

## TUMORI MALIGNNE ANEXIALE ALE TEGUMENTULUI

## ADNEXAL MALIGNANT TUMORS OF THE SKIN

VIRGIL PĂTRAȘCU, RODICA TASLÎCA, BIANCA ADELA CISMARU-IANCU

## Rezumat

Tumorile maligne anexiale sunt neoplazii ce iau naștere din structurile anexe ale pielii (glande, foliculi piloși) și se pot dezvolta pe tegumente anterior indemne, dar mai frecvent provin din malignizarea diferitelor varietăți de tumori benigne. Ele constituie un capitol special al dermatologiei. Aceste tumori sunt rare, bine individualizate, cu diagnostic susținut numai pe baza examenelor histopatologice și imunohistochimice. Nu au caractere clinice distinctive, ceea ce face ca și un clinician experimentat să rateze diagnosticul în urma doar a examenului obiectiv. Tumorile maligne ale anexelor pielii cuprind: tumorile maligne ale glandelor sebacee; tumorile maligne cu diferențiere apocrină și ecrină; tumorile maligne cu diferențiere foliculară. Aceste grupe includ mai multe entități, pentru fiecare fiind prezentate particularitățile clinico-evolutive, aspectele histopatologice, imunohistochimice și conduita terapeutică.

**Cuvinte cheie:** carcinoame anexiale; examen histopatologic; investigații imunohistochimice; tratament.

Intrat în redacție: 7.7.2017

Acceptat: 25.7.2017

## Summary

Adnexal malignant tumors are neoplasm originated in the adnexal skin structures (glands, hair follicles) and can develop on previously healthy skin, but usually they appear due to the malignization of different varieties of benign tumors. They represent a special chapter in oncological dermatology. These tumors are rare, well individualized, with a diagnosis sustained only on histopathological exam and immunohistochemistry. They have no distinctive clinical feature, which can make even an experienced physician miss the diagnosis, after performing only a clinical exam. Adnexal malignant tumors are represented by: malignant tumors of the sebaceous glands; malignant tumors with apocrine and eccrine differentiation; malignant tumors with follicular differentiation. These groups include multiple entities, for each being presented the clinico-evolutive particularities, histopathological aspects, immunohistochemical and therapeutical conduit.

**Key words:** adnexal carcinomas; histopathological exam; immunohistochemical investigations; treatment.

Received: 7.7.2017

Accepted: 25.7.2017

Tumorile maligne anexiale sunt neoplazii ce iau naștere din structurile anexe ale pielii (glande, foliculi piloși) și se pot dezvolta pe tegumente anterior indemne, dar mai frecvent provin din malignizarea diferitelor varietăți de tumori benigne.[1,2]

Adnexal malignant tumors are types of neoplasms that have the origins in the adnexal structures of the skin (glands, hair follicles) and they can develop on previously healthy skin. Most frequently, they come from the malignization of previously benign tumors. [1,2]

\* Departamentul Dermatologie, Universitatea de Medicină și Farmacie din Craiova, România.  
Dermatology Department, University of Medicine and Pharmacy of Craiova, Romania.

## I. Tumorile maligne ale glandelor sebacee

*Carcinomul glandelor sebacee* (adenocarcinomul sebaceu) este o tumoră foarte rară, ce apare cu o frecvență de 0,2 % în cadrul cancerelor cutanate. Localizarea de elecție o constituie fața (în special pleoapele) sau scalpul.[3]

Clinic apare ca o formațiune nodulară solitară, cu suprafață netedă translucidă de culoare roz sau brun-gălbuie. Tumora atinge dimensiuni medii în jur de 1 cm diametru, poate deveni polilobată și uneori poate ulceră. Pe suprafața de secțiune are culoare gălbuie, uneori presărată cu mici chisturi din care la presiune se scurge un material grunjos, de culoare galben cenușie. Poate fi asociată, în cadrul sindromului Muir-Torre, cu neoplazii maligne viscerale.[4]

Evoluția tumorii este pe de o parte locală, infiltrativă și distructivă, iar pe de altă parte poate da metastaze la distanță. Se apreciază că metastazele carcinomului sebaceu sunt relativ rare și tardive, incidența metastazării fiind apreciată în jur de 14%.[5,6]

Un aspect particular este reprezentat de adenocarcinomul glandelor Meibomius de la nivelul pleoapelor, care constituie cea mai frecventă localizare a carcinoamelor sebacee.

Histopatologic, tumorile sunt formate din celule cu morfologie ce amintește de cea sebacee, dispuse grupat în centru lobulilor tumorali și din celule carcinoatoase nediferențiate dispuse mai ales către periferia lobulilor tumorali.

Imunohistochimic celulele neoplazice au imunoprofil asemănător celulelor din tumorile benigne sebacee (pozitive pentru citokeratine cu greutate moleculară mare, EMA, C15/Leu M1).[7]

Tratamentul de elecție este excizia chirurgicală cu margini de siguranță, excizia completă înainte de metastazare asigurând o rată de supraviețuire crescută. [5,6]

## II. Tumorile maligne cu diferențiere apocrină și ecrină

Sunt mai frecvente decât cele dezvoltate din celelalte structuri anexiale ale pielii. Această categorie de tumori cuprinde următoarele entități:

## I. Malignant tumors of the sebaceous glands

*Sebaceous adenocarcinoma* (carcinoma of the sebaceous glands) is a very rare tumor, with a frequency of 0,2 % of the cutaneous carcinomas. They are mainly localized on the face (especially eyelids) and scalp. [3]

The clinical aspect is represented by a solitary nodular tumor, with smooth, translucent surface, pink or yellow-brown colored. The tumor usually had 1 cm diameter, can be polylobate and can present ulcerations on the surface. On the section surface, the color is yellow, sometimes sprinkled with small cysts that eliminate a coarse, yellow-grey material. This type of tumor, if present in Muir-Torre syndrome, can be associated with other visceral neoplasms. [4]

The tumor evolution is local, infiltrative and destructive, but it can also present in a metastasized form. Sebaceous carcinoma rarely metastasizes, with an incidence of 14% and this phenomenon occurs late in the evolution. [5,6]

A particular aspect is represented by the Meibomius glands adenocarcinoma, situated in the eyelids, which represents the most frequent localization of the sebaceous carcinomas.

Histopathologically, the tumors are made of cells with a morphology that resembles the one of the sebaceous glands, situated in the center of the tumoral lobules. The tumors also contain non-differentiated carcinomatous cells, situated mostly at the periphery of the tumoral lobules.

Immunohistochemistry shows an immune profile of the neoplastic cells resembling the cells within the benign sebaceous tumors (positive for high molecular weight cytokeratins, EMA, C15/Leu M1). [7]

The treatment is represented by surgical excision with safety margins, complete excision before metastasis ensuring a high survival rate. [5,6]

## II. Malignant tumors with apocrine and eccrine differentiation

This type of tumor is more frequent than the one developed from the adnexal structures of the skin. This type contains the next entities:

1. **Carcinomul microchistic anexial** (carcinomul ductal sclerozant ecrin, epiteliomul ecrin, carcinomul siringomatos) este un adenocarcinom bine diferențiat cu capacitate scăzută de metastazare.[8]

Clinic, tumora apare preferențial la nivelul feței, la persoanele adulte, afectează mai frecvent femeile și are o creștere lentă pe o perioadă de mai multe luni sau ani. [9]

Histopatologic aspectul clasic este reprezentat de structuri solide sau chistice de mici dimensiuni, superficiale, asemănătoare ductelor sau chisturilor infundibulare. În zona centrală tumora este alcătuită numai din structuri ductale mici, frecvent cu implicarea neurală și perineurală. În cele mai profunde zone în care infiltrază tumora se observă dispunerea în "șir indian" a celulelor într-o stomă sclerozantă. Această aparență îi conferă tumorii un aspect caracteristic de leziune stratificată: în zona superficială prezintă aspect chistic și tubular, iar spre profunzime cordoane de celule și scleroză. Uneori poate prezenta zone sebocitice, altele arii asemănătoare tecii foliculare, acest lucru sugerând faptul că poate avea diferențiere către unitatea foliculo-sebaceo-apocrină. În unele cazuri leziunea este exclusiv ductală, ceea ce i-a determinat pe unii autori să o denumească carcinom siringomatos sau carcinom ductal sclerozant ecrin. [8,9] Unele tumori prezintă aspect poromatos sau de celule clare. Citologic leziunile sunt bine diferențiate, fără pleomorfism nuclear sau figuri mitotice. De fapt pleomorfismul nuclear trebuie să se ia în calcul, atunci când diagnosticul de carcinom microchistic este corect.

Tumora prezintă pozitivitate pentru AE1/AE3, CK7, și Bcl-2, EMA și BerEP4. Alfa SMA și S100 sunt pozitive în periferia tubulară. P53 este pozitivă în mai puțin de 25% din celulele neoplazice. Există un index de proliferare sub 5% pentru Ki67 în celulele neoplazice, iar CK20, C-erb și CD 34 sunt negative.[1,2,8]

Tratamentul este chirurgical cu margini de siguranță oncologică. Radioterapia a condus rareori la succes. În unele cazuri s-a observat chiar o agresivitate crescută a tumorii după acest tratament.[9]

2. **Tumora mixtă malignă (MMT)** este o tumoră anexială cutanată extrem de rară cu un

1. **Adnexal microcystic carcinoma** (sclerosing sweat duct carcinoma, eccrine epithelioma, syringomatous carcinoma) is a well differentiated adenocarcinoma, with low metastasis capacity. [8]

Clinically, the tumor is located on the face, usually affects adults, women more frequently and has a slow growth, over a period of months or even years. [9]

The classical histopathological aspect is represented by solid or small cystic structures, situated superficially, resembling the infundibular ducts or cysts. In the central area, the tumor is made of small ductal structures, with frequent neural and perineural involvement. In the deepest areas where the tumor is infiltrated, the cells are arranged in "Indian line" within a sclerous stroma. This appearance gives the tumor a specific aspect of layered lesion: in the superficial area, it has a cystic and tubular aspect, while the depths of the tumor are mainly made of cell cords and sclerosis. Sometimes it can present sebocytic areas, while other times it can present with areas resembling the follicular sheath. This suggests that it can have differentiation towards the follicular-sebaceous-apocrine unity. In some cases, the lesion is exclusively ductal, which has determined some authors to call it syringomatous carcinoma or sclerosing sweat duct carcinoma. [8,9] Some tumors present poromatous or clear-cell aspects. Cytologically, the lesions are well differentiated, without nuclear pleiomorphism or mitotic figures. Actually, the nuclear pleiomorphism must be taken in consideration when the microcystic carcinoma diagnosis is correct.

The tumor is positive for AE1/AE3, CK7 and Bcl-2, EMA and BerEP4. Alpha SMA and S100 are positive in the tubular periphery. P53 is positive in less than 25% of the neoplastic cells. There is a proliferations index which is less than 5% positive for Ki67 in the neoplastic cells, while CK20, C-erb and CD34 are negative. [1,2,8]

The treatment is surgical excision with oncological safety margins. Radiotherapy has rarely lead to success. In some cases, there has been observed a slightly increased aggression of the tumor after radiotherapy. [9]

2. **Mixt malignant tumor (MMT)** is an extremely rare skin adnexal tumor with an

comportament agresiv local și potențial crescut de metastazare. Cunoscută și sub alte denumiri (tumoră mixtă malignă apocrină, siringom condroid malign) tumora mixtă malignă este privită ca omologul malign al tumorilor mixte benigne, deși diagnosticul histologic se bazează în primul rând pe caracterul bifazic al neoplasmului, decât pe o combinație de resturi tumorale benigne cu țesutul carcinomatos.[1,10]

Această tumoră poate să apară la orice vârstă (15 luni-89 de ani) și este de două ori mai frecventă la femei față de bărbați. În comparație cu forma omoloagă benignă, aceasta prezintă predilecție pentru trunchi, extremități, în principal mâini și picioare.

Clinic, majoritatea MMT sunt tumori slab circumscrie și pot apărea chistice, iar la momentul prezentării pot avea 2-15 cm în diametru. Ele nu sunt dureroase, nu ulcerază și nu prezintă nici un aspect clinic distinctiv. Foarte rar au creștere rapidă, prezintă ulcerări sau durere. Suprafața de secțiune a tumorii poate dezvălui un material gelatinos în cantitate variabilă. Din cauza creșterii infiltrative nu este posibilă enucleația tumorii.

Histopatologic MMT se dezvoltă în derm și subdermic și se prezintă ca o tumoră mare, asimetrică, slab circumscrișă, bifazică, lobulată, cu margini infiltrative și noduli tumorali sateliți adiacenți. Rar tumora poate prezenta juxtapuneri de zone benigne și maligne mixte. MMT este alcătuită din două componente: epitelială și mezenchimală, componenta epitelială predominantă la periferie, iar componenta mezenchimală condromixoidă spre centru. Stroma tumorală condromixoidă este PAS negativă, fiind alcătuită din acid hialuronic și mucopolizaharide acide. Rareori stroma se poate osifica. Agregatele de celule epiteliale se prezintă sub formă de cordoane confluențe și cuiburi celulare de forme și mărimi variabile, intercalate cu zone cu aspect tubular. Structurile tubulare pot fi tapetate de cel puțin două rânduri de celule epiteliale, cele dinspre lumen având aspect de celule cu secreție apocrină, iar celulele perilumenale prezintă diferențiere plasmocitoidă sau mioepitelială.-[1,11]

Celulele tumorale pot prezenta imunofenotip mioepitelial cu coexpresie pentru S100 și CK, inclusiv pentru actină într-o minoritate celulară.

aggressive local behavior and a high metastasis potential. Also known as mixt malignant apocrine tumor or malignant chondroid syringoma, mixt malignant tumor is considered the malignant correspondent for mixt benign tumors, although the histological diagnosis is based in the first place in the biphasic character of the neoplasia, rather than on a combination of benign tumoral debris with carcinomatous tissue. [1, 10]

This tumor can appear at any age (15 months-89 years) and is twice more frequent in women than men. Compared to the corresponding benign form, the malignant one presents predilection for the trunk and extremities, especially hands and feet.

Clinically, most MMT are circumscribed and may appear cystic, and in the moment of the medical examination, most of them are 2-15 cm diameter. They are not painful or ulcerated and have no distinctive clinical aspect. They rarely have a rapid growth, with ulcerations or pain. The section surface of the tumor can reveal a gelatinous material in variable quantity. Because of the infiltrative growth, the tumor enucleation is not possible.

Histopathologically, MMT develops in the dermis and sub dermis and is presented as a large, asymmetrical tumor, poorly circumscribed, biphasic, lobulated, with infiltrative margins and adjacent satellite tumoral nodules. Rarely, the tumor can present juxtapositions of benign and malignant areas. MMT is made of two components: epithelial and mesenchymal, the epithelial component is situated in the periphery, while the mesenchymal one is situated in the center. The tumoral chondromyxoid stroma is PAS negative, being mainly made of hyaluronic acid and acid mucopolysaccharides. Rarely, the stroma can turn to bone. The epithelial cellular aggregates can present like confluent cords and cellular nests with variable shapes and sizes, mixed with tubular aspect areas. The tubular structures can be paved with at least two layers of epithelial cells, the ones close to the lumen are similar to the cells with apocrine secretion, and the periluminal ones, present plasmocytic or myoepithelial differentiation. [1,11]

The tumoral cells can present myoepithelial immunophenotype with expression for S100 and CK, including actine in some cells. Spindle cells

Celulele fusiforme din zona cu stromă mixoidă sunt pozitive pentru Vimentină.

MMT proliferază într-o modalitate invazivă și distructivă cu o rată crescută de recurențe locale și metastazare (peste 50%) în ganglionii loco-regionali, plămâni și la nivel osos. Decesul survine în peste 25% din cazuri. Totuși în peste 30% din cazuri nu există nici recurențe nici metastaze (tumora atipică mixtă a pielii). În general evoluția MMT este prelungită. Excizia completă înainte de metastazare are supraviețuire 100%. [10,11]

**3. Porocarcinomul ecrin** (carcinomul ecrin, porom ecrin malign, hidroacantom simplex malign, porom ecrin intraepidermal malign, poroepiteliom) este o tumoră malignă cu origine la nivelul ductului glandelor ecrine prezentând atât componentă intraepidermică dar și dermică. Tumora a fost descrisă pentru prima dată de Pinkus și Mehregan în 1963.[12]

Porocarcinomul ecrin este o tumoră rară, observată predominant la persoanele vârstnice. Media de vârstă la care apare această tumoră este de 67 de ani. Bărbații și femeile sunt în mod egal afectați. Porocarcinomul se poate dezvolta "de novo" sau prin transformarea malignă a unui porom ecrin preexistent, a unui hidroacantom simplex sau apare în asociere cu un nev sebaceu. Aproape 50% din porocarcinoame sunt asociate cu un porom ecrin preexistent. Între 44-50% din localizări, porocarcinomul apare la nivelul membrelor inferioare sau feselor, 24% la nivelul trunchiului și 18% la nivelul capului. Sunt mai puțin frecvente la nivelul extremităților superioare.[13]

Clinic, porocarcinomul se prezintă ca o leziune nodulară, sau verucoasă ulcerată. Leziunea poate semăna cu un porom ecrin, verucă vulgară, keratoză seboreică, nev melanocitar, fibrom, CBC, CSC sau granulom piogenic. Diagnosticul se precizează prin examen histopatologic.[12,13]

Histopatologic, porocarcinomul formează cuiburi și cordoane de celule epiteliale cu citoplasmă palidă. Masele tumorale sunt bine delimitate și frecvent rotunde, cu celule poligonale cu nuclei pleomorfi, neregulați, nucleoli proeminenți și numeroase figuri mitotice. Există o delimitare netă între cuiburile celulare și keratinocitele epidermice adiacente.

from the area with myxoid stroma are positive for Vimentin.

MMT proliferate in an invasive and destructive way, with a high local recurrence rate and metastasis (over 50%) in local and regional lymph nodes, lungs and bones. Death occurs in more than 25% of the cases. Still, in over 30% of the cases, there is no recurrence or metastasis (atypical mix skin tumor). Generally, MMT has a prolonged evolution. Complete excision before metastasis had a survival rate of 100%. [10,11]

**3. Eccrine porocarcinoma** (eccrine carcinoma, malignant eccrine poroma, malignant hidroacanthoma simplex, malignant intraepidermal eccrine poroma, poroepithelioma) is a malignant tumor originating in the eccrine glands ducts. It has both intraepidermal and dermal component. The tumor was first described by Pinkus and Mehregan in 1963. [12]

Eccrine porocarcinoma is a rare tumor, predominantly affecting old people. The age of onset is 67 years. Men and women are equally affected. Porocarcinoma can develop "de novo" or through malignant transformation of a preexisting eccrine poroma, hidroacanthoma simplex or it can be associated with a sebaceous nevus. Almost 50% of porocarcinomas are associated with a preexisting eccrine poroma. In 44-50% of the cases, it is localized on inferior limbs or buttocks, 24% are placed on the trunk and only 18% on the head and face. The upper limbs are rarely affected. [13]

Clinically, porocarcinoma is presented like a nodular or ulcerated verrucous lesion. It can resemble an eccrine poroma, verruca vulgaris, seborrheic keratosis, nevus, fibroma, basal cell carcinoma, squamous cell carcinoma or pyogenic granuloma. The diagnosis is histopathological. [12,13]

Histopathologically, porocarcinoma forms nests and cords made of epithelial cells with pale cytoplasm. Tumoral masses are well delimited, frequently round, with polygonal cells that contain pleomorphic nuclei and irregular, prominent nucleoli and numerous mitotic figures. There is a clear delimitation between the cellular nests and the adjacent epidermal keratinocytes. The epidermis can be acanthotic. Both isolated cells and cellular nests can invade the epidermis, in a pagetoid way. Keratinization

Epidermul supraiacent poate fi acantotic. Atât celulele izolate cât și cuiburile celulare pot invada epidermul sub un aspect pagetoid. Keratinizarea este de obicei absentă. Punțile intercelulare în cadrul celulelor tumorale sunt greu vizibile. Conectarea cu ductele ecrine intradermice poate fi observată, dar și invazia intralimfatică în dermul profund poate fi de asemenea observată în 15% din cazuri. Diagnosticul diferențial include: poromul ecrin, hidroacantomul simplex, boala Paget. Poromul ecrin și hidroacantomul simplex pot prezenta atipii, însă leziunile sunt simetrice și bine circumscrise. Porocarcinomul se diferențiază de boala Paget prin faptul că implicarea intraepidermică este rară, iar interesarea dermică este mai mare, precum și prin conținutul celulelor bogate în glicogen, față de mucina din celulele Paget. În absența unui porom ecrin rezidual porocarcinomul este greu de diferențiat de carcinomul scuamos.

Celulele tumorale sunt pozitive pentru un panel de anticorpi împotriva pan CK, însă sunt mai palide comparative cu keratinocitele epidermice adiacente. Structurile ductale din interiorul tumorii sunt puternic pozitive pentru CEA și EMA.[1,14]

Aproximativ 20% din porocarcinoame recidivează după excizie. Ganglionii regionali sunt invadați în 20% din cazuri, în timp ce în 12% din cazuri se dezvoltă metastaze la distanță. Pacienții cu boală metastatică au o rată crescută de mortalitate. Numărul crescut de mitoze, invazia limfoganglionilor și profunzimea tumorii mai mare de 7 mm sunt asociate cu un prognostic nefavorabil. [1,12,13]

4. **Spiradenocarcinomul** este o tumoră malignă anexială ce rezultă din transformarea malignă a unui spiradenom benign.[2]

Spiradenocarcinomul este o tumoră extrem de rară, afectează în principal persoanele de vârstă medie, iar incidența este egală pentru ambele sexe. Spiradenocarcinomul poate afecta orice regiune a corpului, însă cea mai frecventă localizare este la nivelul extremităților superioare, urmată de extremitățile inferioare, trunchi, cap și gât. [2,15]

Clinic, în mod frecvent există o perioadă de timp destul de lungă de evoluție, perioadă în care tumora crește, ulcerază, devine fermă sau își modifică culoarea. Dimensiunile tumorii pot fi

is usually absent. Intercellular bridges within the tumoral cells are invisible. Their connection with the intraepidermal eccrine ducts can be observed, but the intralymphatic invasion of the profound dermis can also be observed in 15% of the cases. The differential diagnosis includes: eccrine poroma, hidroacanthoma simplex, Paget disease. Eccrine poroma and hidroacanthoma simplex can be atypical, but the lesions are symmetrical and well circumscribed. Porocarcinoma is differentiated from Paget disease through the fact that the intraepidermal implication is rare, and the dermis is more frequently affected. Another difference between those two is the number of glycogen rich cells, compared to the mucine in Paget cells. In the absence of an eccrine poroma, residual porocarcinoma is hard to distinguish from squamous cell carcinoma.

Tumoral cells are positive for a panel of antibodies anti pan CK, but they are paler, compared to the adjacent epidermal keratinocytes. The ductal structures from the interior of the tumor are strongly positive for CEA and EMA. [1,14]

Approximately 20% of the porocarcinomas recidivate after excision. The regional lymph nodes are invaded in 20% of the cases, while 12% of the cases develop distance metastasis. The patients with metastatic disease have a high mortality rate. The high number of mitoses, the lymph node invasion and a tumoral depth bigger than 7 mm are associated with a bad prognosis. [1, 12, 13]

4. **Spiradenocarcinoma** is an adnexal malignant tumor that results from the malignant transformation of a benign spiradenoma. [2]

Spiradenoma is an extremely rare tumor that mainly affects medium age individuals. The incidence is equal for both sexes. Spiradenocarcinoma can affect any body region, but mostly frequently it is located on the upper extremities, followed by low extremities, trunk, head and neck. [2,15]

Clinically, there is a long evolution period, in which the tumor grows, it ulcerates, becomes firm or it changes color. The tumor dimensions can variate between 0,8-10 cm. The time period in

cuprinse între 0.8-10 cm. Durata de timp în care pe o leziune preexistentă apare tumora malignă este de aproximativ 20 de ani. Pacientul poate avea multiple spiradenome care pot coexista cu cilindrome.[15,16]

Histologic, în toate cazurile există zone de spiradenom cu noduli dermici bine delimitați alcătuiți din două tipuri de celule. Spiradenocarcinomul se dezvoltă pe un spiradenom și este alcătuit din două tipuri histopatologice majore. Într-un tip există zone care prezintă o trecere graduală de la forma benignă la cea malignă. În aceste leziuni populația celulară duală a formei benigne trece imperceptibil către populația celulară monomorfă malignă. Aspectul comun al spiradenomului dispare și este înlocuit de cuiburi și cordoane de celule mai puțin definite, iar structurile glandulare sau glandular-like, la fel ca și globii hialini, sunt rarefiate sau lipsesc. Aceste transformări pot fi focale în leziunile timpurii și pot dispărea ușor în evoluție. În al doilea tip histologic transformările maligne sunt adiacente zonei de spiradenom, fără tranziție structurală sau citologică. Acest neoplasm poate prezenta un spectru larg de aspecte histologice, incluzând modificări de tip scuamos, bowenoid, ductal carcinoma-like, chiar histiocitic-like și carcinosarcomatos-like cu diferențiere rabdomioblastică sau osteosarcomatoasă. În stadiile avansate ale celor două subtipuri, necroza, hemoragia și creșterea infiltrativă pot fi observate.

Spiradenocarcinomul este pozitiv pentru majoritatea CK, CEA, EMA și prezintă o reacție „pătată” pentru proteina S100. Supraexpresia p53 a fost, de asemenea, observată.

Spiradenocarcinomul este o tumoră agresivă cu multiple recurențe locale și uneori și metastaze. Metastazele, de obicei, implică ganglionii limfatici, oasele și plămânii. Atitudinea terapeutică este, în principal, chirurgicală.[2,16]

**5. Hidradenocarcinomul** (carcinomul papilar cu celule clare, hidradenocarcinom cu celule clare, acrospirom malign cu celule clare, hidradenom mucoepidermoid) este varianta malignă a hidradenomului.

Hidradenocarcinomul este o tumoră ce apare mai frecvent la femeile cu o medie de vârstă de 50 de ani, însă au existat cazuri descrise și la copii. Multe din cazurile de hidradenocarcinom apar “de novo”, însă unele sunt asociate cu

which the malignant tumor develops on a preexistent lesion is almost 20 years. The patient can have multiple spiradenomas that can coexist with cilindromas. [15,16]

Histologically, there are areas with spiradenomas that contain well delimited dermic nodules made of two types of cells. Spiradenocarcinoma develops on a spiradenoma and is made of two major histopathological types. In one type, there are areas with a gradual variation from the benign to the malignant form. In these lesions, the dual cell population of the benign form goes imperceptible to the monomorphic malignant cell population. The common aspect of the spiradenoma disappears and it is replaced by less defined nests and cell cords. The glandular and glandular-like structures and hyaline globes are rarefied or totally missing. These transformations can be focal in early lesions and can disappear during the evolution of the tumor. In the second histopathological type, malignant transformations are adjacent to the spiradenoma area, without structural or cytological transition. This neoplasm can present with a broad spectrum of histopathological aspects, including squamous, bowenoid, ductal carcinoma-like, histiocytic-like and carcinosarcomatous-like modifications with rhabdomyoblastic or osteosarcomatous differentiation. In late stages of the two subtypes, necrosis, bleeding and infiltrative growth can be observed.

Spiradenocarcinoma is positive for the majority of the CK, CEA, EMA and presents a “stained” reaction for S100 protein. The p53 super expression have also been observed.

Spiradenocarcinoma is an aggressive tumor, with multiple local recurrences and sometimes metastases. Usually, metastases affect lymph nodes, bones and lungs. The treatment is usually surgical. [2,16]

**5. Hidradenocarcinoma simplex** (papillary carcinoma with clear cells, clear cells hidradenocarcinoma, clear cells malignant acrospiroma, mucoepidermoid hidradenoma) is the malignant variant of hidradenoma.

Hidradenocarcinoma is a tumor that frequently affects women aged 50, but there have

hidradenomul. Aceasta se poate localiza în orice zonă a corpului.

Clinic, tumora nu prezintă aspecte caracteristice și de obicei are o creștere lentă sub forma unui nodul solitar localizat în derm sau subdermic.[2,17]

Histopatologic, hidradenocarcinomul este alcătuit din unul sau mai mulți noduli tumorali de mărime și formă variabilă, ce prezintă focal structuri tubulare sau ductale. Ariile de necroză sunt prezente. De obicei tumora nu are conexiune cu epidermul, însă epiteliul de acoperire supraiacent poate fii ulcerat. Tumora este alcătuită din același tip de celule ca și hidradenomul, însă acestea prezintă atipii nu nuclei pleomorfi și numeroase mitoze. Totuși unele tumori pot fi lipsite de atipii nucleare, de aceea diagnosticul se stabilește pe baza aspectului arhitectural.

Celulele neoplazice exprimă pozitivitate pentru citokeratine cu greutate moleculară mică, cum ar fi CAM 5.2, CK 19. CEA și EMA se pozitivează la marginea lumenală a structurilor ductale.

Cât privește evoluția, acest carcinom poate da metastaze la distanță. [17]

6. **Carcinomul mucinos (MC)** este o tumora rară a pielii care apare în cele mai multe cazuri la persoanele de vârstă medie sau vârstnice și mai frecvent la bărbați. Deși se caracterizează printr-o creștere locală distructivă și potențial de metastazare la nivelul ganglionilor regionali, are uneori evoluție indolentă cu recurențe locale. Carcinomul mucinos metastatic la nivelul pielii de la nivelul altor organe (în mod particular de la nivelul sânelui, tractului gastrointestinal) este greu de diferențiat histopatologic de carcinomul mucinos primar cutanat. Cele mai multe carcinome mucinoase sunt tumori solitare cu creștere lentă însoțite de durere și se dezvoltă predominant la nivelul scalpului și feței, cu predilecție la nivelul pleoapelor. Rar pot fi afectate axilele, trunchiul, extremitățile inferioare, perineul, vulva.[2,18]

Clinic, tumora poate avea culoare brun-deschis sau roșietică, cu suprafață netedă, de consistență moale până la fermă. Cele mai multe MC sunt bine circumscrise, neîncapsulate localizate dermic sau subdermic. Diametrul tumorii poate atinge dimensiuni cuprinse între 1-8 cm,

been cases described in children. Many of the hidradenocarcinoma cases appear “de novo”, but some are associated with hidradenoma. This can be localized in any body region.

Clinically, the tumor doesn't have characteristic features and it usually has slow growth under the form of a solitary dermic or sub dermal nodule. [2, 17]

Histopathologically, hidradenocarcinoma is made of one or more tumoral nodules with variable size and shape and they present focal ductal or tubular structures. Areas of necrosis may be observed. Usually, the tumor has no connection with the epidermis, but the coverage epithelium may be ulcerated. The tumor is made of the same cell type as the hidradenoma, but this presents atypical features, with pleomorphic nuclei and many mitoses. Still, the nuclear atypia may be missing in some cases, this is the reason why the diagnosis is made on the architectural aspect.

Neoplastic cells express positivity for low molecular weight cytokeratins like CAM 5.2, CK 19. CEA and EMA are positive on the luminal margin of the ductal structures.

This type of carcinoma can present with long-distance metastases. [17]

6. **Mucinous carcinoma (MC)** is a rare skin tumor that usually affects middle-aged or old people, more frequently men. Although it is characterized by destructive local growth and high metastasis potential, it sometimes had indolent evolution with local recurrences. Metastatic mucinous skin carcinoma, with origin in different organs (particularly breast and gastrointestinal tract) is hard to differentiate histopathologically from primary mucinous skin carcinoma. Most mucinous carcinomas are solitary tumors with slow growth, accompanied by pain and are predominantly located on the face and scalp, with predilection for the eyelids. Rarely, the trunk, axilla, lower extremities, perineum and vulva can be affected. [2, 18]

Clinically, the tumor can be light brown or reddish, with smooth surface and soft or firm consistency. Most MCs are well circumscribed, unencapsulated and are localized in the dermis



deși au fost descrise și dimensiuni mai mari. La excizie, se remarcă faptul că tumora este fixată la țesutul subiacent, iar suprafața de secțiune este gelatinoasă.

Histopatologic, MC se prezintă ca o tumoră neîncapsulată asimetrică. Aceasta se extinde subcutanat și chiar profund în țesuturile subiacente. Tumori satelite pot să apară la distanță de tumora principală. Aspectul tumorii este sub formă de lacuri de mucină separate de septuri fibroase subțiri, creând un aspect de fagure de miere. În lacurile de mucină plutesc mici insule sau cuiburi bizare de celule epiteliale neoplazice, uneori exprimând un aranjament cribriform. Componenta epitelială este densă la periferia tumorii. Micile structuri glandulare sau tubulare care conțin mucină sau care prezintă semne de secreție apocrină apar foarte rar. Celulele neoplazice sunt cuboidale, rotunde sau ovale cu citoplasmă abundentă și vacuolizată. Nucleii sunt mici cu o ușoară atipie, mitozele sunt rare.

Celulele neoplazice exprimă pozitivitate pentru CK cu greutate moleculară mare, CEA, EMA, GCDFP15, alfa-lactalbumina, amilaza salivară, beta 2 microglobulină. Expresia S100 este inconstantă. CK 20 permite diferențierea carcinomului metastatic gastrointestinal față de MC care este negativ pentru aceasta. Variante de MC rareori prezintă diferențiere neuroendocrină ori patern de creștere ce simulează carcinomul de sân infiltrativ. Diferențierea histologică între MC primar și cel metastatic poate fi imposibilă, cu toate că cel din urmă prezintă variante histologice subtile (ex. cuiburi mari de celule neoplazice coezive, cantitate mai puțină de mucină și absența septurilor fine fibroase care înconjură lacurile de mucină). Aspectul caracteristic de fagure de miere al MC este absent. Histogeneza MC nu este pe deplin înțeleasă însă există o evidență puternică morfologică pentru susținerea originii apocrine.[2]

Referindu-ne la evoluție și prognostic, menționăm că, în contrast cu alte tumori de glande sudoripare, MC este o tumoră malignă cu grad scăzut de malignitate, cu tendința de a persista la locul de origine, având potențial scăzut de metastazare. Aproximativ 10% din MC metastazează la nivelul ganglionilor regionali și numai 3% la distanță. Există multiple recurențe

or sub dermal. The tumor diameter can reach 1-8 cm, although there have been described larger tumors. During the excision, one can observe that the tumor is fixed to the subjacent tissue and the surface is gelatinous.

Histopathologically, MC presents itself as an asymmetrical unencapsulated tumor. It has subcutaneous extension and can also affect profound subjacent tissues. Satellite tumors can appear far from the primary tumor. The tumor aspect is of mucine lakes separated by fibrous septa, creating a honey comb aspect. In the mucine lakes float small isles or bizarre nests of epithelial neoplastic cells. The epithelial component is dense in the tumor periphery. The small glandular or tubular structures that contain mucine or that present signs of apocrine secretion appear very rare. The neoplastic cells are cuboid, round or oval with abundant vacuolized cytoplasm. The nuclei are small with a slight atypia, the mitoses are rare.

The neoplastic cells express positivity for high molecular weight CK, CEA, EMA, GCDFP15, alpha-lactalbumin, salivary amylase and beta 2 macroglobulin. The expression of S100 is unsteady. CK 20 can differentiate metastatic gastrointestinal carcinoma from cutaneous mucinous carcinoma, for which this is negative. Variants of MC rarely present neuroendocrine differentiation or growth pattern that simulates infiltrative breast cancer. Histological differentiation between primary MC and the metastatic may be impossible, although the last one presents subtle histological variants (large nests of cohesive neoplastic cells, less mucine, the absence of fibrous septa that surround the mucine lakes). The characteristic honey-comb aspect of the MC is absent. The MC histogenesis isn't fully understood, but there is a strong morphological evidence that supports the apocrine origin. [2]

MC is a malignant tumor with a low malignancy risk, with tendency to persist at the origin and low metastasis potential. Approximately 10% of the MCs present with lymph node metastases and only 3% present with long-distance metastases. There are multiple recur-

din cauza existenței tumorilor satelite, însă decesul datorat MC este excepțional.[18,19]

**7. Carcinomul digital papilar** (adenomul digital papilar agresiv, adenocarcinomul papilar digital) este considerat a fi o tumoră malignă anexială neobișnuită, cu potențial pentru recurențe și metastazare. Din punct de vedere al istoricului, acest grup de leziuni a fost împărțit în adenom digital papilar agresiv și adenocarcinom digital. Totuși cazurile au fost clasificate inițial ca adenoame care dezvoltă metastaze demonstrând că parametrii histologici nu arată cu acuratețe comportamentul predictiv. [2,20]

Carcinomul papilar digital apare întotdeauna la nivelul degetelor de la mâini și picioare, la nivelul palmelor și plantelor. Mâinile sunt mai frecvent implicate față de plante. Există o predominanță pentru sexul masculin și sunt mai frecvent afectate persoanele adulte din decada 5 și 6 de viață. Multe cazuri se prezintă clinic ca nodul localizat la nivelul degetului, cu creștere lentă și profundă. Leziunea poate avea dimensiuni de câțiva centimetri în diametru. Durerea este prezentă ocazional și poate fi legată mai degrabă de extinderea tumorii către partea osoasă, articulară sau nervoasă. Rareori metastaza este prima manifestare a bolii.

Histopatologic, tumora este alcătuită din agregate epiteliale multinodulare localizate dermic, cu spații chistice. Un patern cribriform al glandelor adesea apare în ariile solide ale tumorii iar proiecțiile papilare apar în spațiile chistice. Proiecțiile papilare sunt asociate cu axe fibrovasculare în unele zone, în timp ce în alte zone papilele sunt formate de epitelii protruzionat fără suport stromal. Epiteliul este compus din celule columnare sau cuboidale. Chisturile conțin detritus necrotic sau material secretor eozinofilic. Unele tumori sunt bine circumscrise în timp ce altele au un patern de creștere infiltrativ. Diagnosticul diferențial include adenomul ecrin papilar care este de obicei bine circumscris și compus din ducte dilatate cu două rânduri de celule și papile delicate. Neoplasmele anexiale maligne, cum ar fi acrospiromul malign, spiradenomul malign, sunt incluse în diagnosticul diferențial, însă sunt lipsite de aspectul tipic de creștere papilară sau glande "spate în spate" care caracterizează carcinomul papilar digital. În plus, spiradenomul

rences because of the satellite tumors, but death due to MC is exceptional [18, 19]

**7. Digital papillary carcinoma** (aggressive digital papillary adenocarcinoma, digital papillary adenocarcinoma) is considered an unusual adnexal malignant tumor, with recurrence and metastasis potential. Historically, this groups of tumors has been spread in two categories: aggressive digital papillary adenocarcinoma and digital adenocarcinoma. Initially, cases have been classified as adenomas that develop metastases, demonstrating that the histological parametres don't show accurately the predictive behaviour. [2, 20]

Digital papillary carcinoma always appears on the fingers and toes, palms and soles. Hands are more frequently affected, compared to soles. There is a predominance for the male gender and the disease usually affects adults in the 5<sup>th</sup> and 6<sup>th</sup> decade of their life. Many cases present with a nodule localised on the finger, with slow and deep growth. The lesion can have a few centimetres diameter. The pain is occasional and may be connected more to the tumoral extension to the bone or nerves. Rarely, the metastasis is the first manifestation of the disease.

Histopathologically, the tumor is made of multinodular epitheloid aggregates localized in the dermis, with cystic spaces. A cribriform pattern of the glands often appears in the solid areas of the tumor and the papillary projections appear in the cystic spaces. The papillary projections are associated with fibrovascular axes in some areas, while in other areas the papiles are made of protruded epithelium without stromal support. The epithelium is made of cuboid and columnar cells. The cysts contain necrotic debris or eosinophilic secreting material. Some tumor are well circumscribed, while other have an infiltrative growth pattern. The differential diagnosis includes papillary eccrine adenoma, which is usually well circumscribed and composed of dilated ducts with two rows of cells and delicate papiles. Malignant adnexal neoplasms, like malignant acrospiroma, malignant spiradenoma, are included in the differential diagnosis but don't have the typical papillary growth aspect or the "back to back" glands that

malign prezintă de obicei două populații celulare (celule mici bazaloide și celule mari palide în periferie) în aceleași cuiburi.

Prezența carcinomului papilar la nivelul zonelor acrale, unde glandele ecrine sunt abundente, sugerează originea ecrină a acestor tumori. Totuși unele tumori prezintă secreție "decapitată", fenomen comun în leziunile apocrine, însă observat și în leziunile ecrine. În plus, imunoreactivitatea pentru feritină a condus investigatorii către originea ecrină a carcinomului papilar digital.[2]

Excizia completă chirurgicală cu margini de rezecție indemne este indicată, însă uneori este necesară amputarea. Recurențele tumorale sunt observate în 50% din cazuri, în special în cazurile cu rezecție primară incompletă. Boala metastatică a fost raportată în 14% din cazuri. Metastazele pot acompania boala recurentă sau pot să apară fără evidențe de recurență. Plămânii sunt locul favorit pentru metastazele la distanță, sugerând că acestea au loc pe calea hematogenă. Recurențele și metastazele se pare că nu se corelează cu vârsta pacientului, mărimea tumorii sau durata evoluției. Nici aspectul histologic, diferențierea tumorii sau gradul nuclear nu sunt factori predictivi ai comportamentului tumoral.[21]

**8. Carcinomul adenoid chistic (ACC)** cutanat primar este un neoplasm cu histogeneză controversată, caracterizat printr-o creștere de tip cribriform și implicare neurală frecventă. Aproximativ 40 de cazuri au fost descrise în literatură, afectând persoanele de vârstă medie și vârstnicii (media de vârstă fiind de 58.1 ani), având predilecție pentru persoanele de sex feminin. Acest neoplasm apare mai frecvent la nivelul scalpului (35%), toracelui și abdomenului (25%).[22]

Clinic, ACC cutanat primar are o evoluție progresivă și indolentă, durata medie de la apariția tumorii și până la diagnosticare este de aproximativ 9 ani. Dimensiunile tumorii pot fi cuprinse între 0.5-8 cm, cu o medie de 3.2 cm. Pacienții prezintă noduli fermi de culoarea tegumentului cu creștere lentă. Sensibilitatea, ulcerarea și sângerarea acestor noduli sunt variabile și depind de zona implicată. Localizarea tumorii în regiunea scalpului poate fi asociată cu alopecie.[23]

characterize the digital papillary carcinoma. Furthermore, malignant spiradenoma usually presents two cellular populations (small basal cells and small pale cells in the periphery) in the same nests.

The presence of the papillary carcinoma in the acral areas, where the eccrine glands are abundant, suggests the eccrine origin of these tumors. Still, some tumors present with "decapitated" secretion, phenomenon common in apocrine lesions, also observed in eccrine lesions. Furthermore, the immunoreactivity for ferritin has led the investigators to the eccrine origin of the digital papillary carcinoma. [2]

The complete surgical excision with healthy margins is indicated, but sometimes amputation is necessary. Tumoral recurrences are observed in 50% of the cases, especially in the cases without complete primary resection. The metastatic disease had been reported in 14% of the cases. Metastases can accompany the recurrent disease or can appear without recurrence evidence. The lungs are the election place for long-distance metastases, suggesting that these take place through the hematogenous way. Recurrences and metastases are not correlated with the age of the patient, tumor dimensions or evolution duration. Neither do the histopathological aspect, tumoral differentiation or nuclear degree can predict the tumoral behavior. [21]

**8. Adenoid cystic carcinoma (ACC)** is a neoplasm with a controverted histogenesis, characterized by a cribriform growth and frequent neural implication. Approximately 40 cases have been described in literature, affecting middle aged and old people (age of onset 58.1 years), with a predilection for women. This neoplasm is more frequently located on the scalp (35%), thorax and abdomen (25%). [22]

Clinically, primary cutaneous adenoid cystic carcinoma had an indolent and progressive evolution, with a medium time frame of 9 years from the appearance of the tumor until it is diagnosed. The tumor sized variate between 0,5 and 8 cm, with a medium size of 3,2 cm. Patients present with firm, skin-like nodules, with slow growth. Sensibility, ulceration and bleeding of the nodules is variable and depend on the affected

Histopatologic, ACC este de obicei slab circumscris și este alcătuit din insule și cordoane de celule bazaloide cu aranjament glandular, chistic, cribriform și tubular înconjurate de stromă laxă fibroasă, uneori mucinoasă. Celulele neoplazice se localizează de obicei în dermul mijlociu și profund, însă se poate extinde și în țesutul adipos subcutanat. Cordoanele epiteliale au un patern infiltrativ și nu sunt conectate cu epidermul. Tumora are un aspect caracteristic bazofil datorită hiperchromaziei nucleare. Aspectul palisadic nuclear este absent, iar cuiburile de celule tumorale sunt înconjurate de un material eozinofil, hialin care este PAS pozitiv și diastazo-rezistent. Spațiile chistice de obicei conțin mucina abundentă, care se colorează caracteristic cu alcian blue, la pH 2.5. Activitatea mitotică este scăzută. Extensia perineurală, un aspect caracteristic pentru carcinomul adenoid chistic al glandelor salivare, poate fi observată și în ACC. Înainte de a stabili un diagnostic de ACC cutanat primar, trebuie excluse metastazele altor tipuri de tumori cu aspect adenoid chistic de la nivelul viscerelor. De asemenea, tipul adenoid chistic al CBC trebuie diferențiat de forma de ACC primar. Carcinomul adenoid chistic cutanat primar prezintă imunopozitivitate pentru EMA, CEA și Citokeratine cu greutate moleculară mică, iar pentru proteina S100 și vimentină pozitivitatea este focală. Celulele epiteliale din periferia insulelor tumorii pot exprima pozitivitate pentru actină. Originea ecrină sau apocrine a acestor tumori rămâne disputată.[2]

Evoluția acestei tumori este lent progresivă și indolentă. Rata de recurențe este crescută, ajungând până la 50-70%. De aceea o excizie largă a tumorii este recomandată. Au fost raportate rate ale recurențelor și în cazul exciziilor cu 2 cm de margini de siguranță, uneori după mulți ani de la excizie. Din acest motiv se preferă chirurgia Mohs.[23]

9. **Carcinomul apocrin (AC)** (adenocarcinomul apocrin, carcinomul glandelor apocrine) este un neoplasm malign al glandelor sudoripare cu diferențiere apocrină.

AC este o tumoră rară ce afectează ambele sexe în mod egal, fără predilecție rasială. Pacienții au vârsta peste 25 de ani, acest lucru sugerând faptul că maturitatea deplină a glandelor apocrine este o condiție prealabilă. Cele mai

area. The tumor localisation on the scalp can be associated with alopecia. [23]

Histopathologically, ACC is usually badly circumscribed and is made of isles and cords of basal cells with glandular, cystic, cribriform and tubular arrangement, surrounded by lax fibrous stroma, sometimes mucine. Neoplastic cells are usually localised in the middle and profound dermis, but can extend to the subcutaneous fat tissue. The epithelial cords have an infiltrative pattern and aren't connected with the epidermis. The tumor has a characteristic basophilic aspect due to nuclear hyperchromasia. The nuclear palisadic aspect is absent and the nests made of tumoral cells are surrounded by an eosinophilic hyaline material, which is PAS positive and diastase resistant. Cystic spaces usually contain abundant mucine, that is characteristically stained with alcian blue, at a 2.5 pH. The mitotic activity is reduced. Perineural extension, a characteristic aspect for ACC of the salivary glands, can be observed in cutaneous adenoid carcinoma. Before making a primary cutaneous ACC diagnosis, other tumoral metastases that resemble ACC must be excluded. Also, cystic adenoid basal cell carcinoma must be excluded. Primary cutaneous ACC presents positivity for EMA, CEA and low molecular weight cytokeratins. For S100 protein and vimentin, positivity is focal. Epithelial cells from the periphery on the tumoral isles can express positivity for actine. Eccrine or apocrine origin of this tumors remains disputed. [2]

The evolution of this tumor is slowly progressive and indolent. The recurrence rate is high, reaching 50-70%. That's why, a large excision of the tumor is recommended. There have been reported recurrences even in the case of safety excision margins of 2 cm, sometimes many years after excision. This is why Mohs surgery is preferred. [23]

9. **Apocrine carcinoma (AC)** (apocrine adenocarcinoma, apocrine glands carcinoma) is a malignant neoplasm of the sudoripary glands with apocrine differentiation.

AC is a rare tumor that affects both sexes equally, without racial predilection. Patients are over 25, this suggesting that the complete

multe AC se dezvoltă la nivelul axilelor și într-o mai mică măsură la nivelul regiunii ano-genitale. Localizări rare pot include scalpul, fața, trunchiul și extremitățile distale superioare. Variante neobișnuite au fost descrise la nivelul urechii (carcinomul glandelor ceruminoase) și pleoapelor (carcinomul glandelor Moll).[2,24]

În ceea ce privește aspectul clinic, este dificil de stabilit un profil pentru AC, deoarece raportările privind aceste tumori sunt sporadice și pot include o anumită proporție de leziuni benigne. Nu există un aspect clinic distinctiv care ar putea permite un diagnostic corespunzător pentru AC. Multe tumori sunt solitare, însă au fost raportate și cazuri de AC axilare, bilaterale. AC se prezintă sub forma unor noduli unici sau multipli, fermi sau chistici de culoare roșietică sau violacee la nivelul tegumentului ce acoperă leziunea, măsurând între 1.5 și 8 cm. Ulcerația și sângerarea leziunii pot apărea. Vârsta pacienților la momentul prezentării este cuprinsă între 25 până la 90 de ani, cu o medie de 57.9 ani. În multe cazuri leziunile prezintă un istoric de 10 până la 30 de ani înainte de a fi diagnosticate. Unele tumori se pot dezvolta pe nev sebaceu.[25]

Histopatologic, AC este localizat la nivelul dermului profund și tinde să infiltreze țesutul adipos subcutanat. Extensia către epiderm poate de asemenea să apară. Tumorile sunt de obicei slab circumscrise cu margini infiltrative, iar glandele apocrine din vecinătatea tumorii pot prezenta zone de carcinom in situ. Paternul de creștere al acestei tumori este foarte variat, incluzând aspectul tubular, chistic, micronodular sau solid. Celulele au citoplasmă abundentă eozinofilă, ce conține granulații caracteristice PAS pozitive, diastazo-rezistente. Un criteriu cheie de diagnostic este prezența secreției "decapitate". Stroma tumorală este densă, fibroblastică sau hialină și poate conține infiltrat limfoplasmocitar.

Imunohistochimic, celulele tumorale sunt pozitive pentru citokeratine cu greutate moleculară mare, EMA, CEA, CK 15, proteinele fluide ale bolii cistice (GCDFP) și ocazional S-100. [2,25]

Majoritatea AC sunt tumori cu creștere lentă și evoluție prelungită. Mortalitatea este scăzută, în ciuda recidivelor frecvente (30%) și a metastazelor de la nivelul ganglionilor limfatici regionali (50%). Diseminarea la distanță și

maturity of the apocrine glands is necessary. Most ACs develop in the axilla and, in a smaller number, in the ano-genital region. Rare lesions may include scalp, face, trunk and distal upper extremities. Unusual variants have been described on the ear (cerumen glands carcinoma) and eyelids (Moll glands carcinoma). [2, 24]

As far as the clinical aspect is concerned, it is difficult to establish an AC profile, because the reports concerning these tumors are sporadic and can include a proportion of benign lesions. There is no distinctive clinical aspect that might allow a right diagnosis for AC. A lot of tumors are solitary, but there have been reported cases of axillar, bilateral AC. AC presents like solitary or multiple nodules, firm or cystic, reddish or violaceous with a diameter between 1.5 and 8 cm. Ulceration and bleeding of the lesion may appear. The age of onset is between 25 and 90 years, with an average of 57.9 years. In many cases, the lesions present with a history of 10 to 30 years before being diagnosed. Some tumors can develop on a sebaceous nevus. [25]

Histopathologically, AC is localized in the profound dermis and has a tendency to infiltrate the subcutaneous fat tissue. The extension towards the epidermis can also appear. The tumors are usually poorly circumscribed, with infiltrative margins, and the apocrine glands situated in the proximity of the tumor can present areas of in situ carcinoma. The growth pattern of this tumor is very variable, including tubular, cystic, micronodular or solid aspects. The cells have abundant eosinophilic cytoplasm, with specific, diastase resistant PAS positive granulations. A key diagnosis criteria is the presence of the "decapitated" secretion. The tumoral stroma is dense, fibroblastic or hyaline and can contain lymphoplasmocytic infiltrate.

Immunohistochemistry shows positivity for high molecular weight cytokeratins, EMA, CEA, CK 15, gross cystic disease fluid protein (GCDFP) and occasionally S100. [2, 25]

Most ACs are slow growth tumors with prolonged evolution. Mortality is low, in spite of frequent relapses (30%) and regional lymph nodes metastases (50%). Dissemination and death caused by the tumor have been described

decesul cauzat de tumoră au fost descrise în literatură. Metastazarea la distanță este un eveniment tardiv, de aceea se recomandă supravegherea prelungită a bolnavilor cu AC.[25]

### III. Tumorile maligne cu diferențiere folliculară

1. **Pilomatrixcarcinomul** este o tumoră extrem de rară care se dezvoltă de novo sau prin malignizarea unui pilomatrixom preexistent. Cele mai multe cazuri apar la persoanele adulte, vârsta medie de apariție fiind de 48 de ani, afectând ambele sexe, raportul bărbați femei fiind de 2:1. Cele mai multe pilomatrixcarcinome apar la nivelul capului și gâtului, extremităților superioare și feselor. Rareori au fost raportate tumori cu localizare la nivelul axilei sau regiunii inghinale.[26]

Clinic, această tumoră nu prezintă un aspect distinctiv, prezentându-se ca noduli solitari ocazional ulcerati cu dimensiuni cuprinse între 1-10 cm. Se apreciază că ulcerarea variantei benigne are semnificația malignizării. Acești noduli cresc într-o perioadă de timp de la câteva luni până la câțiva ani, înainte de stabilirea diagnosticului, deși s-au descris și situații în care aceștia cresc foarte rapid. [27]

Histopatologic, pilomatrixcarcinomul se prezintă ca o masă de celule tumorale, asimetrică, slab circumscrisă, localizată dermic sau subdermic. Celulele tumorale au aspect de celule bazaloide (matriceale sau supramatriceale). Unele tumori prezintă stromă desmoplazică în jurul agregatelor celulare bazaloide. Celulele prezintă nuclei hiper cromatici cu nucleoli proeminenți și un număr variabil de mitoze, ocazional atipice.

Imunohistochimic, pilomatrixcarcinomul este pozitiv pentru citokeratine cu greutate moleculară mare. [2,26]

Tratamentul de elecție este excizia chirurgicală cu margini de siguranță, iar chirurgia Mohs poate fi utilă. Pilomatrixcarcinomul prezintă în principal agresivitate locală, cu recurențe în cazurile în care excizia nu a fost completă. Foarte rar prezintă metastaze la distanță (osoase, pulmonare). [27,28]

2. **Trichilemocarzinomul** (carcinomul trichilemal) este un neoplasm care se dezvoltă din celulele tecii externe a foliculului pilos, prin

in literature. Distance metastasis is a late event, which is the reason why prolonged supervision of AC patients is recommended. [25]

### III. Malignant tumors with follicular differentiation

1. **Pilomatrix carcinoma** is an extremely rare tumor that develops "de novo" or through the malignization of a preexistent pilomatrixoma. Most cases occur on adults, the average age of onset is 48 years, affecting both sexes, with a m: f sex ratio of 2:1. Most pilomatrix carcinomas are located on the head and neck, upper extremities and buttocks. Rarely, there have been reports of tumors located in the axilla or inguinal region. [26]

Clinically, this tumor does not present a distinctive aspect appearing as solitary nodules, occasionally ulcerated, with sizes ranging between 1 and 10 cm. It is considered that the ulceration of the benign variant has the significance of malignization. These nodules grow in a time period ranging from a few months to a few years, before establishing a diagnosis, although there have been situations in which these grow very rapidly. [27]

Histopathologically, the pilomatrix carcinoma presents itself like a mass of asymmetrical tumor cells, poorly circumscribed, located dermally or sub dermally. The tumoral cells have a basal cell aspect (matriceal or supramatriceal). Some tumors present desmoplastic stroma around basal cell aggregates. The cells present hyperchromatic nuclei with prominent nucleoli and a wide number of occasionally atypical mitoses.

Immunohistochemically, pilomatrix carcinoma is positive for high molecular weight cytokeratins. [2, 26]

The elected treatment is surgical excision with safety margins. Mohs surgery can be useful. Pilomatrix carcinoma presents mainly local aggressiveness with recurrence in the event in which the excision was not complete. Rarely presents distant metastases (bone, pulmonary). [27, 28]

2. **Trichilemmal carcinoma** is a neoplasm which develops from the external shield of the hair follicle, through the malignization of a

malignizarea unui trichilemom. Afectează cu predilecție sexul masculin, în jurul vârstei de 40 de ani.

Clinic, are aspectul unui nodul solitar, ferm, de culoare roșietică, ce se dezvoltă în regiunile cu pilozitate abundentă, în special la nivelul extremității cefalice (scalp, sprâncene, barbă).[29]

Histopatologic, se observă aspect de foliculi piloși primari, secundari și terțiari, celulele neoplazice prezentând pleomorfism, atipii nucleare și mitoze atipice.

Imunohistochimic, prezintă același patern ca tumorile cu origine pilară, fiind pozitive pentru CK cu greutate moleculară mare. De asemenea celulele se colorează intens pentru UEAI (Ulex Europaeus I Agglutinin).

Tratamentul presupune excizia completă, cu margini de siguranță pentru evitarea recurențelor. Trichilemomcarcinomul care nu prezintă aspecte atipice citologice are în general un comportament benign. Tumorile cu un patern de creștere infiltrativă și atipii citologice au un comportament imprevizibil (pot fi agresive local, pot recidiva și metastaza).[30]

trichilemmoma. It affects mostly the male gender, around the age of 40.

Clinically, it has the aspect of a solitary nodule, firm, red colored, which evolves in the regions with abundant hair, especially on the cephalic extremity (scalp, eyebrows, beard). [29]

Histopathologically, we can notice an aspect of primary, secondary and tertiary hair follicles, the neoplastic cells presenting pleomorphism, nuclear atypia and atypical mitoses.

Immunohistochemically, it presents the same pattern as pilar tumors, being positive for high molecular weight CK. Also, the cells present intense staining for UEAI (Ulex Europaeus I Agglutinin).

The treatment is comprised of complete excision, with safety margins, for avoiding recurrence. Trichilemmal carcinoma which does not present atypical cytological aspects usually has a benign behavior. Tumors with an infiltrative growth pattern and cytological atypia have an unpredictable behavior (they can be locally aggressive, they can relapse and metastasize). [30]

## Bibliografie/Bibliography

1. KO, Obaidat NA, Ghazarian D. Skin adnexal neoplasms--part 1: an approach to tumours of the pilosebaceous unit. *J Clin Pathol* 2007; 60:129.
2. Obaidat NA, Alsaad KO, Ghazarian D. Skin adnexal neoplasms--part 2: an approach to tumours of cutaneous sweat glands. *J Clin Pathol* 2007; 60: 145.
3. Song A, Carter KD, Syed NA, Song J, Nerad JA. Sebaceous cell carcinoma of the ocular adnexa: clinical presentations, histopathology, and outcomes. *Ophthalm Plast Reconstr Surg*. 2008 May-Jun. 24 (3): 194-200. [Medline].
4. Schwartz RA, Torre DP. The Muir-Torre syndrome: a 25-year retrospect. *J Am Acad Dermatol*. 1995 Jul. 33 (1): 90-104. [Medline].
5. Beach A, Severance AO. Sebaceous gland Carcinoma. *Ann Surg*. 1942 Feb. 115 (2): 258-66. [Medline].
6. Khan JA, Grove AS Jr, Joseph MP, Goodman M. Sebaceous carcinoma. Diuretic use, lacrimal system spread, and surgical margins. *Ophthalm Plast Reconstr Surg*. 1989. 5 (4): 227-34. [Medline].
7. Plaza JA, Mackinnon A, Carrillo L, Prieto VG, Sanguenza M, Suster S Role of immunohistochemistry in the diagnosis of sebaceous carcinoma: a clinicopathologic and immunohistochemical study. *Am J Dermatopathol*. 2015 Nov; 37 (11): 809-21.
8. E.F. Callahan, A.T. Vidimos, W.F. Bergfeld Microcystic adnexal carcinoma (MAC) of the scalp with extensive pilar differentiation *Dermatol. Surg.*, 28 (2002), pp. 536-539
9. K. Chiller, D. Passaro, M. Scheuller, et al. Microcystic adnexal carcinoma: forty-eight cases, their treatment, and their outcome *Arch. Dermatol.*, 136 (2000), pp. 1355-1359
10. Akasaka T, Onodera H, Matsuta M. Cutaneous mixed tumour containing ossification, hair matrix, and sebaceous ductal differentiation. *J Dermatol* 1997; 24: 125-31
11. Yamamoto O, Yasuda H. An immunohistochemical study of the apocrine type of cutaneous mixed tumors with special reference to their follicular and sebaceous differentiation. *J Cutan Pathol* 1999; 26: 232-41.
12. Murilo de Almeida Luz, I Daniel Cury Ogata, Marcos Flávio Gomes Montenegro, III Luciano José Biasi and Leandro Carvalho Ribeiro Eccrine Porocarcinoma (Malignant Eccrine Poroma): A Series of Eight Challenging Cases.

13. Ma H, Liao M, Qiu S, Lu R, Lu C. Eccrine poroma and porocarcinoma on the same unusual location: report on two cases. 2015 May-Jun; 90 (3 Suppl 1): 69-72. doi: 10.1590/abd1806-4841.20153415.
14. Jeon J, Kim JH, Baek YS, Kim A, Seo SH, Oh CH. Eccrine poroma and eccrine porocarcinoma in linear epidermal nevus. *Am J Dermatopathol*. 2014 May; 36 (5): 430-2.
15. Granter SR, Seeger K, Calonje E, Busam K, McKee PH. Malignant eccrine spiradenoma (spiradenocarcinoma): a clinicopathologic study of 12 cases. *Am J Dermatopathol*. 2000 Apr; 22 (2): 97-103.
16. Van der Horst MP, Marusic Z, Hornick JL, Luzar B, Brenn T. Morphologically low-grade spiradenocarcinoma: a clinicopathologic study of 19 cases with emphasis on outcome and MYB expression. *Mod Pathol*. 2015 Jul; 28(7):944-53. doi: 10.1038/modpathol.2015.48. Epub 2015 Apr 10.
17. Abhishek Soni, Nupur Bansal, Vivek Kaushal, and Ashok Kr Chauhan. Current management approach to hidradenocarcinoma: a comprehensive review of the literature Published online 2015 Mar 19. doi: 10.3332/ecancer.2015.517.
18. Kamalpour L, Brindise RT, Nodzenski M, Bach DQ, Veledar E, Alam M. *JAMA Dermatol*. 2014 Apr; 150 (4): 380-4. Primary cutaneous mucinous carcinoma: a systematic review and meta-analysis of outcomes after surgery.
19. Chavez A, Linos K, Samie FH. Primary cutaneous mucinous carcinoma of the eyelid treated with Mohs surgery. *JAAD Case Rep*. 2015 Mar; 1(2):85-7. Epub 2015 Mar 19. *Korean J Pathol*. 2014 Dec; 48 (6): 438-441.
20. Sharon Lim, Inju Cho, and Mi Ja Lee. Digital Papillary Carcinoma Published online 2014 Dec 31. doi: 10.4132/KoreanJ Pathol. 2014.48.6.438
21. Kobayashi T, Hiura A, Oishi K, Maeda S, Le Pavoux AJ, Ohara K, Uruga H. Aggressive Digital Papillary Adenocarcinoma With Multiple Organ Metastases: A Case Report and Review of the Literature. *Am J Dermatopathol*. 2016 Dec; 38 (12): 910-914.
22. Lestouquet FR, Sánchez Moya AI, Guerra SH, Cardona Alzate CJ. Primary cutaneous adenoid cystic carcinoma: an unusual case. *Dermatol Online J*. 2013 Jan 15; 19(1):5. Epub 2013 Jan 15.
23. Claudio Cacchi, Severino Persechino, Laura Fidanza, and Armando Bartolazzi A primary cutaneous adenoid-cystic carcinoma in a young woman. Differential diagnosis and clinical implications Published online 2011 Mar 30; 3(1).
24. Chamberlain RS, Huber K, White JC, Travaglino-Parda R. Apocrine gland carcinoma of the axilla: review of the literature and recommendations for treatment. *Am J Clin Oncol*. 1999 Apr; 22 (2): 131-5.
25. Loh SH, Oh YJ, Lew BL, Sim WY. Primary Cutaneous Apocrine Carcinoma. *Ann Dermatol*. 2016 Oct; 28(5):669-670. Epub 2016 Sep 30.
26. Sau P1, Lupton GP, Graham JH. Pilomatrix carcinoma. *Cancer*. 1993 Apr 15; 71 (8): 2491-8.
27. Song M, Chekmareva M, Bachmann G, Gibbon D. Pilomatrix carcinoma of the vulva *Gynecol Oncol Rep*. 2016 Jan; 15:9-11. Epub 2015 Dec 19.
28. Arslan D, Gündüz S, Avci F, Merdin A, Tatli AM, Uysal M, Tural D, Başsorgun CI, Savaş B. Pilomatrix carcinoma of the scalp with pulmonary metastasis: A case report of a complete response to oral endoxan and etoposide. *Oncol Lett*. 2014 Jun; 7(6):1959-1961. Epub 2014 Apr 1.
29. Hamman MS, Brian Jiang SI. Management of trichilemmal carcinoma: an update and comprehensive review of the literature *Dermatol Surg*. 2014 Jul; 40 (7): 711-7.
30. Hyon Seung Yi, M.D., Sun Jin Sym, M.D., Ph.D., Jinny Park, M.D., Ph.D., Eun Kyung Cho, M.D., Ph.D., Seung-Yeon Ha, M.D., Ph.D., Dong Bok Shin, M.D., Ph.D., corresponding author and Jae Hoon Lee, M.D., Ph.D. Recurrent and Metastatic Trichilemmal Carcinoma of the Skin Over the Thigh: A Case Report. *Cancer Research and Treatment : Official Journal of Korean Cancer Association*. 2010 Sep; 42 (3) 176.

Conflict de interes  
NEDECLARATE

Conflict of interest  
NONE DECLARED

Adresa de corespondență:

Virgil Pătrașcu  
Prof. Univ. Dr., Universitatea de Medicină și Farmacie Craiova,  
strada Petru Rareș, Nr 2-4, 200345, Craiova, România,  
telefon 004-0724273676  
e-mail: vm.patrascu@gmail.com

Correspondance address:

Virgil Pătrașcu  
MD, PhD, University of Medicine and Pharmacy  
Craiova, Petru Rares Street, No2-4, 200345, Craiova, Romania,  
phone: 004-0724273676,  
e-mail: vm.patrascu@gmail.com