoma diagnosticados en el Servicio de Dermatopatología del Hospital General de México “Dr. Eduardo Liceaga”, encontramos que esta entidad se presenta con mayor frecuencia en las mujeres con un 66.7% contra el 33.3%, obteniendo una relación mujer: hombre de 2:1, esta predominancia por el sexo femenino ha sido ya reportada por otros autores (Robson, A. y cols., Brown, CW y cols.) (3), (6).

La principal edad de presentación fue en los adultos mayores (promedio 59.75 años), ya que los pacientes de 60 años o más, constituyeron el 58.3% del total de los sujetos. Este dato corresponde con lo publicado en la literatura mundial en donde el promedio de edad al diagnóstico es de 68.6 años (Mercadillo y cols.) (2).

El tiempo de evolución mostró un rango muy amplio, desde 6 meses hasta 60 años, con un promedio de 17 años. Consideramos que los periodos crónicos referidos por el paciente, pueden ser debidos a la existencia previa de un poroma ecrico de larga evolución y que posteriormente mostraron cambios abruptos en su morfología, como crecimiento y/o ulceración, lo cual fue reportado por 3 pacientes, que referían inicio de la lesión en la infancia y cambios en los 12 meses previos.

La localización preponderante en nuestro pacientes fue en la extremidad inferior, con el 45.9% de los casos (17 pacientes), seguido del tronco en un 25% (6 pacientes) y cabeza 20.8% (5 pacientes). La morfología más frecuente fue la de neoformación nodular en 15 sujetos (62.5%) y el tamaño promedio de la lesión fue de 2.37 cm, con un rango desde 0.2 cm hasta 7.5 cm de diámetro mayor. Estos datos son consistentes con los publicados en diferentes series de casos en donde la localización primordial es la extremidad inferior, generalmente neoformaciones nodulares y con un tamaño promedio de 2 cm (Brown y cols., Chang y cols.) (2), (3), (7).

El tratamiento que recibieron 23 (95.8%) de los 24 pacientes con porocarcinoma, fue la resección completa con confirmación de los márgenes y lecho libres. Solo en uno (4.2%) de los pacientes se realizó electrofulguración del lecho y tras 5 años de seguimiento el paciente no mostró recurrencia ni invasión del porocarcinoma. Otro paciente, recibió adicionalmente radioterapia 3 años después de la extirpación, debido a que presentaba metástasis pulmonares.

En el tiempo de seguimiento de los pacientes se registró desde 6 meses, hasta 156 meses (13 años) posterior al diagnóstico y en ellos la mayor parte permanecieron libres de enfermedad, 15 pacientes (62.5%), 4 de ellos desarrollaron metástasis o invasión (16.7%), 3 sujetos con recurrencia local tras la excisión (12.5%) y 2 pacientes murieron debido a complicaciones producidas por la diseminación del porocarcinoma.

El estudio histopatológico reveló que la gran mayoría de los porocarcinomas fueron invasivos (23 pacientes, 95.8%), sólo uno de los casos se detectó intraepidérmico (4.2%); la formación de ductos fue positiva en 18 casos (75%), las luces intracitoplasmáticas se identificaron en 19 (79.2%) de los sujetos y se evidenció histológicamente la asociación con un poroma ecrico en 11 de los pacientes (45.8%), lo que sugiere que la mayoría de los porocarcinomas (13 casos, 54.2%) surgieron *de novo*.

La presencia de necrosis, melanocitos y patrón bowenoide dentro de la proliferación, fueron identificadas en 7 (29.2%), 6 (25%) y 5 (20.8%) de los pacientes, respectivamente. Sólo hubo un caso de invasión linfovascular (4.2%), margen infiltrante en 8 pacientes (33.3%) y no hubo evidencia de invasión perineural en ninguno de los 24 porocarcinomas.

La variante histológica más frecuentemente detecta fue la de células escamosas en 8 casos (33.3%), seguido de las células claras en 4 sujetos (16.7%) y células mucosas en 2 pacientes (8.3%), sin embargo la mayoría de las lesiones (9 casos, 37.5%) no mostró ninguna variante dentro de las masas tumorales.

Los resultados anteriores son similares con los reportados en las series más grandes de casos de porocarcinoma, en donde se identificó: lesión intraepidérmica en 10%, formación de ductos en 68%, luces intracitoplasmáticas en 32%, asociación con poroma ecrino en 18%, necrosis en 6%, patrón bowenoide en 14%, variante de células claras en 12%, variante de células escamosas en 5%, presencia de melanocitos en 3%, invasión linfovascular en 15% e invasión perineural en 2% (Robson y cols.) (6).

El grado de atipia y pleomorfismo celular se calificó como bajo grado en 16 de los porocarcinomas (66.7%) y alto grado en los 8 restantes (33.3%). Esta variable mostró una relación estadísticamente significativa con el índice Ki-67, en donde los porocarcinomas con alto grado de atipia y pleomorfismo expresaron una mayor cantidad de esta proteína en la técnica de inmunohistoquímica (coeficiente de correlación de Pearson  $r=0.432$ ,  $p=0.035$ ).

En cuanto a grosor histológico, obtuvimos un grosor promedio de 3.46 mm, con un rango de 0 mm (en un caso de porocarcinoma intraepidérmico) hasta 6.5 mm. Estos datos tuvieron un coeficiente de correlación moderada con la expresión del marcador Ki-67 ( $r=0.623$ ,  $p=0.001$ ), los tumores con un grosor histológico menor presentaron bajos niveles de expresión de índice proliferativo. Adicionalmente se calculó el coeficiente de determinación  $r^2=0.388$ , lo que significa que el Ki-67 explica el 38% del cambio en la variable de grosor histológico.

Se registró un promedio de 3.17 mitosis en la examinación de los porocarcinomas, con un rango de 0 a 12 figuras mitóticas por campo de gran aumento (40x). Este dato, como era de esperarse, presentó una correlación fuerte,  $r=0.841$ ,  $p<0.000$  con la expresión de la proteína Ki-67, con significancia estadística. Se calculó el coeficiente de determinación,  $r^2=0.707$ , lo que significa que el Ki-67 explica más del 70% del cambio en la variable de número de mitosis por campo de gran aumento.

El promedio de expresión del índice proliferativo Ki-67 fue de 30.8%, sin embargo la mitad de los porocarcinomas mostraron de 5 a 20% de expresión, lo que sugiere que en esta entidad la expresión de esta proteína no es preponderante. Mediante el cálculo del coeficiente de Spearman, observamos que dicho marcador posee un coeficiente de correlación moderada con el desenlace clínico del paciente ( $r=-0.556$ ,  $p=0.005$ ), a mayor expresión de Ki-67 se registró mayor incidencia de recurrencia tras la extirpación, metástasis o invasión, así como muerte por porocarcinoma.

Finalmente, el patrón de inmunohistoquímica para los antígenos de membrana epitelial y carcinoembrionario, fueron los siguientes: AME positivos 20 casos (83.3%) y negativos 4 casos (16.7%). ACE positivos 19 sujetos (79.2%) y negativos 5 sujetos (20.8%).

## CONCLUSIONES

- Se encontraron 24 casos de porocarcinoma en el Servicio de Dermatopatología del Hospital General “Dr. Eduardo Liceaga”, de los cuales se obtuvo confirmación diagnóstica completa, mediante histología e inmunohistoquímica con los marcadores antígeno de membrana epitelial y antígeno carcinoembrionario. Además se recabó el seguimiento y desenlace clínico de cada uno de los pacientes y de manera complementaria se realizó la determinación del índice proliferativo Ki-67.
- El porocarcinoma se presentó más frecuentemente en mujeres que en hombres con una relación 2:1, con una edad promedio de 59.7 años y la mayor parte de los pacientes mayores a 60 años. La evolución fue desde 6 meses hasta 60 años, y las lesiones con un curso crónico se caracterizaron por cambios abruptos en la lesión en los 12 meses previos al diagnóstico.
- La topografía más común fue extremidad inferior en un 45.9%, seguida de tronco en el 25% de los individuos. La morfología preponderante fue la de neoformación nodular (62.5%) y con un diámetro mayor promedio de 2.3 cm.
- En el análisis histológico, la mayoría de las lesiones fueron invasivas (95.8%), con un grosor histológico promedio de 3.46 mm y asociación con un poroma ecrico en 45.8% de los casos.
- El índice proliferativo Ki-67 mostró una correlación significativa con el desenlace clínico del paciente, el grado de atipia y pleomorfismo celular, así como con el número de mitosis por campo de gran aumento.
- Por lo tanto, consideramos que la expresión elevada del marcador Ki-67 constituye un factor de mal pronóstico en el porocarcinoma, dado que se correlaciona con la recurrencia del tumor tras la extirpación, metástasis, invasión y muerte por porocarcinoma.
- Proponemos la determinación rutinaria del índice proliferativo Ki-67 para la evaluación histológica e inmunohistoquímica completa del porocarcinoma.

## **BIBLIOGRAFIA.-**

1. Goel, R , Contos, MJ , Wallace, ML. Widespread metastatic eccrine porocarcinoma. J Am Acad Dermatol. 2003; 49: p. S252-4.
2. Mercadillo-Pérez, P , Morales-Trujillo, ML , Moreno-López, LM , Peniche-Castellanos, A. Porocarcinoma ecrino. Reporte de un caso. Rev Hosp Gen Mex. 2010; 73: p. 29-42.
3. Brown Jr C, Dy, LC. Eccrine porocarcinoma. Dermatol Ther. 2008; 21: p. 433-8.
4. Requena L, Kutzner, H , Hurt, MA , Santa Cruz, DJ , Meheregán, AH. Malignant tumours with apocrine and eccrine differentiation. In LeBoit P, Burg G, Weedon D, Sarasin A, editors. Pathology and genetics. Skin tumours. World health organization classification of tumours. Lyon: World Health Organization; 2006. p. 128-30.
5. Lever W, Schaumburg-Lever, G. Poroma ecrino maligno. In Lever W, editor. Histopatología de la Piel. Buenos Aires: Intermédica; 1991. p. 574-5.
6. Robson, A , Greene, J , Ansari, N. Eccrine porocarcinoma: A clinicopathologic study of 69 cases. Am Surg Pathol. 2001; 25: p. 710-20.
7. Chang, O , Elnawawi, A , Rimpel, B , Asarian, A , Chaudrhy, N. Eccrine porocarcinoma of the lower extremity: A case report and review of literature. World J Surg Oncol. 2011; 9: p. 94-7.
8. Riera L, Guevara, L , Ferrusco, R , Briseño, G. Porocarcinoma ecrino: Comunicación de dos casos con localización poco frecuente. Dermatol Rev Mex. 2012; 56: p. 271-4.
9. Kumar, V , Abbas, AK , Fausto, N. Robbins and Cotran Pathologic basis of disease. Séptima ed. Kumar V, Abbas A, Fausto N, editors. Philadelphia: Elsevier Saunders; 2005.
10. Cortés E, Aristi, G , García, B. Inmunohistoquímica en el diagnóstico de las enfermedades de la piel. In Torres V, Camacho F, Mihm M, González S, editors. Dermatología práctica ibero-latinoamericana. segunda ed. Distrito Federal: Encuentros científico adacémicos S.C.; 2012. p. 15.1-15.2.
11. Fuentes L. Inmunohistoquímica en Dermatopatología: Revisión de los anticuerpos utilizados con mayor frecuencia. [Online].; 2010. Available from: [file:///C:/Users/b/Downloads/66336\\_Fuertes\\_de\\_Veg%C3%A1%20Laura.pdf](file:///C:/Users/b/Downloads/66336_Fuertes_de_Veg%C3%A1%20Laura.pdf).
12. Téllez-Ávila F, García-Osogobio S. El antígeno carcinoembrionario: a propósito de un viejo conocido. Rev Invest Clin. 2005; 6(57): p. 814-19.

13. Imam, A , Yoshida, SO , Taylor, CR. Distinguishing tumour cells of mammary from extramammary Paget's disease using antibodies to two different glycoproteins from human milk-fat-globule membrane. *Br J Cancer*. 1988; 58: p. 373-8.
14. Pinkus, GS , Kurtin, PJ. Epithelial membrane antigen-- a diagnostic discriminant in surgical pathology: immunohistochemical profile in epithelial, mesenchymal, and hematopoietic neoplasms usin paraffin sections and monoclonal antibodies. *Human Pathol*. 1985; 16(9): p. 929-40.
15. Kurisu Y, Tsuji, M , Yasuda, E , Shibayama, Y. A case of eccrine porocarcinoma: Usefulnes of immunostain for S-100 protein in the diagnoses of recurrent and metastatic dedifferentiated lesions. *Ann Dermatol*. 2013; 25: p. 348-51.
16. Louredo A. Valor pronóstico de los factores clínicos e inmunohistoquímicos en la recidiva precoz del carcinoma ductal infiltrante de mama. [Online].; 2002 [cited ISBN: 84-669-2066-8. Available from: <http://biblioteca.ucm.es/tesis/med/ucm-t25529.pdf>.
17. Scholozen T, Gerdes, J. The Ki-67 protein: from the known and the unknown. *J Cell Physiol*. 2000; 182: p. 311-22.
18. Meheregán A, Hashimoto, K , Meheregán, DA , Meheregán, DR. Tumores del aparato sudoríparo. In Meheregán A, Hashimoto K, Meheregán D, Meheregán D, editors. *Pinkus' Guide to Dermatohistopathology*. Sexta ed. Londres: Appleton & Lange; 1995. p. 615-20.
19. Meheregán A, Hashimoto K, Meheregán D, Meheregán D. Malformation and neoplasia. In *Dermatohistopathology PGt*, editor. *Pinkus' Guide to Dermatohistopathology*. Sexta ed. Londres: Appleton & Lange; 1996. p. 463-549.
20. Sharathkumar, HK , Hemalatha, AL , Deepthi, BR , Ankita, S , Revathi, V. Eccrine porocarcinoma: A case report. *J Clin Diag Res*. 2013; 7: p. 2966-7.
21. Aaribi I, Mohtaram, A , El Youbi, BA , Kharmoum, J , El Kabous, M , EL Khannoussi, B , et al. Succesoful management of metastatic eccrine porocarcinoma. *Cas Rep Oncol Med*. 2013; 1: p. 1-3.
22. Choi, SH , Kim, YJ , Kim, H , Kim, HJ , Nam, SH , Choi, YW. A rare case of abdominal porocarcinoma. *Arch Plast Surg*. 2013; 41: p. 91-3.
23. Rajat, G , Contos, MJ , Wallace, ML. Widespread metastatic eccrine porocarcinoma. *J Am Acad Dematol*. 2003; 49: p. S252-4.



24. Kurashige, Y , Minemura, T , Nagatani, T. Eccrine porocarcinoma: Clinical and pathological report of eight cases. *Case Rep Dermatol*. 2013; 5: p. 259-66.
25. De Almeida, M , Cury, D , Gomes, MF , Biasi, LJ , Carvalho, L. Eccrine porocarcinoma (Malignant eccrine poroma): A series of eight challenging cases. *Clinics (Sao Paulo)*. 2010; 65: p. 739-42.
26. Zeidan, YH , Zauls, AJ , Bilic, M , Lentsch, EJ , Sharma, AK. Treatment of eccrine porocarcinoma with metastasis to the parotid gland using intensity-modulated radiation therapy: A case report. *J Med Cas Rep*. 2010; 4: p. 147-51.
27. Plunkett T, Hanby, AM , Mile, DW , Rubens, RD. Metastatic eccrine porocarcinoma: Response to docetaxel (Taxatere) chemotherapy. *Ann Oncol*. 2001; 12: p. 411-4.
28. Pérez-García, J , Morales, R , Valverde, CM , Rodon, J , Suárez, C , Semidey, ME. Eccrine porocarcinoma presenting with scrotal lymphedema: A case report and review of systemic treatment. *Ann Oncol*. 2010; 21: p. 907-10.
29. Marone, U , Caracó, C , Annicello, AM , Di Monts, G , Chiofalo, MG , Di Cecilia, ML. Metastatic eccrine porocarcinoma: Report of a case and review of the literature. 2011. ; 9: p. 32-5.
30. Uchoa F, De Andrade, E , Carvalho, SD , Teixeira, L , De Andrade, M , Takano, D. Porocarcinoma- Case report. *Ann Bras Dermatol*. 2011; 86: p. 1201-4.

## ANEXO 1

Hoja de recolección de datos

### POROCARCINOMA

#### *Parámetros clínicos*

1) No. Caso \_\_\_\_\_ Fecha de reporte \_\_\_\_\_

2) Género

0= Hombre          1=Mujer

3) Edad (años) \_\_\_\_\_

4) Tiempo evolución (meses) \_\_\_\_\_

5) Topografía

1=Cabeza   2=Cuello          3=Tronco          4=Brazo          5=Mano

6=Muslo   7=Pierna          8=Pie

6) Morfología

1=Nodular   2=Placa

7) Tamaño (cm) \_\_\_\_\_

8) Tratamiento

1=Resección completa

2=Otro, \_\_\_\_\_

9) Seguimiento (meses) \_\_\_\_\_

10) Desenlace

1=Muerte por Porocarcinoma

3=Recurrencia

2=Metástasis o invasión

4=Libre de enfermedad

### *Parámetros Histopatológicos*

11) Invasividad del tumor

1=In situ                    2=Invasivo

12) Formación de Ductos

0=Positivo                1=Negativo

13) Lumen intracitoplasmático

0=Positivo                1=Negativo

14) Poroma benigno asociado

0=Positivo                1=Negativo

15) Necrosis

0=Positivo                1=Negativo

16) Variante histológica

1=Cél. Claras                    2=Cél. Fusiformes            3=Cél. Escamosas            4=Cél. Mucosas

17) Presencia de melanocitos

0=Positivo                1=Negativo

18) Linfocitos infiltrando tumor

0=Positivo                1=Negativo

19) Patrón bowenoide

0=Positivo                1=Negativo

20) Invasión linfovascular

0=Positivo                1=Negativo

21) Invasión perineural

0=Positivo                1=Negativo

22) Margen infiltrante

0=Positivo                1=Negativo

23) Grado de pleomorfismo y atipia celular

0=Bajo grado

1=Alto grado

24) Profundidad (mm)\_\_\_\_\_

25) Mitosis (por campo de gran aumento 40x)\_\_\_\_\_

26) Ki67 (%)\_\_\_\_\_

27) AME

0=Positivo

1=Negativo

28) ACE

0=Positivo

1=Negativo

## FIGURAS

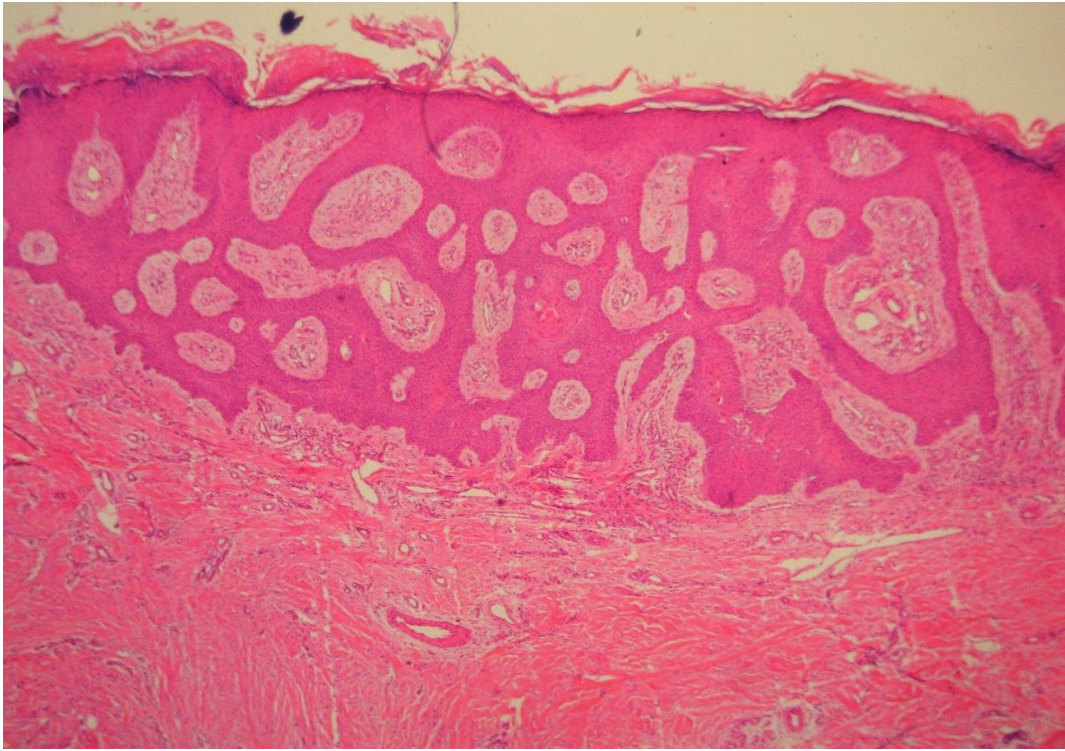


FIG. 1 Porocarcinoma invasivo. Hematoxilina y eosina. 10x

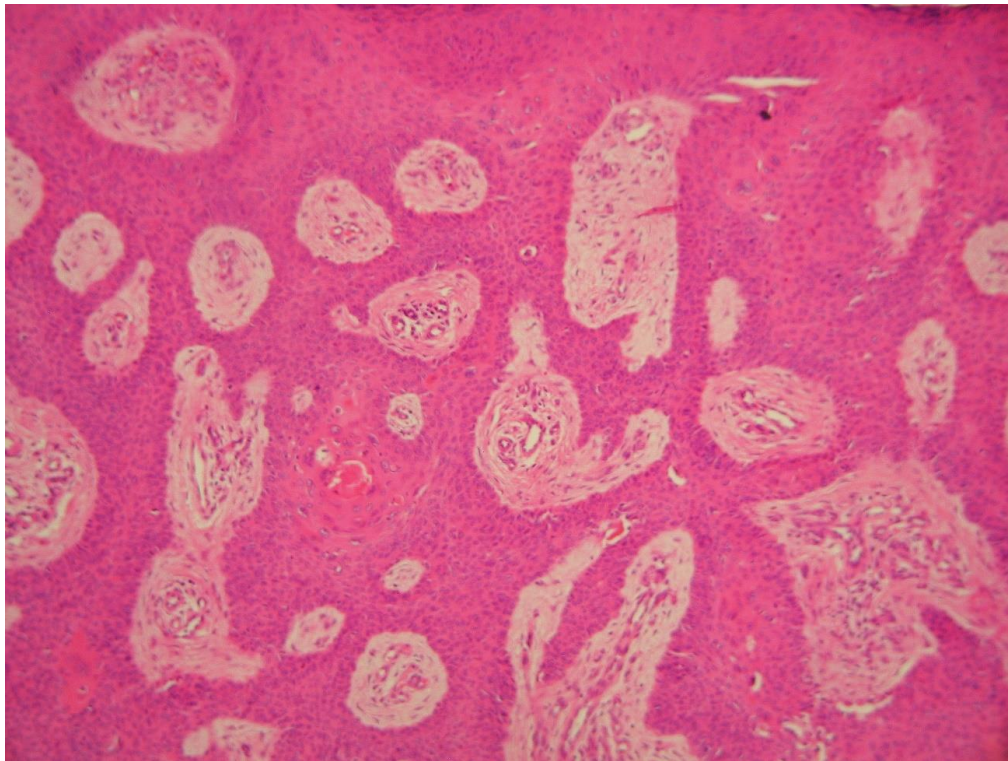


FIG. 2 Porocarcinoma invasivo. Hematoxilina y eosina. 20x



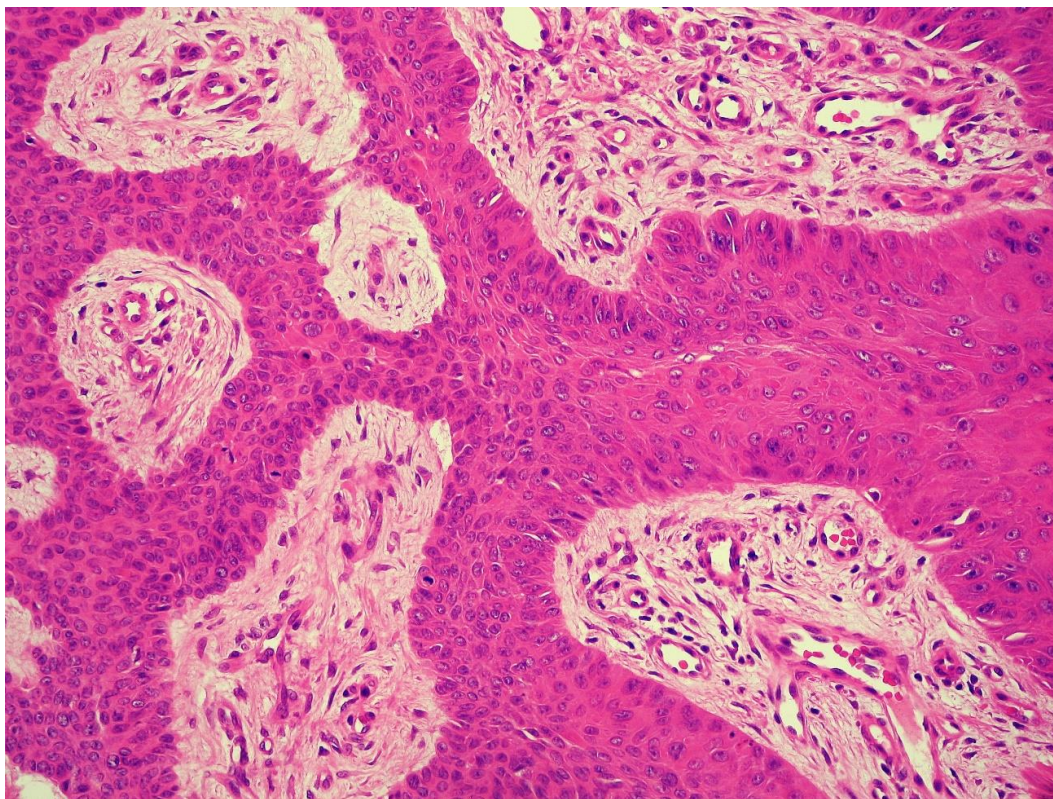


FIG. 3 Cordones epiteliomatosos de células cuboidales. Hematoxilina y eosina. 40x

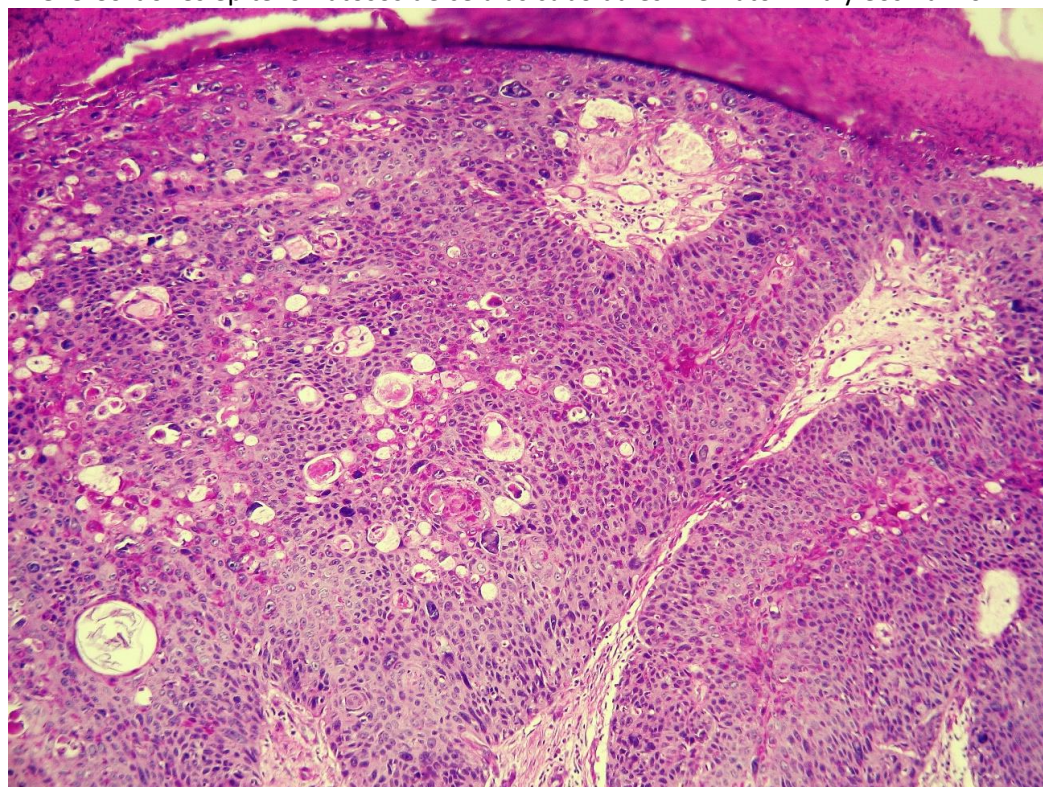


FIG. 4 Porocarcinoma invasivo. PAS. 20x



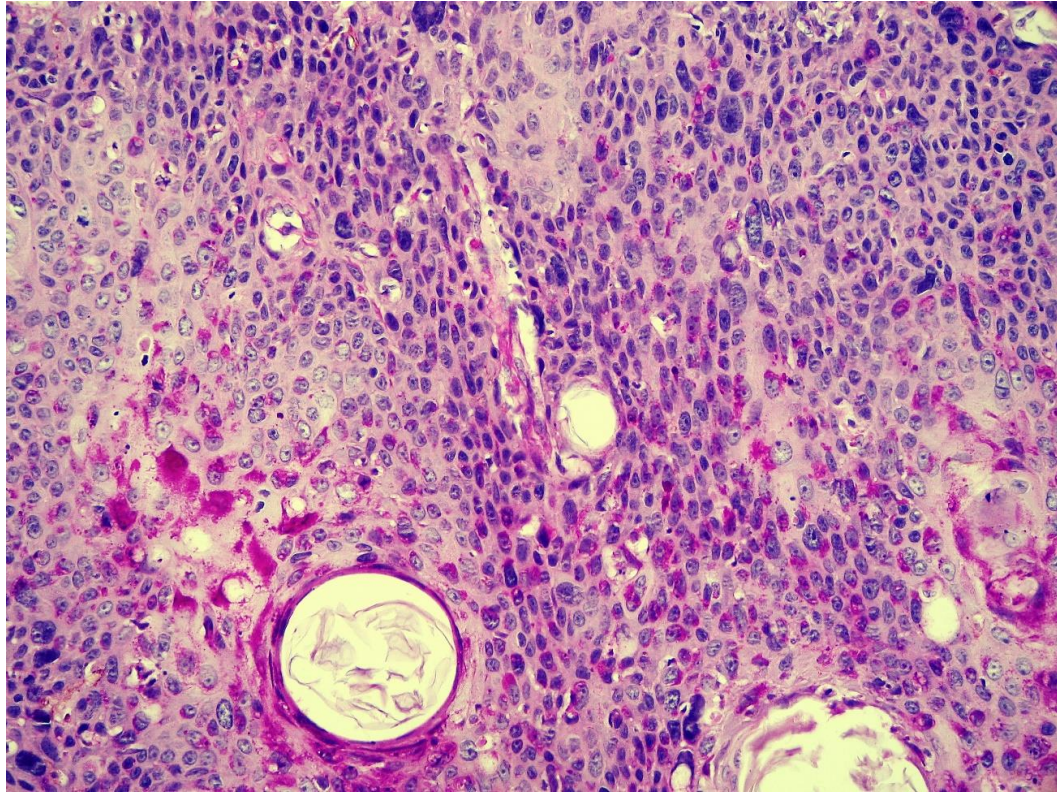


FIG. 5 Células epitelioides con material PAS positivo en su citoplasma. 40x

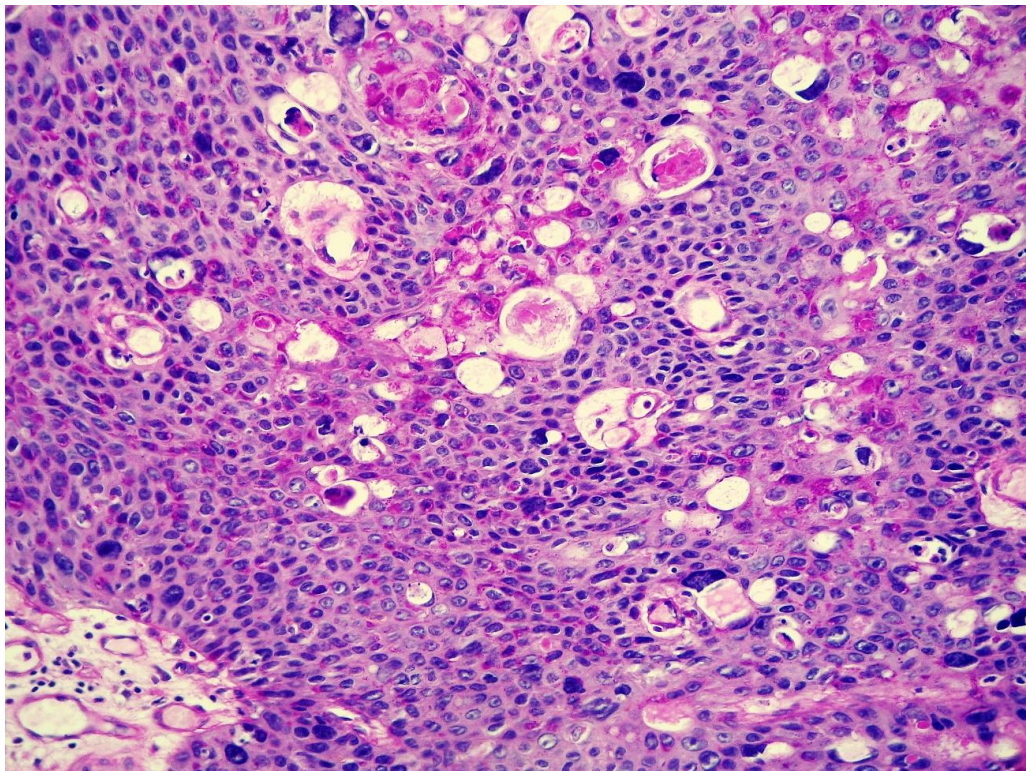


FIG. 6 Formación de ductos con cutícula PAS positiva. 40x



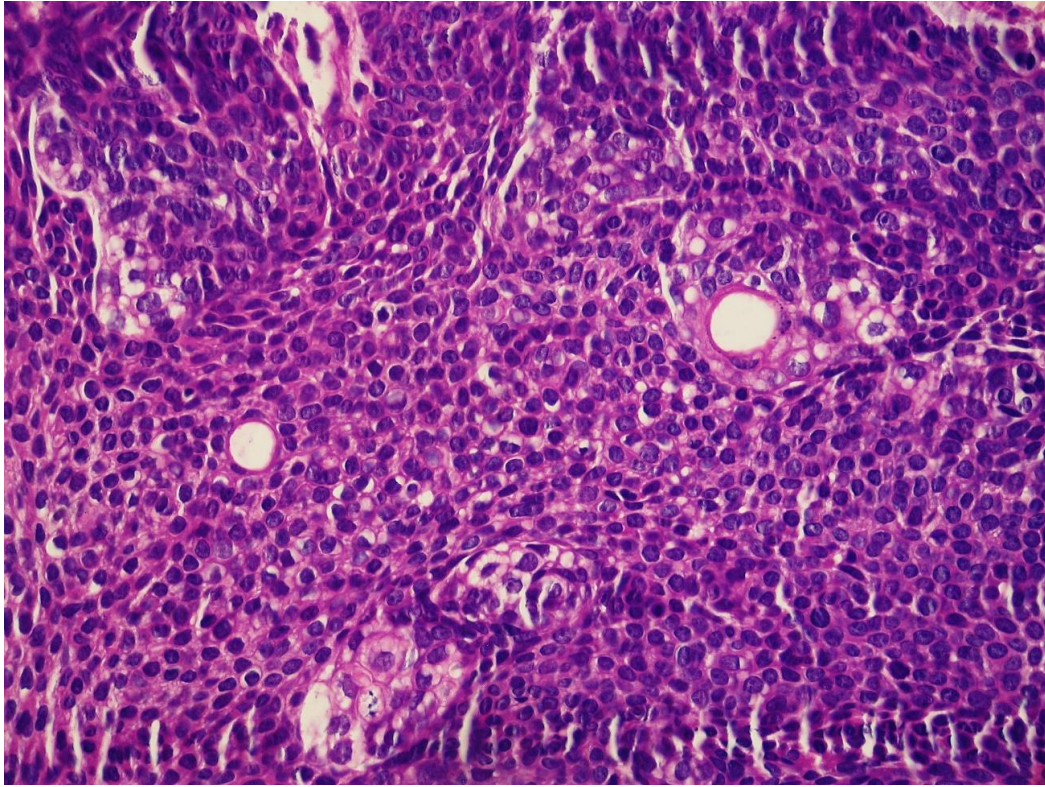


FIG. 7 Formación de ductos y luces intracitoplasmáticas. PAS. 40x

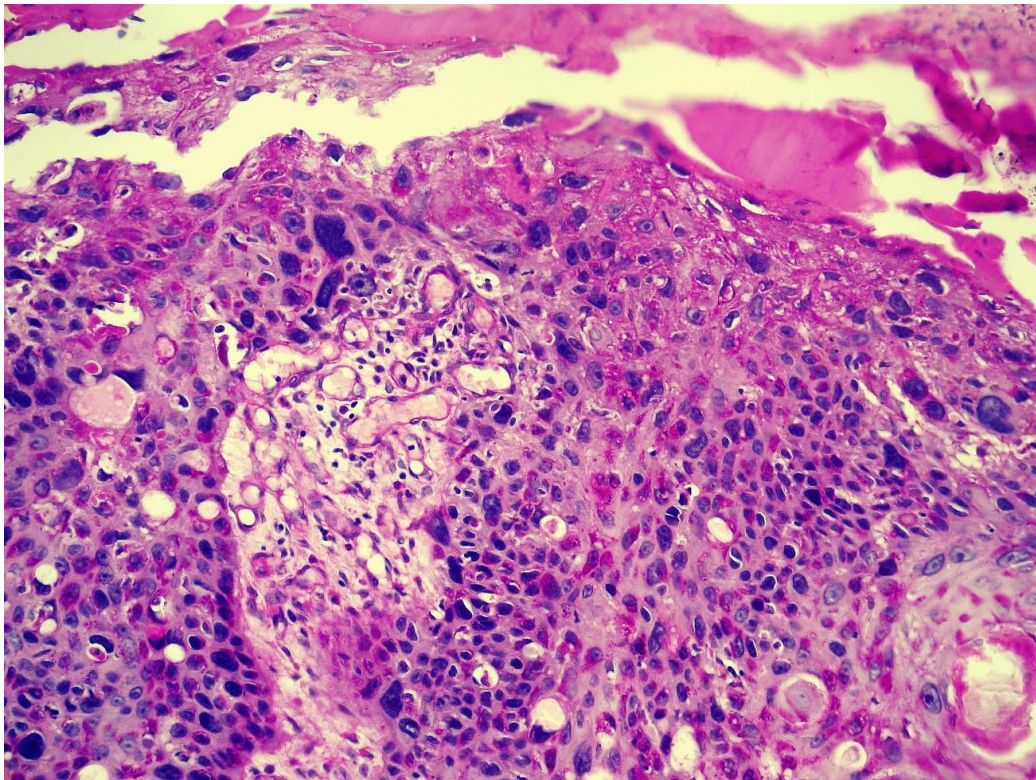


FIG. 8 Formación de ductos y luces intracitoplasmáticas. PAS. 40x



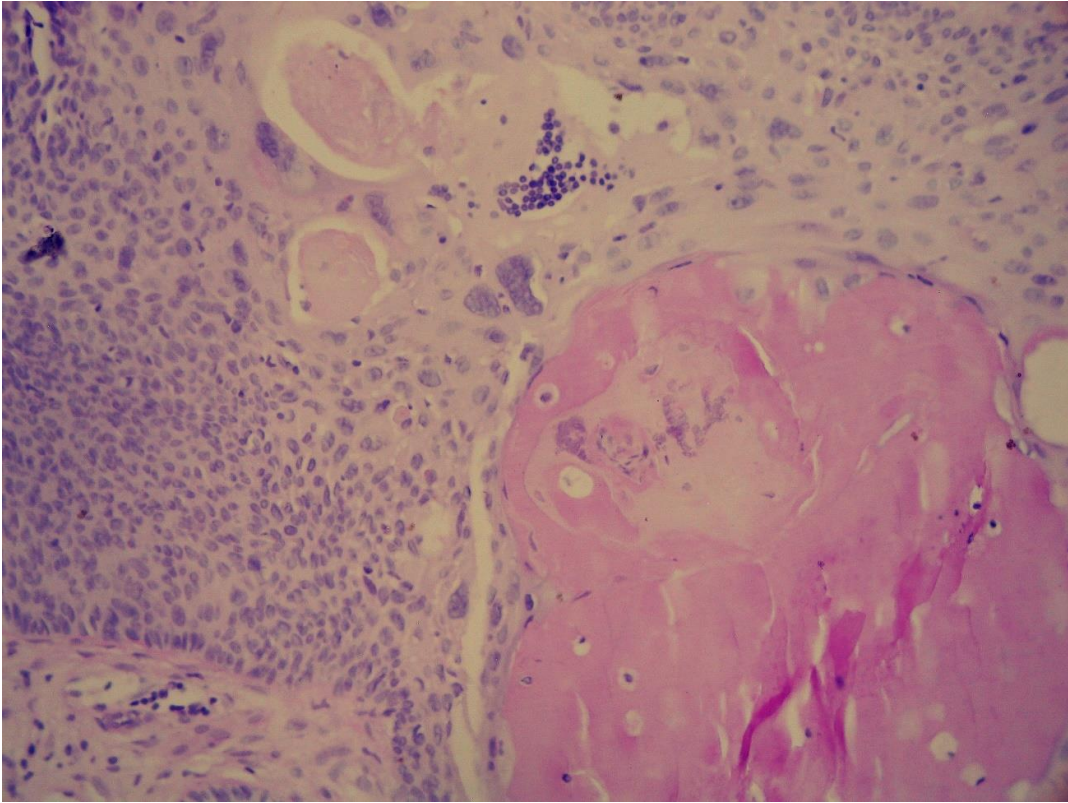


FIG. 9 Secreción PAS positiva. 40x

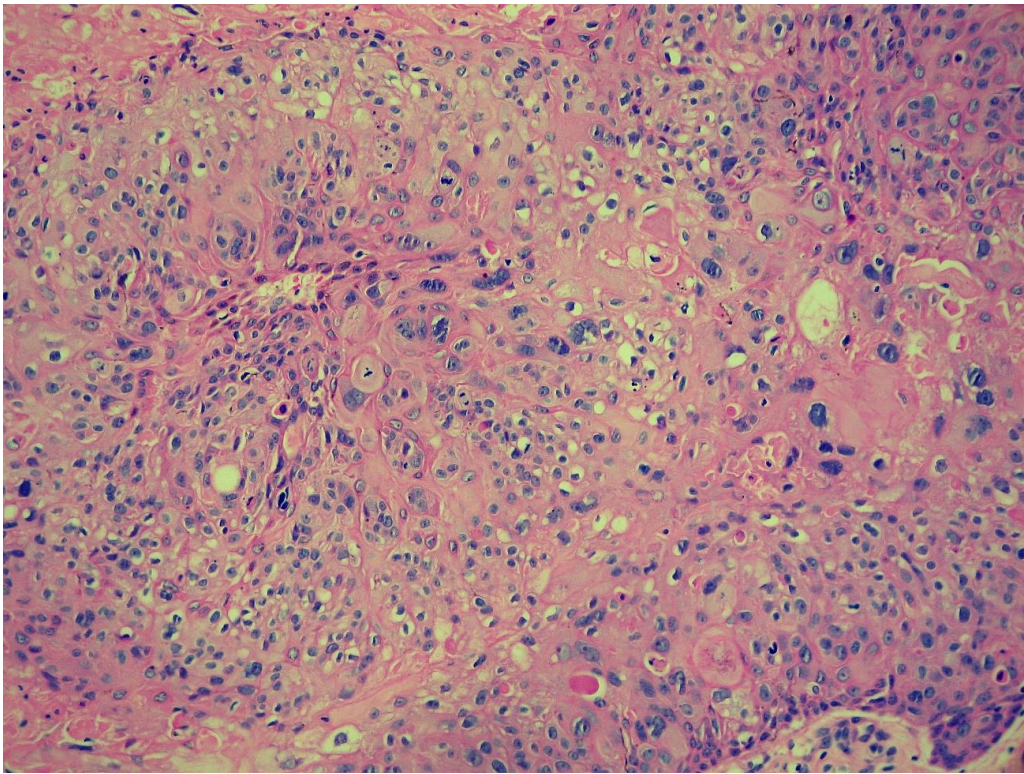


FIG. 10 Pleomorfismo celular. Hematoxilina y eosina. 20x



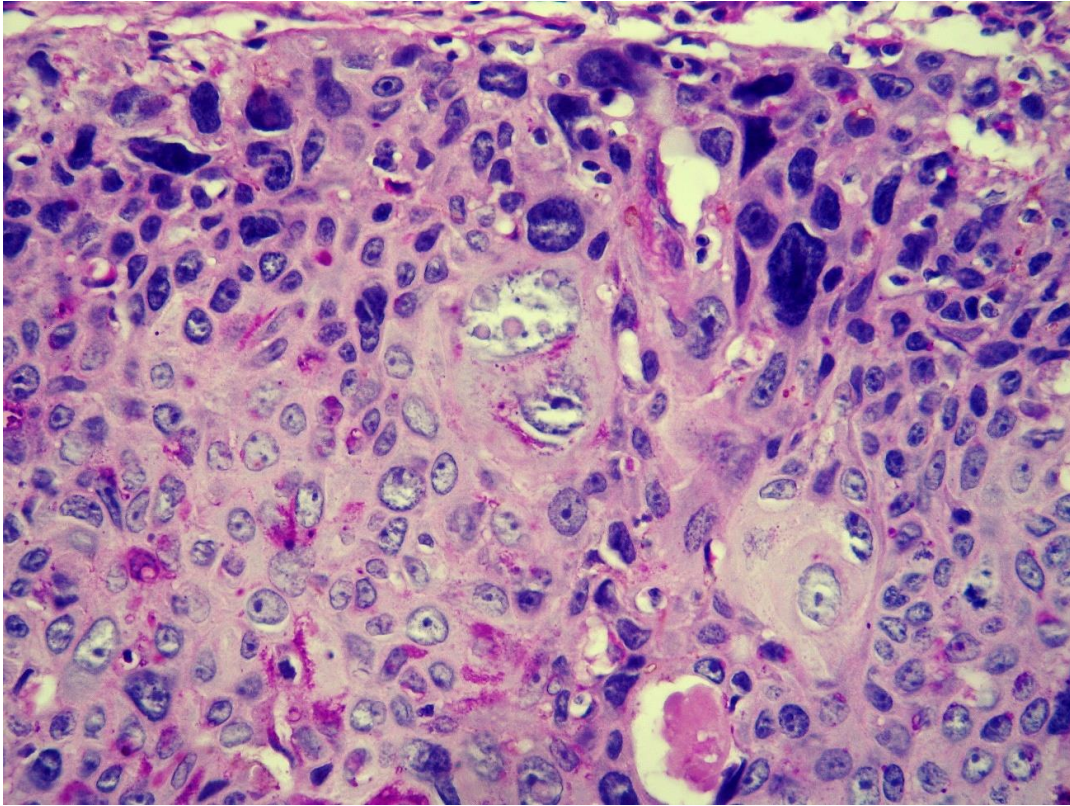


FIG. 11 Pleomorfismo nuclear, obsérvese núcleos monstruosos. PAS. 40x

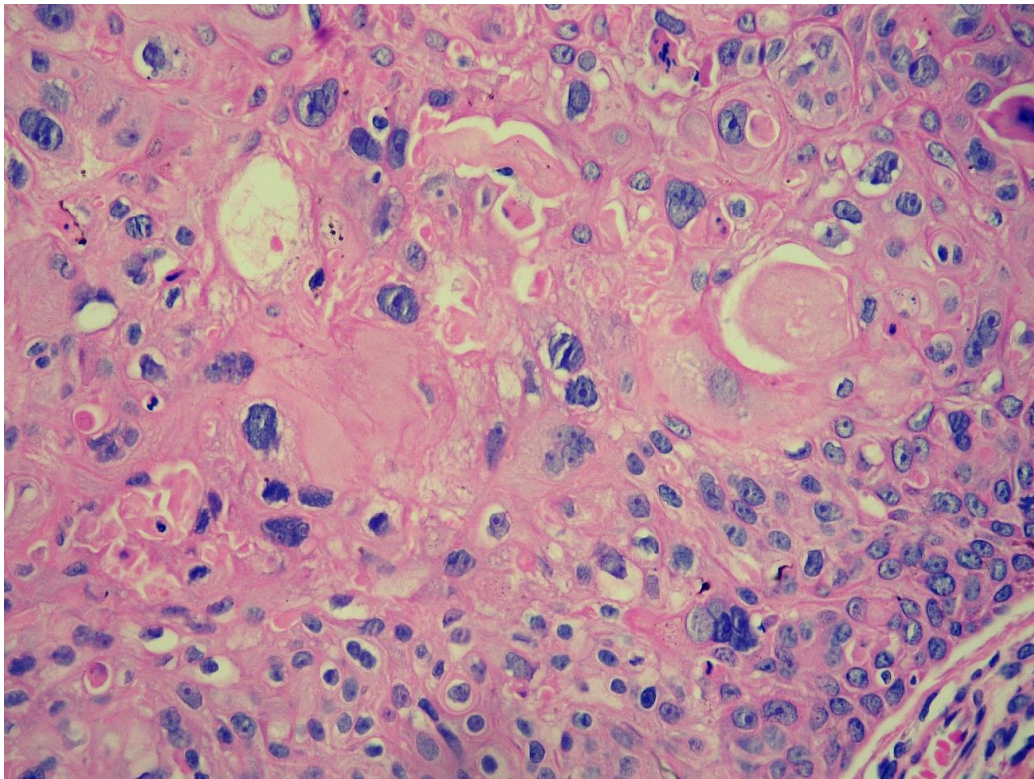


FIG. 12 Núcleos pleomórficos e hiper cromáticos, con mitosis atípicas. H y E. 40x



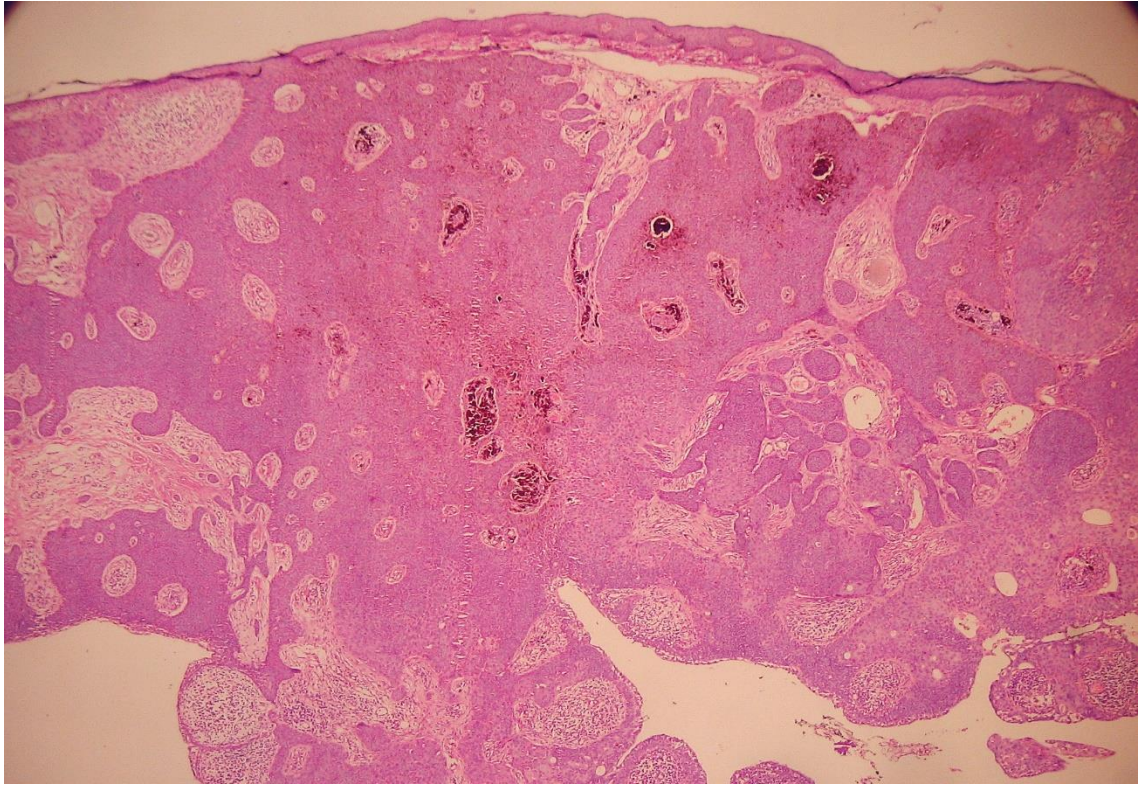
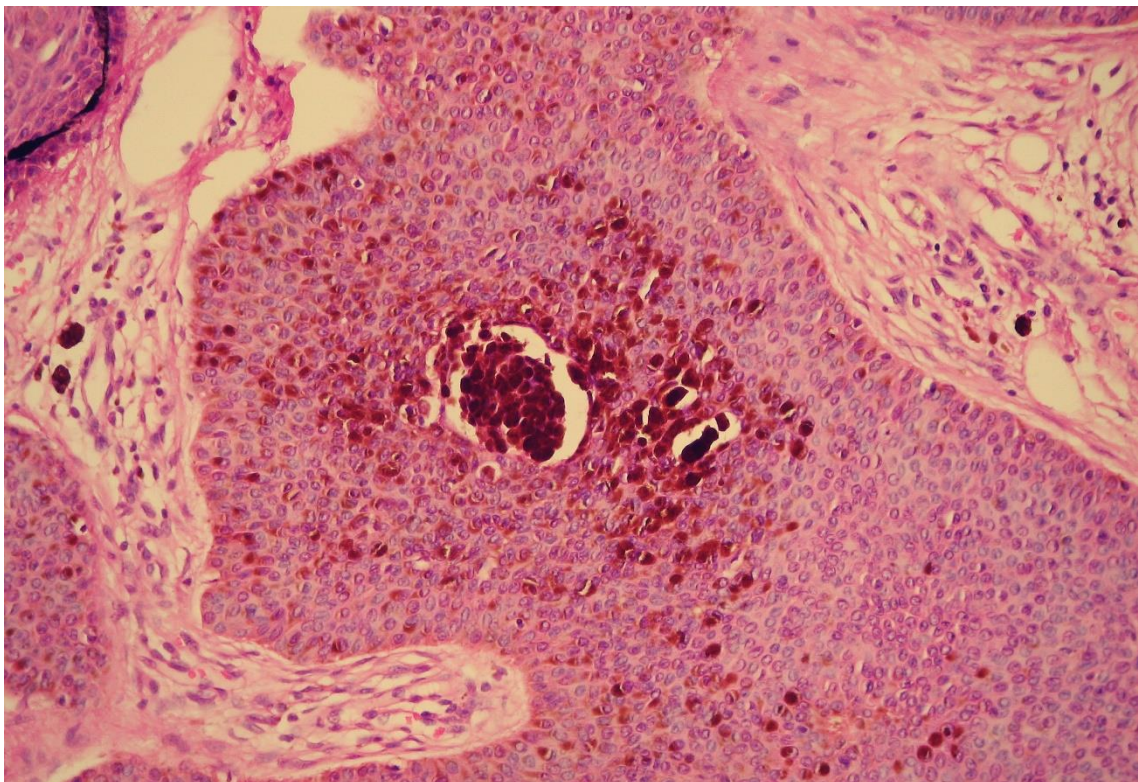


FIG. 13 Depósitos de melanina en el interior de las masas. H y E. 10x

FIG. 14 Melanocitos y depósitos de melanina. Hematoxilina y eosina. 20x





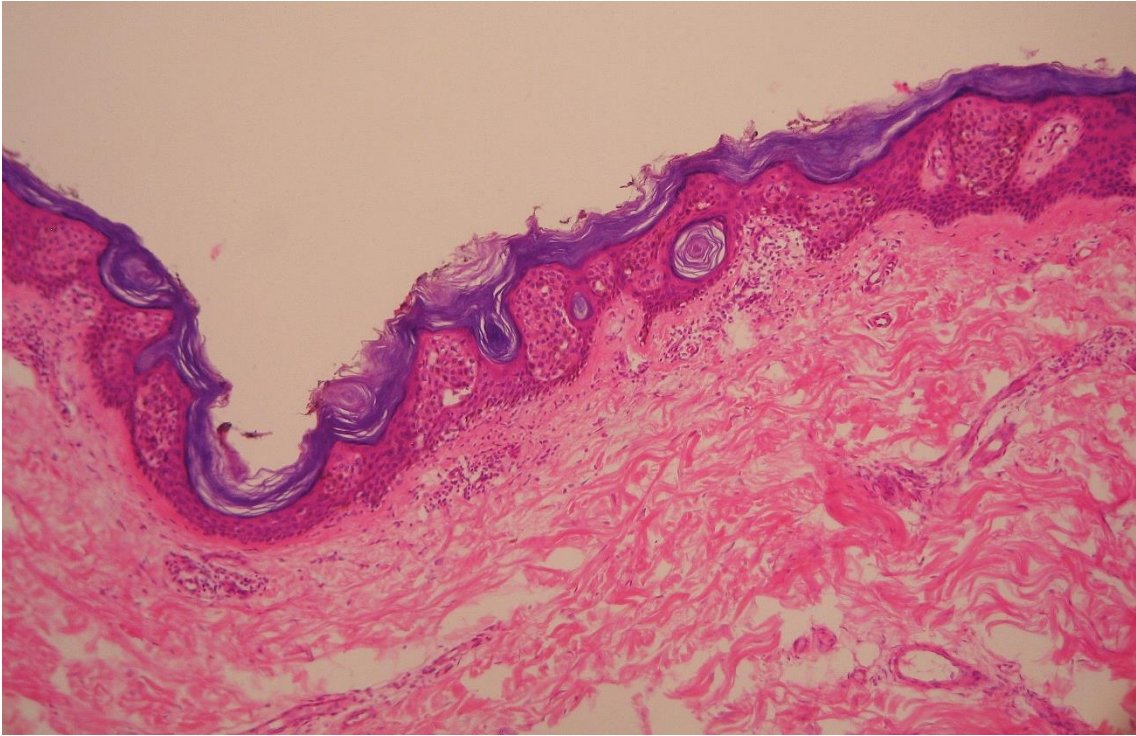


FIG. 15 Porocarcinoma intraepidérmico. Hematoxilina y eosina. 10x

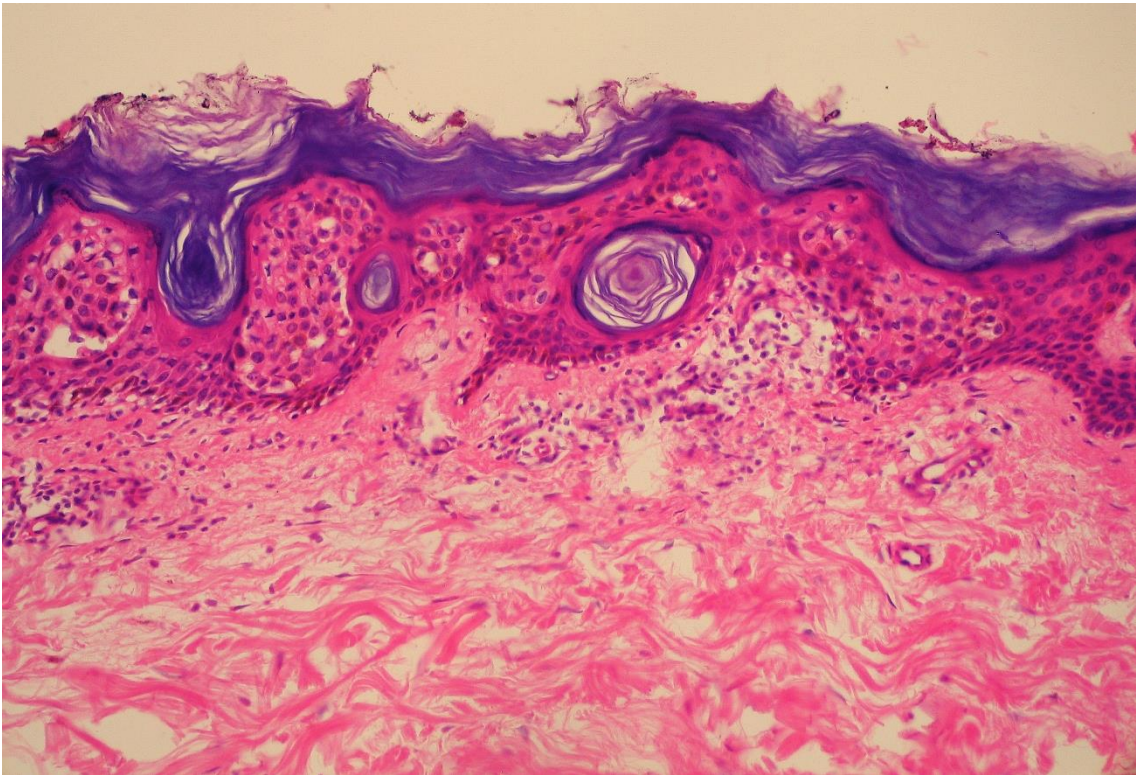


FIG. 16 Porocarcinoma intraepidérmico. Hematoxilina y eosina. 20x



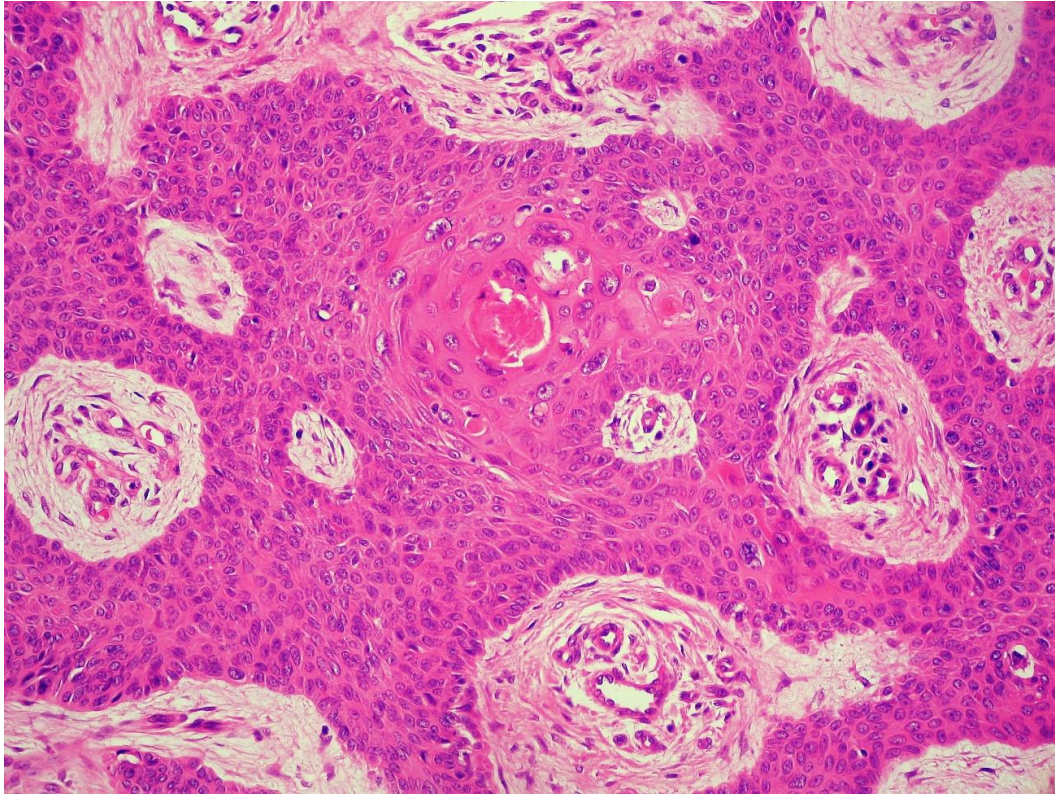


FIG. 17 Foco de disqueratosis. Hematoxilina y eosina. 40x

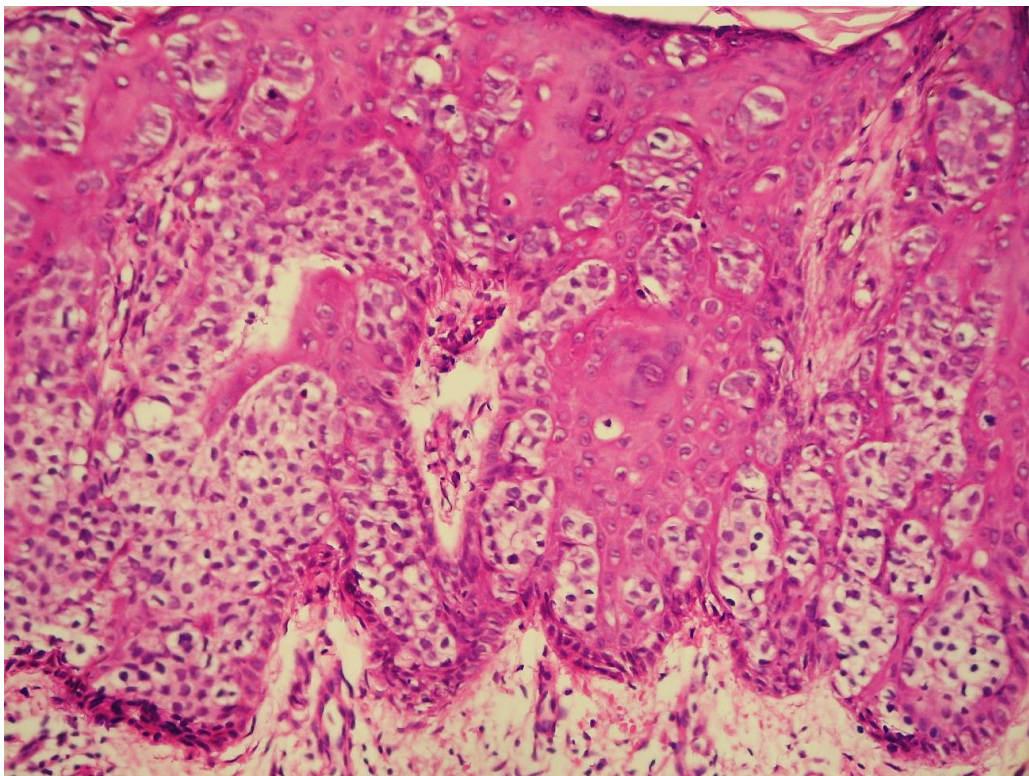


FIG. 18 Variante células claras. Hematoxilina y eosina. 40x



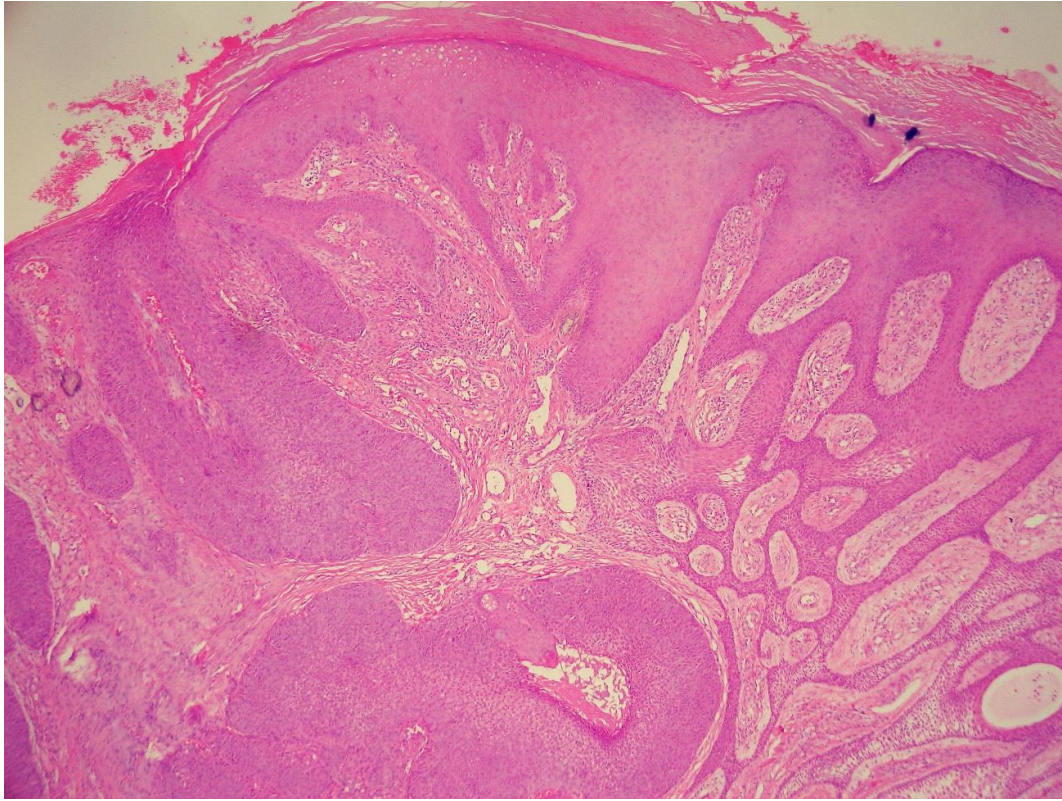


FIG. 19 Poroma ecrico asociado (izquierda) a porocarcinoma infiltrante (derecha). H y E 10x

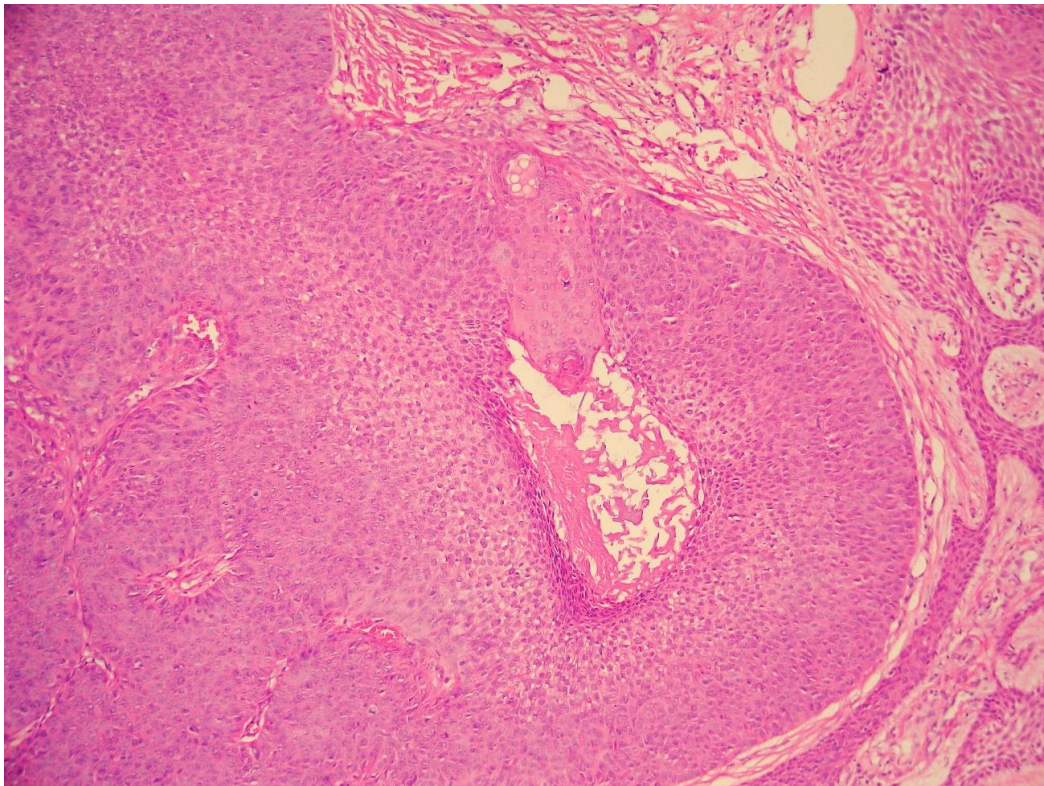


FIG. 20 Caso anterior, acercamiento al poroma ecrico. Hematoxilina y eosina. 20x



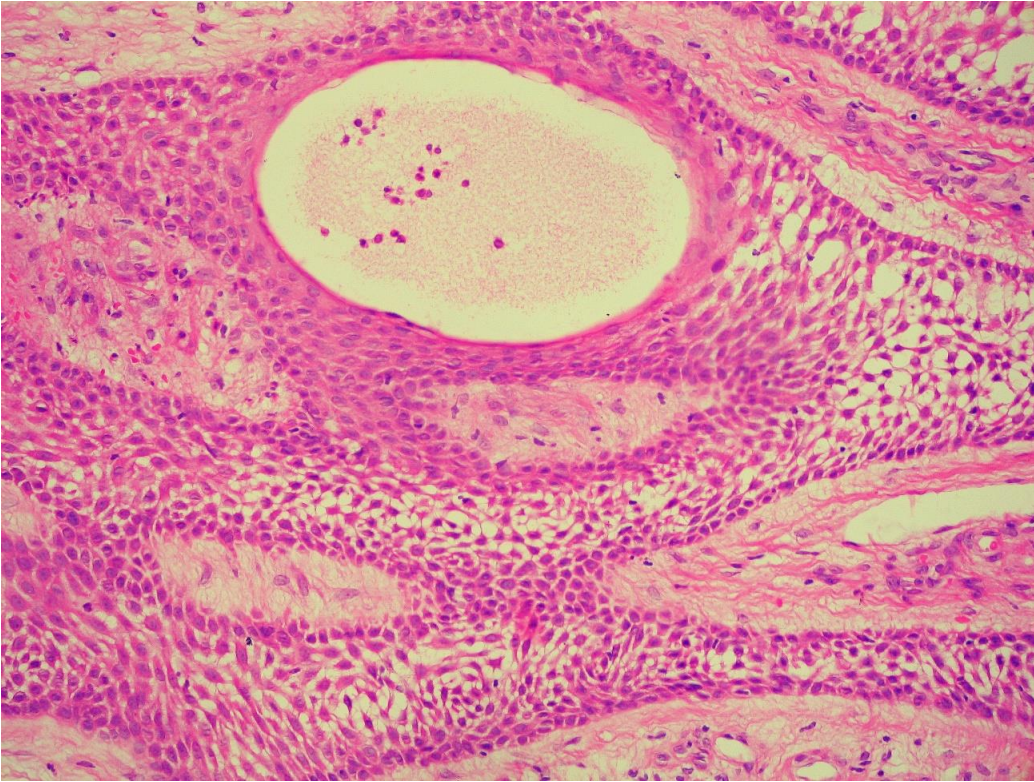


FIG. 21 Caso anterior, acercamiento a porocarcinoma. H y E 40x

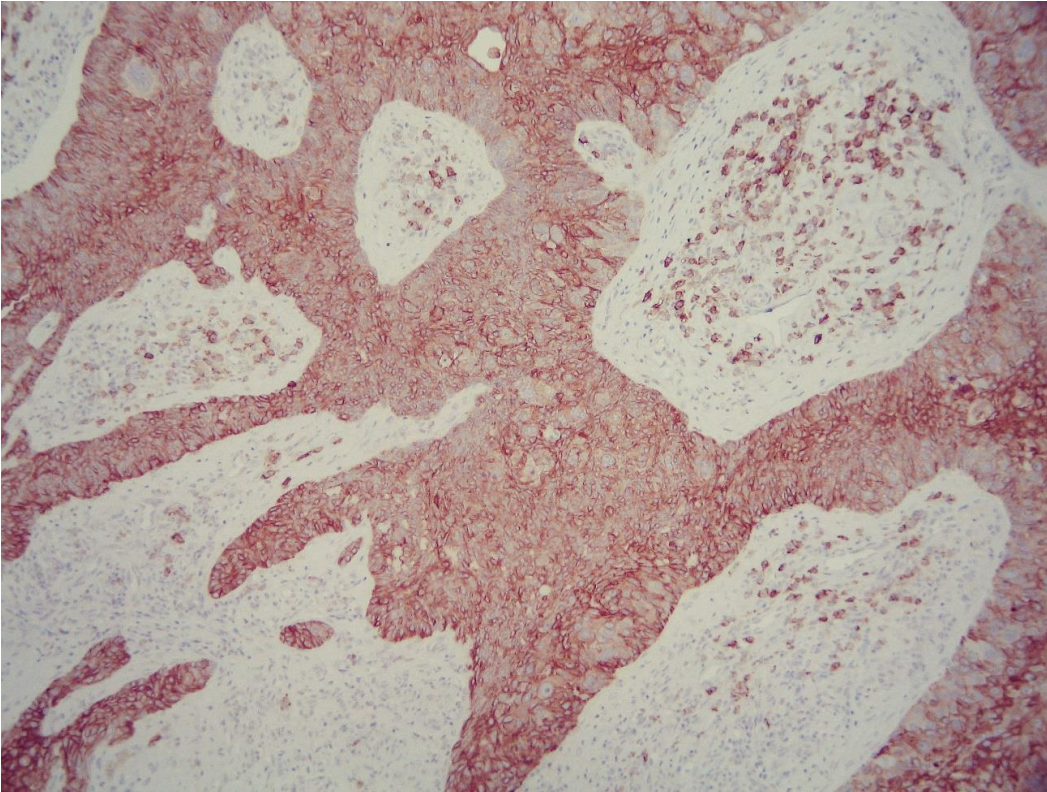


FIG. 22 Inmunohistoquímica Antígeno de membrana epitelial (AME) 20x



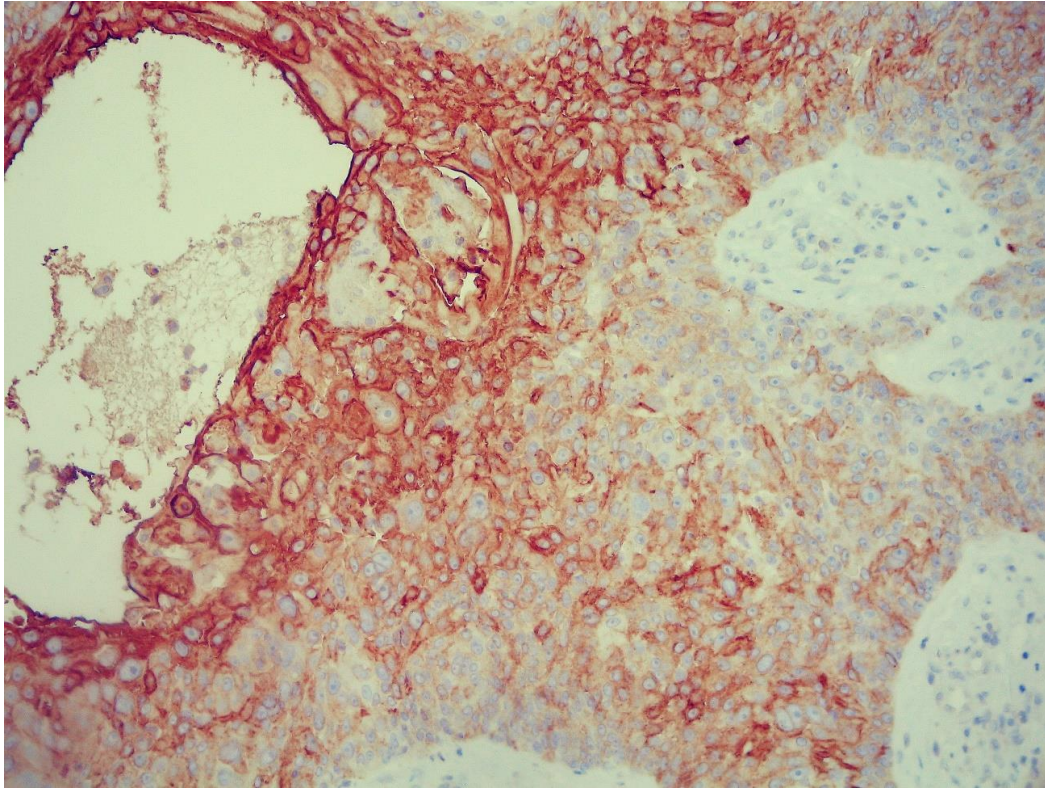


FIG. 23 Inmunohistoquímica Antígeno carcinoembrionario (ACE) en ductos. 40x

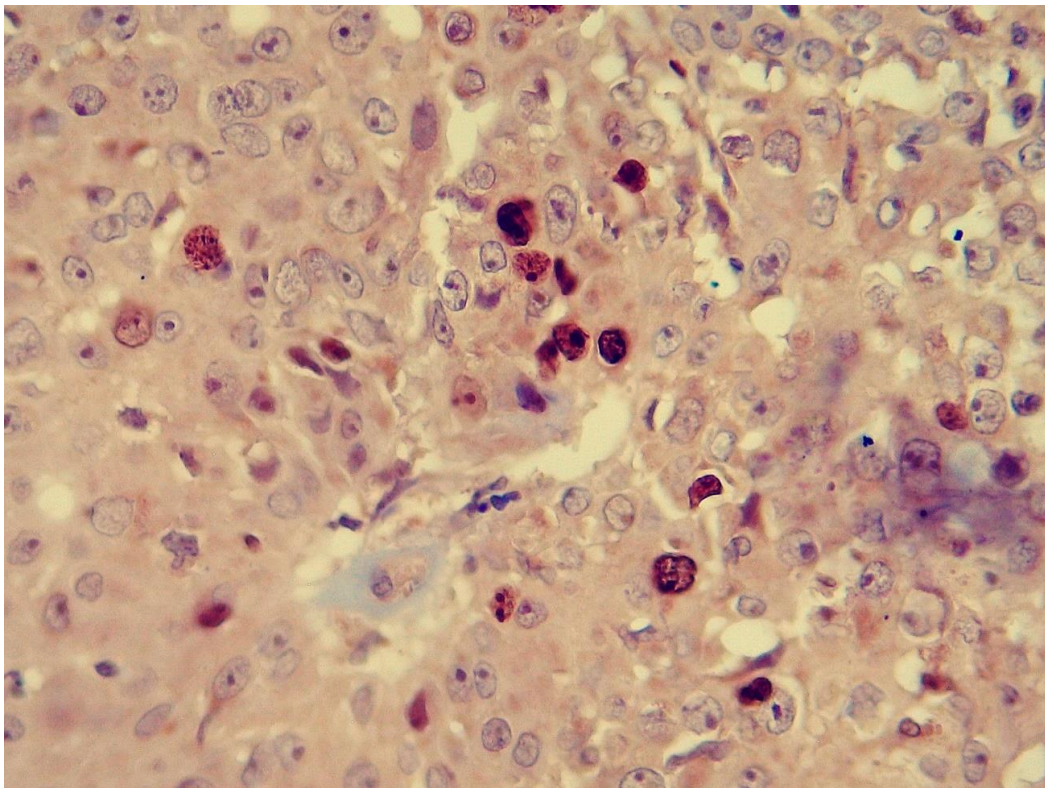


FIG. 24 Proteína Ki-67. Obsérvese núcleos positivos y células en mitosis. Magnificación del 40x



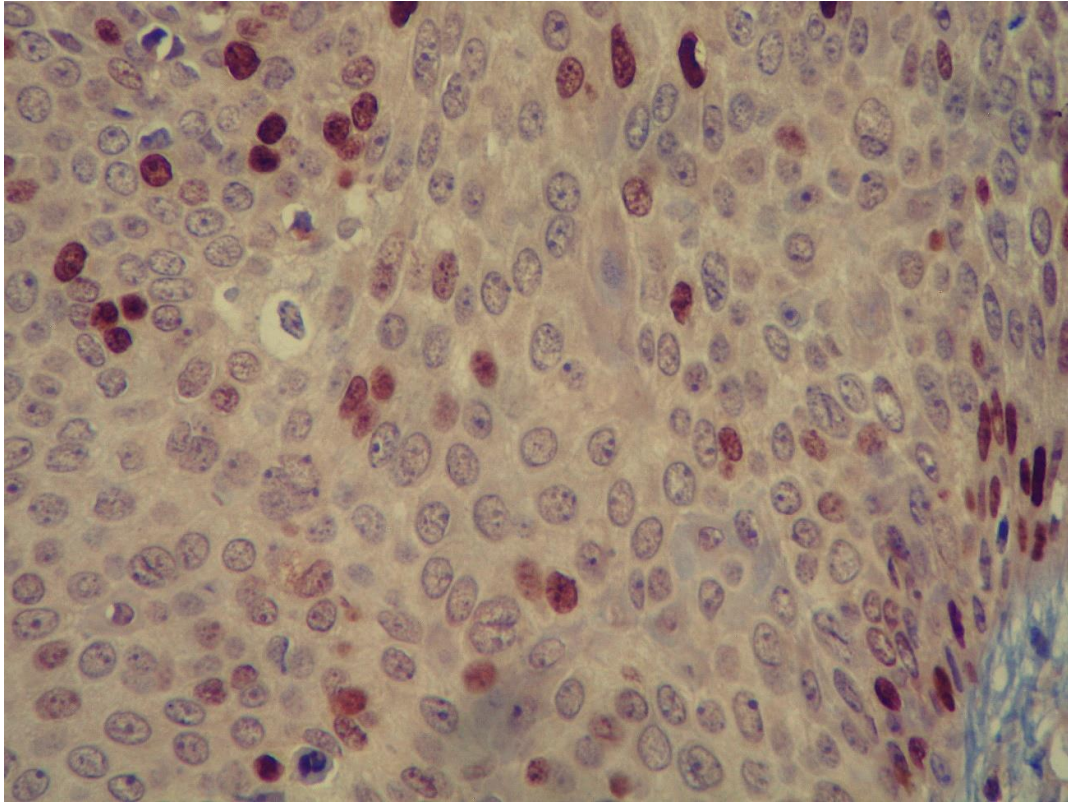


FIG. 25 Ki-67 expresión 10%

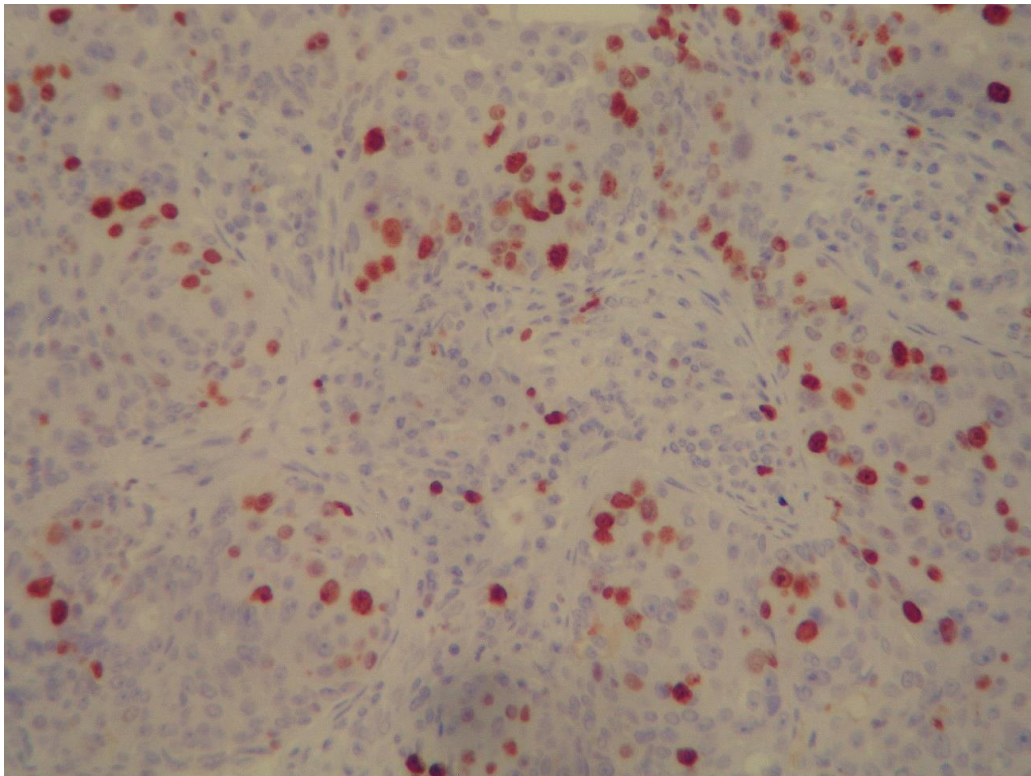


FIG. 26 Ki-67 expresión 40%



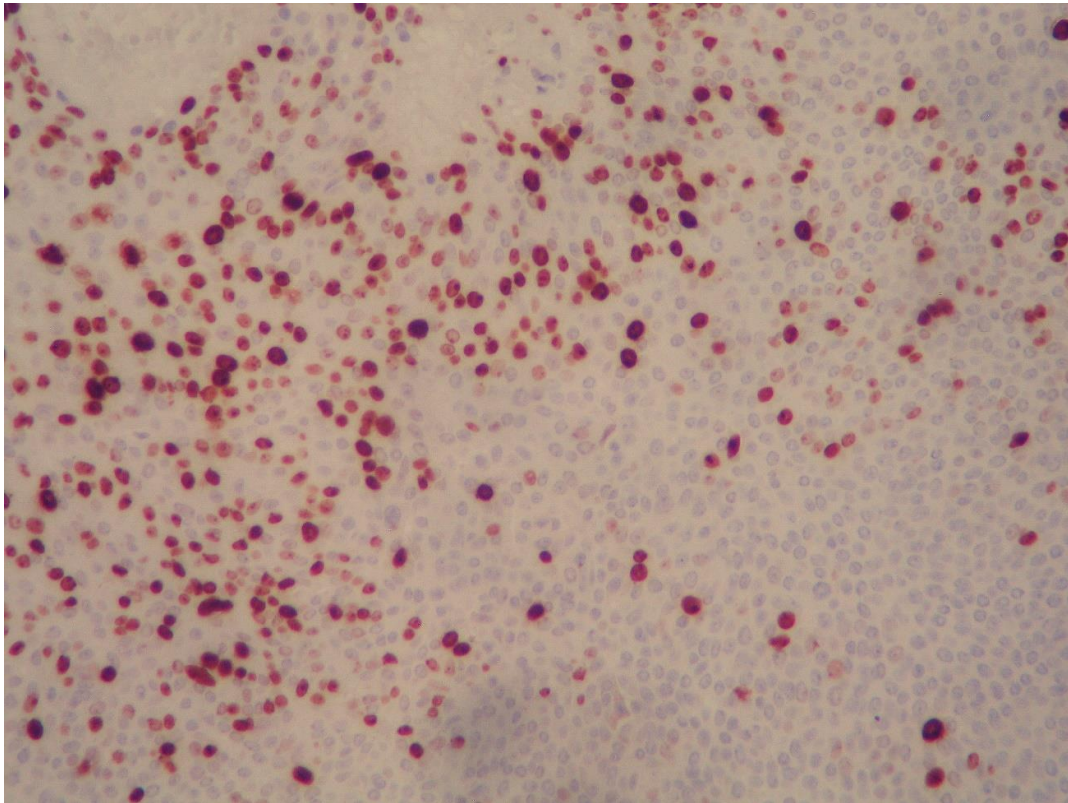


FIG. 27 Ki-67 expresión 50%

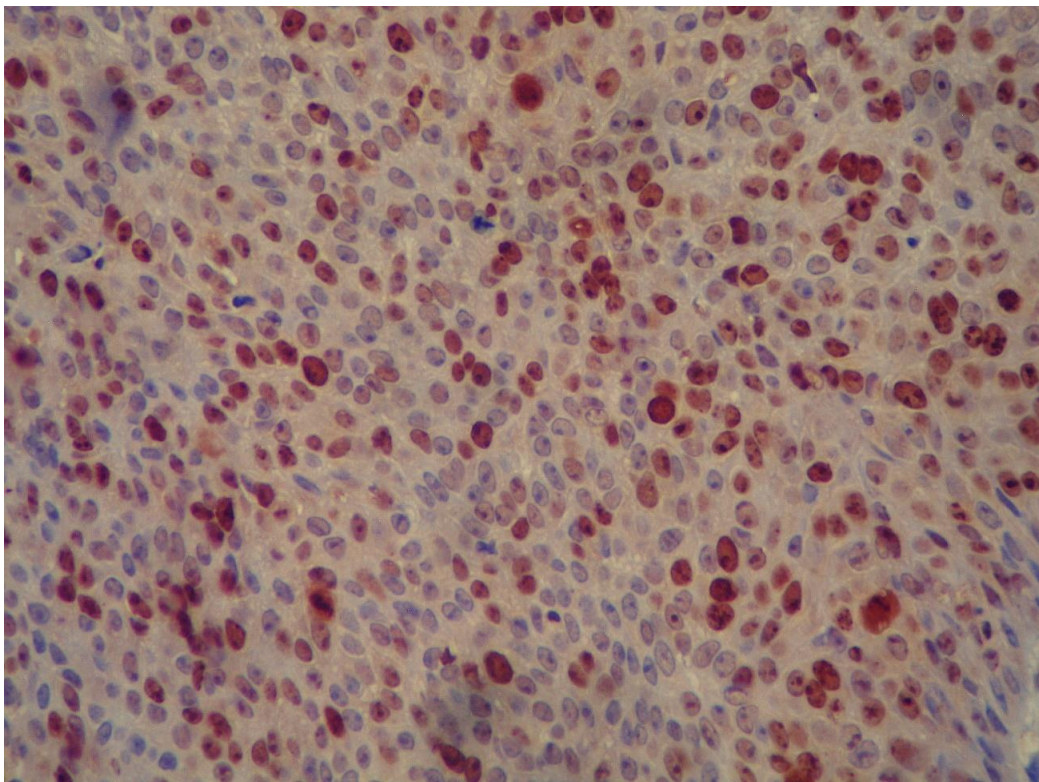


FIG. 28 Ki-67 expresión 60%



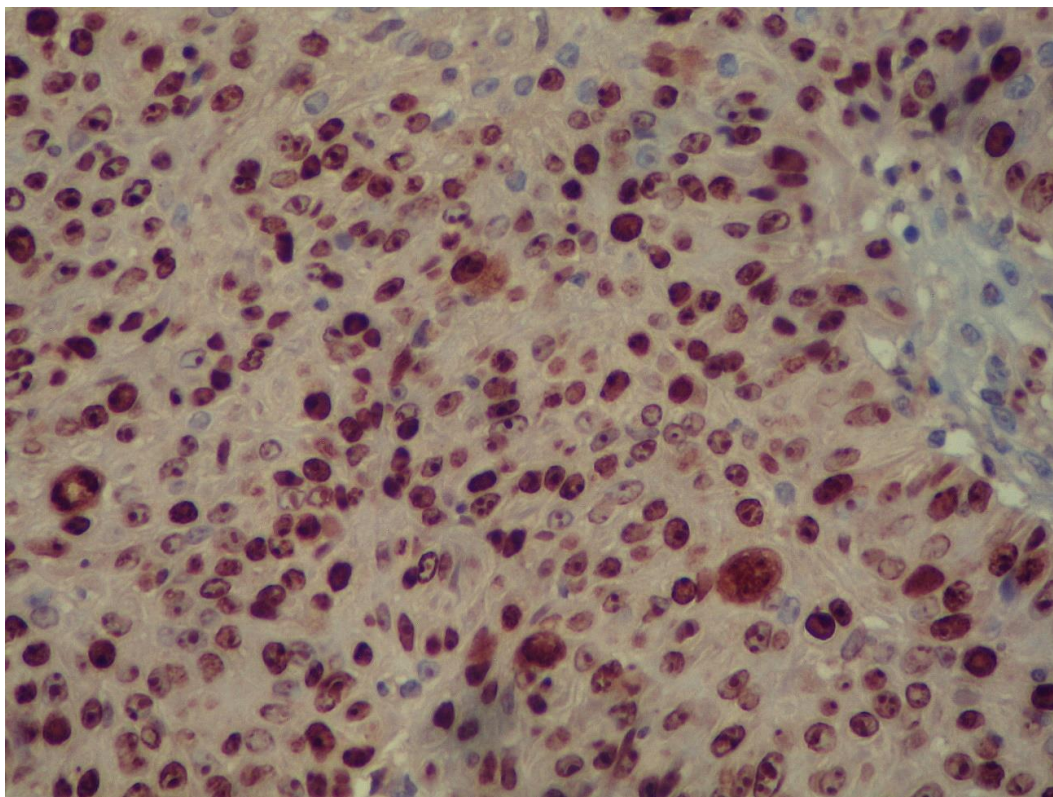


FIG. 29 Ki-67 expresión 70%

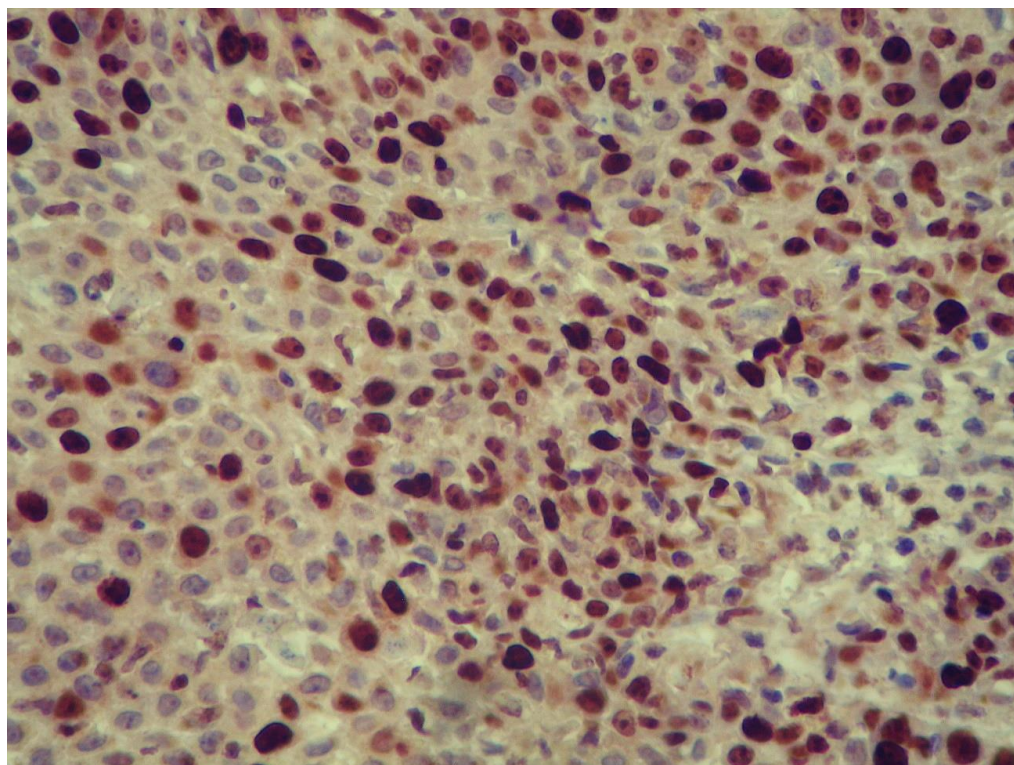


FIG. 30 Ki-67 expresión 80%





FIG. 31 Porocarcinoma neoformación nodular en pierna



FIG. 32 Porocarcinoma neoformación tipo placa ulcerada





FIG. 33 Porocarcinoma neoformación multilobulada



FIG. 34 Porocarcinoma en tronco



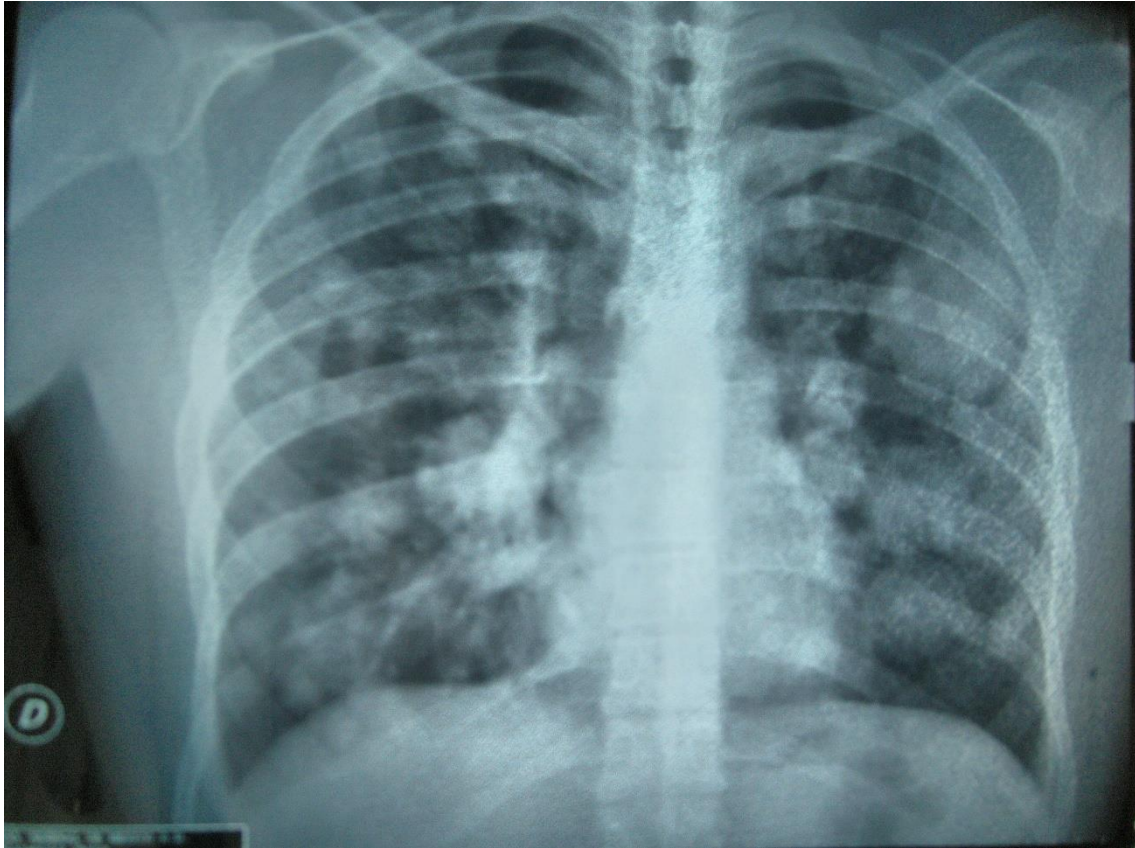


FIG. 35 Metástasis pulmonares de porocarcinoma en radiografía

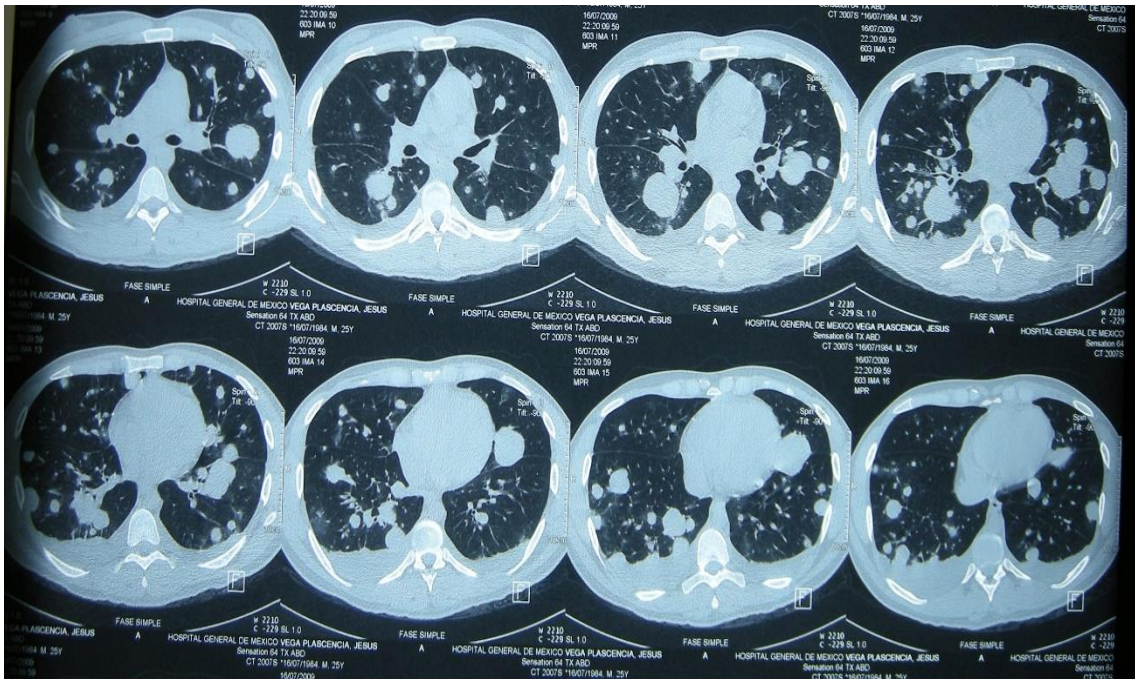


FIG. 36 Metástasis pulmonares de porocarcinoma en tomografía axial computarizada.