



Facultad de Medicina y Odontología
Departamento de Medicina
Programa de Doctorado 3042 Medicina

**METÁSTASIS CUTÁNEAS DE NEOPLASIAS INTERNAS
MALIGNAS: PATRONES CLÍNICOS,
HISTOPATOLÓGICOS E INMUNOHISTOQUÍMICOS.**

Doctoranda: Sabrina Kindem Gómez

Directores: Dr. Onofre Sanmartín Jiménez

Dr. Rafael Botella Estrada

Dr. Eduardo Nagore Enguídanos

Valencia, Enero de 2017

Departamento de Medicina.
Facultad de Medicina y Odontología.
Universidad de Valencia.

METÁSTASIS CUTÁNEAS DE NEOPLASIAS INTERNAS MALIGNAS: PATRONES CLÍNICOS, HISTOPATOLÓGICOS E INMUNOHISTOQUÍMICOS.

Sabrina Kindem Gómez

Médico Especialista en Dermatología Médico-Quirúrgica y Venereología

Directores:

Dr. Onofre Sanmartín Jiménez

Dr. Rafael Botella Estrada

Dr. Eduardo Nagore Enguídanos

AGRADECIMIENTOS

Debo agradecer esta tesis a los 112 pacientes que aparecen en ella. Muchos fueron muy generosos conmigo, incluso estando varias veces entre la vida y la muerte tuvieron algo de tiempo para mí. Os mando un abrazo enorme allá donde estéis.

Muchas gracias a mis Directores y a todo el Servicio de Dermatología y Anatomía Patológica del IVO.

Gracias a toda mi familia y a mis amigos. Sobre todo a mi madre, por el apoyo que siempre me da en todo. Os quiero mucho.

Y sobre todo GRACIAS en mayúsculas a Juan, mi vida, por darme tanto amor. Ese amor del bueno que se ha convertido en vida y que aún teniendo el tamaño de un garbanzo ya late con fuerza en mi interior.

ÍNDICE

<u>ÍNDICE</u>	7
<u>ÍNDICE DE ABREVIATURAS</u>	10
<u>INDICE DE TABLAS, GRÁFICOS E ILUSTRACIONES</u>	12
<u>INTRODUCCIÓN</u>	19
<u>ANTECEDENTES</u>	25
1. ETIOLOGÍA Y PATOGENIA	26
2. EPIDEMIOLOGÍA	30
3. CLÍNICA	32
3.1. LOCALIZACIÓN	32
3.2. LESIÓN CUTÁNEA	33
3.3 PATRONES CLÍNICOS ESPECIALES	34
3.4. SÍNTOMATOLOGÍA ACOMPAÑANTE	34
4. CARACTERÍSTICAS HISTOLÓGICAS	34
4.1 PATRONES HISTOLÓGICOS	34
4.2 PATRONES INMUNOHISTOQUÍMICOS	35
5. CARACTERÍSTICAS CLÍNICO-PATOLÓGICAS MÁS FRECUENTES SEGÚN EL TUMOR PRIMARIO.	35
<u>5.1. METÁSTASIS CUTÁNEAS DE CÁNCER DE MAMA</u>	36
<u>5.2. METÁSTASIS CUTÁNEAS DE CÁNCER DE PULMÓN</u>	42
<u>5.3. METÁSTASIS CUTÁNEAS DE TUMORES GASTROINTESTINALES</u>	44
<u>5.4. METÁSTASIS CUTÁNEAS DE TUMORES GENITOURINARIOS.</u>	49
<u>5.5. METÁSTASIS CUTÁNEAS DE TUMORES DE PARTES BLANDAS</u>	58
<u>HIPÓTESIS Y OBJETIVOS</u>	63
1. HIPÓTESIS DE TRABAJO	65
2. OBJETIVOS	65
2.1.OBJETIVO PRINCIPAL	65
2.2. OBJETIVOS SECUNDARIOS	65
<u>MATERIAL Y MÉTODOS</u>	67
1. DISEÑO DEL ESTUDIO	69
2. SELECCIÓN DE CASOS	69
3. OBTENCIÓN DE INFORMACIÓN	70
4. ANÁLISIS ESTADÍSTICO	85
<u>RESULTADOS</u>	87
1. RESULTADOS GLOBALES	89
1.1. DESCRIPCIÓN DE LA POBLACIÓN SEGÚN SEXO Y EDAD	89

1.2. ORIGEN DEL TUMOR PRIMARIO	91
1.3. MOMENTO DE LA APARICIÓN DE LA CUTÁNIDE	96
1.4. CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS DE LA CUTÁNIDE	100
1.5. CARACTERÍSTICAS HISTOLÓGICAS DE LA CUTÁNIDE	111
2. RESULTADOS SEGÚN GRUPO DE ORIGEN DEL TUMOR PRIMARIO	115
2.1- METÁSTASIS CUTÁNEAS DE ORIGEN MAMARIO	115
2.2- METÁSTASIS CUTÁNEAS DE ORIGEN ORL	131
2.3- METÁSTASIS CUTÁNEAS DE ORIGEN PULMONAR	134
2.4- METÁSTASIS CUTÁNEAS DE ORIGEN RENAL	137
2.5- METÁSTASIS CUTÁNEAS DE ORIGEN DIGESTIVO	141
2.6. METÁSTASIS CUTÁNEAS DE ORIGEN PROSTÁTICO	146
2.6. METÁSTASIS CUTÁNEAS DE TUMORES DE ORIGEN EN GENITALES EXTERNOS	148
2.8. METÁSTASIS CUTÁNEAS DE TUMORES ORIGINADOS DEL UROTELIO	150
2.9. METÁSTASIS CUTÁNEAS DE OVARIO	152
2.10. METÁSTASIS CUTÁNEAS DE ORIGEN DESCONOCIDO	153
2.11 METÁSTASIS CUTÁNEAS DE SARCOMAS DE PARTES BLANDAS	155
2.12. METÁSTASIS CUTÁNEAS DE SISTEMA NERVIOSO	157
3. RESULTADOS SEGÚN LA LOCALIZACIÓN DE LA METÁSTASIS CUTÁNEA	159
3.1 LOCALIZACIÓN EN CABEZA Y CUELLO	159
3.2. LOCALIZACIÓN EN TRONCO	163
3.3. LOCALIZACIÓN EN EXTREMIDADES	166
3.4. LOCALIZACIÓN EN MÁS DE UNA REGIÓN ANATÓMICA SIMULTÁNEAMENTE	168
3.5. LOCALIZACIÓN RESPECTO AL TUMOR PRIMARIO	169
4. RESULTADOS SEGÚN ALGUNAS DE LAS FORMAS PECULIARES	171
4.1. PATRÓN DE PÁPULAS SOBRE O ALREDEDOR DE LA CICATRIZ	171
4.2. PATRÓN ZOSTERIFORME/METAMÉRICO	173
4.3. PATRÓN DE NÓDULO UMBILICAL	175
4.4. PATRÓN ERISPELOIDE	175
4.5. PATRÓN EN CORAZA	176
4.6. PATRÓN TELANGIECTÁSICO	177
5. RESULTADOS SEGÚN EL MOMENTO DEL DIAGNÓSTICO	179
5.1. CUTÁNIDES PREVIAS AL DIAGNÓSTICO DE CÁNCER	179
5.2. CUTÁNIDES SIMULTÁNEAS AL DIAGNÓSTICO DE CÁNCER	180
5.3. CUTÁNIDES POSTERIORES AL DIAGNÓSTICO DE CÁNCER	182
5.4. CUTÁNIDES COMO PRIMER SIGNO DE RECAÍDA	183
6. ESTUDIO DE LA SUPERVIVENCIA DE LOS PACIENTES	186
6.1. SUPERVIVENCIA GLOBAL DEL TOTAL DE CUTÁNIDES	186
6.2. SUPERVIVENCIA ESPECÍFICA POR CÁNCER DEL TOTAL DE CUTÁNIDES	189
6.3. SUPERVIVENCIA EN LAS CUTÁNIDES DE ORIGEN MAMARIO	189
DISCUSIÓN	195
1. ASPECTOS EPIDEMIOLÓGICOS	197
2. CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS DE LAS METÁSTASIS CUTÁNEAS	203
<i>PATRÓN ERISPELOIDE O INFLAMATORIO</i>	205
<i>PATRÓN TELANGIECTÁSICO</i>	206
<i>PATRÓN EN CORAZA</i>	207
<i>PATRÓN ZOSTERIFORME</i>	208
<i>PATRÓN DE NÓDULO ÚNICO</i>	210
<i>PATRÓN DE NÓDULO UMBILICAL</i>	210
<i>PATRÓN DE NÓDULOS MÚLTIPLES EN MÁS DE UNA LOCALIZACIÓN ANATÓMICA</i>	211
3. CARACTERÍSTICAS HISTOLÓGICAS DE LAS METÁSTASIS CUTÁNEAS	212

4. VALOR DEL ESTUDIO INMUNOHISTOQUÍMICO EN EL DIAGNÓSTICO DE LAS METÁSTASIS CUTÁNEAS.	215
5. METÁSTASIS CUTÁNEAS DE CÁNCER DE MAMA	218
5.1. CONSIDERACIONES GENERALES	218
5.2. FORMAS CLÍNICO-PATOLÓGICAS DE METÁSTASIS CUTÁNEAS DE MAMA	219
<i>PÁPULAS SOBRE O ALREDEDOR DE CICATRIZ POR CIRUGÍA PREVIA EN MAMA AFECTADA</i>	219
5.3. OTROS PATRONES CLÍNICOS Y SU IMPLICACIÓN EN LA SUPERVIVENCIA	222
5.4. PAPEL DE LA INMUNOHISTOQUÍMICA EN METÁSTASIS CUTÁNEAS POR CÁNCER DE MAMA	224
<i>VALOR DEL MARCADOR CK19 EN CUTÁNEAS DE ORIGEN MAMARIO</i>	224
<i>EXPRESIÓN DE RE Y RP EN CUTÁNEAS DE CÁNCER DE MAMA</i>	227
<i>EXPRESIÓN DEL GEN HER2 (ERB-B2) EN METÁSTASIS CUTÁNEAS DE ORIGEN MAMARIO</i>	228
6. METÁSTASIS CUTÁNEAS DE ORIGEN ORL	230
7. METÁSTASIS CUTÁNEAS DE ORIGEN PULMONAR	232
8. METÁSTASIS CUTÁNEAS DE ORIGEN RENAL	234
9. METÁSTASIS CUTÁNEAS DE ORIGEN PROSTÁTICO	235
10. LOCALIZACIÓN ANATÓMICA DE LAS METÁSTASIS CUTÁNEAS	238
11. CARACTERÍSTICAS DE LAS METÁSTASIS CUTÁNEAS SEGÚN EL MOMENTO DEL DIAGNÓSTICO	241
12. IMPORTANCIA DE LA AUTOEXPLORACIÓN Y ENTRENAMIENTO DEL PACIENTE	243
13. LIMITACIONES DE NUESTRO ESTUDIO	245
CONCLUSIONES	249
ANEXO 1. CUADERNO DE RECOGIDA DE DATOS	254
BIBLIOGRAFÍA	257

ÍNDICE DE ABREVIATURAS

ARN: Ácido ribonucleico

ARNm: Ácido ribonucleico mensajero

CDX2: Proteína caudal homeobox 2

CEA: Antígeno carcinoembrionario

CK: Citoqueratina

CPCNP: Carcinoma de pulmón de células no pequeñas

CPCP: Cáncer de pulmón de células pequeñas

DX: Diagnóstico

EE: Extremidades

EES: Extremidades superiores

EEI: Extremidades inferiores

EMA: Antígeno de membrana

EZRIN: proteína de membrana de citoesqueleto EZRIN

H&E: Hematoxilina y eosina

HCG: Hormona Gonadotropina Coriónica Humana

IVO: Instituto Valenciano de Oncología

MC: Metástasis cutánea

MCPyV: Merkel cell polyomavirus

M.I: miembro inferior

M.S: miembro superior

MTX: Metástasis

NSE: Enolasa neuronal específica

ORL: Otorrinolaringología

OSNA: One-Step Nucleic Acid Amplification

PAS: Ácido peryódico de Schiff

PAX8: Factor de transcripción tiroideo

P63: Proteína 63

QT: quimioterapia

RE: Receptores estrogénicos

RMN: Resonancia magnética nuclear

RRHH: Receptores hormonales

RP: Receptores de progesterona

RT: Radioterapia

SMA: Actina músculo liso

SNC: Sistema nervioso central

TAC: Tomografía axial computerizada

TCS: tejido celular subcutáneo

TTF1: Factor 1 de Transcripción Nuclear Tiroideo

VIP: Péptido intestinal vasoactivo

YKL-40: Quitinasa-3 similar a la Proteína 1

INDICE DE TABLAS, GRÁFICOS E ILUSTRACIONES

TABLAS:

Tabla 1: orígenes tumorales más frecuentes de las metástasis cutáneas según la edad.	31
Tabla 2. Marcadores inmunohistoquímicos para el diagnóstico diferencial de las metástasis cutáneas de tumores pulmonares malignos ⁽³⁴⁾	43
Tabla 3. Marcadores inmunohistoquímicos útiles para diferenciar el origen de la metástasis cutánea ^(34,35)	44
Tabla 4. Características generales de las metástasis cutáneas de origen genitourinario.	49
Tabla 5. Marcadores inmunohistoquímicos de carcinoma de células renales.	51
Tabla 6. Marcadores inmunohistoquímicos más útiles en el diagnóstico diferencial de metástasis por sarcomas de partes blandas.	61
Tabla 7. Número de pacientes y porcentajes estratificados por rango de edad	89
Tabla 8. Número de pacientes según el sexo y porcentajes estratificados por rango de edad	90
Tabla 9. Distribución de los pacientes del estudio según el origen del tumor primario y su porcentaje respecto al total	91
Tabla 10. Distribución de los tumores primarios según el sexo del paciente	93
Tabla 11. Origen del tumor primario en hombres en cada grupo de edad.	94
Tabla 12. Origen del tumor primario en mujeres en cada grupo de edad.	95
Tabla 13. Comparación de medias del tiempo de aparición, medido en meses, entre el diagnóstico de cáncer y la metástasis cutánea. Están incluidas en esta tabla todas las cutánides, incluidas las simultáneas y las previas al diagnóstico de cáncer.	100
Tabla 14. Localización general de las metástasis cutáneas.	100
Tabla 15. Distribución de las cutánides según su localización específica.	101
Tabla 16. Tabla de contingencia entre la localización de la cutánide y el origen del tumor primario.	102
Tabla 17. Frecuencias de cada lesión elemental y su porcentaje respecto el total de cutánides.	104
Tabla 18. Frecuencias de cada color que mostraron las cutánides y porcentaje respecto del total.	104
Tabla 19. Frecuencias de cada color que mostraron las cutánides y porcentaje respecto del total.	105
Tabla 20. Frecuencias de las formas clínicas clasificables como peculiares, por estar ya descritas como formas características o en grupos nuevos observados.	106
Tabla 21. Tabla de contingencia respecto a la localización anatómica y los patrones clínicos de metástasis cutáneas.	109
Tabla 22. Frecuencias de patrones de infiltración observados en el total de cutánides.	112
Tabla 23. Subtipos de cáncer de mama primario recogidos.	117
Tabla 24. Distribución de patrones moleculares de las cutánides de origen mamario de la muestra de estudio.	119
Tabla 25. Frecuencias de las localizaciones anatómicas más frecuentes.	132
Tabla 26. Frecuencia y porcentajes de formas peculiares en cutánides de cáncer de pulmón.	136
Tabla 27. Frecuencia y porcentajes de las localizaciones anatómicas de las cutánides de origen renal.	138
Tabla 28. Tabla descriptiva con las características de los dos casos de cutánides de origen pancreático	144
Tabla 29. Tabla descriptiva de los 4 casos de cutánides incluidas de origen genitales externos.	149
Tabla 30. Tabla descriptiva con las 3 cutánides de origen urotelial incluidas en el estudio.	151
Tabla 31. Tabla descriptiva con las características de las 3 cutánides de origen ovárico.	152
Tabla 32. Tabla descriptiva de los dos casos de cutánides de origen desconocido.	154
Tabla 33. Descripción de las dos cutánides de origen sarcomatoso.	156
Tabla 34. Tabla de frecuencias del origen del tumor primario con metástasis cutánea en cabeza y cuello.	159
Tabla 35. Descripción de las características de los 3 casos en forma de coraza.	177
Tabla 36. Origen del tumor primario en las cutánides como primer signo de enfermedad tumoral.	179
Tabla 37. Tabla de contingencia que muestra las metástasis cutáneas con metástasis ganglionares según la supervivencia al año del diagnóstico de ésta.	188

Tabla 38. Tabla de contingencia de metástasis cutáneas con diseminación en otros órganos y la supervivencia a un año de diagnóstico de ésta.	188
Tabla 39. Porcentajes de pacientes vivas al año, dos años y cinco años tras la aparición de la cutánide por cáncer de mama.	190
Tabla 40. Porcentajes de pacientes vivas al año, dos años y cinco años tras la aparición de la cutánide por cáncer de mama, teniendo en cuenta fallecimiento por la enfermedad tumoral.	190
Tabla 41. Porcentajes de pacientes vivas al año, 2 años y 5 años tras el diagnóstico de la metástasis cutáneas.	192
Tabla 42. Casos que permanecen vivos al año del diagnóstico de la cutánide según el tipo molecular de cáncer de mama	193
Tabla 43. Metástasis cutáneas que pertenecen a pacientes vivas al año del diagnóstico de ésta en función de la expresión de her-2	193
Tabla 44. Metástasis cutáneas que pertenecen a pacientes vivas al año del diagnóstico de ésta en función de la expresión de re.	194
Tabla 45. Metástasis cutáneas que pertenecen a pacientes vivas al año del diagnóstico de ésta en función de la expresión de rp.	194

GRÁFICOS:

Gráfico 1. Gráfico de sectores donde se representan los orígenes distintos de los tumores primarios del total de pacientes.	92
Gráfico 2. Representación de la distribución del origen primario del tumor según el sexo del paciente.	93
Gráfico 3. Distribución del origen del tumor primario en hombres según la edad.	94
Gráfico 4. Distribución del origen del tumor primario en mujeres según la edad.	95
Gráfico 5. Distribución del momento de aparición de la cutánide durante la enfermedad tumoral.	97
Gráfico 6. Número de cutánides que presentan metástasis en otros órganos de manera concomitante o bien la afectación cutánea es la única forma de diseminación a distancia.	97
Gráfico 7. Distribución de los órganos con invasión a distancia diferentes a la piel	98
Gráfico 8. Distribución de los porcentajes de cutánides aparecidas posterior al diagnóstico de cáncer en cuanto a la situación de la enfermedad.	99
Gráfico 9. Gráfico de barras donde se representan los orígenes del tumor primario mayoritarios en la población de estudio y la localización de las metástasis cutáneas.	103
Gráfico 10. Exposición en sectores de las metástasis cutáneas que coinciden en localización anatómica con el tumor primario.	103
Gráfico 11. Se representa mediante gráfico de sectores la presencia de ulceración en el momento del diagnóstico de la cutánide.	105
Gráfico 14. Se representa mediante gráfico de sectores la presencia de dolor referido por el paciente.	110
Gráfico 15. Se representa mediante gráfico de sectores la forma de diagnóstico de la cutánide.	110
Gráfico 14. Frecuencias de localización de la invasión cutánea en las diferentes capas histológicas de la piel.	112
Gráfico 15. Distribución del porcentaje de ki67 en las muestras histológicas de las cutánides.	115
Gráfico 16. Diagrama de sectores donde se representa las frecuencias de los diferentes momentos de aparición de las cutánides.	117
Gráfico 17. Gráfico de sectores donde se representan los porcentajes de las localizaciones anatómicas de las metástasis de origen mamario.	120
Gráfico 18. Gráfico de sectores donde se representan los porcentajes de las formas clínicas o patrones clínicos de las metástasis de origen mamario.	121
Gráfico 19. Representación de los resultados de casos positivos, negativos y en los que no se estudió la expresión de marcadores inmunohistoquímicos.	129
Gráfico 20. Diagrama de sectores donde se representa las frecuencias de las localizaciones anatómicas de las cutánides por cáncer renal.	138
Gráfico 21. Gráfico de barras donde se representan el número de casos positivos, negativos y no realizados respecto a la expresión de los marcadores ck7, ck20, muc5, cea, cdx2, ckae1/ae3.	143

Gráfico 22 y gráfico 23: diagrama de sectores representando los números de lesiones y el color de estas en cabeza y cuello.	161
Gráfico 25. Distribución de las localizaciones anatómicas incluidas en el tronco	164
Gráfico 26. Gráfico de barras representando las frecuencias de los tipos peculiares de metástasis cutáneas en tronco.	165
Gráfico 27. Sectores representando la frecuencia de los distintos orígenes del tumor primario de metástasis cutáneas localizadas en las extremidades.	167
Gráfico 28. Representación por sectores de los orígenes viscerales de las cutánides localizadas en la misma región anatómica que su tumor primario	170
Gráfico 29. Representación por sectores de los orígenes viscerales de las cutánides localizadas a distancia de la región anatómica de su tumor primario	171
Gráfico 30. Diagrama de sectores representando la frecuencia de los distintos tumores primarios de cutánides con forma clínica zosteriforme.	173
Gráfico 31. Representación en sectores de las frecuencias del origen tumoral de las metástasis cutáneas simultáneas al proceso diagnóstico del cáncer.	181
Gráfico 32. Representación en sectores de los orígenes tumorales de las cutánides aparecidas en una enfermedad oncológica ya conocida.	182
Gráfico 33. Gráfico de sectores donde se representan los porcentajes de los orígenes tumorales en las cutánides como primer signo de recaída de enfermedad.	184
Gráfico 34. Gráfico de sectores donde se representan los porcentajes de formas clínicas peculiares, como se puede observar lo más habitual fueron encontrar cutánides sobre cicatriz seguido de formas no peculiares en estas metástasis cutáneas como primer signo de recaída tumoral.	185
Gráfico 35. Curva de supervivencia global según los meses tras el diagnóstico de la cutánide	186
Gráfico 36. Gráfico de sectores representando el origen tumoral de las cutánides cuyo paciente está vivo al año del diagnóstico de ésta.	187
Gráfico 37. Curva de supervivencia específica por cáncer tras el diagnóstico de la cutánide	189
Gráfico 38. Curva de supervivencia específica por cáncer según el patrón clínico de la cutánide	191

ILUSTRACIONES:

Ilustración 1. Esquema de comparación de ambos modelos de metástasis a distancia	27
Ilustración 2. Pérdida de expresión de e-cadherina por la célula tumoral, primer paso en el proceso de metastatización. <i>Yilmaz m, chistofori g. Mechanisms of motility in metastasizing cells. Mol cancer res. 2010;8(5):629-42.</i>	29
Ilustración 3. Orígenes tumorales más frecuentes de las metástasis cutáneas según la localización anatómica.	33
Ilustración 4. Imagen clínica de metástasis cutánea de origen mamario tipo nodular, localizada en la región cervical.	37
Ilustración 5. Imagen clínica de cutánide mamaria de tipo erisipeloides, en la foto no se aprecia pero la mama estaba caliente, con dolor a la palpación y edematosa. Simulaba un proceso celulítico en fase inicial.	38
Ilustración 6. Imagen clínica de cutánide en coraza, a la palpación la mama estaba dura, recordaba a una esclerodermia y con el pezón retraído.	39
Ilustración 7. Imagen clínica de metástasis cutánea de origen mamario tipo telangiectásico. La lesión es violácea y se plantea diagnóstico diferencial con un origen vascular.	40
Ilustración 8. Imagen de enfermedad de paget del pezón de una mujer de 37 años, presentaba esta lesión papular eritemato-violácea de 2 meses de evolución. Tras las pruebas de imagen se confirmó el carcinoma de mama subyacente.	41
Ilustración 9. Clasificación tumores testiculares	54
Ilustración 10. Clasificación de los tumores ováricos	55
Ilustración 11. Ejemplo de lesiones papulares eritematosas alrededor de cicatriz por mastectomía previa en cáncer de mama.	77

Ilustración 12. Ejemplo de metástasis zosteriforme. En este caso el origen primario fue prostático y la cutánide presentaba vesículas agrupadas sobre base eritematosa con distribución zosteriforme.	77
Ilustración 13. Ejemplo de cutánide erisipeloides.	78
Ilustración 14. Ejemplo de cutánide en coraza, la palpación es dura y pétrea con desaparición del vello.	78
Ilustración 15. Imagen clínica de metástasis telangiectásica. Las lesiones son equimóticas y recuerdan a un origen vascular.	79
Ilustración 16. Ejemplo de nódulo único mayor de 5cm de diámetro, en este ejemplo la lesión es subcutánea y el origen es cáncer gástrico.	80
Ilustración 17. Ejemplo de nódulo único aislado.	80
Ilustración 18. Foto clínica de cutánide con distribución metamérica por un cáncer de mama en una mujer de 38 años. Se observa la forma clínica vesiculosa que recuerda a un herpes zoster.	107
Ilustración 19. Foto clínica de una forma peculiar clasificada como "florida". Varón de 52 años con diagnóstico reciente de cáncer de colon, durante las pruebas complementarias para la estadificación presentó una aparición rápida de múltiples lesiones cutáneas nodulares en más de una región anatómica.	107
Ilustración 20. Otro ejemplo de cutánide clasificada como "florida". Varón de 57 años con sarcoma sinovial en la falange proximal del dedo de la mano izquierda, cuyo tratamiento fue la amputación del brazo. Presenta lesiones nodulares múltiples en muñón y en otras localizaciones como la cabeza y cuello. Estas formas presentaron lesiones elementales distintas, en la imagen central se observa un nódulo subcutáneo del color de la piel normal que contrasta con el resto de lesiones.	107
Ilustración 21. Ejemplo de forma clínica clasificada como "pápulas sobre cicatriz". En este grupo se han incluido cutánides que se presentan como pápulas eritematosas dispersas en la mama intervenida por cáncer, alrededor de la cicatriz de mastectomía previa. La imagen de la derecha es a mayor aumento.	108
Ilustración 22. Ejemplo de forma clínica clasificada como "gran tumor". Tumoración, en este caso subcutánea, mayor de 5cm de diámetro en región parietal izquierda en un varón con diagnóstico de cáncer de pulmón.	108
Ilustración 23. Ejemplo de nódulo umbilical. Varón de 56 años con cáncer gástrico.	108
Ilustración 24. Presencia de células tumorales en el interior de vasos de pequeño calibre donde se observa el endotelio que rodea a los embolismos tumorales(h&e, aumento x20)	113
Ilustración 25. Expresión inmunohistoquímica de cd31 y d240 respectivamente, se observa que las células endoteliales que rodean a los embolismos tumorales expresan ambos marcadores, signo de la invasión intralinfática y no vascular, ejemplo de histología de una cutánide de origen mamario (h&e, aumento x10).	113
Ilustración 26. Las células tumorales rodean al filete nervioso invadiendo el perineuro. Sin embargo, en la imagen de la derecha se observa que llegan a invadir el espacio endoneural (h&e, aumento x40)	114
Ilustración 27. Imagen clínica del patrón papular sobre cicatriz previa de mastectomía, se observan las pápulas eritematosas distribuidas alrededor de la cicatriz y sobre la mama mastectomizada.	122
Ilustración 28. Imágenes clínicas de tres casos distintos de cutánides patrón pápula sobre cicatriz en cáncer de mama con mastectomía previa.	122
Ilustración 29. Imagen clínica de una paciente con metástasis de origen mamario en coraza, en la imagen de la izquierda se observa gran placa eritemato-violácea de consistencia pétrea, piel estirada sin arrugas y de aspecto brillante. La imagen de la derecha son 11 días después donde sufrió una gran ulceración.	123
Ilustración 30. Imagen clínica de una paciente con cutánide tipo erisipeloides. Se observa eritema, edema y pápulas anaranjadas. En la foto no se puede apreciar, pero la placa estaba caliente, dura y era dolorosa a la palpación, simulando una celulitis.	123
Ilustración 31. Infiltración cutánea de origen mamario, se observa epidermis intacta, área de grenz y afectación intersticial de la dermis con vasos linfáticos embolizados en la dermis superficial. Tinciones inmunohistoquímicas con cd31 y d240 son necesarias para comprobar que se trata de endotelio linfático y no vascular (h&e, aumento x4)	124
Ilustración 32. Infiltración de células tumorales de origen mamario en tórax. Se observa en la imagen de la izquierda, invasión intersticial de la dermis superficial, mostrando área de grenz y respeto	

de la epidermis, embolismos tumorales dentro de los vasos sanguíneos o linfáticos, en estos casos la expresión de cd31 y d240 ayuda a diferenciar origen del endotelio (h&e, aumento x4). En la imagen de la derecha se observa tejido nervioso en la dermis profunda mostrando invasión perineural (h&e, aumento x10)	125
Ilustración 33. Expresión de cd31 y d2-40 por parte del mismo endotelio que rodea los embolismos de células tumorales en cutánide con patrón erisipeloide por cáncer de mama, demuestra invasión de vasos linfáticos (x20)	126
Ilustración 34. Expresión del endotelio de los mismos vasos de cd31 y d2-40 que confirma la invasión linfática de células de origen mamario en la dermis superficial de una cutánide con patrón de pápulas sobre cicatriz (x4)	127
Ilustración 35. Expresión de cd31 y d2-40 de endotelio linfático que se encuentra con invasión intralinfática en la dermis de una cutánide de origen mamario con patrón de pápula sobre cicatriz.	127
Ilustración 36. Ejemplo de ki67 superior al 30% en una cutánide de origen mamario con patrón telangiectásico donde las células tumorales ocupan las luces vasculares.	128
Ilustración 37. Expresión de ck19 en una cutánide de origen mamario, se observa el patrón multinodular de células tumorales con expresión intensa del marcador.	130
Ilustración 38. Expresión intensa de her-2 en cutánide de origen mamario, corresponde al mismo caso que la ilustración 37.	130
Ilustración 39. Imagen clínica de uno de los casos que fueron primer signo de recaída tumoral. Se observa el nódulo subcutáneo en cuero cabelludo por carcinoma epidermoide de suelo de boca.	132
Ilustración 40. Metástasis de origen pulmonar de tipo nodular único “gran tumor” localizada en el brazo izquierdo. El primario fue un adenocarcinoma.	135
Ilustración 41. Imagen clínica del caso de origen microcítico de pulmón. Se observan dos lesiones nodulares subcutáneas levemente eritematosas que fueron marcadas con rotulador negro. En la imagen de la derecha se observa que en el hombro derecho existe una placa eritematosa e indurada al tacto.	135
Ilustración 42. Imagen histológica de una de las cutánides de cáncer microcítico de pulmón. Se observa la infiltración intersticial en dermis, mostrando área de grenz. A mayor aumento se observan las células tumorales infiltrando la dermis profunda (h&e, x10, x20)	137
Ilustración 43. Se muestran fotos clínica de los dos casos de cutánides de origen renal localizadas fuera de cabeza y cuello. Se observan dos pápulas eritematosas localizadas en brazo y codo derecho respectivamente.	139
Ilustración 44. Imágenes clínicas del patrón habitual más frecuente observado en cutánide de cáncer renal. Se observa nódulo costroso y friable en cuero cabelludo, es la región interparietal de una paciente de 56 años. Además presentaba otra lesión en la encía superior. En la ecografía de la lesión del cuero cabelludo se observaba una lesión que ocupaba dermis, tejido celular subcutáneo, contactando con el periostio, y que ulceraba la epidermis.	139
Ilustración 45. Imagen clínica de otra paciente con una cutánide de origen renal en cuero cabelludo. Nótese lo parecido que puede ser clínicamente a cualquier otra lesión tipo carcinoma basocelular, queratosis actínica hipertrófica o tumor vascular.	140
Ilustración 46. Implante de carcinoma renal en cuero cabelludo, se observa en la panorámica el patrón multinodular, los nódulos de células tumorales infiltran por expansión y a mayor detalle se observan las células claras características del parénquima renal, con abundantes mitosis y pleomorfismo (h&e panorámica, x10, x40)	141
Ilustración 47. Imagen clínica de uno de los casos de origen gástrico. Presentaba lesiones nodulares eritematosas por la espalda, pero lo más llamativo era la región indurada como piel de cuero en la parte interna de las mismas, clasificada como cutánide en coraza.	142
Ilustración 48. Imagen clínica de una de las cutánides de origen gástrico en forma erisipeloide y que rodea al estoma por donde asoma tumor primario recidivado.	142
Ilustración 49. Imagen histológica de uno de los casos de cutánide de origen gástrico localizada en parte superior de la espalda. Se observa una infiltración intersticial localizada en dermis, respetando la epidermis. A mayor aumento se observan abundantes células en anillo de sello entre los haces de colágeno.	143

Ilustración 50. Imagen clínica de la metástasis cutánea de origen pancreático en cuero cabelludo. Obsérvese la gran cantidad de nódulos eritematosos distribuidos por toda la superficie craneal.	145
Ilustración 51. La imagen clínica se expuso en la ilustración 19. Es el caso de metástasis cutáneas en más de una región anatómica en paciente de 52 años con cáncer de colon.	146
Ilustración 52. Imagen clínica de uno de los casos de cutánides de origen prostático afectando al cuero cabelludo. El paciente presentaba un nódulo en región fronto-temporal derecha y dos nódulos del mismo aspecto en región temporal izquierda.	147
Ilustración 53. Imagen histológica del caso anterior, en modo panorámico se observa una infiltración nodular de la dermis, respetando epidermis y tcs. A mayor aumento se observan células de estirpe glandular que rodean a los folículos pilosos y a la derecha detalle de las células tumorales pleomórficas invadiendo el estroma dérmico (h&e, panorámica, x10)	147
Ilustración 54. Imagen clínica de una metástasis cutánea de origen prostático tipo zosteriforme localizada en la raíz del muslo izquierdo. Obsérvese las vesículas agrupadas sobre base eritematosa tipo infección herpética.	148
Ilustración 55. Imagen clínica de metástasis cutánea en tercio inferior de la pierna izquierda próxima al maléolo interno, por cáncer avanzado de vejiga. Las lesiones son vesiculosas y recuerdan a una infección herpética.	151
Ilustración 56. Imagen clínica de una cutánide de origen ovárico. El nódulo eritematoso se sitúa periumbilical, casi sobre la cicatriz de laparotomía previa. Se observa como además presentaba pápulas sobre base eritematosa infiltradas en flanco izquierdo.	153
Ilustración 57. Cutánide por carcinoma seroso de ovario, se observan estructuras glandulares micropapilares en cabeza de medusa, infiltrando la dermis con células de abundante citoplasma eosinófilo (h&e, aumento x 40)	153
Ilustración 58. Imagen clínica de la cutánide de origen desconocido localizada en la región frontal como un único nódulo aislado.	155
Ilustración 59. Imágenes clínicas de varón de 19 años con cutánides de sarcoma epitelioides. Se observan lesiones distribuidas en mentón (a), axila derecha (c) y cuero cabelludo (c). En la imagen d se observa la asimetría del muslo izquierdo frente al derecho, donde se localizaba el tumor primario que había sido recientemente diagnosticado.	156
Ilustración 60. Imágenes clínicas de las cutánides por neuroblastoma olfatorio localizadas en región cervical y cuero cabelludo. Algunas lesiones del cuero cabelludo, como se observa en la imagen son del color de la piel normal, subcutáneas y difícil de advertir si no se palpan.	157
Ilustración 61. Invasión vascular (izquierda) y endoneural (derecha) de las células tumorales de neuroblastoma olfatorio (h&e, aumento x40)	158
Ilustración 62. Número de casos según la localización en cabeza y cuello.	160
Ilustración 63. Imagen clínica de cutánide de origen mamario formando una placa de alopecia en el cuero cabelludo.	162
Ilustración 64. Imagen clínica de metástasis de origen mamario única localizada en párpado superior derecho. Esta cutánide fue el primer signo de recaída tumoral en la paciente.	162
Ilustración 65. Imagen clínica de metástasis cutánea patrón nódulo único grande localizado en cuero cabelludo en una paciente con cáncer renal avanzado.	163
Ilustración 66. Imagen clínica de metástasis cutánea de origen pulmonar localizada en el tronco.	165
Ilustración 67. Imagen clínica de metástasis única de origen pulmonar localizada en el brazo derecho.	168
Ilustración 68. Metástasis cutánea de origen mamario que sigue una distribución metamérica, pero es llamativo el color marrón-parduzco de las lesiones y que no se observan vesículas. Ejemplo de la gran heterogeneidad clínica del patrón metamérico o zosteriforme.	174
Ilustración 69. Cutánides de origen mamario con patrón telangiectásico afectando a la región cervical y escote.	178
Ilustración 70. Imagen histológica del caso anterior. Se observan células tumorales de estirpe glandular con patrón de infiltración multinodular. A mayor aumento muestra invasión vascular (h&e aumento x4x20).	178
Ilustración 71. Protocolo propuesto por fernández-antón y col. En el estudio general inmunohistoquímico de las metástasis cutáneas ⁽¹⁷⁾ .	217
Ilustración 72: transtuzumab bloquea la región extracelular del her2, de ahí su importancia en el tratamiento del cáncer de mama con sobreexpresión de este oncogen.	229

INTRODUCCIÓN



La presencia de metástasis cutáneas de tumores malignos internos implica la existencia de una diseminación tumoral, por lo que su diagnóstico clínico precoz es importante ya que su presencia varía drásticamente la actitud terapéutica. Por otro lado, estas lesiones pueden ser la primera manifestación de una neoplasia o de su diseminación tras el diagnóstico, así como una prueba de la falta de respuesta al tratamiento de la enfermedad diseminada que pueda requerir la administración de una nueva línea terapéutica.

De estas circunstancias, es llamativo que hasta en un tercio de los casos suponen el primer signo de la enfermedad tumoral por lo que el reconocimiento de las mismas por parte del dermatólogo es esencial, ya que permite el diagnóstico de una neoplasia que ha podido pasar desapercibida clínicamente. Además, en la nueva era de los tratamientos anti-diana, en algunas circunstancias representa una forma accesible y sencilla de obtener tejido tumoral en el que se puedan realizar las pruebas moleculares pertinentes.

Hasta la fecha, se han descrito varios patrones clínicos e histopatológicos de las metástasis cutáneas de tumores viscerales. Además, cada día existen más marcadores inmunohistoquímicos que podrían ayudar a clasificar con más exactitud el origen del tumor primario a partir del cual aparece la diseminación cutánea. La definición de estos patrones es de suma importancia, permiten un diagnóstico precoz y pueden ser útiles para dirigir la búsqueda de un tumor primario subyacente no conocido.

El objetivo de nuestro estudio es describir distintos patrones clínicos, histopatológicos e inmunohistoquímicos sobre las metástasis cutáneas de tumores



viscerales malignos. El centro de estudio es el Instituto Valenciano de Oncología (IVO), en Valencia, hospital monográfico de cáncer donde se tratan y se realiza un seguimiento de más de 40.000 pacientes al año. Dispone de distintos programas de detección precoz en varios tumores malignos como el de próstata, mama, colon y melanoma. Detectando y tratando más 4.000 nuevos diagnósticos de patología maligna en el año 2015. Nuestra estrategia experimental consiste en la recogida de datos sobre el paciente y tumor primario y el posterior estudio y descripción de la clínica, histología y marcadores inmunohistoquímicos que muestran las metástasis cutáneas. También se incluye la evaluación de la historia tumoral del paciente a partir del diagnóstico de la metástasis cutánea.

Además, como objetivo secundario queremos tratar de definir con claridad un patrón de diseminación poco descrito y con distintas definiciones en la literatura. Consiste en la presencia de pápulas sobre cicatriz en cáncer de mama. En los trabajos anteriores sobre metástasis cutáneas de origen mamario no se incluye como un patrón habitual. Sin embargo, la realidad es que en nuestro centro observamos este patrón con definición histológica en un gran número de mujeres con cáncer de mama, cuando acuden con lesiones papulares eritematosas en la mama intervenida. Uno de nuestro objetivos es tratar de definirlo y poder clasificarlo como un patrón de metástasis cutáneas concreto y la implicación pronóstica de éste en la enfermedad tumoral.

Para finalizar, con la descripción de los patrones clínicos, histológicos e inmunohistoquímicos de la metástasis cutáneas, además de conocerlas mejor para el correcto diagnóstico de éstas, podemos evaluar cuales son los patrones más



frecuentes y plantear nuevos estudios futuros que traten de averiguar el origen de éstas.

ANTECEDENTES



1. ETIOLOGÍA Y PATOGENIA

El término de metástasis proviene del griego “*metastasis*” que significa mudarse o transferencia de lugar. En el caso de los tumores malignos, la metástasis es definida como la propagación del tumor a una localización que no se encuentra en continuidad con la lesión primaria. La diseminación del tumor maligno a otras zonas del organismo a distancia supone la causa de muerte más frecuente en los pacientes con cáncer ⁽¹⁾. La invasión y migración celular de un tumor son los parámetros críticos en el momento de la diseminación a distancia. Las células tumorales sufren cambios moleculares remodelando su comportamiento de célula a célula y entre célula y matriz. Aunque este comportamiento está estudiado, aún existen una gran cantidad de incógnitas acerca de cómo la célula llega a migrar e invadir otros tejidos a distancia. Clásicamente, se ha descrito la cascada metastásica como un acontecimiento estructurado en etapas, bien diferenciado y que consiste en los siguientes pasos:

1- El tumor primario debe ser lo bastante grande como para liberar una cantidad suficiente de células neoplásicas al sistema circulatorio o linfático.

2- Las células neoplásicas libres no suelen metastatizar por la acción del sistema inmune, sin embargo, los grupos de 6 o 7 células parecen tener una mayor probabilidad de metastatizar.

3- El clon metastásico precisa de la activación de oncogenes específicos y la pérdida de genes supresores tumorales.

4- Las células neoplásicas deben penetrar desde el sistema circulatorio al tejido a través de las paredes de los vasos, mediante la adherencia de las células al vaso.

5- La metástasis obtiene inicialmente la nutrición a través de fenómenos de difusión y posteriormente forma sus propios vasos (angiogénesis) ⁽²⁾

Sin embargo, los estudios recientes, apoyan un modelo diferente, relacionado con la expresión de proteínas de transición epitelio-mesénquima, que favorecen la oncogénesis al mismo tiempo que la diseminación metastásica. En este modelo alternativo la difusión celular del tumor primario se puede producir en cualquier momento durante el desarrollo del cáncer ⁽¹⁻³⁾

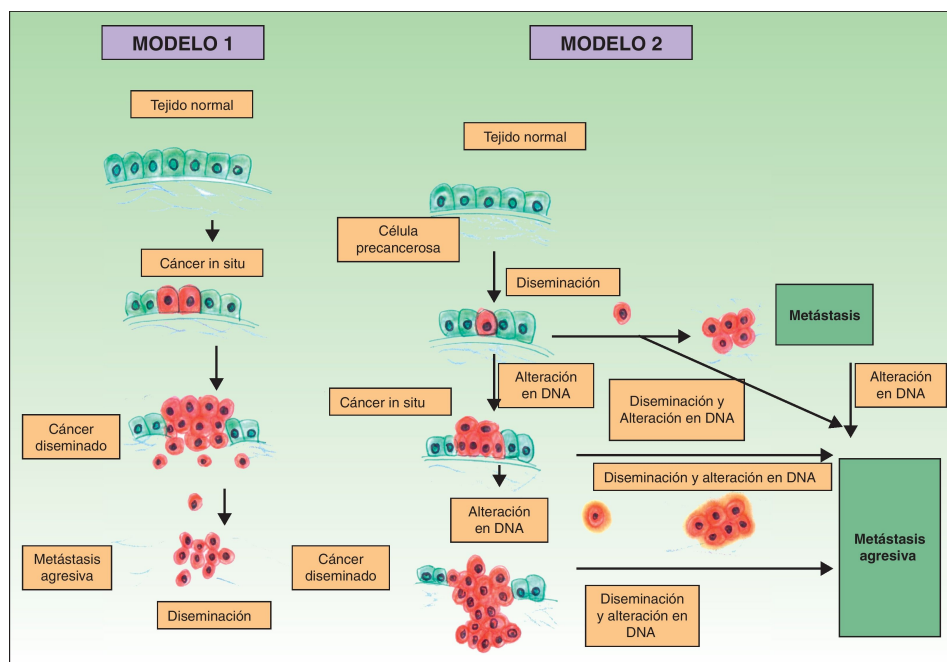


Ilustración 1. Esquema de comparación de ambos modelos de metástasis a distancia

Estos conceptos de migración e invasión tumoral son inducidos por diferentes señales y conexiones intercelulares que pueden comenzar a activarse en el microambiente del tumor en estado in situ, incluso de manera individual en cada



célula. Sobre la base de esta hipótesis se han desarrollado estudios que tratan de averiguar qué moléculas y receptores influyen en el mecanismo de transición epitelial-mesenquimal ⁽⁴⁾. Esta transición es el paso en el cual una célula a nivel individual o un conjunto de ellas comienza a perder la adhesión intercelular, con una ganancia de marcadores mesenquimales y señales promigratorias, junto con la pérdida de la molécula E-cadherina y el aumento de la expresión de una cadherina mesenquimal (N-Cadherina)⁽³⁾. En este proceso pre-metástasis interaccionan diferentes factores de crecimiento, junto con alteraciones a nivel del gen de la cadherina que constituyen el primer paso hacia la metástasis, interconexiones de elevada complejidad molecular como se puede observar en la ilustración 1. De esta manera la célula llega a un nuevo lugar interaccionando con el endotelio vascular o linfático. La célula neoplásica entonces vuelve a instaurarse en otro epitelio, interaccionando con el nuevo tejido donde algunas proteínas de expresión y marcadores moleculares de cada tumor le llevan a tener un tropismo tisular, extravasándose en una víscera y no en otra, esta transición es denominada mesenquimal-ameboide. Como resultado de las transiciones, las células adquieren nuevas características y modos de la motilidad ⁽⁵⁾. La migración celular se vuelve más independiente de las condiciones ambientales. En esta motilidad celular se estudian cuales son las moléculas implicadas, que conllevaría a una excelente terapia antimetástasis ⁽⁵⁻⁹⁾.

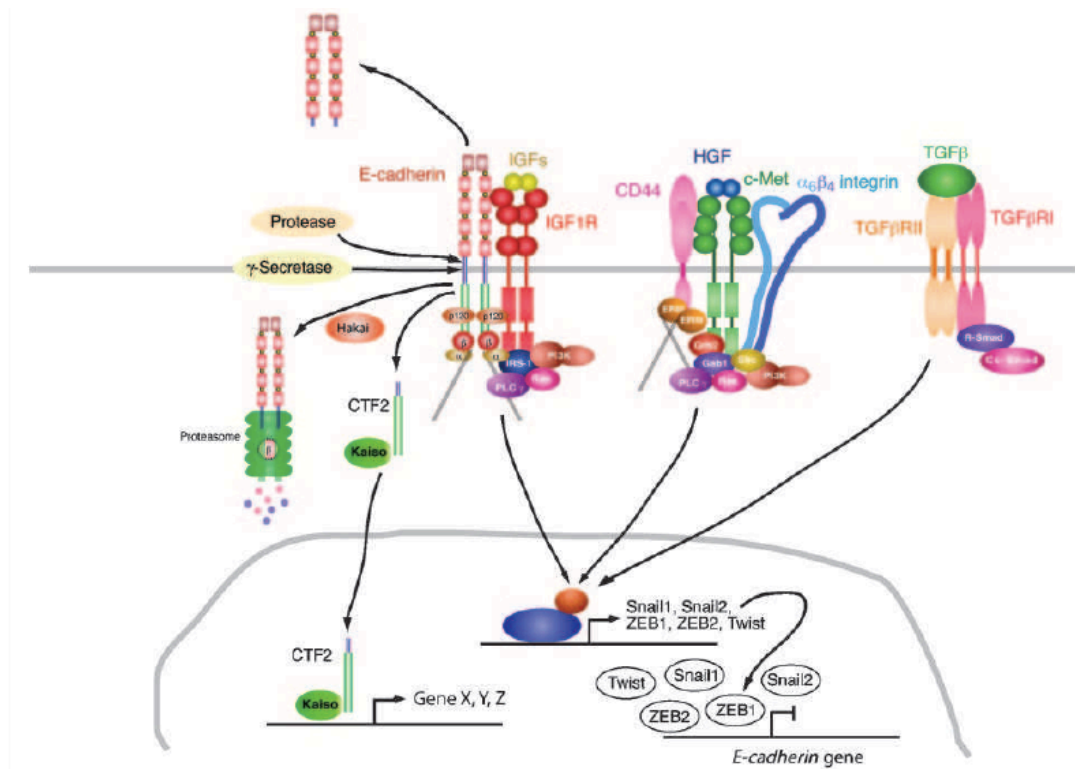


Ilustración 2. Pérdida de expresión de E-Cadherina por la célula tumoral, primer paso en el proceso de metastatización. *Yilmaz M, Chistofori G. Mechanisms of motility in metastasizing cells. Mol Cancer Res. 2010;8(5):629-42.*

En el caso particular de las metástasis en piel, pueden producirse a través de diferentes vías: vía hemática, vía linfática, por invasión directa por continuidad y por implantación iatrogénica ⁽⁶⁾. En la mayoría de tumores, la vía hematológica y linfática son las más frecuentes, a veces es difícil poder diferenciarlas ⁽⁷⁾. En la piel, como en la mayoría de los otros lugares de metástasis, la vía linfática es la forma más frecuente de propagación, sobre todo en las fases más iniciales ⁽⁸⁾. La propagación por continuidad se da lugar fundamentalmente a través de cavidades corporales o serosas como por ejemplo a través del peritoneo o meninges ⁽⁶⁾. Aunque es poco frecuente, también puede darse el trasplante de células tumores de un órgano a piel a través de procedimientos iatrogénicos, durante una técnica diagnóstica/terapéutica o cirugía ⁽⁹⁾.



2. EPIDEMIOLOGÍA

Las metástasis cutáneas aparecen en el 5% de las enfermedades tumorales malignas y representan el 2% de todos los tumores cutáneos ⁽¹⁰⁾. Normalmente aparecen durante el curso de la enfermedad, en estados más avanzados. Al contrario de lo que ocurre en otros órganos como el pulmón o el hígado, la piel no es un sitio frecuente de invasión tumoral a distancia ⁽¹¹⁾. Sin embargo, en un tercio de los pacientes, la diseminación cutánea es previa o simultánea al diagnóstico del cáncer ⁽¹⁰⁾. La frecuencia de las metástasis cutáneas es paralela a la incidencia de los tumores malignos más habituales, por ejemplo, en el caso de las mujeres, la afectación cutánea de diseminación tumoral más frecuente corresponde al cáncer de mama, que también supone el cáncer más prevalente en la mujer. En el caso de los varones, es más frecuente encontrar metástasis cutáneas por diseminación de un cáncer de pulmón ^(12,13).

Referente al curso temporal de su aparición, cuando no es el primer signo de la enfermedad tumoral, transcurre un periodo de tiempo variable entre el tumor primario y la metástasis cutánea que depende mucho del tipo de tumor maligno ⁽¹⁴⁾. En la literatura, se encuentran datos que engloban cifras muy amplias, entre 1-25 años tras el diagnóstico de cáncer ⁽¹³⁾. Como se ha mencionado anteriormente, aproximadamente en un 33% de los casos, la metástasis cutánea es el primer signo de enfermedad tumoral o su aparición es simultánea al tumor primario ⁽¹⁵⁾.

En cuanto a las características epidemiológicas de las metástasis cutáneas, existen varios estudios de grandes poblaciones que obtienen resultados similares. Uno de los



estudios con más pacientes fue el meta-análisis realizado por Krathen et al. en 2003 donde se recogían los datos de 20.380 pacientes con cáncer publicados en la literatura con un total de 1.080 metástasis cutáneas ⁽¹³⁾. Estimaron una incidencia de metástasis cutáneas del 5%. El cáncer de mama resultó el tumor con más metástasis cutáneas y la región pectoral la localización anatómica más frecuente. La edad promedio de aparición se estima en 62 años y la supervivencia después del diagnóstico de 7.5 meses (3 meses – 8 años) ⁽¹⁵⁾. Las cifras son muy variables ya que los diferentes tipos de tumores tienen características muy diferentes en cuanto a su comportamiento, agresividad, curso evolutivo y respuesta terapéutica. En la siguiente tabla se exponen por orden de frecuencia decreciente, la incidencia de metástasis cutáneas en función de la edad y el sexo ⁽¹⁶⁾.

Varones < 45 años	Varones ≥ 45 años
<ul style="list-style-type: none">• Melanoma maligno• Cáncer de colon• Cáncer de pulmón	<ul style="list-style-type: none">• Cáncer de pulmón• Cáncer de colon• Carcinoma epidermoide de la cavidad oral• Melanoma maligno
Mujeres < 45 años	Mujeres ≥ 45 años
<ul style="list-style-type: none">• Cáncer de mama• Cáncer de ovario• Cáncer de colon	<ul style="list-style-type: none">• Cáncer de mama• Cáncer de colon• Carcinoma de ovario• Melanoma maligno

Tabla 1: orígenes tumorales más frecuentes de las metástasis cutáneas según la edad.



3. CLÍNICA

3.1. Localización

Las metástasis cutáneas pueden presentarse clínicamente de varias formas. Lo más frecuente es que se traten de nódulos cutáneos de rápida evolución, únicos o múltiples, ulcerados en el 10% de las ocasiones. Se localizan habitualmente en áreas anatómicas cercanas al tumor primario, por ello en general las metástasis cutáneas se localizan con más frecuencia en parte anterior del tórax y abdomen, ya que la mama y el pulmón se encuentran en áreas cercanas ^(17,18).

Hay algunas localizaciones descritas más características de algún tumor en concreto. Por ejemplo, en el caso del tumor de células renales, las metástasis aparecen en cuero cabelludo con relativa frecuencia. En cambio, pulmón y mama en muchas ocasiones provocan también metástasis cutáneas a gran distancia de la localización primaria ^(12,13,19,20).

La localización de las metástasis cutáneas, además del tipo de tumor primario, también dependen del sexo y edad del paciente. Por ejemplo, en las mujeres aparece más frecuentemente en tórax y abdomen debido a la elevada frecuencia de cáncer de mama tanto en mujeres jóvenes como en más mayores. Sin embargo, en los varones jóvenes el melanoma y el cáncer de colon son más incidentes que el cáncer de pulmón, por eso en muchas ocasiones las metástasis cutáneas pueden aparecer también en extremidades y abdomen, respectivamente ^(10,12-14,15,18).

A continuación, se exponen las localizaciones más frecuentes de las metástasis cutáneas y los tumores primarios más frecuentes de origen:

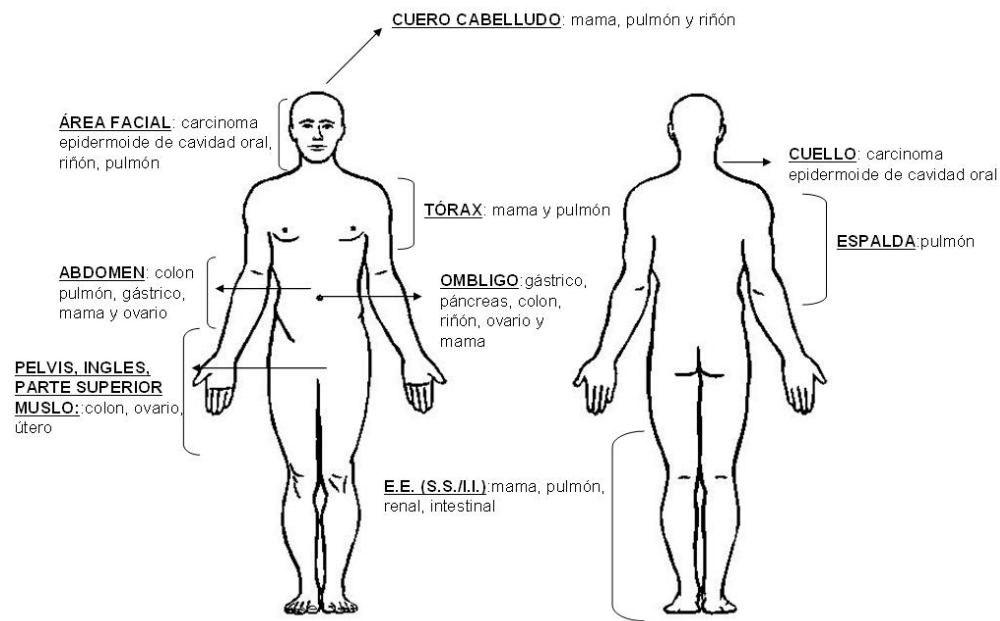


Ilustración 3. Orígenes tumorales más frecuentes de las metástasis cutáneas según la localización anatómica.

3.2. Lesión cutánea

Además de la localización, la clínica de las metástasis cutáneas también es diversa, la forma más habitual de aparición es en forma de nódulos, únicos o múltiples. Pero el espectro clínico puede ser muy diferente, apareciendo cualquier lesión elemental. La forma clínica es tan variada que no ayuda a la hora de orientar la localización de tumor primario, aunque el color de la lesión fundamental puede dar alguna pista. Por ejemplo, las lesiones de origen renal suelen ser de color rojo intenso-violáceo, como si se trataran de lesiones vasculares y las lesiones procedentes de carcinoma de mama aparecen muchas veces como lesiones cutáneas con gran inflamación, simulando una celulitis.



3.3 Patrones clínicos especiales

Existen patrones clínicos especiales que ya han sido descritos en la literatura ^(10,19,21,22). En los casos de carcinoma de mama metastásicos se han descrito patrones menos frecuentes como son máculas telangiectásicas en tórax cercanas a la cicatriz posquirúrgica, descrita por Weber en 1933. Otras formas especiales son la nariz de payaso, la alopecia neoplásica, enfermedad de Paget del pezón o el carcinoma erisipeloide o inflamatorio. Otros patrones especiales de dudoso origen primario son el nódulo periumbilical de la hermana Maria José, aunque el 29% de los casos proceden de ovario y estómago, metástasis zosteriformes y subungueales ^(18,19).

3.4. Síntomatología acompañante

En la mayoría de los casos son asintomáticas, aunque el paciente en ocasiones refiere dolor, sobre todo en el caso de lesiones subungueales que son especialmente dolorosas ⁽¹³⁾.

4. CARACTERÍSTICAS HISTOLÓGICAS

4.1 Patrones histológicos

Referente a la histología de las metástasis cutáneas, es importante definir si se tratan de células escamosas para orientar claramente el tumor primario como de epidermoide o bien si se trata de un adenocarcinoma. El origen sarcomatoso es menos habitual. Por otro lado, el patrón de infiltración más frecuente es el intersticial seguido del nodular, con afectación de la dermis y tejido celular subcutáneo respetando la epidermis y mostrando área de Grenz ⁽¹⁶⁻¹⁷⁾. Este tipo de infiltrado tumoral mostrando área de Grenz sin comunicarse con la epidermis es una



característica de las metástasis cutáneas que ayudan a diferenciar de una enfermedad tumoral primaria cutánea ⁽¹⁸⁾. Otras características que se pueden observar son numerosas mitosis, áreas de necrosis y presencia de desmoplasia. La invasión linfática, vascular o perineural dependen de la vía de diseminación hasta la piel, pero pueden ser otros hallazgos en la histología de una metástasis cutánea ⁽¹⁶⁻¹⁸⁾.

4.2 Patrones inmunohistoquímicos

En ocasiones las células son tan indiferenciadas que la inmunohistoquímica es esencial para una correcta identificación del origen de la cutánide. Algunos marcadores son muy útiles para el diagnóstico diferencial, por ejemplo, la citoqueratina 7 (CK7) es claramente positiva en los tumores ductales y lobulillares de mama y negativa en carcinoma de pulmón, siendo de gran utilidad ya que ambos tumores presentan patrones clínicos de metástasis cutáneas parecidos. Existen muchos otros marcadores inmunohistoquímicos que ayudan a orientar el origen del tumor y que su estudio e identificación es esencial para el conocimiento de las metástasis cutáneas ^(16,18).

5. CARACTERÍSTICAS CLÍNICO-PATOLÓGICAS MÁS FRECUENTES SEGÚN EL TUMOR PRIMARIO.

Existen diferencias relevantes en la presentación clínico-patológica según el origen del tumor primario por lo que a continuación se describen en detalle los patrones reconocidos en la literatura para cada neoplasia.



5.1. METÁSTASIS CUTÁNEAS DE CÁNCER DE MAMA

Las metástasis de mama son las más frecuentes en mujeres en cualquier rango de edad adulta. Un 23.9% de los pacientes con cáncer de mama padecerán metástasis en la piel y dada la alta incidencia de cáncer de mama representa el tumor más prevalente en las series de pacientes evaluados por dermatólogos ⁽²³⁾. Aunque la mayoría de los casos corresponden a mujeres, también hay casos descritos en hombres, en los que la incidencia de metástasis cutánea es mayor probablemente debido a una demora en el diagnóstico ⁽²⁴⁾. Existen diferentes formas clínicas, aunque pueden aparecer adoptando cualquier forma y localización, lo más frecuente es que aparezcan en la propia mama, alrededor en pared torácica o en abdomen.

Metástasis nodular de cáncer de mama: Esta es la forma clínica más frecuente. Se observan nódulos firmes, solitarios o únicos, de un tamaño medio de 2cm, eritematosos o de color de la piel normal, normalmente no ulcerados y asintomáticos (REF). Se localizan frecuentemente en la pared torácica, el abdomen y la espalda. Histológicamente, las células tumorales se suelen localizar en la dermis y el tejido celular subcutáneo, respetando al epidermis, con conglomerados de células neoplásicas bajo una dermis fibrótica. En cuanto a la inmunohistoquímica, se asemejan al tumor primario, expresando receptores estrogénicos (RE), progesterona (RP), CK7, CK19, mamoglobina y E-cadherina. La expresión de c-erbB-2 (HER2/neu) se encuentra en el 20-30% de los carcinomas de mama y su sobreexpresión en las metástasis correspondería a la expresión o no del tumor primario ⁽²⁵⁾.



Ilustración 4. Imagen clínica de metástasis cutánea de origen mamario tipo nodular, localizada en la región cervical.

Metástasis inflamatoria de cáncer de mama: El término “carcinoma erisipeloide” fue descrito por Rasch en 1931, tras describir metástasis en forma de placa eritematosa y caliente en la zona de la mama afectada con aspecto de piel de naranja simulando un proceso celulítico⁽²⁶⁾. Desde entonces, el término carcinoma inflamatorio de mama y carcinoma erisipeloide se ha utilizado indistintamente para describir una forma de metástasis en piel de un carcinoma de mama subyacente, con signos de inflamación histológica y afectación de vasos linfáticos⁽²⁶⁾. En este tipo de metástasis, se observan vasos linfáticos dilatados con células neoplásicas en su interior junto con infiltración linfoplasmocítica perivascular. El aspecto inflamatorio sucede por los vasos congestivos perilesionales que produce linfedema y aspecto de piel de naranja. En el estudio inmunohistoquímico confirma la presencia intravascular de marcadores linfáticos (Podoplanina o D240), alrededor de las células neoplásicas, mientras que los vasos sanguíneos (marcados por CD31) permanecen en la mayoría

de los casos libres de invasión. Así se demuestra la predominancia de diseminación linfática de este tumor ⁽²³⁾. Este tipo de metástasis está relacionado, además de con la diseminación linfática, con el tipo de carcinoma de mama inflamatorio, con menor expresión de receptores estrogénicos y con una peor respuesta a tamoxifeno ⁽²⁵⁾.



Ilustración 5. Imagen clínica de cutánide mamaria de tipo erisipeloides, en la foto no se aprecia pero la mama estaba caliente, con dolor a la palpación y edematosa. Simulaba un proceso celulítico en fase inicial.

Carcinoma en coraza: Este tipo de metástasis, no exclusiva del carcinoma de mama, es también denominado carcinoma escirroso. Está más relacionado con el carcinoma de mama tipo lobulillar. La presentación típica consiste en una placa eritemato-parduzca muy infiltrada y pétrea, localizada en pared torácica. Lo más llamativo de la histología es la fibrosis de la dermis, aunque el número de células neoplásicas es escaso, a veces adoptando hileras o células solitarias entre los haces engrosados de colágeno ⁽²³⁾. Algunos estudios defienden que se trata de la evolución natural de una metástasis erisipeloides en la cual la inflamación y congestión linfática acaba acelerando una fibrosis dérmica final ⁽²⁶⁾.



Ilustración 6. Imagen clínica de cutánide en coraza, a la palpación la mama estaba dura, recordaba a una esclerodermia y con el pezón retraído.

Metástasis de carcinoma de mama tipo telangiectásico: El término fue descrito por Weber en 1931, desde entonces se han descrito pocos casos siendo la forma de metástasis cutánea por carcinoma de mama menos frecuente. Cuando Weber lo describió, pensó que se trataba de una variante del carcinoma erisipeloide, pero en la actualidad se considera una forma poco frecuente pero totalmente independiente de la variante erisipeloide, de hecho se diferencian claramente ya que esta última presenta invasión linfática predominante, ocurriendo lo contrario en el tipo telangiectásico, donde gracias a los marcadores CD31 y podoplanina se ha conseguido demostrar la invasión intravascular de esta forma de metástasis cutánea ⁽²⁷⁾. No obstante, todavía en la literatura encontramos artículos bastante recientes donde se mezcla los términos de erisipeloide y telangiectásico y se habla de invasión linfática en la forma telangiectásica ⁽²⁶⁾, aún son términos que clásicamente se confunden. Clínicamente aparece en forma de placa eritematosa con predominantes

telangiectasias que recuerdan a un angiosarcoma, los dos diagnósticos diferenciales principales. La mayoría de las veces, se localiza en zonas del tórax o abdomen cercanas a la cicatriz de mastectomía previa, pero también hay casos a distancia ^(28,29).



Ilustración 7. Imagen clínica de metástasis cutánea de origen mamario tipo telangiectásico. La lesión es violácea y se plantea diagnóstico diferencial con un origen vascular.

Formas especiales: Existen otras formas de metástasis cutáneas de carcinoma de mama menos frecuentes que se exponen a continuación:

- Alopecia neoplásica: placas alopécicas aisladas y bien delimitadas, puede aparecer la piel indurada y de coloración violácea. El cáncer de mama es el tumor primario más frecuente, 84% de los casos ⁽³⁰⁾.
- Metástasis zosteriformes o herpetiformes: aparecen a modo de vesículo-pápulas eritematosas, induradas y que se distribuyen a lo largo de un dermatoma. La mayoría de los estudios señalan la difusión de las células

neoplásicas de los vasos linfáticos a los nervios sensitivos como su etiopatogenia más habitual⁽³¹⁾. Clínicamente, suelen aparecer en dermatomas torácicos.

- Enfermedad de Paget del pezón y la areola: Manifestación de adenocarcinoma de mama subyacente en prácticamente el 100% de los casos. Se trata de una metástasis cutánea epidermotropa por una extensión del tumor por vía intraductal a través de los conductos galactóforos a la piel subyacente^(26,32).



I

Ilustración 8. Imagen de enfermedad de Paget del pezón de una mujer de 37 años, presentaba esta lesión papular eritemato-violácea de 2 meses de evolución. Tras las pruebas de imagen se confirmó el carcinoma de mama subyacente.

- Otras formas: Metástasis subungueales dolorosas o incluso algunos casos de “nariz de payaso” son ejemplos poco frecuentes que también se han descrito como formas clínicas de metástasis cutáneas de origen mamario^(18,23,33).



5.2. METÁSTASIS CUTÁNEAS DE CÁNCER DE PULMÓN

Las metástasis cutáneas de origen pulmonar son las cutánides más frecuentes en los varones mayores de 40 años y las segundas en el caso de las mujeres, después del cáncer de mama. Más del 50% de los cánceres de pulmón ya presentan metástasis en el momento del diagnóstico, por eso no es raro que las metástasis cutáneas sean el primer signo de enfermedad en un 18% de ellos ^(11,18). El 50% de ellas corresponden a un carcinoma no microcítico de pulmón, mientras que un 30% provienen de un carcinoma microcítico. La localización más frecuente es en el tronco, fundamentalmente en el tórax, seguido del cuero cabelludo y labio superior en el varón y de la parte proximal de las extremidades superiores en la mujer ⁽¹¹⁾. Los carcinomas microcíticos metastatizan frecuentemente en la parte alta de la espalda ⁽¹⁸⁾. Clínicamente, las lesiones suelen ser nodulares, solitarias o múltiples, eritematosas o de color de la piel normal e induradas al tacto. Como en la mama, también existen formas menos frecuentes como la forma zosteriforme, telangiectásica en la axila e incluso una forma muy poco descrita en la punta nasal, recibiendo el nombre de nariz de payaso ⁽¹⁸⁾.

En la histología, las metástasis cutáneas del carcinoma microcítico de pulmón habitualmente invaden la dermis agregándose o formando collares de células de pequeño tamaño redondas. Sin embargo, las metástasis de carcinoma no microcítico de pulmón, habitualmente adoptan nidos sólidos o patrones glandulares como en el caso del adenocarcinoma. En el diagnóstico diferencial entre ellas, la inmunohistoquímica desempeña un papel fundamental.



Origen neoplasia pulmonar	Marcadores positivos	Marcadores negativos
Carcinoma microcítico	TTF-1 CAM 5.2 CK 8/18 Ber-EP4 ENS	CK7 CK20 CD99
Carcinoma escamoso	CK 5/6	CK7 CK20 TTF-1 CEA
Adenocarcinoma	CK7 TTF-1 Ber-EP4 CEA Surfactante, Apoproteína A	CK5/6 CK20
Mesotelioma	CK 5/6 Calretinina Vimentina	TTF-1 CEA S100 CD31

Tabla 2. Marcadores inmunohistoquímicos para el diagnóstico diferencial de las metástasis cutáneas de tumores pulmonares malignos ⁽³⁴⁾

Como se observa en la tabla anterior, el marcador TTF-1 no es exclusivo del carcinoma microcítico de pulmón, ya que también se observa en el adenocarcinoma. Sin embargo, la presencia de un patrón no glandular de células pequeñas y redondas, junto con la ausencia de expresión de la CK7 orientaría hacia el patrón microcítico. En este caso, el carcinoma microcítico de pulmón es histológicamente semejante a un carcinoma de células de Merkel, tumor cutáneo primario que en ocasiones plantea problemas en el diagnóstico diferencial.



	Carcinoma microcítico de pulmón	Carcinoma de Células de Merkel
Marcadores positivos	TTF-1	CK20 MCPyV*
Marcadores negativos	CK20 MCPyV	TTF-1

*Merkel cell polyomavirus

Tabla 3. Marcadores inmunohistoquímicos útiles para diferenciar el origen de la metástasis cutánea ^(34,35)

5.3. METÁSTASIS CUTÁNEAS DE TUMORES GASTROINTESTINALES

5.3.1. CARCINOMA COLON

Las metástasis cutáneas de origen colorrectal son las segundas en orden de frecuencia en hombres y mujeres, siendo el adenocarcinoma de recto el tumor de colon que más frecuentemente metastatiza en piel ⁽¹²⁾, pero la prevalencia de éstas es bastante inferior comparado con el cáncer de pulmón y mama, afectando sólo al 4-6.5% de los pacientes con cáncer de colon metastásico ⁽³⁶⁾. Al contrario de lo que se observa en los otros tipos de neoplasias, las metástasis cutáneas de carcinoma de colon no parecen representar un peor pronóstico en el paciente ⁽³⁶⁾. La localización más frecuente es en región abdominal y perineal y, al contrario de lo que ocurre en otros tipos de neoplasias, la aparición suele ser metacrónica al tumor primario ⁽³⁷⁾. Sin embargo, también afectan a otras áreas a distancia, habiendo últimamente casos publicados con afectación del área facial ^(36,38). Es característico en este tipo de neoplasia la afectación cutánea en la cicatriz de cirugía previa, como en el lugar de la colestomía ya cerrada o bien afectando al área del colestoma presente ⁽³⁹⁾. Clínicamente, aparecen en forma de nódulos eritematosos inespecíficos, solitarios o



múltiples, aunque existen otras formas clínicas menos frecuentes en forma de alopecia en cuero cabelludo, metástasis erisipeloides, zosteriformes y nódulo único periumbilical ⁽³⁷⁾.

En el estudio histológico, habitualmente las células neoplásicas se encuentran en la dermis, pudiendo extenderse hasta el tejido celular subcutáneo, normalmente la epidermis se mantiene intacta, pero no necesariamente. Se pueden observar que las células adoptan un patrón glandular, con gran producción de mucina con gran cantidad de neutrófilos y polvo nuclear. La expresión de CK20, mucina, CEA y CDX2 ayudan al diagnóstico definitivo, junto con la ausencia de expresión de CK7 ⁽⁴⁰⁾.

5.3.2. CARCINOMA GÁSTRICO

Al contrario de lo que ocurre en el cáncer de colon, el estómago sí es un órgano frecuente de invasión cutánea ^(12,18). Clínicamente, aparece en forma de nódulos múltiples de localización abdominal, de manera solitaria incluyendo localización umbilical (nódulo de la Hermana María José) o en formas menos frecuentes erisipelalike o zosteriformes, de hecho hay casos publicados en la literatura donde se describen multitud de formas clínicas que pueden adoptar o simular ⁽⁴¹⁻⁴⁵⁾.

Histológicamente, es característico observar las células neoplásicas en anillo de sello, adoptando patrones glandulares, con afectación a diferentes niveles de la dermis. La positividad para azul de Alcian, PAS y expresión de CDX2, CK7, CK20, CEA y EMA apoyan claramente el diagnóstico definitivo.



5.3.3. HEPATOCARCINOMA

A pesar de ser el carcinoma primario hepático más frecuente en adultos cuya incidencia aumenta paulativamente, sólo representan entre el 0,2-2,7% de las metástasis cutáneas ⁽⁴⁶⁾. Aunque son poco frecuentes, cuando aparecen en bastantes ocasiones son el primer signo de enfermedad oncológica, siendo consecuencia de invasión linfática o vascular ^(47,48).

La mayoría de las metástasis cutáneas de hepatocarcinoma clínicamente se asemejan a lesiones vasculares tipo granuloma piógeno o angiosarcomas, a modo de nódulos violáceos dolorosos, con crecimiento rápido y se localizan en el área facial, cuero cabelludo, hombros y escote ^(49,50). También pueden aparecer en regiones cercanas a cirugías previas por posibles implantes iatrogénicos ⁽⁵¹⁾.

Referente al estudio histológico, como la mayoría de las cutánides afectan a dermis media y profunda, respetando normalmente la epidermis. Las células adoptan estructuras trabeculares o pseudoglandulares ⁽⁴⁶⁾. Es frecuente observar áreas de necrosis e invasión vascular, de ahí su apariencia clínica violácea y friable. Entre sus marcadores inmunoquímicos, ayudan al diagnóstico la positividad de fetoproteína alfa, CEA, Arginasa 1 y parafina hepatocítica 1 ^(18,46,50). Éste último es un anticuerpo monoclonal complementario al antígeno mitocondrial más específico de los hepatocitos normales y neoplásicos, aunque en el caso de las metástasis cutáneas no es tan específico ya que se pueden observar también en otras cutánides como las de adenocarcinoma bronquial. Alguna publicación reciente incluye otros marcadores hasta ahora no descritos en los tumores hepatobiliares como el HMB-45, marcador típico de melanoma ⁽⁵²⁾.



5.3.4. VESÍCULA BILIAR Y COLANGIOCARCINOMA

Las metástasis cutáneas de carcinoma de vesícula biliar o de los conductos de vías biliares son extremadamente raros, suelen corresponder a nódulos subcutáneos, sintomáticos o no, que se localizan en abdomen fundamentalmente en zonas de cicatrices quirúrgicas o de incisiones para laparoscopia abdominales debidas al tumor primario ^(53,54).

5.3.5. CARCINOMA DE PÁNCREAS

A pesar de que los adenocarcinomas pancreáticos se suelen diagnosticar en estados avanzados diseminados entre el 80 y 90% de los casos, las metástasis cutáneas son muy poco frecuentes, siendo en ocasiones el primer signo de enfermedad tumoral ^(55,56). El patrón más habitual de este tipo de metástasis es en forma del nódulo umbilical de la Hermana María José ⁽⁵⁷⁾. Sin embargo, hay casos publicados de cutánides a distancia en extremidades y tronco ⁽⁵⁵⁾ y en regiones abdominales cercanas a cicatriz de laparotomía anterior por posibles implantes durante la realización de la cirugía o pruebas diagnósticas ^(58,59).

En el estudio histológico llama la atención el desorden de la disposición celular, sin seguir un patrón específico, áreas necróticas y atipia marcada ⁽⁶⁰⁾. Las células tumorales muestran positividad para CK 7, 8, 18 y 19 como las células glandulares normales del páncreas y el marcador más específico es la expresión de Ca 19.9 ⁽⁶¹⁾. Duval y colaboradores ⁽⁶²⁾ mostraron que la mayoría de los tumores pancreáticos y extrahepáticos mostraban positividad para CK7 y negatividad para CK20.



Respecto a las metástasis cutáneas de origen pancreático no tipo adenocarcinoma no hay casos publicados, a excepción de un tumor de páncreas de células productoras de péptido intestinal vasoactivo (VIPoma) ⁽⁶³⁾.

5.3.6. CARCINOMA DE ESÓFAGO

Las metástasis cutáneas de esófago son poco frecuentes y la mayoría proceden de adenocarcinomas fundamentalmente del tercio distal o de la unión gastroesofágica ⁽⁶⁴⁾. Clínicamente no siguen un patrón específico, habiendo casos publicados como nódulos asintomáticos en tronco, área facial, cuero cabelludo y zonas acrales de las extremidades superiores, incluso como nódulos umbilicales de la Hermana María José ^(64–66). En el estudio histológico las células adoptan estructuras ductales o quísticas en la dermis media junto con un estroma rico en moco, positividad con azul de Alcian y PAS. Las células tumorales suelen mostrar atipia marcada y núcleos hipercromáticos. En el estudio inmunohistoquímico, muestran positividad para CEA y EMA.

5.3.7. TUMORES DE LA CAVIDAD ORAL

Los tumores epiteliales de la región oral pueden invadir la piel por extensión directa desde el tumor primario, por invasión linfática locorregional o llegar a áreas anatómicas más lejanas por invasión vascular. Sin embargo, lo que más frecuentemente se observa son nódulos múltiples es la región de cabeza y cuello secundarios a tumores primarios epiteliales de la misma área anatómica con histología de carcinoma orofaríngeo ^(67,68).



5.4. METÁSTASIS CUTÁNEAS DE TUMORES GENITOURINARIOS.

Las metástasis cutáneas de tumores genitourinarios aparecen sólo en el 1% de los casos avanzados. Mueller y colaboradores ⁽⁶⁹⁾ realizaron una extensa revisión de un periodo de 10 años y observaron que representaban formas clínicas muy inespecíficas que en la mayoría de las ocasiones simulaban enfermedades inflamatorias cutáneas banales, como un rash cutáneo inespecífico, pero con pronóstico infausto, con una media de 6 meses de supervivencia. Otras de las características que observaron fueron:

<i>Tumor más frecuentemente relacionado:</i>	Carcinoma de células renales . Seguido por el carcinoma vesical y próstata
<i>Localización:</i>	Abdomen
<i>Clínica más frecuente:</i>	Placas-nódulos infiltrados
<i>Otros patrones clínicos:</i>	- Tipo inflamatorio - Tipo esclerodermiforme

Tabla 4. Características generales de las metástasis cutáneas de origen genitourinario.

A continuación, se revisan las características de cada uno de ellos.

5.4.1. CARCINOMA DE CÉLULAS RENALES

Dentro de este grupo, se incluyen los tumores cuyo origen sea el parénquima renal, la pelvis y uréter. Normalmente, se muestran como lesiones de rápido crecimiento nódulo-papulares de color violáceo o rojo intenso debido a la intensa vascularización, pudiendo provocar errores diagnósticos por similitud a granuloma piógeno, sarcoma de Kaposi o angiosarcomas ⁽⁷⁰⁻⁷¹⁾. La intensa vascularización es característica de este tipo de cutánides, ya que la forma más frecuente de diseminación en el cáncer renal es la hemática ⁽⁷²⁾. Por esta razón, aunque las



lesiones se localizan con más frecuencia en abdomen, también pueden aparecer en otras zonas a gran distancia como en el cuero cabelludo ^(73,74) o en las extremidades superiores ⁽⁷⁵⁾. Hay otras formas menos frecuentes que se encuentran en la literatura, como en forma de placa indurada con nódulos en la superficie afectando más del 20% de la superficie corporal desde abdomen hacia muslos ⁽⁷⁶⁾.

Entre las características histológicas destacan:

- El 70% de las ocasiones muestran diferenciación de células claras, con abundante glucogéno y lípidos. Las células adoptan estructuras trabeculares, papilares o quísticas
- El resto muestran diferenciación de células transicionales, semejándose a las metástasis de origen vesical.

Referente a los marcadores de inmunohistoquímica, se resumen en la siguiente tabla ⁽⁷⁷⁻⁸⁰⁾.

Marcadores positivos:	Características
Vimentina, AE1/EA3, MNF116, EMA y CD31	Corresponden a los marcadores clásicamente positivos en los tumores renales de células claras.
CK7, CK20	Positivos sólo en < 10% de los casos
CD10	Plantea diagnóstico diferencial con leucemia aguda linfoblástica y tumores con diferenciación sebácea.
RCC-Ma	Anticuerpo monoclonal frente a células del túbulo proximal, positivo en más de 75% de los tumores de células renales. Muy específico.
Adipofilina	Reciente anticuerpo monoclonal positivo en diferenciación sebácea y positivo en el 60% de los tumores de células claras.



PAX-8

También positivo en tumores tiroideos, y con diferenciación Mülleriana.

Tabla 5. Marcadores inmunohistoquímicos de carcinoma de células renales.

5.4.2. CARCINOMA VESICAL

Las metástasis cutáneas de origen vesical, la mayoría de epitelio transicional, son poco frecuentes, a pesar de las incidencias de este tipo de cáncer, y la mayoría de las veces aparecen en casos avanzados por diseminación hematógica o por mecanismos iatrogénicos ⁽⁸¹⁾. Mueller y colaboradores estimaron una incidencia del 0.84 % de los pacientes con cáncer vesical ⁽⁶⁹⁾. Las formas clínicas son muy diversas y han sido descritas en la literatura de muchas maneras diversas: en forma nodulares, placas infiltradas, lesiones violáceas, simuladoras de celulitis, de eccemas de contactos e incluso de queratoacantomas ^(23,82). La localización suele afectar a región perineal, escroto, pelvis y raíces de miembros inferiores y pueden distribirse de manera bilateral múltiple, aislada o zosteriforme ⁽⁸³⁻⁸⁵⁾. La aparición de metástasis cutáneas suele predecir un pronóstico infausto aunque no necesariamente, según algún caso encontrado en la literatura ⁽⁸⁶⁾.

En el estudio histológico, las células neoplásicas suelen afectar a dermis y a tejido celular subcutáneo, suelen ser células de epitelio transicional que se agrupan a modo de cordones intersticiales o nidos grandes. Es característica la expresión de CK7, CK20, trombomodulina y uroplaquina III ^(87,88). Aunque un estudio reciente determina que la uroplaquina II tendría mayor sensibilidad y que irá sustituyendo a la uroplaquina III en un los próximos años ⁽⁸⁹⁾. Finalmente, otro estudio añade el marcador CD10 como otro factor útil para el diagnóstico de carcinoma vesical ⁽⁷⁷⁾.



5.4.3. CARCINOMA DE PRÓSTATA

A pesar de las altas tasas de incidencia en la población de género masculino, las metástasis cutáneas de adenocarcinoma de próstata son poco frecuentes, apareciendo en menos del 1% de los pacientes⁽¹⁷⁾. Aunque la presencia de afectación cutánea predice un peor pronóstico ya que es sinónimo de diseminación tumoral a distancia, en el caso del cáncer de próstata las metástasis cutáneas muestran un pronóstico más favorable para el paciente comparado si el origen es vesical o renal⁽⁶⁹⁾.

Suele presentarse como nódulos eritematosos e indurados, aislados o múltiples, que se localizan en la misma área anatómica de la próstata o de manera cercana en pubis, periné, hipogastrio o raíz de extremidades inferiores⁽⁹⁰⁾. En la literatura hay formas clínicas descritas muy diversas:

- Nódulo umbilical de la Hermana María José⁽⁹¹⁻⁹²⁾
- Nódulos eruptivos a distancia en cabeza y cuello⁽⁹³⁾
- Esclerodermiforme tipo morfea⁽⁹⁴⁾
- Placas inflamatorias tipo celulitis o incluso carcinoma inflamatorio en área de la mama⁽⁹⁵⁾
- Simulando un quiste tricolémico en cuero cabelludo⁽⁹⁶⁾
- Lesiones telangiectásicas como en los casos de metástasis de carcinoma de mama⁽⁹⁷⁾
- Lipoma en área facial⁽⁹⁸⁾



- Lesiones zosteriformes de distribución metamérica (99)

Desde el punto de vista histológico, como en el resto de las metástasis cutáneas, las células neoplásicas se localizan habitualmente en la dermis, mostrando área de Grenz y epidermis conservada, y suelen adoptar patrón glandular, ya que el tumor prostático más habitual es el tipo adenocarcinoma. Sin embargo, en la literatura se encuentran casos de metástasis cutáneas de cáncer de próstata tipo transicional ⁽¹⁰⁰⁾, carcinoma de células pequeñas ⁽¹⁰¹⁾ y mucinoso con células en anillo de sello ⁽¹⁰²⁾.

Para el diagnóstico definitivo, las células neoplásicas expresan el antígeno específico prostático (PSA) y la fosfatasa ácida prostática ^(18,94,103). En estudios recientes sugieren que aproximadamente el 50% de los carcinomas prostáticos expresan el factor de transcripción ERG, tanto en el tumor primario como en las metástasis cutáneas, sin embargo, no se expresa en tejido prostático sano. Por tanto, sería un buen indicador de malignidad no sólo en tumores vasculares si no también en carcinoma de próstata ^(104,105). Aunque estudios adicionales son necesarios, ya que incluso de ha observado diferencias en la expresión de ERG entre tumores de próstata según la etnia del paciente ⁽¹⁰⁶⁾.

5.4.4. TUMORES TESTICULARES

Los tumores testiculares representan el cáncer más frecuente en varones entre 15-35 años ^(107,108). Antes de enumerar las características de las metástasis cutáneas originadas de tumores testiculares, conviene recordar de manera breve los diferentes

tipos de tumores testiculares, ya que el comportamiento clínico y marcadores inmunohistoquímicos difieren completamente:

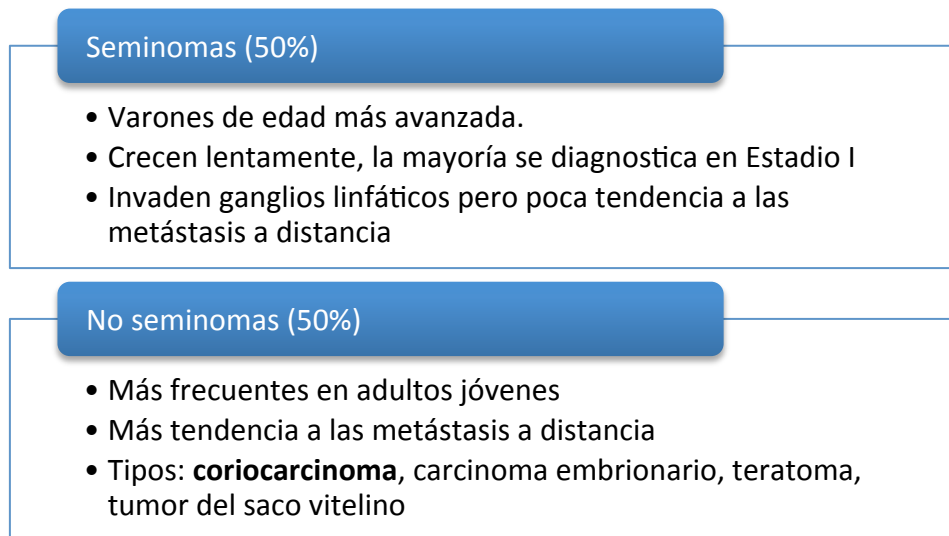


Ilustración 9. Clasificación tumores testiculares

De todos ellos, el coriocarcinoma es el tumor testicular con más tendencia a las metástasis cutáneas, por ello, nos centraremos en sus características. Clínicamente, las metástasis suelen aparecer como nódulos firmes, únicos y aislados más que múltiples, adoptando color violáceo o eritematoso ^(109,110). La localización puede ser cualquiera, los pocos casos publicados en la literatura se encuentran en la región perineal, cabeza y cuello, espalda, tórax e incluso afectando mucosas como un caso publicado con afectación de la mucosa gingival ^(111,112).

Histológicamente, las células atípicas que invaden dermis tienen características de coriocarcinoma, con una parte de sincitiotrofoblasto y otros agregados de citotrofoblasto. La característica más marcada de este tumor es la positividad para la gonadotropina coriónica humana (HCG) ⁽¹⁰⁹⁻¹¹¹⁾.

5.4.5. TUMORES OVÁRICOS

En general, los tumores ginecológicos metastatizan en piel de manera infrecuente. Aunque el cáncer de ovario suele invadir con relativa velocidad y suponer en muchos casos una enfermedad diseminada ya al diagnóstico, no es frecuente su aparición en la piel, con una incidencia del 3.5% de las metástasis cutáneas ⁽¹¹³⁾. A continuación, se clasifican de manera muy resumida los distintos tipos de cáncer de ovario:

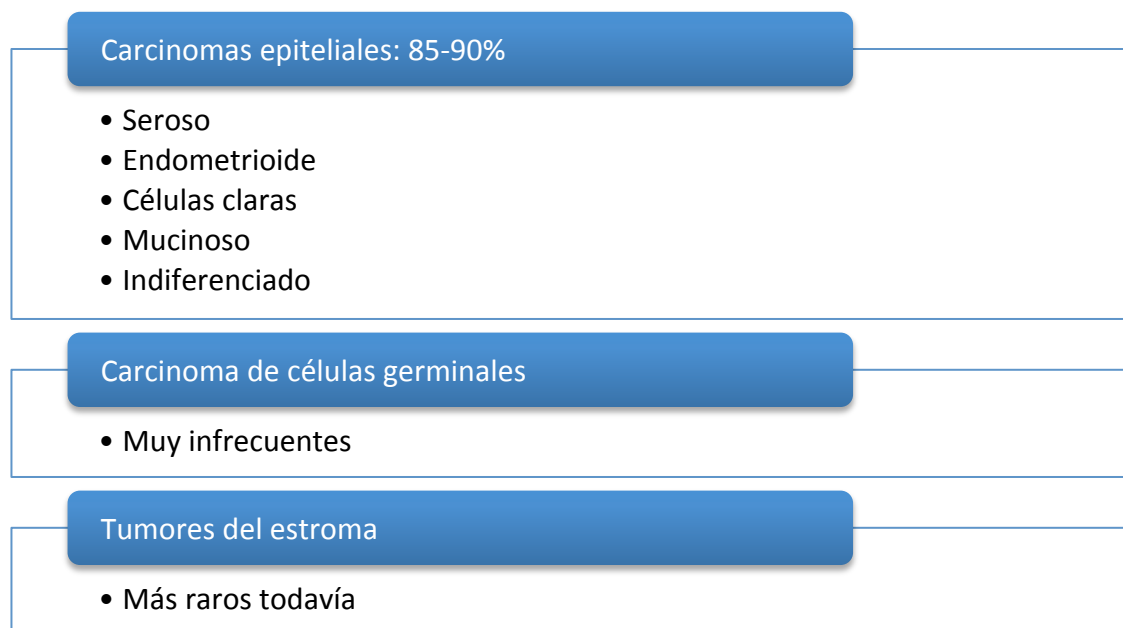


Ilustración 10. Clasificación de los tumores ováricos

Aunque el carcinoma epitelial de ovario suele diseminarse por vía peritoneal, también invade linfáticos y vasos sanguíneos. Los lugares más habituales de metástasis a distancia son la pleura, el pulmón y el hígado, además de los ganglios linfáticos ⁽¹¹⁴⁾. Las formas clínicas publicadas en la literatura son varias: nódulos aislados o múltiples ⁽¹¹³⁾, eritematosos, violáceos, formas vesiculosas tipo herpes zóster ^(115,116), nódulo umbilical de la hermana María José ⁽¹¹⁷⁾, simulando procesos inflamatorios tipo celulitis, linfangitis carcinomatosa ⁽¹¹⁸⁾ o en forma de placas



cicatriciales y atróficas ⁽¹¹⁹⁾. La localización más habitual es el abdomen y áreas adyacentes a cicatrices tras cirugías o técnicas diagnósticas previas como laparotomía o catéteres de quimioterapia intraperitoneal ⁽¹²⁰⁾. También hay casos publicados con afectación recurrente en miembros inferiores ⁽¹¹⁴⁾, pecho y formas verrucosas en vulva simulando un epidermoide genital ⁽¹²¹⁾.

Referente a la histología, las células tumorales invaden la dermis y suelen respetar la epidemis mostrando área de Grenz. Adoptan formas glandulares o de tipo cistoadenocarcinoma papilar, expresando diferentes grados de diferenciación importantes para el estadio y pronóstico de la enfermedad ⁽¹¹³⁾. En el estudio inmunohistoquímico, normalmente muestran positividad para CK7 y CA125, siendo la CK20 negativa, aunque algunos tumores mucinosos pueden expresar inmunoreactividad para CK20 ⁽¹²²⁾. El marcador PAX8 ha demostrado recientemente ser útil para diferenciar metástasis de origen ovárico –aunque no de manera específica, ya que también se expresa en tumores endometriales y tiroideos- de las de origen mamario o de carcinomas anexiales que resulta negativo ⁽⁷⁸⁾.

5.4.6. TUMORES DE CÉRVIX UTERINO Y VAGINA

Los tumores de cérvix uterino suelen invadir de manera primaria los ganglios linfáticos regionales y diseminar a hueso, hígado y pulmón ⁽¹²³⁾. Las metástasis cutáneas sólo ocurren entre el 0,1 y 2% de las pacientes ⁽¹²⁴⁾. Cuando aparecen, suele localizarse con mayor frecuencia en abdomen, en la vulva y en la parte anterior del



tórax ⁽¹²⁵⁻¹²⁷⁾. Hay pocos casos descritos en otras localizaciones como en cuero cabelludo, miembros superiores, incluso en ambas palmas, en la parte proximal de extremidades superiores o en cicatrices de cirugías previas abdominales secundarias al tumor cervical ⁽¹²⁸⁻¹³⁰⁾. Las lesiones suelen mostrarse en forma de nódulos subcutáneos no ulcerados, aunque existen descripciones de muchas formas distintas en la literatura: nódulo umbilical de la Hermana María José, carcinoma en coraza en la región de la vulva, formas simuladoras de celulitis o lesiones vasculares cuando adoptan un aspecto más violáceo ⁽¹³¹⁻¹³³⁾.

En cuanto a las características histológicas, dentro de los tumores de cérvix, existe mayor incidencia de encontrar el subtipo adenocarcinoma y el indiferenciado más que el escamoso de cérvix. Por ello, es más frecuente observar células neoplásicas invadiendo la dermis con o sin afectación del tejido celular subcutáneo mostrando estructuras glandulares ^(123,124). En cambio, cuando es el tipo escamoso, lo que podemos observar es una afectación de la epidermis recordando a una enfermedad de Bowen. En el estudio inmunohistoquímico, los adenocarcinomas muestran positividad para CK7 y negatividad para CK20, mientras que los escamosos son negativos para ambos ^(134,135).

En cuanto a las metástasis cutáneas cuyo origen son las neoplasias de vulva, son muy poco frecuentes a distancia. Normalmente son cercanas al área perineal y suelen ser epidermotropas, siendo el subtipo escamoso el más prevalente ^(125,136,137).



5.4.7. CARCINOMAS ENDOMETRIALES

Los tumores malignos endometriales metastatizan en piel con muy poca frecuencia, entre el 0,6 y 0,8% de los casos y en la mayoría de ellos ya en fases avanzadas ⁽¹³⁸⁾. La clínica es inespecífica, hay casos publicados a modo de pápulas o nódulos que tienden a localizarse con más frecuencia en el abdomen ^(139,140) pero que pueden aparecer en cualquier lugar como en el cuero cabelludo, extremidades o regiones más acrales ⁽¹⁴¹⁻¹⁴³⁾.

Histológicamente, la mayoría de las veces son adenocarcinomas y por eso en sus características destacan la formación de estructuras glandulares endometriales que ocupan la dermis superficial y profunda, normalmente respetando la epidermis y mostrando área de Grenz ⁽¹⁴⁴⁾. También se han descrito casos de metástasis cutáneas de carcinoma papilar seroso uterino en abdomen, una variante de carcinoma de endometrio más agresiva ^(114,145). No hay marcadores de inmunohistoquímica específicos, aunque las células suelen expresar CK7 y PAX8, siendo negativas para CK20. Estudios recientes proponen el papel de la p63 y de la podoplanina para diferenciar los adenocarcinomas primarios anexiales de piel y las metástasis de adenocarcinoma, parece que en los casos de metástasis serían ambos negativos ⁽¹⁴⁶⁾.

5.5. METÁSTASIS CUTÁNEAS DE TUMORES DE PARTES BLANDAS

Los tumores de partes blandas o tumores mesenquimales son poco frecuentes en la población general, apareciendo de manera más habitual en adultos varones



jóvenes, siendo todavía menos frecuente la diseminación a piel ⁽¹⁴⁷⁾. Es importante recordar que no se incluyen en estas características los sarcomas primarios cutáneos, como el leiomioma cutáneo o el angiosarcoma cutáneo primario. Dentro de estos tumores malignos mesenquimales se incluyen:

- **Leiomioma:** tumor derivado del músculo uterino y del retroperitoneo con más frecuencia. La afectación secundaria a piel es poco frecuente y suele aparecer en fases avanzadas. Existen varias formas clínicas descritas en la literatura como nódulos subcutáneos solitarios o múltiples, de rápido crecimiento y localizados en cualquier parte ^(116,148,149).
- **Rabdomioma:** este tumor muestra diferenciación de músculo esquelético siendo más frecuente en edad pediátrica. La afectación cutánea es extremadamente rara, habiendo muy pocos casos descritos en la literatura científica. De los pocos casos descritos, se observa que el lugar de aparición de las cutánides es en cabeza y cuello a modo de nódulos o pápulas de rápido crecimiento y de color rojo-azulado ⁽¹⁵⁰⁻¹⁵³⁾. Rodríguez-Galindo y col., describen un síndrome en neonatos con rabdomioma caracterizado por una histología alveolar, metástasis cutáneas y con rápida aparición de metástasis cerebrales con un pronóstico muy infausto ⁽¹⁵⁴⁾.
- **Condrosarcomas:** tumores malignos poco frecuentes, derivados de tejido cartilaginoso, que todavía es más rara la diseminación cutánea ⁽¹⁵⁵⁾. La mayoría de ellos aparecen en las zonas anatómicas más cercanas al origen primario del tumor, como en la región del muñón tras amputación de la extremidad afectada, en cabeza y cuello como el rabdomioma y casos



aislados en regiones más proximales como los muslos ^(156,157). El pronóstico también es infausto, con una media de supervivencia de 6 meses tras la afectación cutánea ⁽¹⁵⁸⁾.

- **Sarcoma de Ewing:** aunque este tipo de tumos tiene una gran capacidad de diseminación a distancia, la afectación cutánea es poco frecuente y aparece a modo de edema en la extremidad afectada con nódulos subcutáneos de rápido crecimiento, que pueden recordar a una celulitis o a lesiones vasculares tipo granuloma piogénico ^(159–161). Este tipo de sarcomas afectan principalmente, al igual que ocurría con el rhabdomyosarcoma, en población pediátrica o adolescentes ^(162,163).
- **Osteosarcoma:** este tipo de tumor productor de hueso inmaduro y osteoide suele localizarse habitualmente en las metáfisis de huesos largos en los periodos de crecimiento y cuando invade tejido cutáneo normalmente es en la zona anatómica, por vecindad, del origen primario ^(164,165). Por este motivo las cutánides pueden aparecer en cualquier localización, siendo más frecuentes en las extremidades donde se encuentran los huesos largos, pudiendo adoptar cualquier apariencia clínica ^(166–170).
- **Otros:** aunque son extremadamente poco frecuentes, conviene nombrar al **sarcoma epitelioide**, ya que durante nuestro estudio tuvimos un caso de metástasis cutáneas de este tipo de sarcoma como primer signo de enfermedad tumoral. No hemos encontrado casos en la literatura que muestren casos similares para comparar. También existen casos de metástasis cutáneas de **liposarcomas**, aunque la afectación cutánea primaria es más



frecuente ^(171,172). Los **angiosarcomas** con afectación cutánea son también menos frecuentes que los casos cutáneos primarios ⁽¹⁷²⁾.

En todos los tipos de tumores de partes blandas nombrados, en el diagnóstico definitivo es clave el estudio histológico. Debido a la agresividad de la mayoría de ellos, las células pueden mostrar marcada desdiferenciación, siendo la inmunohistoquímica un estudio fundamental:

SARCOMA	Marcadores positivos más característicos:
Leiomioma	- Actina de músculo específica - Desmina
Rabdomioma	- Vimentina - CD45 - MYOD1
Condrosarcoma	- CD99 - Vimentina - Desmina - Podoplanina - S100 de manera focal - YKL-40 - SMA
Sarcoma de Ewing	- Vimentina - NSE - CD99 - LEU7/CD57 - Proteína FLI1
Osteosarcoma	- EZRIN - SMA - c-erbB-2 la mitad de los casos.
Angiosarcoma	- CD31 - CD34 - factor de transcripción ERG - podoplanina

Tabla 6. Marcadores inmunohistoquímicos más útiles en el diagnóstico diferencial de metástasis por sarcomas de partes blandas.

HIPÓTESIS Y OBJETIVOS



1. HIPÓTESIS DE TRABAJO

Las metástasis cutáneas de vísceras internas siguen unos patrones clínicos e histopatológicos que difieren entre ellos de tal manera que podrían ser identificados por el clínico y el patólogo. El conocimiento de dichos patrones, permitiría realizar un diagnóstico más exacto de la localización de la tumoración primaria, en caso de ser la metástasis cutánea la primera manifestación de la enfermedad oncológica. Si el proceso tumoral es ya conocido, permitiría realizar un diagnóstico precoz de la metástasis cutánea con el abordaje terapéutico que conlleva la diseminación de una enfermedad tumoral maligna.

Los patrones clinicohistopatológicos que muestran las metástasis cutáneas podrían ser un factor pronóstico de la enfermedad oncológica.

2. OBJETIVOS

2.1.OBJETIVO PRINCIPAL

Exponer la características de las metástasis cutáneas de tumores viscerales malignos según su epidemiología, manifestaciones clínicas y características histológicas e inmunohistoquímicas.

2.2. OBJETIVOS SECUNDARIOS

- Valorar si existen diferencias entre las metástasis cutáneas en función del sexo y edad del paciente, origen tumoral y patrones clínicopatológicos de la cutánide.



- Realizar un análisis observacional y descriptivo de una serie de casos de metástasis cutáneas de origen mamario, según sus características epidemiológicas, clínicas, histológicas e inmunohistoquímicas.
- Describir las características epidemiológicas e histológicas de la cutánide de origen mamario con patrón de pápulas sobre cicatriz.
- Valorar la invasión linfática o vascular en los distintos patrones clínicos de las cutánides de origen mamario mediante la expresión de podoplanina y CD31.
- Finalmente, determinar si existen diferencias en el pronóstico de las cutánides de origen mamario según el patrón clínico.

MATERIAL Y MÉTODOS

1. DISEÑO DEL ESTUDIO

Se trata de un estudio descriptivo ambispectivo, se incluyen los casos de metástasis cutáneas diagnosticadas en la Fundación Instituto Valenciano de Oncología (IVO) entre los años 2005-2015.

2. SELECCIÓN DE CASOS

Se han seleccionado los casos de metástasis cutáneas del Servicio de Dermatología del Instituto Valenciano de Oncología, que cumplieran los siguientes criterios de selección inclusión y que carecían de criterios de exclusión.

➤ *Criterios de inclusión:*

- Metástasis cutáneas de tumores viscerales internos o tumor primario no conocido, diagnosticadas en el Servicio de Dermatología del Instituto Valenciano de Oncología.

➤ *Criterios de exclusión:*

- Se excluyeron aquellos casos de neoplasias hematológicas, melanoma y cáncer cutáneo no melanoma, aquellos casos de los que no se disponía de imagen clínica e histología de la metástasis y los casos de los que no se disponía de información de la neoplasia primaria por haber sido tratados en otro centro previamente.



3. OBTENCIÓN DE INFORMACIÓN

El procedimiento seguido para la recogida de datos e información ha sido el siguiente:

- Metástasis cutáneas antes del inicio del estudio: Los datos comprendidos entre los años 2005 y 2012 se han recogido de manera retrospectiva. Se ha realizado una recogida de datos clínicos de las lesiones. Estudio y revisión de la pieza histológica y marcadores inmunohistoquímicos. Recogida de datos respecto al tumor primario, tipo histológico, fecha de diagnóstico y estadio clínico en el momento de la aparición de las metástasis cutáneas. Se han obtenido los datos epidemiológicos del paciente. En caso de fallecimiento previo del paciente, se recoge la información sobre fecha y causa de la muerte.
- Metástasis cutánea después del inicio del estudio. En los casos posteriores al año 2012, se han recogido de manera prospectiva. El procedimiento para cada paciente ha consistido en:
 - Exploración y descripción clínica de las lesiones. Reportaje gráfico mediante cámara de fotos digital.
 - Realización de biopsia cutánea. El tipo de biopsia (rebanado, sacabocado o huso cutáneo) depende de las características de la lesión elemental.
 - Estudio histológico mediante la tinción de Hematoxilina-Eosina. Captura de imágenes histológicas.



- Estudio inmunohistoquímico, los marcadores utilizados se exponen posteriormente y varían según la sospecha clínica.
- Seguimiento y evolución de las lesiones cutáneas.

Además se recogieron los datos del tumor primario, tipo histológico, fecha de diagnóstico, estadio en el momento de la aparición de las metástasis cutáneas y evolución de éste. Si durante el seguimiento el paciente ha fallecido, se ha anotado fecha y causa de muerte.

En caso de que la metástasis cutánea aparezca antes que el tumor primario, se han recogido igualmente los datos sobre el tumor primario cuando se haya averiguado, estadio y evolución de este, con fecha y causa de la muerte si esta ha ocurrido.

Los datos epidemiológicos del paciente y del tumor primario recogidos se exponen a continuación:

DATOS EPIDEMIOLÓGICOS DEL PACIENTE:

- Nombre y apellidos.
- Número de historia clínica.
- Fecha de nacimiento.
- Sexo: varón o mujer
- Evolución del paciente: si fallecimiento durante el estudio, fecha y causa de muerte.



- Supervivencia al año, 2 años y 5 años tras el diagnóstico de la cutánide.
- Supervivencia desde el diagnóstico de la metástasis cutánea: tiempo en meses desde la fecha del diagnóstico de la cutánide hasta la fecha del éxitus.

DATOS DEL TUMOR PRIMARIO:

- Fecha de diagnóstico.
- Primario conocido:
 - Sí: anterior a la cutánide
 - Sí: diagnóstico simultáneo a la cutánide
 - No: metástasis cutánea como primer signo de enfermedad tumoral
 - Sí conocido pero siendo la metástasis cutánea el primer signo de recaída tumoral
- Víscera y subtipo histológico:
 - Zona ORL y subtipo
 - Mama: ductal, lobulillar u otros.

Sin embargo, durante el periodo de la investigación de este estudio el cáncer de mama comienza a presentar un cambio en cuanto su clasificación, en la cual la histología adquiere un papel menos importante sobre el tratamiento y pronóstico de la enfermedad, Por tanto, se han clasificado los casos de origen mamario según la actual clasificación de la OMS, que quedan de la siguiente manera:



- Tipo Luminal: las células tumorales expresan receptores hormonales (RRHH) tipo receptores de estrógeno (RE) y receptores de progesterona (RP).
- Tipo HER-2: son aquellos donde hay expresión de HER-2, independientemente de la expresión o no de RRHH.
- Basal: este tipo es el de peor pronóstico, es la triple negatividad a RRHH y a HER-2. También denominados Triple Negativos.

Continuando con el resto de orígenes primarios:

- Pulmón: adenocarcinoma, epidermoide, microcítico u otros.
- Gastrointestinal: esófago, gástrico, duodeno, yeyuno, íleon, colon, páncreas, hepático y vías biliares, recto.
- Ginecológicos: útero, cuello cérvix, ovario y subtipo.
- Urinario: renal, uréter, vejiga.
- Genitales externos: pene, vulva y vagina.
- Próstata
- Sarcomas de partes blandas y localización
- Neurológicos
- Origen desconocido

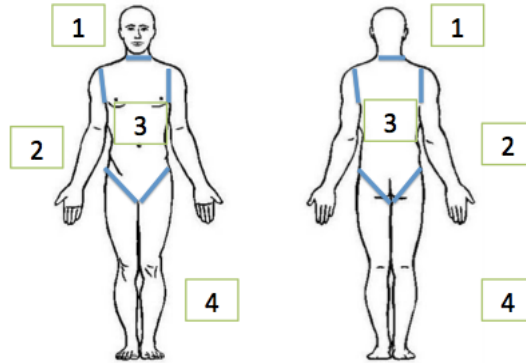


- Estadio al diagnóstico: Los tumores primarios se clasifican siguiendo las recomendaciones de las guías de diagnóstico y tratamiento de los tumores malignos TNM, en estadios I, II, III y IV, tal y como aparece en las historias clínicas. Se refiere al estadio tumoral previo al diagnóstico de las metástasis cutáneas.
- Metástasis ganglionares en el momento del diagnóstico de la cutánide: sí o no.
- Metástasis a distancia en el momento del diagnóstico de la cutánide: sí o no
- Localización de las metástasis a distancia al diagnóstico de la cutánide: pulmonares, óseas, hepáticas u otros. Múltiple si hay dos o más localizaciones diferentes (ejemplo: pulmonares y óseas).

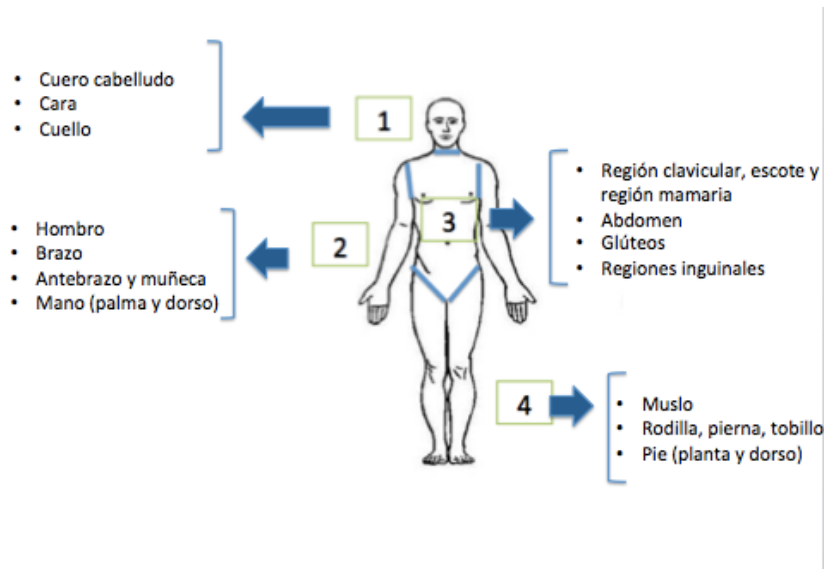
DATOS CLÍNICOS DE LA METÁSTASIS CUTÁNEA:

- Fecha del inicio de la lesión.
- Primera metástasis cutánea: sí o no
- Si no es primera, anotar que orden de cutánide representa: 2ª, 3ª etc.
- Si es segunda cutánide: tiempo entre la 1ª y la 2ª, medido en meses.
- Localización de ésta:
 - Cabeza y cuello (1)
 - Extremidades superiores (2)

- Tronco (3)
- Extremidades inferiores (4)



- Localización específica:



- La metástasis cutánea coincide con la localización general del tumor primario:
sí o no.
- Tipo de lesión elemental.
 - Mácula-mancha



- Pápula-placa
- Nódulo
- Número de lesiones:
 - Lesión única
 - 2-5 lesiones
 - > 5 lesiones
- Color:
 - Eritematosa
 - Color de la piel normal
 - Violácea-púrpura
 - Pigmentada
 - Amarillenta-xantomatizada
- Metástasis cutánea de patrón clínico peculiar (algunos tipos ya descritos, otros nuevos añadidos):
 - Metástasis papular sobre cicatriz: presencia de pápulas sobre o alrededor de la cicatriz por cirugía previa del tumor primario y que no sigue otra distribución característica (por ejemplo, no presenta asociado signos de inflamación como la erisipeloide o no sigue una distribución metamérica). Este patrón como tal no está descrito en los

trabajos previos y lo incorporamos como patrón independiente en nuestro estudio.



Ilustración 11. Ejemplo de lesiones papulares eritematosas alrededor de cicatriz por mastectomía previa en cáncer de mama.

- Zosteriforme/metamérica: lesiones cutáneas que siguen una distribución metamérica y que recuerda a una infección herpética.



Ilustración 12. Ejemplo de metástasis zosteriforme. En este caso el origen primario fue prostático y la cutánea presentaba vesículas agrupadas sobre base eritematosa con distribución zosteriforme.



- Metástasis erisipeloide/inflamatoria: lesiones sobre una piel edematosa, con linfangiectasias, eritema lineal y con aumento de la temperatura local que recuerda a una celulitis o erisipela.



Ilustración 13. Ejemplo de cutánide erisipeloide.

- Metástasis en coraza: la piel se encuentra indurada, pétrea y con eliminación de anejos.



Ilustración 14. Ejemplo de cutánide en coraza, la palpación es dura y pétrea con desaparición del vello.

- Metástasis telangiectásica/angiosarcoma-like: lesiones violáceo-purpúricas con telangiectasias ramificadas alrededor que recuerdan a una lesión vascular.

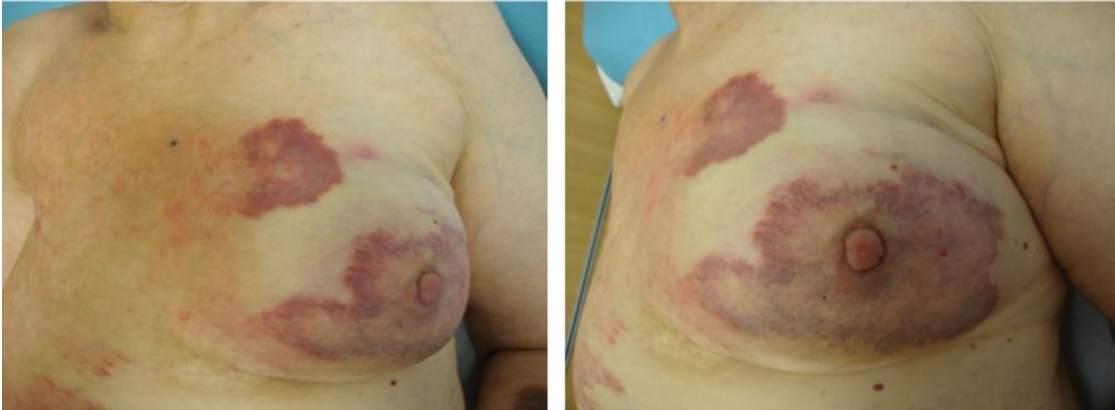


Ilustración 15. Imagen clínica de metástasis telangiectásica. Las lesiones son equimóticas y recuerdan a un origen vascular.

- Metástasis múltiples en varias zonas corporales tipo florido: denominamos a este patrón como la presencia de lesiones cutáneas en más de una región anatómica (por ejemplo: cabeza y tronco)
- Gran tumor cutáneo único de más de 5cm: presencia de un único tumor con un diámetro superior a 5cm.



Ilustración 16. Ejemplo de nódulo único mayor de 5cm de diámetro, en este ejemplo la lesión es subcutánea y el origen es cáncer gástrico.

- Nódulo solitario aislado: presencia de una única lesión de tipo nodular e inferior a 5cm de diámetro.



Ilustración 17. Ejemplo de nódulo único aislado.

- Nódulo umbilical: cutánide nodular que aparece en esta localización.



- Ulceración: sí o no
- Dolorosa para el paciente: sí o no
- Descubierta por propio paciente: se considera sí en caso de ser el propio paciente el que ha consultado por la lesión cutánea.

DATOS HISTOLÓGICOS DE LA METÁSTASIS CUTÁNEA:

- Localización:
 - Epidermis
 - Dermis
 - Hipodermis
 - Epidermis y dermis
 - Dermis e hipodermis
 - Epidermis, dermis e hipodermis
- Área Grenz: sí o no
- Tipo celular:
 - Adenocarcinoma
 - Epidermoide
 - Sarcoma
 - Indiferenciado
 - Otros



- Patrón de infiltración:
 - Nodular: infiltración por expansión de células tumorales que se agrupan en un gran nódulo.
 - Intersticial: las células tumorales se encuentran dispersas por el intersticio de las capas de la piel.
 - Multinodular: es similar a un patrón nodular pero múltiple y normalmente de menor tamaño.
 - Intralinfático: las células tumorales se encuentran como única forma de infiltración en el interior de las luces del endotelio linfático.
 - Intravascular: las células tumorales se encuentran embolizando los vasos sanguíneos como única forma de infiltración.
- Invasión vascular/linfática: sí o no. Se entiende como invasión vascular la presencia de embolismos de células tumorales en el interior de vasos sanguíneos y/o linfáticos. Es una característica que puede estar presente aunque el patrón de infiltración sea otro distinto.
- Invasión perineural: sí o no. Células tumorales invadiendo el tejido perineural.
- Diferenciación celular-atipia:
 - Bien o moderadamente diferenciado
 - Mal diferenciado
- Figuras de mitosis por campo:
 - ≤ 2 mitosis/mm²
 - > 2 mitosis/mm²
- Presencia de desmoplasia: sí o no
- Áreas de necrosis:



- No se observan o son escasas
 - Moderadas-abundantes
- Ulceración histológica de la epidermis: sí o no.
- Infiltrado inflamatorio:
 - Abundante
 - Escaso-moderado
 - No hay
- Tipo de infiltrado inflamatorio:
 - Mononuclear
 - Neutrófilico
 - No hay
- Patrón de infiltrado inflamatorio:
 - Peritumoral
 - Perivascular
 - Otros
 - No hay

DATOS INMUNOHISTOQUÍMICOS DE LA METÁSTASIS CUTÁNEA:

- Ki67:
 - $\leq 10\%$
 - 11-30%
 - $> 30\%$

Los datos inmuhistoquímicos recogidos dependen del tipo de tumor primario y del número de marcadores necesitados para el diagnóstico.



En el caso de las metástasis de origen mamario que supone la mayoría de las metástasis cutáneas del estudio por las características del centro, ya que es hospital de referencia en este tipo de tumor, a todas se han realizado estudio de los marcadores de la cutánide respecto a:

- Estrogen-R
- Progesteron-R
- C-erb-2

Además, se ha realizado un análisis de la expresión de CD31 y D240 en los casos de patrones clínicos en coraza, erisipeloide, telangiectásico y de pápulas sobre cicatriz, con el objetivo de estudiar la invasión vascular y linfática y conocer el tipo de diseminación de los distintos patrones. Se recogen si los endotelios que muestran células tumorales en el interior espresan:

- CD31: expresado por endotelio vascular y linfático.
- D240: expresado únicamente por endotelio linfático.

Respecto al resto de tumores distintos a la mama, los marcadores inmunohistoquímicos que se analizan son los utilizados para la identificación del tumor primario, la solicitud de unos u otros dependen de los diagnósticos diferenciales planteados en el estudio histológico, algunos de ellos son: CK5, CK6, CK7, CK19, CK20, CEA, CA 19.9, CA 125, PSA, EMA, Proteína S-100, HMB-45, GCDFP-15, vimentina, desmina, cromogranina, NSE, Alfa-fetoproteína.

ANEXO 1. Plantilla cuaderno recogida de datos.



4. ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Los datos del estudio fueron recogidos en una base de datos diseñada específicamente para el estudio, en soporte Microsoft Access 2007. El análisis estadístico con el programa SPSS (SPSS para Windows, versión 18; SPSS Inc. Chicago, IL).

Para las curvas de supervivencia específica se utilizó el método de Kaplan-Meier, y se consideró como evento el fallecimiento del paciente como consecuencia del tumor. Los pacientes que no habían fallecido en la fecha de finalización del estudio o lo habían hecho por causas no relacionadas con la neoplasia, se consideraron censurados.

El análisis comparativo del impacto de los diferentes factores sobre el pronóstico de los pacientes con metástasis cutáneas, se realizó mediante el método de riesgos proporcionales de Cox y el método de los rangos logarítmicos o Mantel-Cox.

El estudio de la significación estadística de las diferencias encontradas entre las distintas variables se realizó mediante el test de Chi cuadrado.

RESULTADOS



1. RESULTADOS GLOBALES

En diagnosticaron 212 metástasis cutáneas en el Servicio de Dermatología del IVO entre los años 2005 y 2015. Se incluyeron en el estudio 141 casos de 112 pacientes tras evaluar los criterios de inclusión y exclusión.

1.1. DESCRIPCIÓN DE LA POBLACIÓN SEGÚN SEXO Y EDAD

Del total de pacientes incluidos, 27 de ellos eran hombres, representando un 24% del total. El 76% fueron mujeres, con un número absoluto de 85. La edad media del total de pacientes fue de 62 años, con una mediana también de 62 años. La edad del paciente más joven fue de 19 años y del más mayor de 91 años.

Estratificando en tres grupos de edad diferentes, la población muestra aproximadamente un número parecido de pacientes en cada grupo de edad, el resultado es el siguiente:

Estrato de edad	Número de pacientes
≤ 58 años	39 (34.8%)
58-65 años	32 (28.5%)
> 65 años	41 (36.7%)
TOTAL	112

Tabla 7. Número de pacientes y porcentajes estratificados por rango de edad

Respecto a la distribución entre hombre y mujeres en los tres estratos de edad diferentes, los resultados son los siguientes:



Hombres

≤ 58 años	10 (37%)
58-65 años	8 (29.6%)
> 65 años	9 (33.4%)
TOTAL	27 (100%)

Mujeres

≤ 58 años	29 (34.1%)
58-65 años	24 (28.3%)
> 65 años	32 (37.6%)
TOTAL	85 (100%)

Tabla 8. Número de pacientes según el sexo y porcentajes estratificados por rango de edad

Al estratificar por grupos de edad diferenciando entre hombres y mujeres se siguen observando que los estratos son bastante equitativos dentro de un mismo género.



1.2. ORIGEN DEL TUMOR PRIMARIO

La descripción respecto al origen de los tumores primarios fue el siguiente:

Tumor primario	Número de pacientes	% respecto al total
Mama	66	58,9%
Zona ORL	9	8,0%
Pulmón	6	5,4%
Renal	5	4,5%
Próstata	5	4,5%
Genitales externos (vulva o pene)	4	3,6%
Esófago/gástrico/duodeno	3	2,7%
Urotelial (uréter, vejiga, uretra)	3	2,7%
Ovario	2	1,8%
Páncreas	2	1,8%
MOD	2	1,8%
Sarcomas de partes blandas	2	1,8%
Colon	1	0,9%
Tejido nervioso central o periférico	1	0,9%
Útero	1	0,9%
TOTAL	112	100%

Tabla 9. Distribución de los pacientes del estudio según el origen del tumor primario y su porcentaje respecto al total

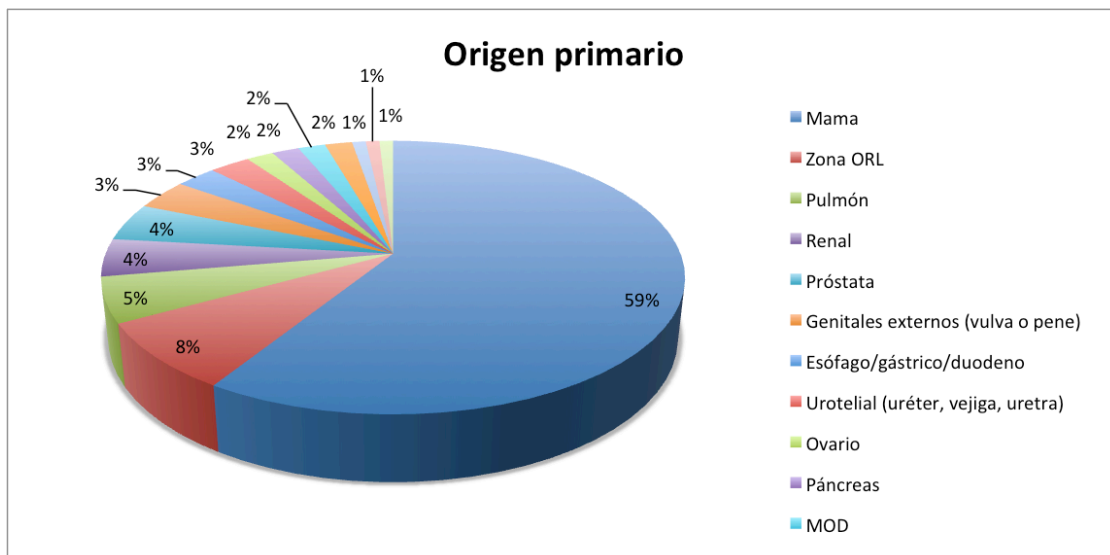


Gráfico 1. Gráfico de sectores donde se representan los orígenes distintos de los tumores primarios del total de pacientes.

La distribución del origen del tumor primario según el sexo fue el siguiente:

Tumor primario	Nº hombres	Nº mujeres
Mama	0	66
Zona ORL	6	3
Pulmón	3	3
Renal	1	4
Próstata	5	0
Genitales externos (vulva o pene)	3	1
Esófago/gástrico/duodeno	1	2
Urotelial (uréter, vejiga, uretra)	2	1
Ovario	0	2

Páncreas	2	0
MOD	1	1
Sarcomas de partes blandas	2	0
Colon	1	0
Tejido nervioso central o periférico	0	1
Útero	0	1
TOTAL	27	85

Tabla 10. Distribución de los tumores primarios según el sexo del paciente

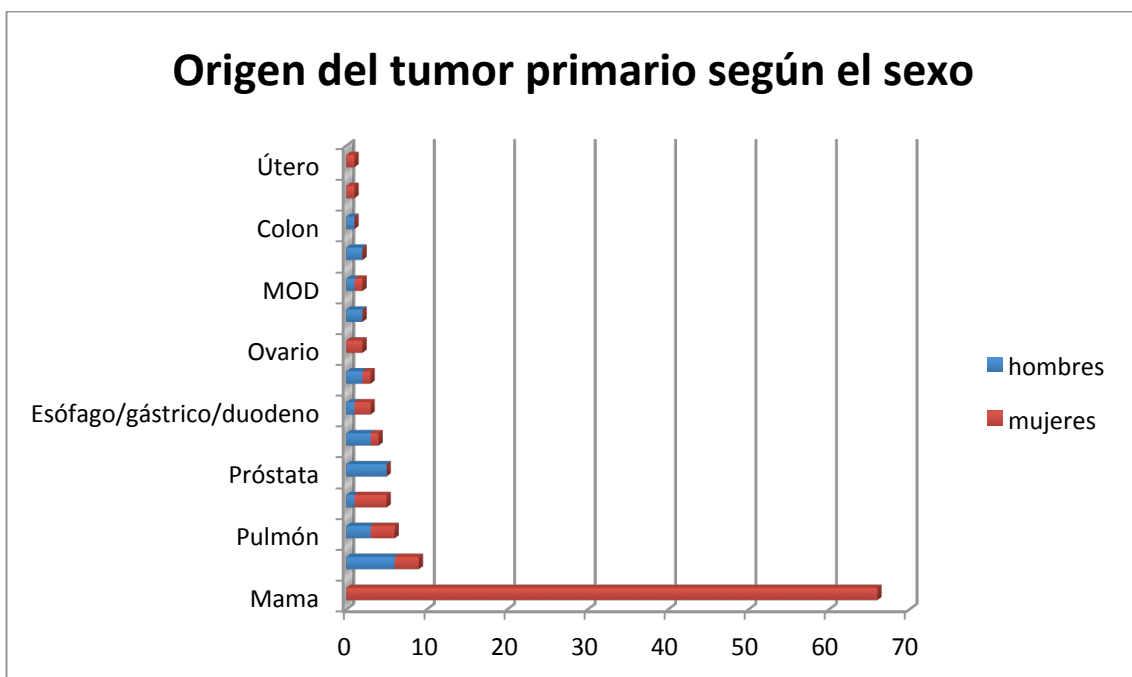


Gráfico 2. Representación de la distribución del origen primario del tumor según el sexo del paciente.

La distribución del origen del tumor primario según la edad y el sexo fue la siguiente:

HOMBRES:

Tumor primario	≤ 58 años		59 - 65 años		> 65 años	
	nº	%	nº	%	nº	%
Mama	0	0%	0	0%	0	0%
Zona ORL	1	10%	4	50.0%	1	11.1%
Pulmón	2	20%	1	12.5%	0	0%
Renal	0	0%	0	0%	1	11.1%
Próstata	2	5,4%	0	0%	3	7,5%
Genitales externos (vulva o pene)	0	0%	1	12.5%	2	22.2%
Esófago/gástrico/duodeno	1	10%	0	0%	0	0%
Urotelial (uréter, vejiga, uretra)	1	10%	0	0%	1	11.1%
Páncreas	1	10%	1	12.5%	0	0%
MOD	0	0%	0	0%	1	11.1%
Sarcomas de partes blandas	2	20%	0	0%	0	0%
Colon	0	0%	1	12.5%	0	0%
Tejido nervioso central o periférico	0	0%	0	0%	0	0%
Total	10	100%	8	100%	9	100%

Tabla 11. Origen del tumor primario en hombres en cada grupo de edad.

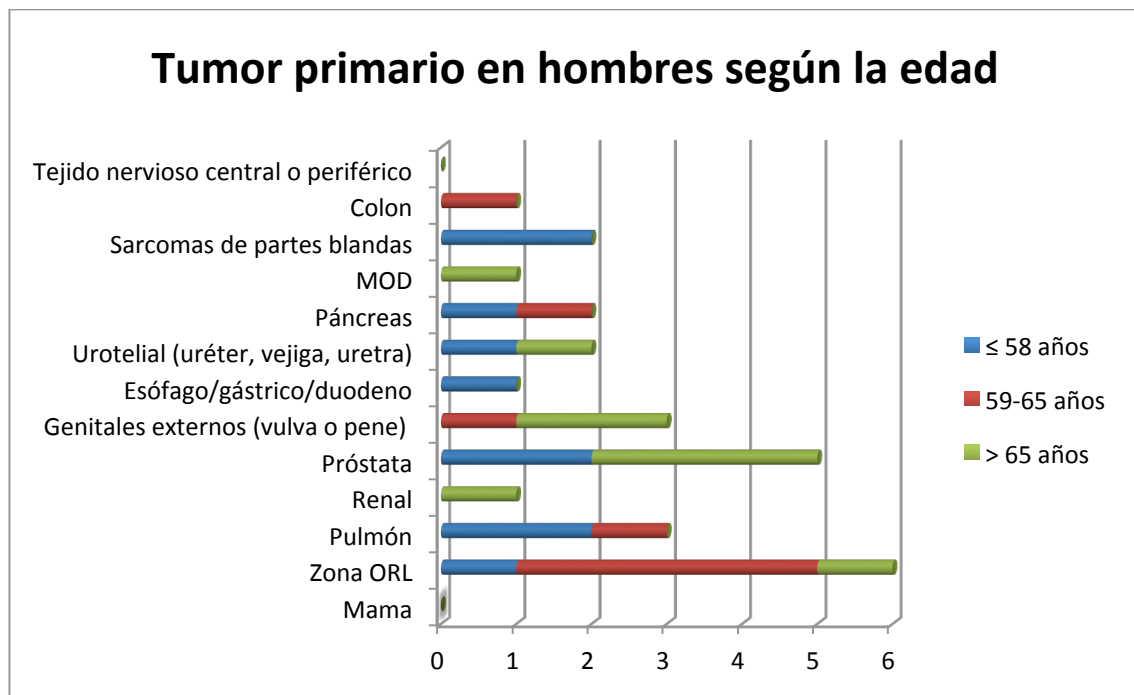


Gráfico 3. Distribución del origen del tumor primario en hombres según la edad.

MUJERES:

Tumor primario	≤ 58 años		59 - 65 años		> 65 años	
	nº	%	nº	%	nº	%
Mama	23	79,3%	16	66,7%	27	84,4%
Zona ORL	1	3,4%	0	0%	2	6,2%
Pulmón	1	3,4%	2	8,3%	0	0%
Renal	1	3,4%	2	8,3%	1	3,1%
Genitales externos (vulva o pene)	0	0%	1	4,2%	0	0%
Esófago/gástrico/duodeno	1	3,4%	1	4,2%	0	0%
Urotelial (uréter, vejiga, uretra)	0	0%	0	0%	1	3,1%
Ovario	1	3,4%	1	4,2%	0	0%
Páncreas	0	0%	0	0%	0	0%
MOD	0	0%	1	4,2%	0	0%
Sarcomas de partes blandas	0	0%	0	0%	0	0%
Colon	0	0%	0	0%	0	0%
Tejido nervioso central o periférico	1	3,4%	0	0%	0	0%
Útero	0	0%	0	0%	1	3,1%
Total	29	100%	24	100%	32	100%

Tabla 12. Origen del tumor primario en mujeres en cada grupo de edad.

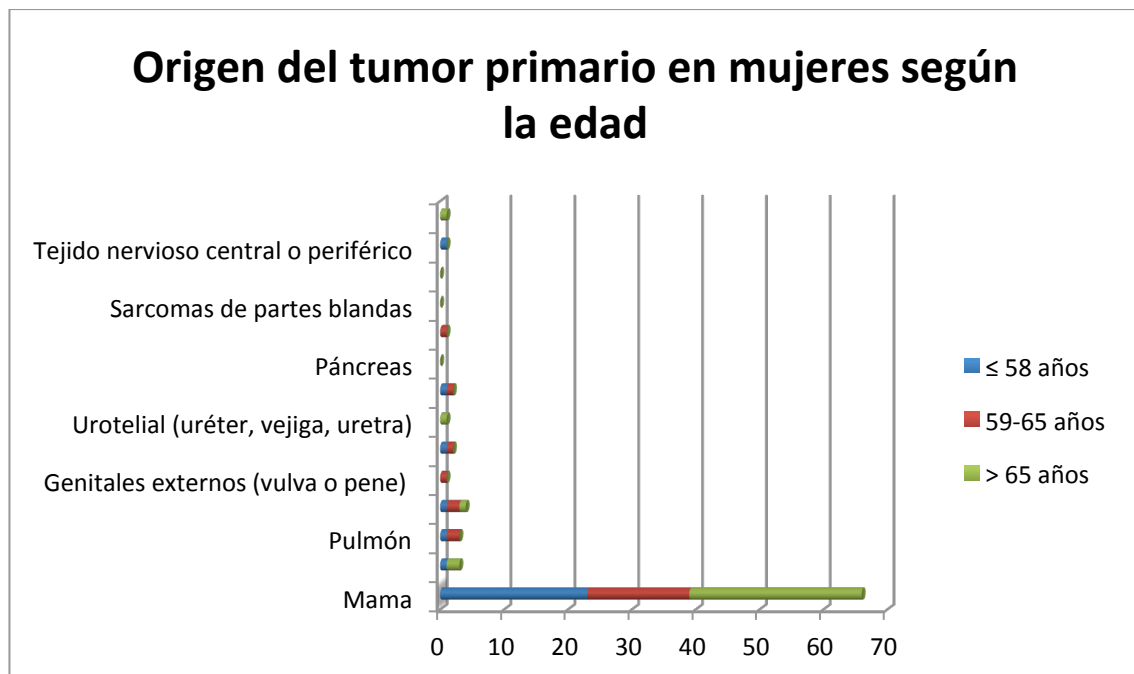


Gráfico 4. Distribución del origen del tumor primario en mujeres según la edad.



1.3. MOMENTO DE LA APARICIÓN DE LA CUTÁNIDE

A partir de los siguientes resultados y en adelante, si no se indica lo contrario, se analizan cutánides, no pacientes.

Las cutánides aparecen por lo general después del diagnóstico del tumor primario.

En estos casos, en un tercio de los pacientes es el primer signo de recaída tumoral.

Del total de cutánides:

- **124** casos (88%) se detectaron de forma **posterior al diagnóstico de cáncer**:
 - **122** cutánides ya se conocía el origen del tumor primario
 - **2** cutánides eran procedentes de un tumor de origen no conocido.
 - El tiempo medio de aparición de la cutánide fue de 49 meses después del diagnóstico de cáncer (mediana de 26 meses y desviación típica de 58,7)
- **12** cutánides (8,5%) se diagnosticaron **simultáneamente al diagnóstico de cáncer**, en el mismo proceso de evaluación diagnóstica o en el estudio de extensión inicial.
- **5** cutánides (3,5%) fueron el **primer signo de enfermedad tumoral no diagnosticada**.

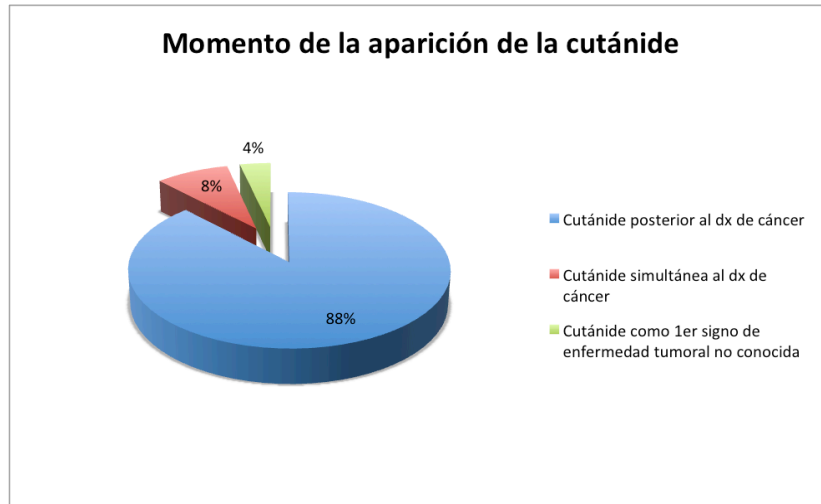


Gráfico 5. Distribución del momento de aparición de la cutánide durante la enfermedad tumoral.

Del total de cutánides, 121 presentaron afectación ganglionar concomitante (85,8%).

En el momento del diagnóstico de la cutánide, el 63,8% de ellas (90 cutánides) presentaban metástasis a distancia en otros órganos, mientras que el 36,2% (51 cutánides) sólo mostraban la piel como órgano afectado, no habiendo otras metástasis a distancia.

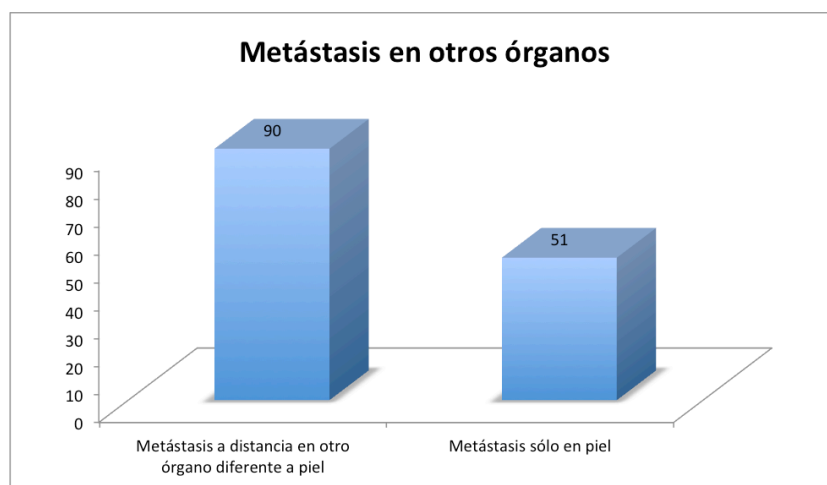


Gráfico 6. Número de cutánides que presentan metástasis en otros órganos de manera concomitante o bien la afectación cutánea es la única forma de diseminación a distancia.

De los órganos afectados en la diseminación a distancia diferentes a la piel, 38 de ellas (42,4%) presentaban diseminación a distancia en dos o más órganos de los siguientes: hígado, pulmón, hueso y SNC. El resto mostraban metástasis en un solo órgano diferente a la piel: 17 (18,8%) en pulmón, 24 (26,6%) en tejido óseo, 5 (5,5%) en sistema nervioso central, 5 (5,5%) en hígado y 1 (1,1%) carcinomatosis peritoneal.

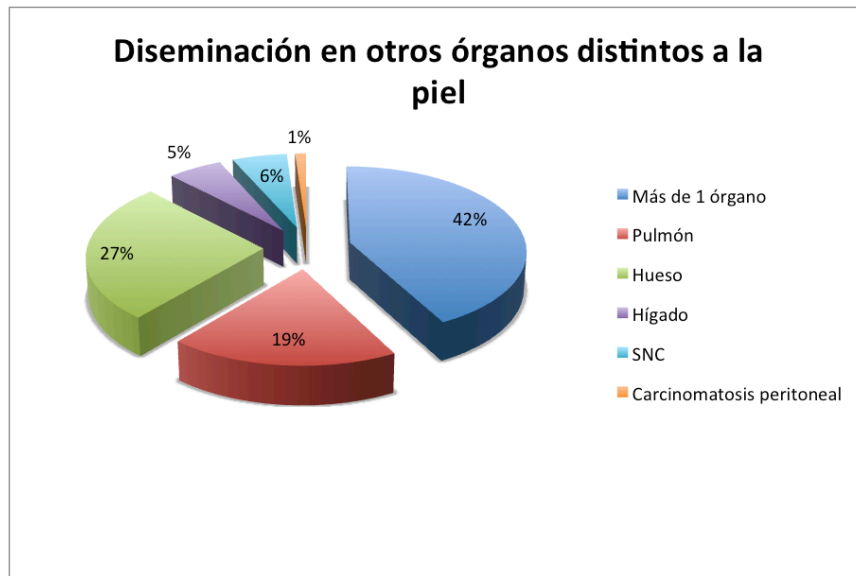


Gráfico 7. Distribución de los órganos con invasión a distancia diferentes a la piel

De las 124 metástasis cutáneas cuyo diagnóstico de cáncer fue previo a la aparición de la cutánide, 36 de ellas fueron la forma de debut de recaída tumoral en un paciente aparentemente libre de enfermedad hasta ese momento. Es decir, fueron la forma de diagnóstico de recaída y diagnóstico de enfermedad diseminada.

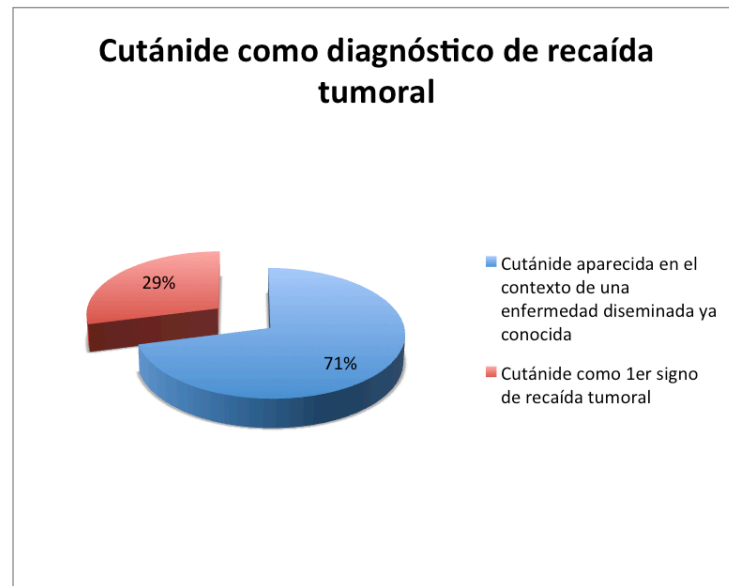


Gráfico 8. Distribución de los porcentajes de cutánides aparecidas posterior al diagnóstico de cáncer en cuanto a la situación de la enfermedad.

Respecto al tiempo de aparición entre el tumor primario y la cutánide, en los casos posteriores al diagnóstico de cáncer, la media fue de 4 años. Sin embargo, cada origen tumoral presentó un tiempo de aparición diferente y que serán descritos en cada apartado correspondiente más adelante.

Origen tumor primario	Media en meses	Número de casos	Desviación típica
Mama	63,4	87	65,1
Colon	,3	1	.
Renal	36,3	8	21,3
Próstata	70	6	46,1
Sarcomas partes blandas	97,4	2	137,7
Ovario	14,2	3	10,1
Gástrico	13,3	5	4,7
Pulmón	11,1	7	12,1
Páncreas	19,2	2	25,9
Neurológico	10,2	1	.
Epidermoide pene/vulva	7,3	4	2,8



ORL	17,7	9	17,2
Urotelial	51,6	3	61,2
MOD	7,8	2	12,5
Útero	8,8	1	.

Tabla 13. Comparación de medias del tiempo de aparición, medido en meses, entre el diagnóstico de cáncer y la metástasis cutánea. Están incluidas en esta tabla todas las cutánides, incluidas las simultáneas y las previas al diagnóstico de cáncer.

1.4. CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS DE LA CUTÁNIDE

A continuación, se describen los resultados referentes a las características clínicas del total de 141 cutánides.

1.4.1. Localización

Respecto a la localización general, el tronco mostró la frecuencia más elevada seguida de la localización cabeza y cuello. Sólo 4 cutánides estaban presentes a la vez en dos localizaciones diferentes.

Localización general:	Frecuencia	Porcentaje
Cabeza- cuello	25	17,7
Tronco	96	68,2
Extremidades	16	11,3
Múltiples	4	2,8
Total	141	100,0

Tabla 14. Localización general de las metástasis cutáneas.

Cuando se analizaron las localizaciones más específicas, se observa que seguía siendo el tórax la localización más frecuente (25,5%). Además se registraron aparte, como una localización específica diferente, las cutánides localizadas en mama



intervenida por cáncer de mama que aparecían sobre o alrededor de la cicatriz. Mostraron ser la localización más frecuente igualando al tórax (25,5%). La localización “mama contralateral” se refiere a las cutánides por cáncer de mama que aparecieron en la mama contralateral. La tercera localización específica corresponde al cuero cabelludo, representando el 9,9% del total de cutánides.

Localizaciones específicas	Frecuencia	Porcentaje (%)
Tórax	36	25,5
Abdomen	6	4,3
Espalda-escápula	10	7,1
Lumbar	4	2,8
M.S. Proximal	7	5,0
M.I. Proximal (ingle / muslo)	9	6,4
M.I. Distal	1	0,7
Cuello	6	4,3
Cara	4	2,8
Cuero cabelludo	14	9,9
Manos	1	0,7
Mama sobre cicatriz	36	25,5
Más de un área	4	2,8
Genitales	2	1,4
Mama contralateral	1	0,7
Total	141	100,0

Tabla 15. Distribución de las cutánides según su localización específica.

Mostraron diferencias estadísticamente significativas entre el tumor primario y la localización de la cutánide ($\chi^2_{q} = 213$; $p < 0,001$). Los tumores de origen mamario se localizaron en el tronco de manera más frecuente, igual ocurrió en los de origen pulmonar. En cambio, las metástasis cutáneas de cáncer renal se localizaron en cabeza y cuello, como ocurre también en los de origen ORL. Las cutánides de cáncer de próstata y de genitales externos se localizaron fundamentalmente en las



extremidades. Los pocos casos de sarcomas de partes blandas fueron de metástasis cutáneas múltiples en varias localizaciones simultáneamente.

Origen tumor primario	Localización metástasis cutáneas				Total
	Cabeza-cuello	Tronco	Extremidades	Múltiples	Cabeza-cuello
Mama	8	76	3	0	87
Colon	1	0	0	0	1
Renal	6	0	2	0	8
Próstata	2	1	3	0	6
Sarcomas partes blandas	0	0	0	2	2
Ovario	0	3	0	0	3
Gástrico	0	2	2	1	5
Pulmón	0	6	1	0	7
Páncreas	1	1	0	0	2
Neurológico	0	0	0	1	1
Epidermoide pene/vulva	0	1	3	0	4
ORL	6	3	0	0	9
Urotelial	0	1	2	0	3
MOD	1	1	0	0	2
Útero	0	1	0	0	1
Total	25	96	16	4	141

Tabla 16. Tabla de contingencia entre la localización de la cutánide y el origen del tumor primario.

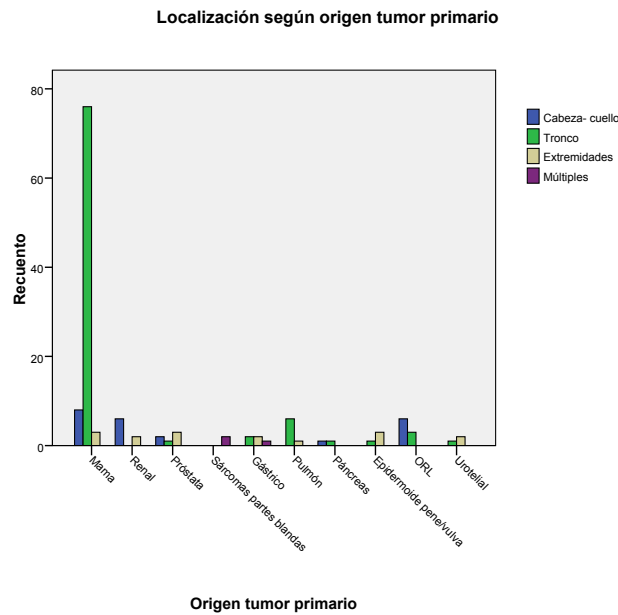


Gráfico 9. Gráfico de barras donde se representan los orígenes del tumor primario mayoritarios en la población de estudio y la localización de las metástasis cutáneas.

Se recogió, como dato independiente a la localización general o específica, si la cutánide se localizaba en la misma área anatómica que el tumor primario. Se observó que el 51,8% de las cutánides aparecieron en la misma localización.

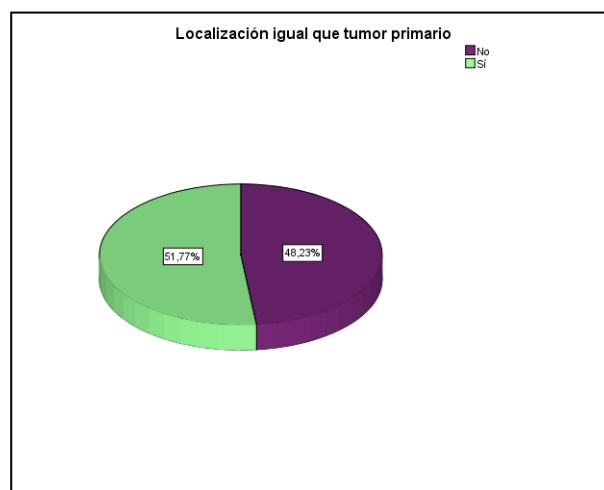


Gráfico 10. Exposición en sectores de las metástasis cutáneas que coinciden en localización anatómica con el tumor primario.



1.4.2. Lesión cutánea

Respecto a la **lesión elemental** que presentaron las cutánides, la forma más habitual fue el nódulo (52,5%) seguido de la placa/pápula con un 36,9% del total.

Lesión elemental	Frecuencia	Porcentaje %
Pápula / placa	52	36,9
Nódulo	74	52,5
Mácula / mancha	14	9,9
Placa de alopecia	1	0,7
Total	141	100,0

Tabla 17. Frecuencias de cada lesión elemental y su porcentaje respecto el total de cutánides.

Respecto al **color** que mostraba la cutánide, el 58,9% fueron eritematosas seguido del color violáceo/púrpura con un 31,9% de los casos:

Color lesión elemental:	Frecuencia	Porcentaje
Eritematosa	83	58,9
Violácea / púrpura	45	31,9
Pigmentada	1	0,7
Color piel normal	12	8,5
Total	141	100,0

Tabla 18. Frecuencias de cada color que mostraron las cutánides y porcentaje respecto del total.

La mayoría de las cutánides aparecieron como lesiones únicas (41,8%), sin mostrar ulceración (78%) y no dolorosas según el paciente (61%).

Nº lesiones:	Frecuencia	Porcentaje
Única	59	41,8
2 a 5	53	37,6
más de 5	29	20,6
Total	141	100,0

Tabla 19. Frecuencias de cada color que mostraron las cutánides y porcentaje respecto del total.

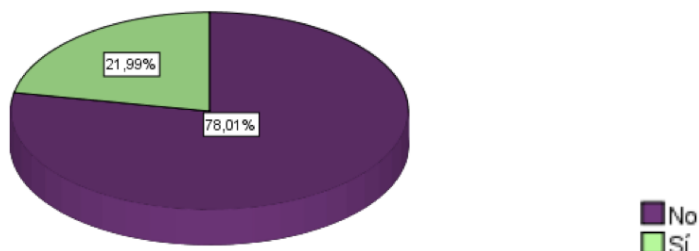


Gráfico 11. Se representa mediante gráfico de sectores la presencia de ulceración en el momento del diagnóstico de la cutánide.

1.4.3. Patrones clínicos especiales

Se registró si la forma clínica de la cutánide recordaba a alguna **forma peculiar reconocible** descrita hasta el momento. Los resultados fueron los siguientes:

<i>Forma clínica peculiar</i>	<i>Frecuencia</i>	<i>Porcentaje (%)</i>
Erisipeloide	4	2,8
En coraza	3	2,1
Nódulo umbilical	4	2,8
Sobre cicatriz	31	22
Florido	6	4,3



Metamérico / zosteriforme	12	8,5
Gran tumor único \geq 5 cm	5	3,5
Nódulo único	16	11,3
Telangiectásico	4	2,8
iatrogénico	1	0,7
NO PECULIAR / NO CLASIFICABLE	54	38,3
TOTAL	141	100

Tabla 20. Frecuencias de las formas clínicas clasificables como peculiares, por estar ya descritas como formas características o en grupos nuevos observados.

Se encontraron formas clínicas reconocibles descritas clásicamente como la forma en coraza o la forma metamérica. Pero también hemos encontrado otras formas clínicas reconocibles, previamente no descritas como tales como son:

- Lesiones papulares sobre cicatriz
- Gran tumor único de más de 5 cm
- Lesiones múltiples en más de una región anatómica o afectación de prácticamente toda un región anatómica por completo (florido)

Como podemos observar en la tabla, 54 cutánides (38,3%) no mostraron ninguna forma clínica peculiar que pudiese ser incluida en alguno de los grupos. De los grupos clínicos la mayoría de ellos han sido ampliamente descritos con anterioridad, como por ejemplo, las cutánides zosteriformes o metaméricas, que representan la tercera forma de cutánide peculiar más frecuente en nuestra muestra con un 8,5%. Sin embargo, el grupo mayoritario son las cutánides que aparecen sobre una cicatriz previa de exéresis del tumor primario (22,2%). En nuestro estudio todas

corresponden a cáncer de mama, seguido de la cutánide que aparece como un único nódulo aislado, representando el 11,3% de las cutánides totales.

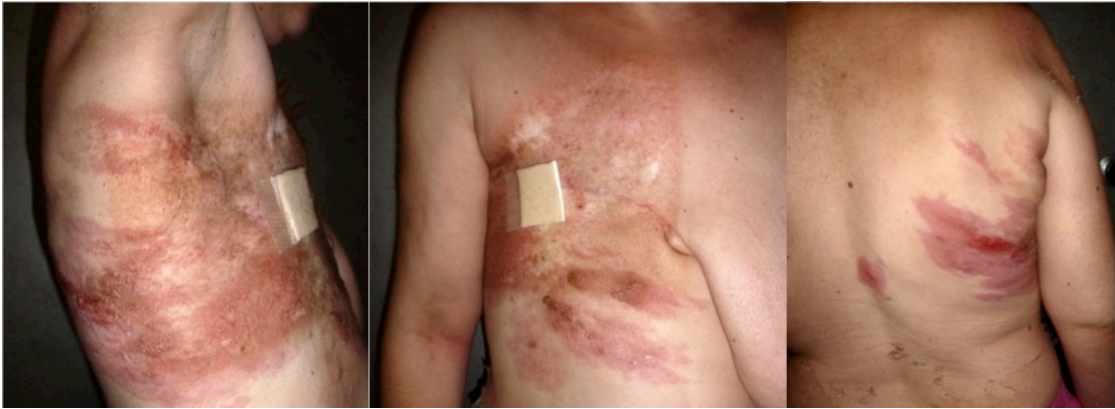


Ilustración 18. Foto clínica de cutánide con distribución metamérica por un cáncer de mama en una mujer de 38 años. Se observa la forma clínica vesiculosa que recuerda a un herpes zoster.



Ilustración 19. Foto clínica de una forma peculiar clasificada como "florida". Varón de 52 años con diagnóstico reciente de cáncer de colon, durante las pruebas complementarias para la estadificación presentó una aparición rápida de múltiples lesiones cutáneas nodulares en más de una región anatómica.



Ilustración 20. Otro ejemplo de cutánide clasificada como "florida". Varón de 57 años con sarcoma sinovial en la falange proximal del dedo de la mano izquierda, cuyo tratamiento fue la amputación del brazo. Presenta lesiones nodulares múltiples en muñón y en otras localizaciones como la cabeza y cuello. Estas formas presentaron lesiones elementales distintas, en la imagen central se observa un nódulo subcutáneo del color de la piel normal que contrasta con el resto de lesiones.



Ilustración 21. Ejemplo de forma clínica clasificada como “pápulas sobre cicatriz”. En este grupo se han incluido cutánides que se presentan como pápulas eritematosas dispersas en la mama intervenida por cáncer, alrededor de la cicatriz de mastectomía previa. La imagen de la derecha es a mayor aumento.



Ilustración 22. Ejemplo de forma clínica clasificada como “gran tumor”. Tumoración, en este caso subcutánea, mayor de 5cm de diámetro en región parietal izquierda en un varón con diagnóstico de cáncer de pulmón.



Ilustración 23. Ejemplo de nódulo umbilical. Varón de 56 años con cáncer gástrico.



Se analizó la asociación entre el origen tumoral de la cutánide y la forma peculiar utilizando la prueba no paramétrica Chi-cuadrado de Pearson. Sí que mostraron una relación estadísticamente significativa entre ellos ($\chi^2_{q} = 304,36$; $p < 0,001$). Las cutánides de mama presentaron la forma peculiar “*pápulas sobre cicatriz*” (31 casos de 87 cutánides totales) incluso de manera superior a las cutánides de mama que no mostraron ninguna forma peculiar (87 cutánides frente a 24 respectivamente). Las cutánides zosteriformes mostraron más frecuencia en cáncer de mama y en cáncer de próstata. Sin embargo, en cáncer de renal destacó la presencia de metástasis en forma de nódulo único aislado (50% de las cutánides de origen renal, el resto fueron no peculiares).

Al analizar la asociación entre los patrones clínicos reconocibles y la localización anatómica, sí se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre ellos ($\chi^2_{q} = 153,52$; $p < 0,001$). El patrón de *pápulas sobre cicatriz* fue más frecuente en el tronco, igual que el patrón metámerico/zosteriforme en coraza y erisipeloide. Sin embargo, el patrón de gran tumor se localizó con mayor frecuencia en cabeza y cuello.

Patrones clínicos	Localización anatómica				Total
	Cabeza-cuello	Tronco	Extremidades	Múltiples	
Erisipeloide	0	4	0	0	4
Coraza	0	3	0	0	3
Nódulo umbilical	0	4	0	0	4
Sobre cicatriz	0	31	0	0	31
Metámerico	0	10	2	0	12
Gran tumor	4	0	1	0	5
Nódulo único	5	5	6	0	16
Mama contralateral	0	4	0	0	4
Telangiectásico	0	4	0	0	4
No peculiar	16	31	7	4	58
Total	25	96	16	4	141

Tabla 21. Tabla de contingencia respecto a la localización anatómica y los patrones clínicos de metástasis cutáneas.

1.4.4. Síntomas acompañantes

Se registró la presencia de dolor referido por el paciente. Más del 60% de las cutánides no fueron dolorosas.

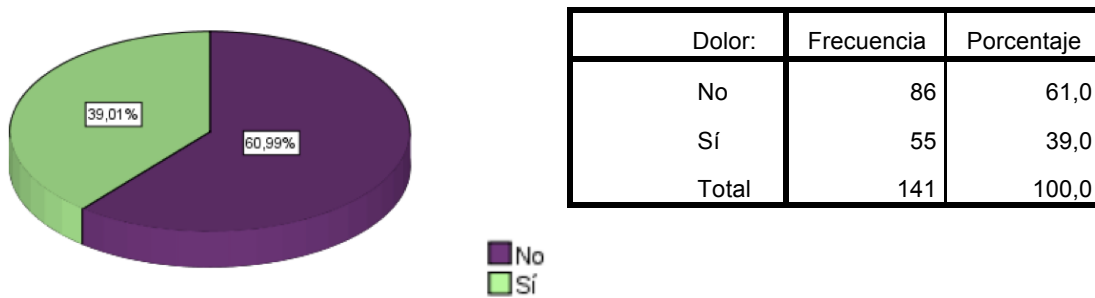


Gráfico 12. Se representa mediante gráfico de sectores la presencia de dolor referido por el paciente.

Otro dato que se registró fue si había sido el propio paciente el que alertó sobre la nueva lesión cutánea. El 65% de las cutánides fueron detectadas por el propio paciente en cuanto a que fue él mismo quien consultó directamente por la aparición de la lesión cutánea o lo manifestó en alguna de las revisiones periódicas.

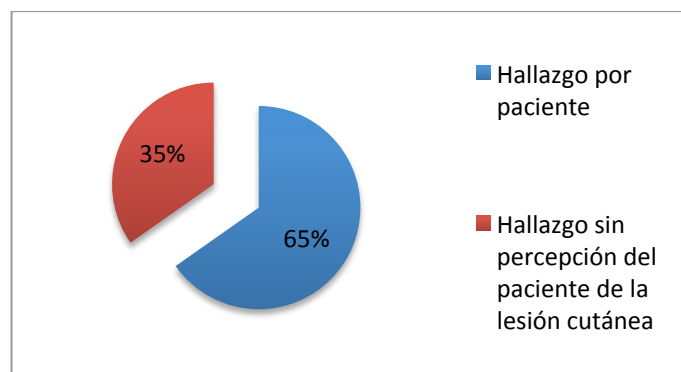


Gráfico 13. Se representa mediante gráfico de sectores la forma de diagnóstico de la cutánide.



Se ha valorado la relación entre la localización general de la cutánide y el autodiagnóstico por parte del paciente utilizando la prueba no paramétrica Chi-cuadrado de Pearson. No se encontró una relación estadísticamente significativa entre ellos ($\chi^2_{q} = 3.99$; $p = 0,26$).

Sin embargo, utilizando el mismo análisis estadístico, sí se encontraron diferencias estadísticamente significativas al relacionar la localización general de la cutánide con el dolor ($\chi^2_{q} = 10,21$; $p = 0,017$). Los resultados mostraron que la localización influía en el dolor del paciente, siendo más doloras las cutánides localizadas en las extremidades, seguido de las que se encontraron en cabeza y cuello. Las cutánides localizadas en el tronco resultaron las menos dolorosas.

1.5: CARACTERÍSTICAS HISTOLÓGICAS DE LA CUTÁNIDE

1.5.1: Características generales

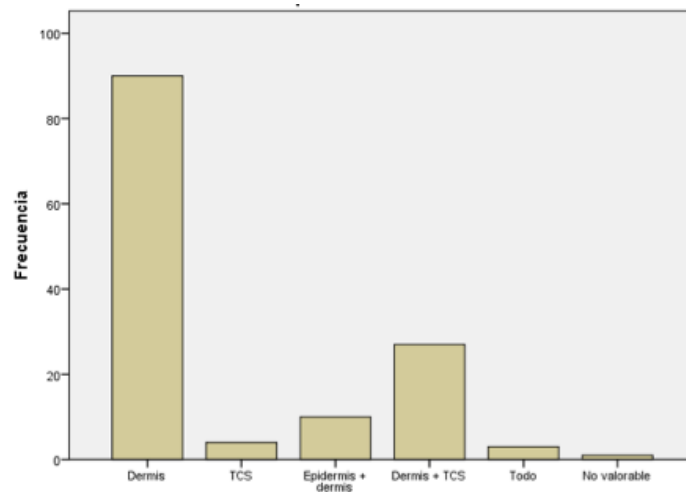
Del total de cutánides, el 79,4% fueron adenocarcinomas, seguidos con bastante diferencia de los epidermoides (9,9%). En cuanto al patrón de invasión cutánea, en la mayoría se observó un patrón intersticial (51,1%), seguido del patrón nodular (37,6%), no se observaron patrones intravasculares o intralinfáticos como única forma de infiltración. La dermis fue el lugar de afectación por las células neoplásicas, siendo la invasión dérmica exclusiva en la mayoría de los casos (63,8%), seguido de la dermis junto al tejido celular subcutáneo (19,1%). La mayoría de las cutánides respetaban la



epidermis, observándose área de Grenz en el 79,4% de los casos, sin observar ulceración de la epidermis en el 82,3% de las cutánides analizadas.

Patrón de infiltración	Frecuencia	Porcentaje (%)
Intersiticial	72	51,1%
Nodular	53	37,6%
Multinodular	16	11,3%
Total	141	100%

Tabla 22. Frecuencias de patrones de infiltración observados en el total de cutánides.



TCS: *tejido celular subcutáneo*.

Gráfico 14. Frecuencias de localización de la invasión cutánea en las diferentes capas histológicas de la piel.

1.5.2. Infiltración vascular, linfática y perineural

Se observó invasión linfática y/o vascular en el 44% de las cutánides. La invasión perineural se observó en el 29,1% de las cutánides.

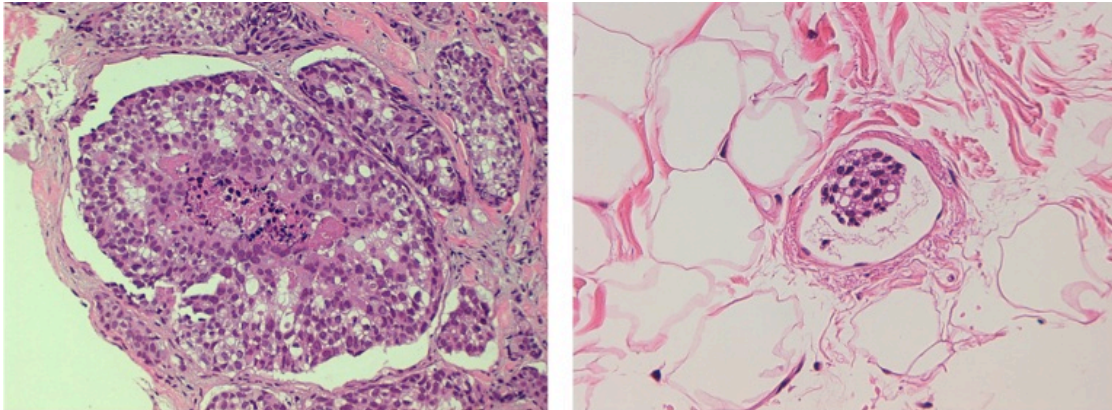


Ilustración 24. Presencia de células tumorales en el interior de vasos de pequeño calibre donde se observa el endotelio que rodea a los embolismos tumorales(H&E, aumento x20)

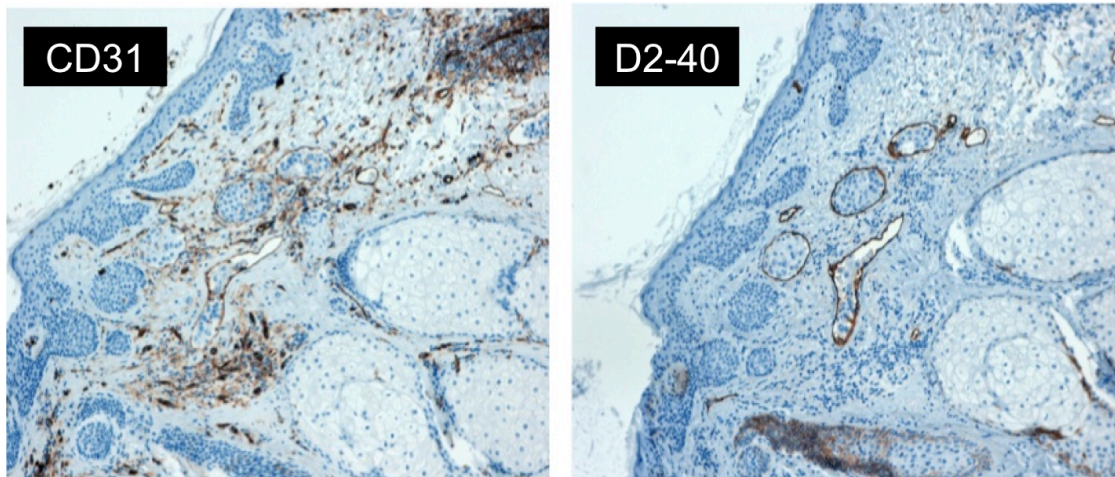


Ilustración 25. Expresión inmunohistoquímica de CD31 y D240 respectivamente, se observa que las células endoteliales que rodean a los embolismos tumorales expresan ambos marcadores, signo de la invasión intralinfática y no vascular, ejemplo de histología de una cutánide de origen mamario (H&E, aumento x10).

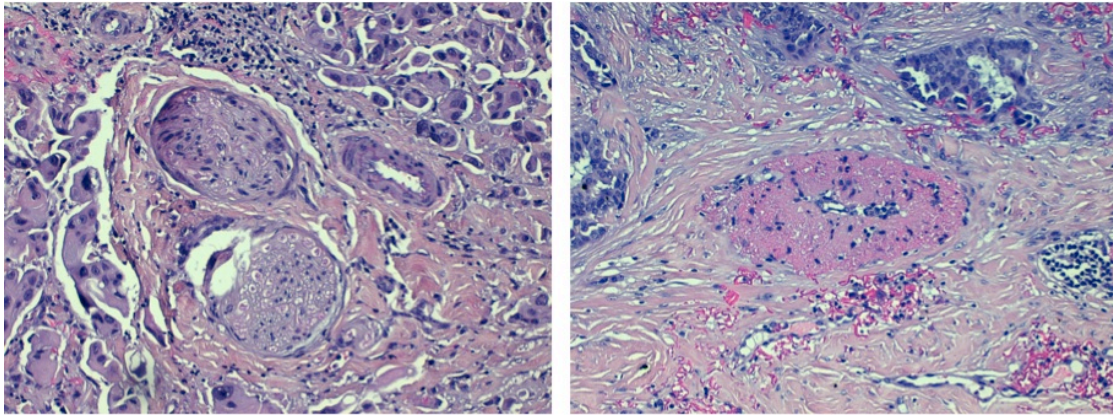


Ilustración 26. Las células tumorales rodean al filete nervioso invadiendo el perineuro. Sin embargo, en la imagen de la derecha se observa que llegan a invadir el espacio endoneural (H&E, aumento x40)

Se analizó la asociación entre dolor y la presencia de invasión perineural en la histología utilizando la prueba no paramétrica Chi-cuadrado de Pearson. No se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre estas dos variables ($\chi^2_q = 3,44$; $p = 0,17$).

1.5.3. Otros hallazgos

Se observó un 61,8% de muestras con escasas mitosis o ausentes y en más del 70% de los casos las células tumorales estaban bien diferenciadas. Además, en más del 70% de las muestras no se observaron áreas de necrosis ni tampoco presencia de desmoplasia.

Se estudió la presencia de inflamación, observándose en un 68,8% de las cutánides, de las cuales el 52,5% adoptaba un patrón de inflamación peritumoral de tipo mononuclear.

El porcentaje de expresión de Ki67 es un indicador del nivel de proliferación y actividad celular del tumor. De 72 cutánides con información sobre el porcentaje de Ki67, el 65% de las muestras histológicas presentaron $Ki67 \geq 30\%$, lo que indica alta proliferación celular en las metástasis cutáneas.

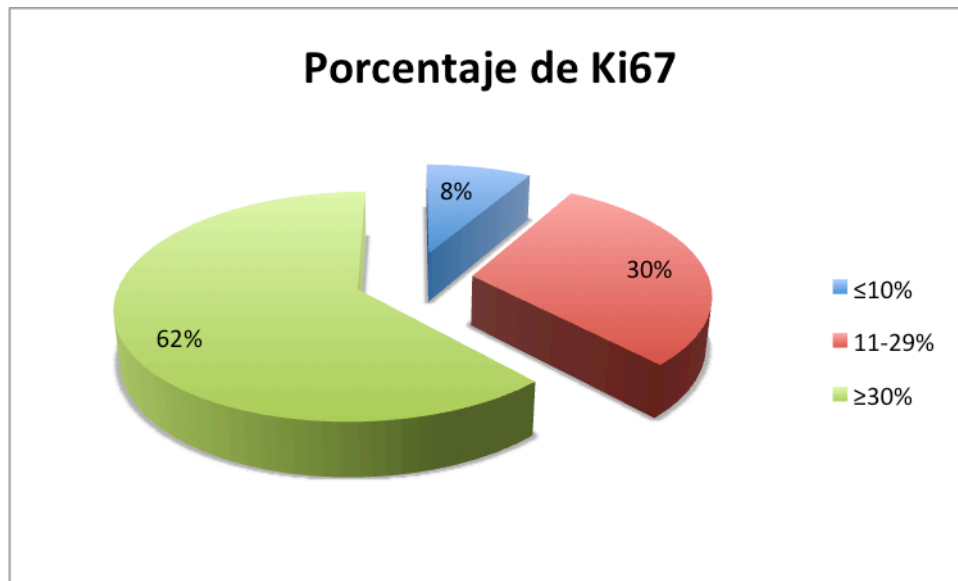


Gráfico 15. Distribución del porcentaje de Ki67 en las muestras histológicas de las cutánides.

2. RESULTADOS SEGÚN GRUPO DE ORIGEN DEL TUMOR PRIMARIO

2.1- METÁSTASIS CUTÁNEAS DE ORIGEN MAMARIO

2.1.1. Características epidemiológicas

Nuestro trabajo se centra fundamentalmente en este tipo de metástasis cutáneas porque son las que mayor número tenemos en nuestra muestra, dado que el centro en el que se realiza el estudio, el Instituto Valenciano de Oncología, es centro de referencia de atención multidisciplinar del cáncer de mama y un porcentaje muy



elevado del total de tumores atendidos en el IVO son de cáncer mamario. Por esta razón disponemos del mayor número de cutánides de toda la muestra.

En total, 87 cutánides de la muestra fueron de origen mamario y provenían de 66 pacientes, siendo el 100% mujeres. Analizando las pacientes, la edad media fue de 62 años y la mediana de 64 años, con una desviación típica de 13,5 años. La paciente más joven tenía 31 años en el momento del diagnóstico de la cutánide y la mayor una edad de 91 años.

Del total de cutánides de origen mamario, 50 de ellas fueron únicas (57,5%), es decir, no aparecieron otras metástasis cutáneas posteriores durante el seguimiento de la paciente. Sin embargo, de las 37 restantes, 15 de ellas correspondieron a 1as cutánides, 15 fueron segundas cutánides, 5 de ellas terceras y hay 2 casos de cuarta cutánide. El tiempo medio en aparecer una 2ª cutánide fue de 12 meses, con una mediana de 11 meses y una desviación típica de 9,36.

La mayoría de las cutánides aparecieron de manera posterior al diagnóstico del tumor primario (90,8%). En estos casos, el tiempo medio en aparecer la metástasis cutánea tras el diagnóstico de cáncer fue de 63 meses (mediana de 36 meses y desviación típica de 65,1). El 5,75% de los casos fue de manera simultánea y en menor porcentaje de todos (3,45%) apareció como primer signo de enfermedad tumoral.

Momento del diagnóstico

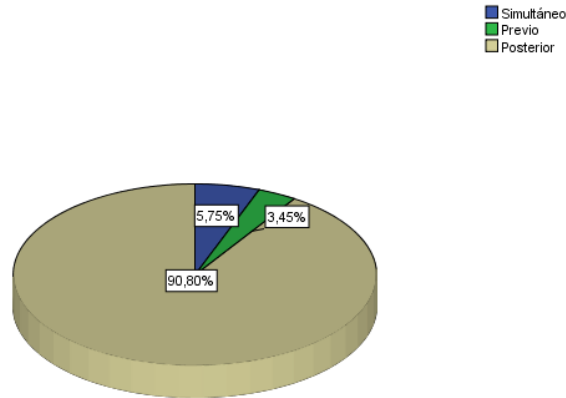


Gráfico 16. Diagrama de sectores donde se representa las frecuencias de los diferentes momentos de aparición de las cutánides.

Casi el 80% fueron carcinomas de mama tipo ductal, seguido del lobulillar pero con bastante diferencia (14,9%).

Subtipo	Frecuencia	Porcentaje (%)
Ductal	69	79,3
Lobulillar	13	14,9
Inflamatorio	4	4,6
Sin definir	1	1,1
Total	87	100,0

Tabla 23. Subtipos de cáncer de mama primario recogidos.

Al relacionar la edad de las pacientes y el subtipo de tumor primario de mama, no se encontraron diferencias estadísticamente significativas ($\chi^2_q = 7,49$; $p = 0,27$). Aunque cabe destacar que de los 4 casos de carcinoma inflamatorio, no se observó ninguno en el grupo de mayor edad (> 65 años), mostrando 3 de los 4 casos en el grupo de menor edad (≤ 58 años).



Durante el periodo de la investigación de este estudio, y de manera más definitiva a partir del año 2013, el cáncer de mama comienza a presentar un cambio en cuanto su clasificación, en la cual la histología adquiere un papel menos importante sobre el tratamiento y pronóstico de la enfermedad, dando paso al estudio molecular de cada tipo de tumor. A la asociación de la expresión de HER-2 a un peor pronóstico se sumó la aparición de agentes antidiaria tipo Transtuzumab, que dejaba una vía específica de tratamiento, lo que provocó que la expresión de este oncogen se empezara a asociar a un mejor pronóstico. Como estos cambios en la clasificación del cáncer de mama han ido sucediendo a lo largo del estudio, hemos clasificado los casos de origen mamario según la actual clasificación de la OMS, que tal y como lo expone la Sociedad Española de Oncología Médica (SEOM) quedan de la siguiente manera:

- Tipo Luminal: las células tumorales expresan receptores hormonales (RRHH) tipo RE y RP.
- Tipo HER-2: son aquellos hay expresión de HER-2, independientemente de la expresión o no de RRHH.
- Basal: este tipo es el de peor pronóstico, es la triple negatividad a RRHH y a HER-2. También denominados Triple Negativos.

En nuestra muestra de estudio, hubieron 13 casos de subtipos Luminal, 54 de HER-2 y 30 Triples Negativos.



<i>Tipo molecular</i>	Nº casos	% total
LUMINAL	13	15%
HER-2	54	62%
BASAL	20	23%
Total	87	100%

Tabla 24. Distribución de patrones moleculares de las cutánides de origen mamario de la muestra de estudio.

El 86,2% de las cutánides también presentaron metástasis en el territorio ganglionar concomitante o anterior a la metástasis cutánea. El 55,8% presentaban además metástasis a distancia en otros órganos, fundamentalmente en hueso y pulmón.

2.1.2. Manifestaciones clínicas

Respecto a la localización general de las cutánides, el 85,1% se localizaron en el tronco, seguido de la cabeza y cuello con bastante diferencia (11,5%) y en último lugar las extremidades con sólo un 3,4% de los casos. Al analizar las localizaciones más específicas, las cutánides localizadas sobre la mama intervenida por el tumor primario fue el lugar más frecuente (36% de las cutánides de mama), seguida de la localización en tórax (sin incluir la mama intervenida, por ejemplo: esternón o región inframamaria) con un 29% del total de cutánides de mama.

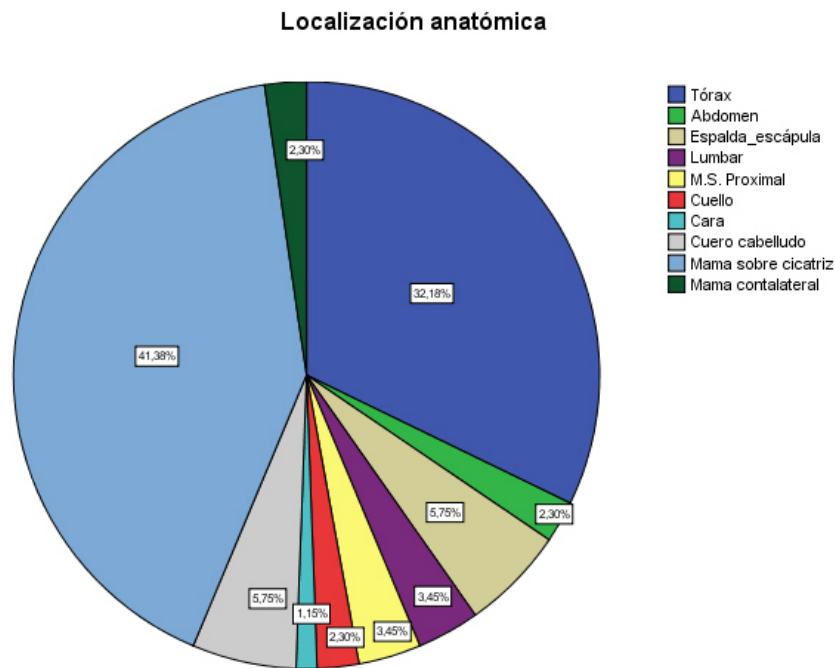


Gráfico 17. Gráfico de sectores donde se representan los porcentajes de las localizaciones anatómicas de las metástasis de origen mamario.

El 46% de las cutánides se presentaron en forma de pápula/placa, seguido de cerca por las lesiones nodulares (39%). Habiendo sólo un caso de placa alopecica en cuero cabelludo. La mayoría de ellas mostraron ser únicas (41,4%) o entre 2-5 lesiones (37,9%), sin presentar ulceración (85,1%) y de color eritematoso (64,4%). En el 77% de los casos las pacientes referían no ser dolorosas.

Sobre las formas peculiares de metástasis, una gran mayoría pudieron ser incluidas en el grupo de cutánide sobre cicatriz de cirugía de mama previa (35,6%) seguido de formas que no fueron peculiares o bien no clasificables en ninguno de los grupos que hicimos (27,6%). Destacamos que se observó un 9,2% de metástasis zosteriformes y un 8% en forma de nódulos únicos aislados.

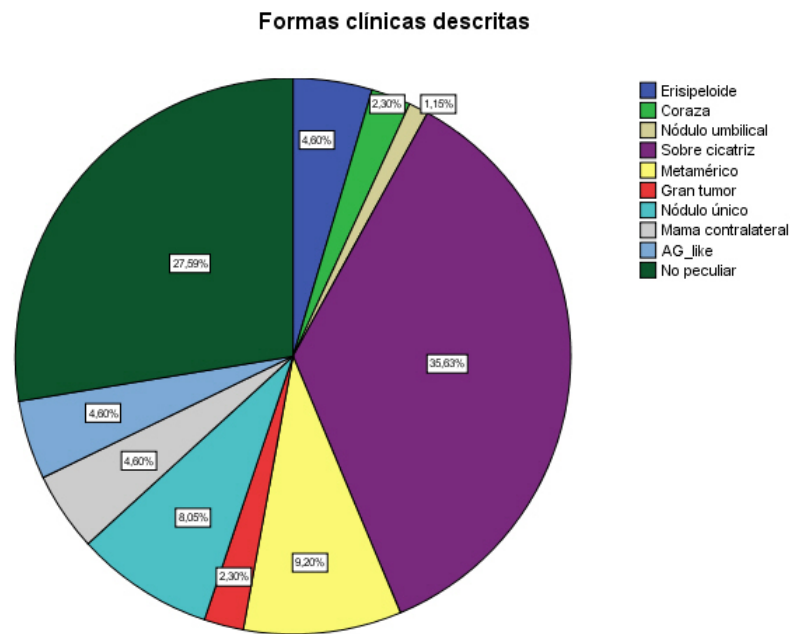


Gráfico 18. Gráfico de sectores donde se representan los porcentajes de las formas clínicas o patrones clínicos de las metástasis de origen mamario.

Se estudió la relación entre el tipo molecular de cáncer de mama (luminal, HER-2 o basal) y las manifestaciones clínicas de las cutánides. No se encontraron diferencias significativas entre los patrones clínicos cutáneos, ni entre las distintas lesiones elementales ni en cuanto a la localización de las metástasis cutáneas.

Cabe destacar que el 58,6% de las cutánides fueron alertadas de su presencia al médico por las propias pacientes durante la consulta (previo, simultáneo o posteriormente al diagnóstico de cáncer). No se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre la localización de la cutánide y la capacidad del paciente de autodiagnóstico ($\chi^2_{q} = 1,24; p = 0,53$).

Al comparar la relación entre la edad y las formas peculiares de metástasis cutáneas de origen mamario, no mostraron diferencias estadísticamente significativas ($\chi^2_{q} = 21,93; p = 0,23$). Las formas peculiares aparecen en los tres

percentiles de edad diferentes de manera similar siendo más frecuente en los tres grupos de edad la forma sobre de pápulas sobre cicatriz.

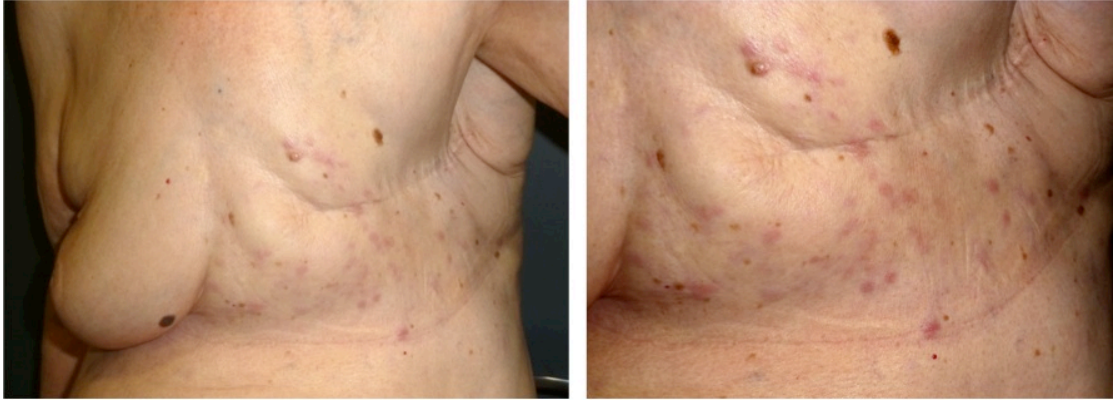


Ilustración 27. Imagen clínica del patrón papular sobre cicatriz previa de mastectomía, se observan las pápulas eritematosas distribuidas alrededor de la cicatriz y sobre la mama mastectomizada.



Ilustración 28. Imágenes clínicas de tres casos distintos de cutánides patrón pápula sobre cicatriz en cáncer de mama con mastectomía previa.



Ilustración 29. Imagen clínica de una paciente con metástasis de origen mamario en coraza, en la imagen de la izquierda se observa gran placa eritemato-violácea de consistencia pétrea, piel estirada sin arrugas y de aspecto brillante. La imagen de la derecha son 11 días después donde sufrió una gran ulceración.



Ilustración 30. Imagen clínica de una paciente con cutánide tipo erisipeloides. Se observa eritema, edema y pápulas anaranjadas. En la foto no se puede apreciar, pero la placa estaba caliente, dura y era dolorosa a la palpación, simulando una celulitis.

2.1.3. Características histológicas

Al analizar las características histológicas, el 95,4% de las cutánides correspondieron a adenocarcinomas que infiltraban de manera intersticial (65,5%) seguido de una forma nodular (21,8%), localizándose de manera exclusiva en la dermis en el 62,1% de los casos, llegando también a tejido celular subcutáneo en el

23%. Se observó una epidermis intacta sin invasión tumoral ni ulceración en el 87,4% y un área de Grenz en el 83,9% de las cutánides.

Se observó infiltración linfática y/o vascular en el 49,4% aunque un 5,7% no pudieron ser valorados por muestra insuficiente. El 31% de las cutánides mostraron invasión perineural, aunque también hubo un 11,5% donde no se pudo valorar por no observar tejido nervioso en la muestra y un 8% no hubo muestra suficiente.

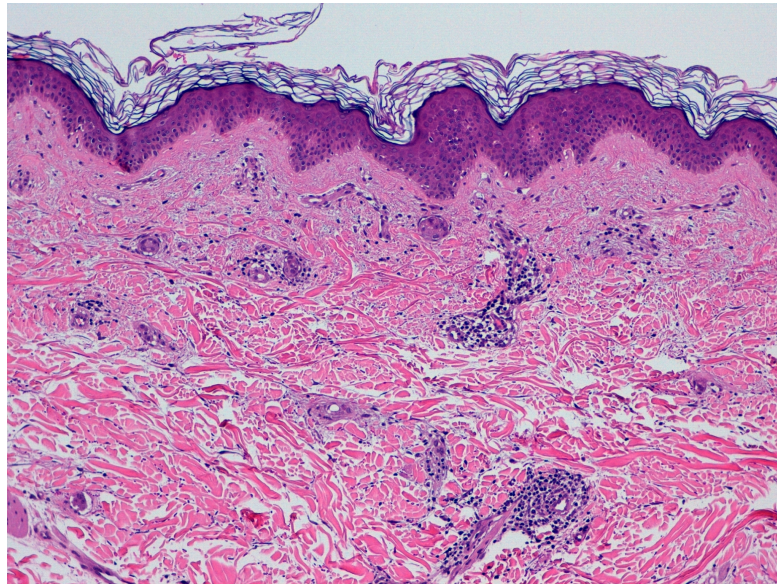


Ilustración 31. Infiltración cutánea de origen mamario, se observa epidermis intacta, área de Grenz y afectación intersticial de la dermis con vasos linfáticos embolizados en la dermis superficial. Tinciones inmunohistoquímicas con CD31 y D240 son necesarias para comprobar que se trata de endotelio linfático y no vascular (H&E, aumento x4)

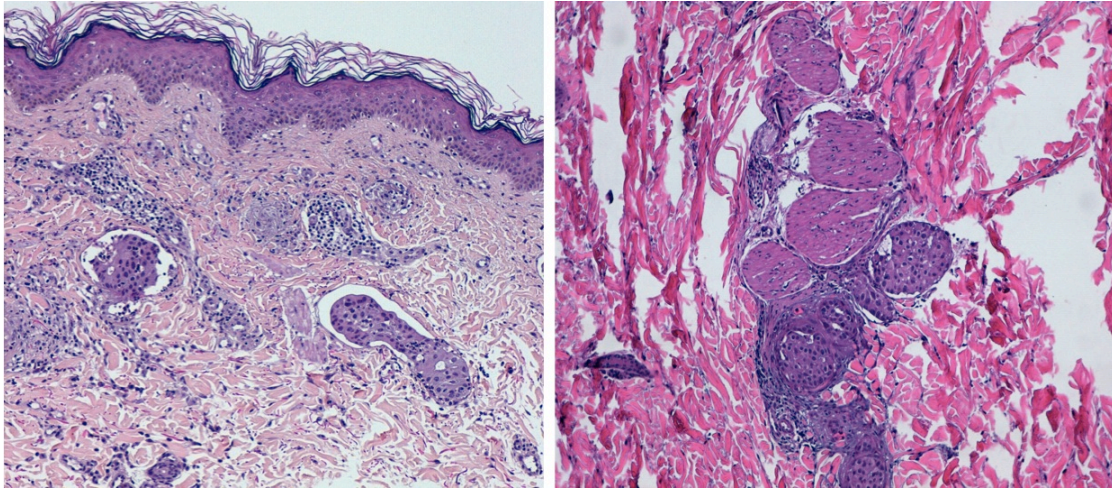


Ilustración 32. Infiltración de células tumorales de origen mamario en tórax. Se observa en la imagen de la izquierda, invasión intersticial de la dermis superficial, mostrando área de Grenz y respeto de la epidermis, embolismos tumorales dentro de los vasos sanguíneos o linfáticos, en estos casos la expresión de CD31 y D240 ayuda a diferenciar origen del endotelio (H&E, aumento x4). En la imagen de la derecha se observa tejido nervioso en la dermis profunda mostrando invasión perineural (H&E, aumento x10)

2.1.4. Estudio inmunohistoquímico

Para poder averiguar con mayor precisión la forma de invasión vascular o linfática en las formas clínicas de cutánides de mama, se estudió la expresión de CD31 (marcador de endotelio vascular y linfático) y de podoplanina o D240 (marcador de endotelio linfático únicamente) en todas las metástasis cutáneas de origen mamario con patrón erisipeloide, en coraza y sobre cicatriz. Todos las cutánides con patrón erisipeloide (4 casos) y en coraza (3 casos) mostraron invasión intralinfática ya que los embolismos tumorales estaban ocupando luces que expresaban CD31 y D240. Sin embargo, todos los casos con patrón telangiectásico o angiosarcoma-like mostraron expresión de endotelio vascular en los embolismos de células tumorales lo que conlleva a una invasión vascular.

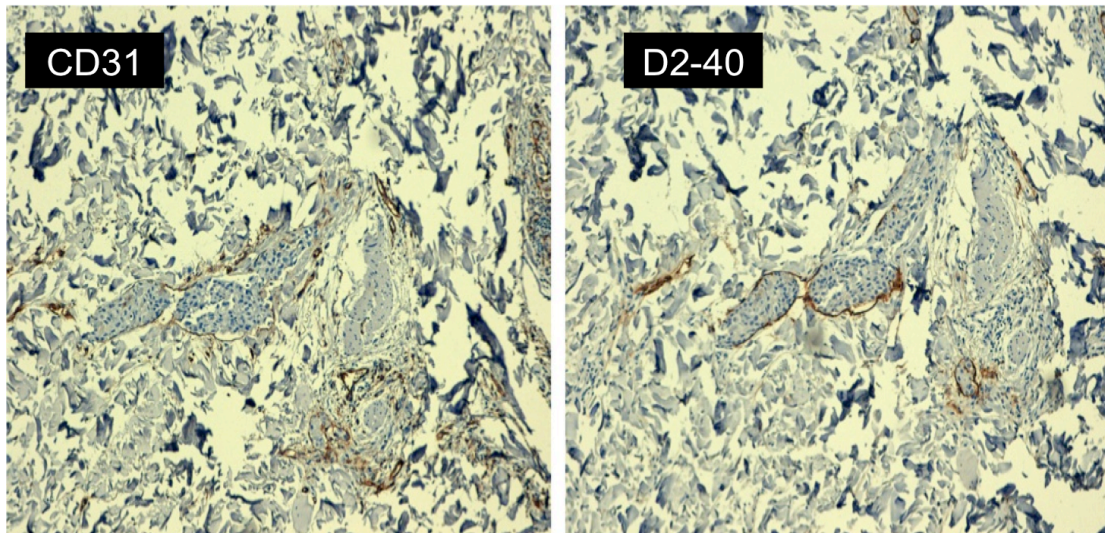


Ilustración 33. Expresión de CD31 y D2-40 por parte del mismo endotelio que rodea los embolismos de células tumorales en cutánide con patrón erisipeloides por cáncer de mama, demuestra invasión de vasos linfáticos (x20)

En las formas clínicas de pápulas sobre cicatriz se observaron que el 73,9% mostraron una invasión linfática al expresar CD31 y D240 las células endoteliales que mostraban embolismos tumorales. Existieron 5 casos que no expresaron invasión de ningún tipo en los cortes estudiados y un caso aislado donde se observó invasión vascular con expresión de CD31 pero negatividad para D240. Por tanto, se ha observado casi un 80% de expresión de marcadores de endotelio linfático en la invasión de las formas papulares sobre cicatriz.

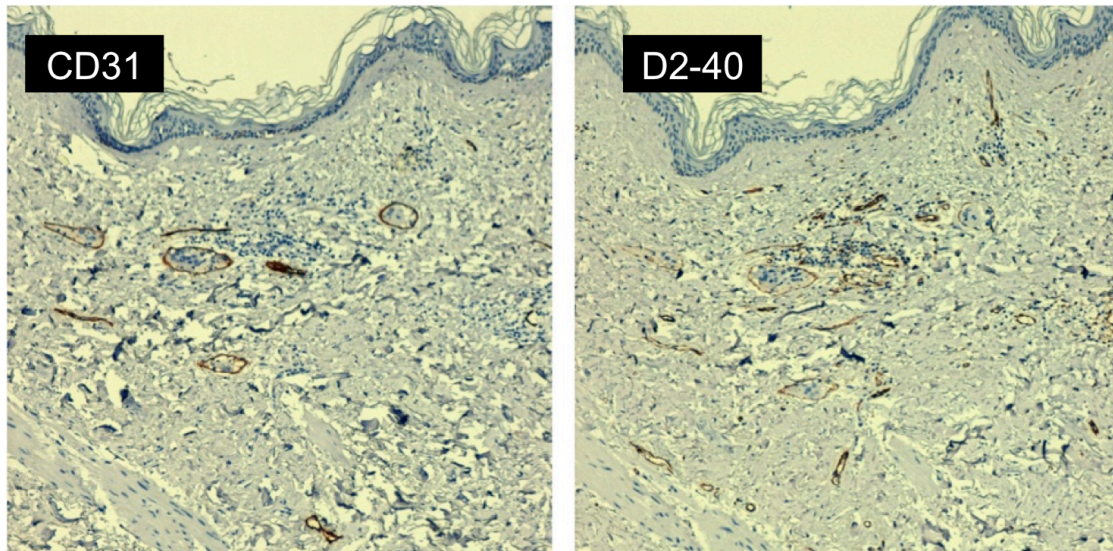


Ilustración 34. Expresión del endotelio de los mismos vasos de CD31 Y D2-40 que confirma la invasión linfática de células de origen mamario en la dermis superficial de una cutánide con patrón de pápulas sobre cicatriz (x4)

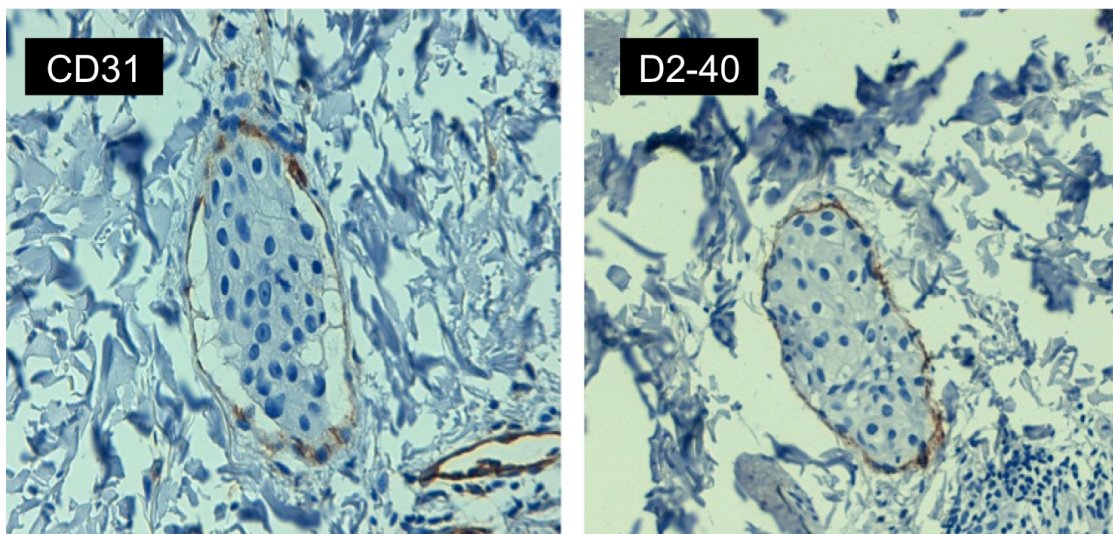


Ilustración 35. Expresión de CD31 y D2-40 de endotelio linfático que se encuentra con invasión intralinfática en la dermis de una cutánide de origen mamario con patrón de pápula sobre cicatriz.

Se analizó la relación entre la presencia de invasión linfática y/o vascular y la presencia de dolor por parte del paciente, sin encontrar diferencias estadísticamente significativas ($\chi^2_{q} = 0,11$; $p = 0,73$). Tampoco se encontraron diferencias

estadísticamente significativas entre la presencia de dolor y la invasión perineural (χ^2 _q = 0,13; p = 0,93).

La mayoría de la biopsias mostraron escasas mitosis (74,7%) y las células estaban bien diferenciadas (81,6%). Sólo un 21,8% mostró un infiltrado inflamatorio moderado que se disponía de manera peritumoral (29,5) y de tipo mononuclear (31%).

Respecto al estudio de la inmunohistoquímica, el porcentaje de Ki67% fue superior al 30% en el 62% de los casos en lo que fue valorable (71 de 87 casos).

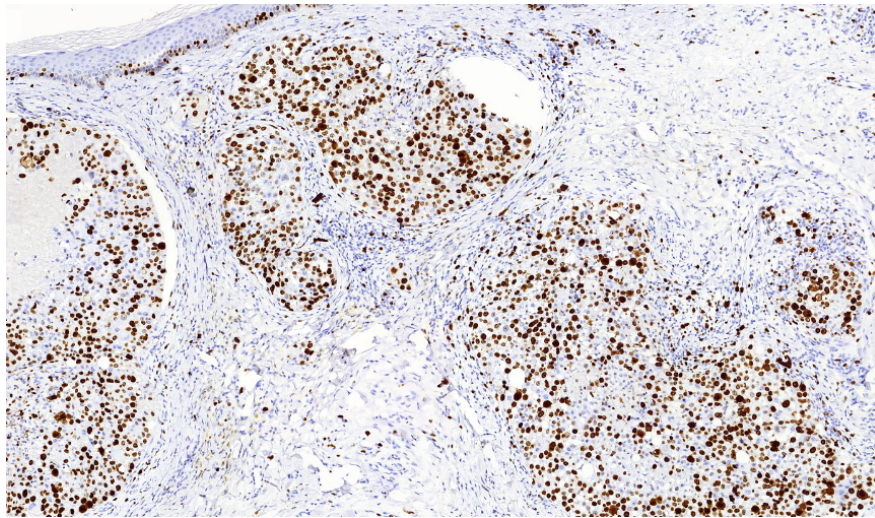


Ilustración 36. Ejemplo de Ki67 superior al 30% en una cutánide de origen mamario con patrón telangiectásico donde las células tumorales ocupan las luces vasculares.

Los marcadores más utilizados en el diagnóstico fueron CK19, RE, RP y c-erb2.

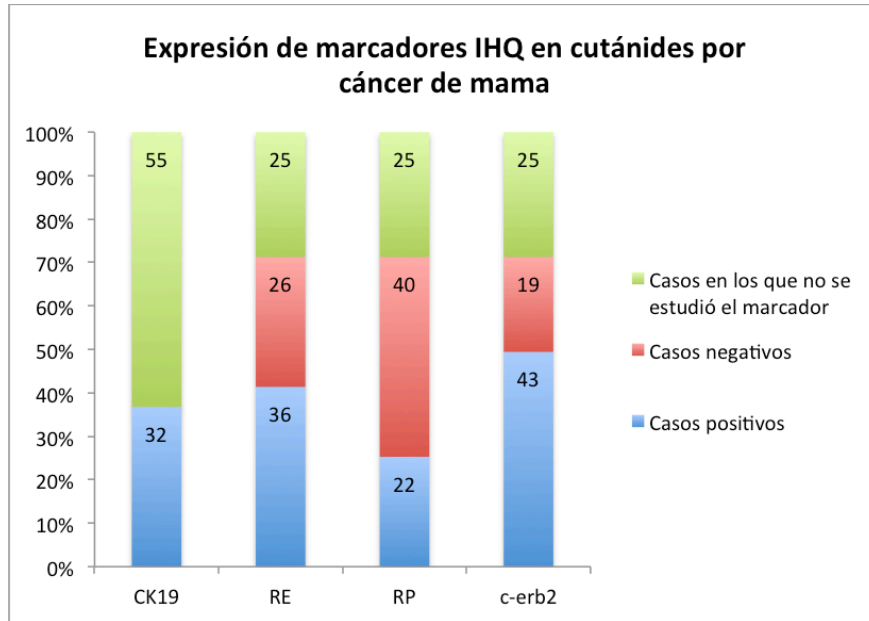


Gráfico 19. Representación de los resultados de casos positivos, negativos y en los que no se estudió la expresión de marcadores inmunohistoquímicos.

Como se observa en el gráfico, el porcentaje de positividad más elevado fue CK19 ya que todos los casos en lo que se analizó resultaron positivos (100%), el siguiente fue c-erb2 con un 69,3% de los casos analizados positivos, y los RE con un 58% de casos positivos. Sin embargo, de los 62 casos donde se estudiaron la presencia de RP sólo 22 (35%) mostraron positividad.

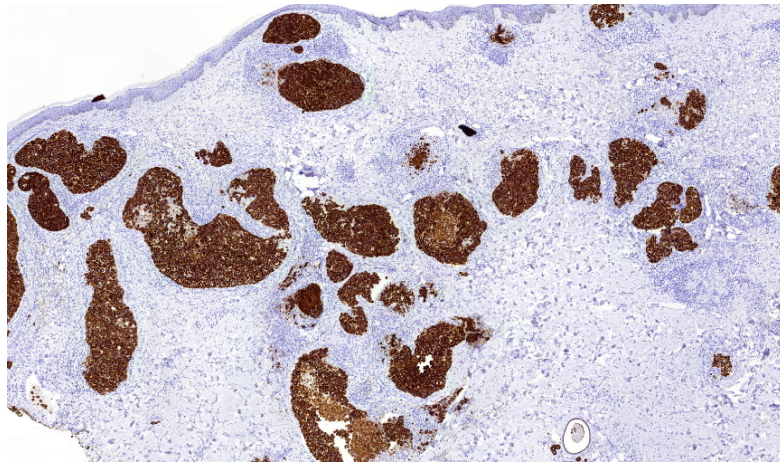


Ilustración 37. Expresión de CK19 en una cutánide de origen mamario, se observa el patrón multinodular de células tumorales con expresión intensa del marcador.

Los RE, RP y c-erb2 fueron solicitados para poder clasificar el tumor mamario más que por fines diagnósticos.

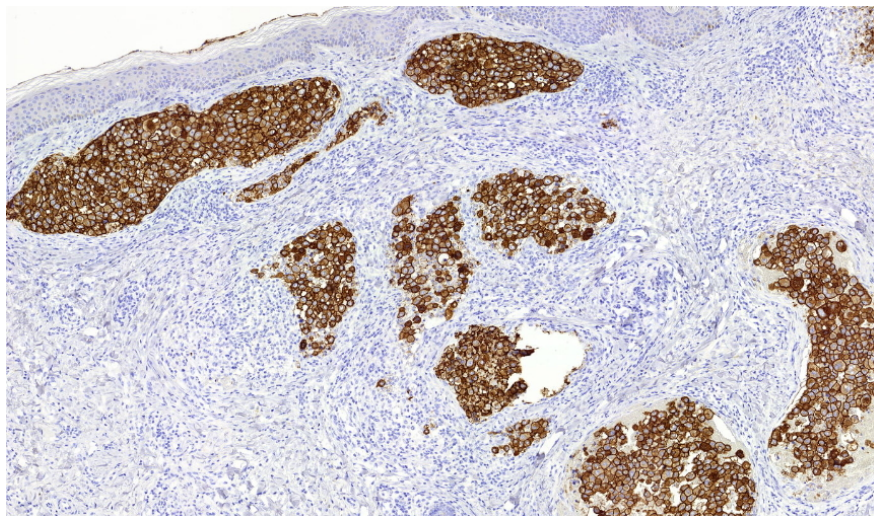


Ilustración 38. Expresión intensa de HER-2 en cutánide de origen mamario, corresponde al mismo caso que la ilustración 37.



2.2- METÁSTASIS CUTÁNEAS DE ORIGEN ORL

2.2.1. Características epidemiológicas

Se analizaron 9 cutánides de origen ORL de 9 pacientes diferentes. La edad media de estos fue de 62 años, con una mediana de 61,27 años y una desviación típica de 11,38. El paciente más joven tenía 45 años y el mayor 78 años. De los 9 pacientes, 6 eran varones y 3 mujeres.

El momento del diagnóstico de la cutánide, 8 de los casos fueron posteriores a un diagnóstico de cáncer ORL ya conocido. El tiempo medio entre el diagnóstico de cáncer y la aparición de la cutánide fue de 17 meses, con una mediana de 13 meses y desviación típica de 17,2. Uno de los casos fue anterior, es decir, se presentó como primer signo de enfermedad tumoral. Hubo metástasis en el territorio ganglionar en 8 de los 9 casos, y metástasis a distancia en 3 de los 6 pacientes, todos ellos en más de un órgano diferente a piel (fundamentalmente en pulmón e hígado).

Llamó la atención que en 4 de los 9 casos (44,4%) la cutánide fue el signo de recaída de la enfermedad tumoral durante el seguimiento de los pacientes.

2.2.2. Manifestaciones clínicas

Respecto a las características clínicas de la cutánide, el 66,7% de ellas se localizaron en cabeza y cuello seguido del 33,3% que se localizaron en tronco. No se observó ninguna metástasis cutánea en extremidades. Al analizar por localizaciones

más específicas, fue el cuello el que presentó un 33,3% de las metástasis seguido del cuero cabelludo y la parte superior de la espalda con 2 casos en cada localización.



Ilustración 39. Imagen clínica de uno de los casos que fueron primer signo de recaída tumoral. Se observa el nódulo subcutáneo en cuero cabelludo por carcinoma epidermoide de suelo de boca.

	Frecuencia	Porcentaje
Tórax	1	11,1
Espalda escápula	2	22,2
Cuello	3	33,3
Cara	1	11,1
Cuero cabelludo	2	22,2
Total	9	100,0

Tabla 25. Frecuencias de las localizaciones anatómicas más frecuentes.

Respecto a las formas peculiares de cutánides, 7 de los 9 casos no pudieron ser incluidas en ningún grupo por no recordar a ninguna forma característica. Hubo un caso en coraza en el tórax y otro caso de nódulo único grande. La lesión elemental más observada fue el nódulo (77,8%), no ulcerado (66,7%) y de color eritematoso (4



casos) o violáceo (4 casos). La mayoría de las lesiones fueron únicas (44,4%) o entre 2-5 lesiones (44,4%), sólo hubo un caso de más de 5 lesiones.

Es llamativo que en el 77,8% de los casos los pacientes manifestaron dolor y que todos ellos en los que hubo dolor (7 casos) fueron los que alertaron al médico de la lesión nueva.

2.2.3. Características histológicas y estudio inmunohistoquímico

Respecto al estudio de la histología que presentaron las cutánides, el 100% de ellas fueron carcinomas epidermoides cuyo patrón de infiltración cutánea fue el nodular como la forma más frecuente (7 de los 9 casos), afectando únicamente a dermis en el 75% de las ocasiones, observando un área de Grenz en el 55,6% y con la epidermis conservada en el 62,5% de las biopsias.

Se observó angiotropismo en el 50% de las ocasiones. Sin embargo, la invasión perineural no pudo ser valorable en el 71,4% de las muestras debido fundamentalmente a que las biopsias fueron de tipo sacabocados y el patrón de infiltración más frecuente el nodular, por lo tanto no se pudo observar tejido neural alrededor de la infiltración tumoral para poder determinar la afectación del tejido nervioso.

No se observó inflamación en el 62,5% de los casos. El 37,5% mostró un infiltrado inflamatorio abundante de tipo peritumoral mononuclear (37,5%) y mixto (25%).

Respecto a los marcadores inmunohistoquímicos, se estudiaron en tan sólo 3 casos donde se observó positividad en los 3 para CK5, CKAE1/CKAE3 y p63. Dos casos fueron positivos para CK7.



2.3- METÁSTASIS CUTÁNEAS DE ORIGEN PULMONAR

2.3.1. Características epidemiológicas

Se recogieron en total 7 cutánides de origen pulmonar de 6 pacientes, una de las cutánides fue una segunda metástasis cutánea del mismo paciente aparecida a los 8 meses de la primera. Respecto al sexo, 3 de ellos fueron hombres y 3 mujeres con una edad media de 58 años, una mediana de 59 años y una desviación típica de 6,03 años.

Respecto al subtipo primario, 5 de las cutánides fueron adenocarcinomas, un caso de carcinoma microcítico de pulmón y otro caso sin poder definir. El 100% de las cutánides analizadas presentaban en el momento del diagnóstico de la cutánide o del tumor primario, metástasis ganglionares. De los 7 casos, 5 presentaban metástasis en otros órganos diferentes a piel, en el 42,9% de los casos el órgano fue el propio pulmón. Ninguno de las metástasis cutáneas apareció antes del diagnóstico de cáncer, 3 casos el diagnóstico fue simultáneo durante las pruebas de imagen y 4 casos fueron posteriores, con una media de 11 meses después del diagnóstico, mediana de 9,6 meses y desviación típica de 12,1.

2.3.2. Manifestaciones clínicas

Analizando las características clínicas de las cutánides, 6 de los 7 casos se localizaron en el tronco: 3 de ellas en el tórax y 3 en la región escapular. Sólo hubo un caso distinto del tronco que se localizó en el miembro superior proximal. La mayoría de ellas fueron lesiones nodulares (5 de 7), únicas (3 casos) o entre 2 y 5 (3 casos). Sólo hubo un caso con más de 5 lesiones. Todas ellas fueron de color eritematoso y

sólo hubo ulceración en uno de ellos. El dolor fue referido por 3 pacientes, el resto indicaron que no existía sensación de dolor. Fue el propio paciente el que localizó la lesión en 4 de los 7 casos.



Ilustración 40. Metástasis de origen pulmonar de tipo nodular único “gran tumor” localizada en el brazo izquierdo. El primario fue un adenocarcinoma.



Ilustración 41. Imagen clínica del caso de origen microcítico de pulmón. Se observan dos lesiones nodulares subcutáneas levemente eritematosas que fueron marcadas con rotulador negro. En la imagen de la derecha se observa que en el hombro derecho existe una placa eritematosa e indurada al tacto.



Respecto a las formas peculiares de cutánides, la mayoría no fue clasificable en ningún grupo pero hubo algún caso aislado distinto como se expone en la siguiente tabla:

	Frecuencia	Porcentaje (%)
Metamérico	1	14,3
Nódulo único	1	14,3
Iatrogénico	1	14,3
No peculiar	4	57,1
Total	7	100,0

Tabla 26. Frecuencia y porcentajes de formas peculiares en cutánides de cáncer de pulmón.

2.3.3. Características histológicas y estudio inmunohistoquímico

En cuanto a las características histológicas, lo más frecuente fue encontrar histología de adenocarcinoma (5 de 7 casos), con un patrón de infiltración tumoral tipo nodular (3 de 7) e intersticial (3 de 7 casos), ocupando únicamente la dermis (6 de 7 casos) y observando área de Grenz en 5 de los 7 casos. Tan sólo una cutánide mostró microulceración en la epidermis, estando conservada en el resto de muestras. La mayoría de los casos no mostraron infiltrado inflamatorio (5 de 7). No se observó angiotropismo o invasión linfática en la mayoría de los casos (5 de 7) y la invasión perineural se observó en 3 de los 7 casos, sin observarse en la misma cantidad (3 casos) con un caso no valorable por no encontrar tejido nervioso.

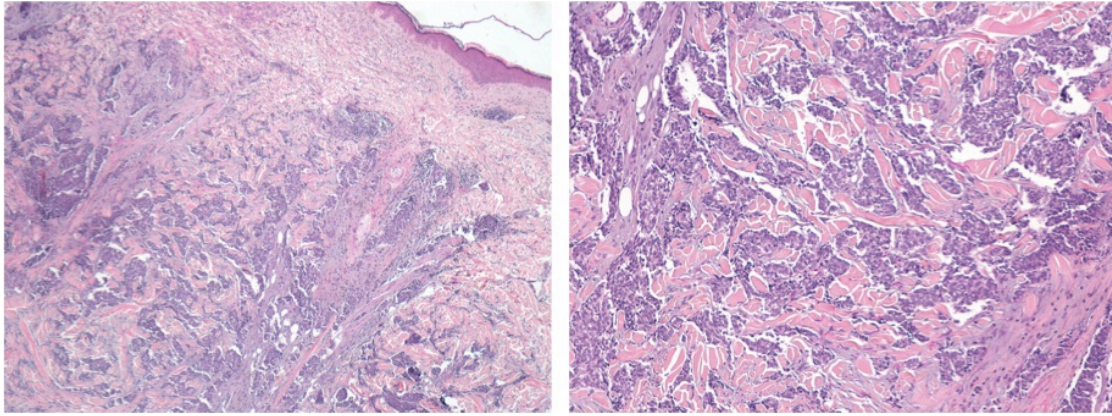


Ilustración 42. Imagen histológica de una de las cutánides de cáncer microcítico de pulmón. Se observa la infiltración intersticial en dermis, mostrando área de Grenz. A mayor aumento se observan las células tumorales infiltrando la dermis profunda (H&E, x10, x20)

Respecto a los marcadores inmunohistoquímicos más utilizados, el subtipo microcítico mostró positividad para TTF-1, siendo negativo en el resto de casos analizados. Sólo 2 casos de adenocarcinoma necesitaron inmunohistoquímica para confirmación del diagnóstico, siendo positivos para CK7 y CEA y negativos para CK20.

2.4- METÁSTASIS CUTÁNEAS DE ORIGEN RENAL

2.4.1 Características epidemiológicas

En total, 8 cutánides fueron recogidas de 5 pacientes. De ellos sólo hubo un varón y 4 mujeres. La edad media fue de 66 años con un rango de edad entre 56 y 72 años.

De las 8 cutánides, 5 de ellas fueron primeras metástasis cutáneas y 3 fueron segundas cutánides, con una media de 7,6 meses respecto a las primeras. Había metástasis ganglionar en 7 de los 8 casos y metástasis en otros órganos en el 100% de las cutánides, fundamentalmente en pulmón (62,5%).

Del total de cutánides de origen renal, 7 de los 8 casos fueron diagnosticadas de manera posterior al diagnóstico de cáncer, con una mediana de 43 meses después del diagnóstico (desviación típica 21 meses), siendo una de ellas diagnóstico de recaída tumoral en paciente libre de enfermedad. Sólo un caso apareció de manera simultánea.

2.4.2. Manifestaciones clínicas

Respecto a las características clínicas de las cutánides, la mayoría de ellas se localizaron en cabeza y cuello (6 de 8 casos), 5 de ellas en el cuero cabelludo y 1 caso en área facial. Hubieron 2 casos en las extremidades. Sin embargo, no hubo ningún caso en el tronco ni en la misma área anatómica del tumor primario.

	Frecuencia	Porcentaje (%)
Cabeza- cuello	6	75,0
Extremidades	2	25,0
Total	8	100,0

Tabla 27. Frecuencia y porcentajes de las localizaciones anatómicas de las cutánides de origen renal.



Gráfico 20. Diagrama de sectores donde se representa las frecuencias de las localizaciones anatómicas de las cutánides por cáncer renal.

La lesión elemental más frecuente fue el nódulo, único y de color violáceo-purpúrico (6 de 8 casos). La ulceración estuvo presente en la mitad de los casos. La mayoría de las cutánides recordaban al patrón peculiar de nódulo único grande (5 de 8 casos), el resto no eran clasificables en ningún grupo. El 75% de los pacientes se percataron ellos mismos de la lesión nueva existente y 5 de los 8 casos refirieron dolor.



Ilustración 43. Se muestran fotos clínica de los dos casos de cutánides de origen renal localizadas fuera de cabeza y cuello. Se observan dos pápulas eritematosas localizadas en brazo y codo derecho respectivamente.



Ilustración 44. Imágenes clínicas del patrón habitual más frecuente observado en cutánide de cáncer renal. Se observa nódulo costroso y friable en cuero cabelludo, es la región interparietal de una paciente de 56 años. Además presentaba otra lesión en la encía superior. En la ecografía de la lesión del cuero cabelludo se observaba una lesión que ocupaba dermis, tejido celular subcutáneo, contactando con el periostio, y que ulceraba la epidermis.



Ilustración 45. Imagen clínica de otra paciente con una cutánide de origen renal en cuero cabelludo. Nótese lo parecido que puede ser clínicamente a cualquier otra lesión tipo carcinoma basocelular, queratosis actínica hipertrófica o tumor vascular.

2.4.3. Características histológicas y estudio inmunohistoquímico

Respecto a las características histológicas, 7 de los 8 casos fueron adenocarcinomas de células claras con un patrón de infiltración nodular, 5 de los 8 casos se localizaron en la dermis respetando el resto de capas y con área de Grenz observable. Sin embargo, los otros 3 casos afectaron también a la epidermis con ulceración de ésta. Sólo se observó un caso con infiltración vascular y sólo uno distinto con infiltración perineural. Llama la atención que a diferencia de otros tumores primarios observados con anterioridad, las cutánides de origen renal mostraron abundantes mitosis, con mala diferenciación celular (7 de los 8 casos) y abundantes áreas de necrosis en la mitad de los casos. Se observó abundante infiltrado inflamatorio peritumoral de tipo mononuclear en 6 de los 8 casos.

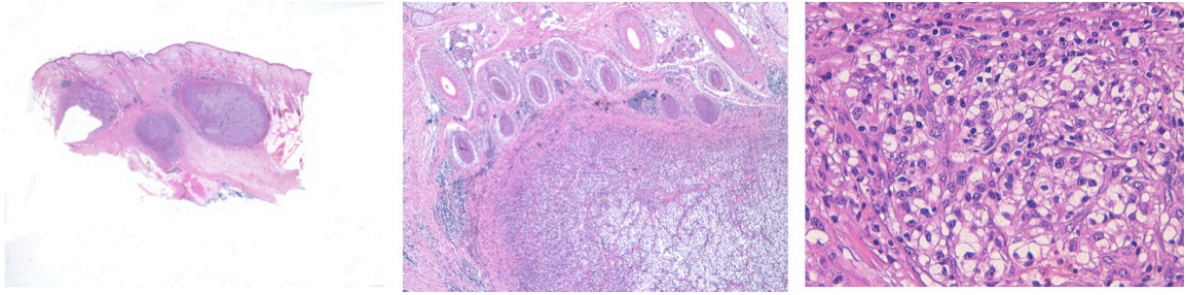


Ilustración 46. Implante de carcinoma renal en cuero cabelludo, se observa en la panorámica el patrón multinodular, los nódulos de células tumorales infiltran por expansión y a mayor detalle se observan las células claras características del parénquima renal, con abundantes mitosis y pleomorfismo (H&E panorámica, x10, x40)

Se realizó un estudio inmunohistoquímico en 3 casos que fueron positivos para Vimentina, CD10, y CKAE1/CKAE2. Los 3 casos fueron negativos a CK7.

2.5- METÁSTASIS CUTÁNEAS DE ORIGEN DIGESTIVO

En total, 8 casos fueron incluidos: 5 cutánides de origen gástrico, 2 de origen pancreático y un caso de cáncer de colon

2.5.1. Origen gástrico

Las 5 cutánides de origen gástrico correspondieron a 3 pacientes, 1 varón y dos mujeres, de edades comprendidas entre los 45 y los 65 años. Del total de casos, 3 eran primeras cutánides y dos fueron segundas cutánides, con un tiempo medio entre ellas de 2 meses. Todos los casos fueron posteriores al diagnóstico de cáncer con una media de 13 meses y presentaban también diseminación ganglionar y visceral en otros órganos distintos a piel.

Respecto a las características clínicas, las cutánides de origen gástrico aparecieron a modo de nódulos eritematosos múltiples localizados en tronco y extremidades inferiores (pierna y muslo) en la mayoría de los casos. Uno de los casos fue una forma erisipeloide y el resto de casos fueron más de 5 lesiones distribuidas por varias áreas anatómicas. No hubo ulceración en 3 de los 5 casos. Todas las cutánides fueron dolorosas según refirieron los pacientes.



Ilustración 47. Imagen clínica de uno de los casos de origen gástrico. Presentaba lesiones nodulares eritematosas por la espalda, pero lo más llamativo era la región indurada como piel de cuero en la parte interna de las mismas, clasificada como cutánide en coraza.



Ilustración 48. Imagen clínica de una de las cutánides de origen gástrico en forma erisipeloide y que rodea al estoma por donde asoma tumor primario recidivado.

En la descripción histológica, lo más frecuentemente observado fue la infiltración de tipo intersticial, afectando a la dermis y al tejido celular subcutáneo, con mala diferenciación celular y mostrando área de Grenz (3 de los 5 casos). Todas las cutánides fueron adenocarcinomas en células de anillo de sello y todos los casos mostraron invasión vascular evidente. Sólo 2 casos mostraron invasión perineural.

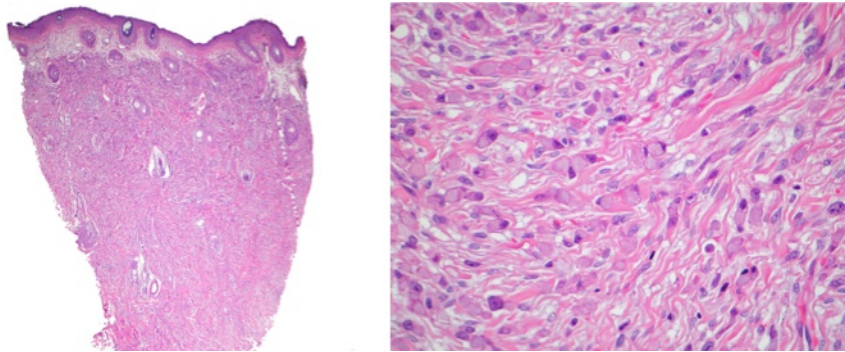


Ilustración 49. Imagen histológica de uno de los casos de cutánide de origen gástrico localizada en parte superior de la espalda. Se observa una infiltración intersticial localizada en dermis, respetando la epidermis. A mayor aumento se observan abundantes células en anillo de sello entre los haces de colágeno.

En el estudio inmunohistoquímico, los marcadores encontrados con más frecuencia fueron CK7, MUC5, CEA y CDX2.

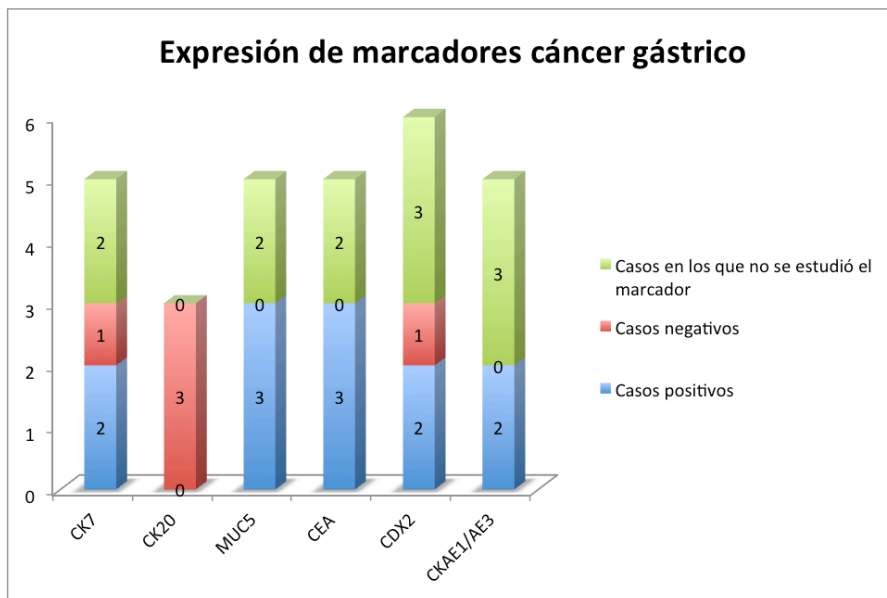


Gráfico 21. Gráfico de barras donde se representan el número de casos positivos, negativos y no realizados respecto a la expresión de los marcadores CK7, CK20, MUC5, CEA, CDX2, CKAE1/AE3.



2.5.2. Origen pancreático

Las características más importantes de los 2 casos incluidos son las siguientes:

Cutánide	1	2
Sexo	Varón	Varón
Edad	47	60
Mtx* ganglionar	Sí	
Mtx* visceral	Sí, múltiples órganos	Sí, hígado
Momento del dx	Posterior	
Localización	Cuero cabelludo	Abdomen
Lesión elemental	Más de 5 nódulos	Nódulo único
Color	Eritematoso	Violáceo
Ulceración	No	Sí
Cutánide peculiar	No	Nódulo umbilical
Histología	Infiltración nodular en dermis con invasión perineural sin angiotropismo.	Infiltración intersticial en dermis sin invasión vascular ni linfática observable y zonas de microulceración de la epidermis

* *Metástasis*

Tabla 28. Tabla descriptiva con las características de los dos casos de cutánides de origen pancreático

Los dos casos expresaron CK19, CEA y CA 19.9 en el estudio inmunohistoquímico.



Ilustración 50. Imagen clínica de la metástasis cutánea de origen pancreático en cuero cabelludo. Obsérvese la gran cantidad de nódulos eritematosos distribuidos por toda la superficie craneal.

2.5.3. Cáncer de colon

Únicamente un caso fue incluido, la cutánide correspondió a un varón de 63 años que se hallaba en pleno diagnóstico de cáncer de colon cuando aparecieron múltiples nódulos, algunos de más de 5 cm, violáceos y ulcerados que se localizaron en cabeza y cuello y parte superior del tronco. Los tumores crecían rápidamente. El paciente también presentaba diseminación ganglionar y visceral en múltiples órganos. En la histología, se observaba una densa infiltración nodular en todas las capas de la piel, con áreas de afectación epidérmica y ulceración, con evidente invasión vascular.

La muestra presentó positividad para los marcadores: CK20, MUC5, CEA y CDX2, siendo negativa para CK7.



Ilustración 51. La imagen clínica se expuso en la ilustración 19. Es el caso de metástasis cutáneas en más de una región anatómica en paciente de 52 años con cáncer de colon.

2.6. METÁSTASIS CUTÁNEAS DE ORIGEN PROSTÁTICO

En total 6 casos fueron incluidos en el estudio, de 5 varones distintos siendo 5 metástasis cutáneas primeras y uno de los casos una segunda cutánide posterior con una diferencia de 3 meses respecto a la primera. La edad media de los pacientes fue de 66 años con un rango de 52 a 74 años.

En todos los casos existían también metástasis viscerales distintas de piel, 5 de los 6 casos en hueso, habiendo invasión ganglionar en 4 de los 6 casos. Todas las cutánides fueron diagnosticadas posteriormente al diagnóstico de cáncer y ninguna de ellas fue el diagnóstico de recaída tumoral. El tiempo medio de aparición fue de 70 meses tras el diagnóstico de cáncer (mediana de 61 meses y desviación típica de 46)

Todos las cutánides fueron alertadas por el propio paciente, refiriendo dolor en 4 de los 6 casos. La localización más habitual fueron las extremidades con 3 casos, todos ellos en la parte proximal de las extremidades inferiores (ingle, muslo). Hubieron 2 casos en cuero cabelludo y sólo un caso en el tronco, en la zona de pubis. La lesión elemental más frecuente fue el nódulo, de color violáceo-purpúrico y sin

presentar ulceración (5 de los 6 casos). Las cutánides estaban formadas por varias lesiones, entre 2-5 lesiones en el 50% de los casos y más de 5 lesiones en un caso. Sólo una cutánide presentó una lesión aislada. Llamó la atención que de los 6 casos, 2 de ellos fueron zosteriformes.



Ilustración 52. Imagen clínica de uno de los casos de cutánides de origen prostático afectando al cuero cabelludo. El paciente presentaba un nódulo en región fronto-temporal derecha y dos nódulos del mismo aspecto en región temporal izquierda.

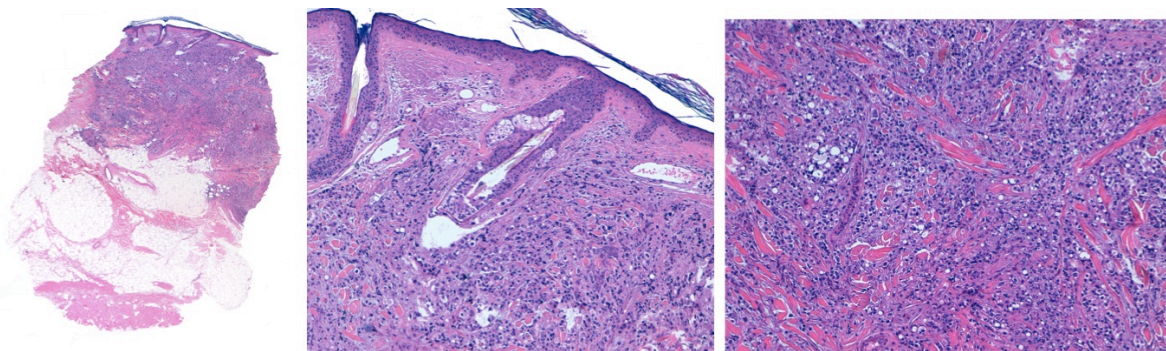


Ilustración 53. Imagen histológica del caso anterior, en modo panorámico se observa una infiltración nodular de la dermis, respetando epidermis y TCS. A mayor aumento se observan células de estirpe glandular que rodean a los folículos pilosos y a la derecha detalle de las células tumorales pleomórficas invadiendo el estroma dérmico (H&E, panorámica, x10)

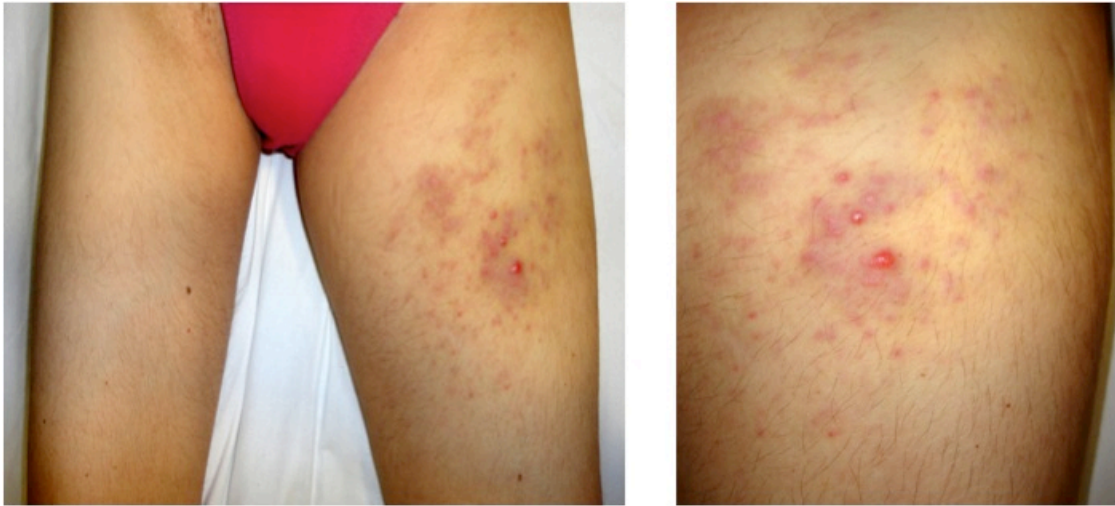


Ilustración 54. Imagen clínica de una metástasis cutánea de origen prostático tipo zosteriforme localizada en la raíz del muslo izquierdo. Obsérvese las vesículas agrupadas sobre base eritematosa tipo infección herpética.

Respecto a las características histopatológicas, todos los casos correspondieron a adenocarcinomas, de los cuales 5 de los 6 casos mostraron una infiltración de tipo nodular, que se localizó únicamente en la dermis mostrando área de Grenz y epidermis conservada. No se observó infiltración perineural en ningún caso y sólo uno mostró invasión vascular. Las células en todos los casos mostraron buena diferenciación, escasas mitosis y no se observó infiltrado inflamatorio peritumoral.

Todos los casos expresaron el marcador PSA en el estudio histológico.

2.6. METÁSTASIS CUTÁNEAS DE TUMORES DE ORIGEN EN GENITALES EXTERNOS

En total, 4 casos fueron incluidos, 3 correspondientes a cáncer de pene en varones y un caso de cáncer de vulva en mujer, todos ellos carcinomas epidermoides.



Todos los casos fueron posteriores al diagnóstico de cáncer, con una media de 7 meses después (desviación típica de 7,9), habiendo metástasis ganglionares en todos los pacientes. Sin embargo, sólo hubo un caso de metástasis visceral distinta de piel en múltiples órganos. Hubo un caso de diagnóstico de recaída tumoral. El propio paciente alertó de la presencia de la cutánide y refirieron dolor en 3 de los 4 casos.

Las características clínicas se describen en la siguiente tabla:

Cutánide	1	2	3	4
Sexo	Varón	Varón	Varón	Mujer
Edad	59	64	66	74
Origen tumor	Epidermoide pene	Epidermoide pene	Epidermoide pene	Epidermoide vulva
Localización	Muslo	Ingle	Brazo	Muslo
Lesión elemental	Más de 5 pápulas	Nódulo único	Nódulo único	Nódulo único
Color	Eritematoso	Violáceo	Violáceo	Violáceo
Ulceración	No	Sí	Sí	Sí

Tabla 29. Tabla descriptiva de los 4 casos de cutánides incluidas de origen genitales externos.

Respecto a las características histopatológicas, están muy repartidas. El 100% de los casos son carcinomas epidermoides, infiltrando 2 de manera nodular y 2 de tipo intersticial. No se observó infiltrado vascular en ningún caso, habiendo invasión



perineural en 2 cutánides. El resto de características fueron muy variadas sin observar frecuencia repetida en ninguna de ellas.

Solo en dos casos fue necesario realizar un estudio inmunohistoquímico para confirmar el diagnóstico. Ambos casos fueron positivos para p63, CK5, CKAE1/AE3.

2.8. METÁSTASIS CUTÁNEAS DE TUMORES ORIGINADOS DEL UROTELIO

En total, 3 cutánides de origen urotelial fueron recogidas de 3 pacientes distintos.

Las características epidemiológicas y clínicas se describen en la siguiente tabla:

CUTÁNIDE	1	2	3
Sexo	Mujer	Hombre	Hombre
Edad	71	55	70
Momento del dx	Diagnóstico de recaída tumoral	Posterior	Posterior
Mtx ganglionares	No	Sí	No
Mtx viscerales	No	No	Sí, hueso
Localización	Muslo	Área genital	M.I distal
Clínica	Pápula única eritematosa.	2-5 nódulos violáceos ulcerados	2-5 pápulas violáceas

Cutánide peculiar	No	No	Zosteriforme
--------------------------	----	----	--------------

Tabla 30. Tabla descriptiva con las 3 cutánides de origen urotelial incluidas en el estudio.



Ilustración 55. Imagen clínica de metástasis cutánea en tercio inferior de la pierna izquierda próxima al maléolo interno, por cáncer avanzado de vejiga. Las lesiones son vesiculosas y recuerdan a una infección herpética.

Respecto a las características histopatológicas, de los 3 casos uno no pudo ser valorable. Los 2 restantes presentaron una descripción parecida: infiltración nodular en dermis, respetando la epidermis con área de Grenz observable, uno de los casos presentó invasión vascular. No pudo valorarse la infiltración perineural porque todo el tejido de la muestra era infiltración nodular dérmica y no se observó tejido neural perilesional. Las células presentaron buena diferenciación, escasas mitosis y no se observaron áreas de necrosis ni abundante infiltrado inflamatorio.

Dos casos en los que se precisó de estudio inmunohistoquímico mostraron positividad para CK7, CK20, CK5 y p63. Siendo negativos para TTF-1.



2.9. METÁSTASIS CUTÁNEAS DE OVARIO

En total, 3 casos fueron incluidos de 3 mujeres distintas. Se describen las características epidemiológicas, clínicas e histopatológicas en la siguiente tabla:

CUTÁNIDE	1	2	3
Edad	60	58	58
Momento del dx	Posterior	Posterior	Posterior
Subtipo	Células claras	Seroso	Seroso
Mtx ganglionares	Sí	Sí	Sí
Mtx viscerales	Sí, múltiples órganos	Sí, múltiples órganos	Sí, múltiples órganos
Localización	Tórax	Abdomen	Abdomen
Clínica	3 máculas eritematosas	Pápula eritematosa única	Nódulo eritematoso ulcerado
Cutánide peculiar	No	No	Nódulo umbilical
Histología	Infiltración intersticial sólo en dermis. No invasión linfática ni vascular.	Infiltración intersticial en dermis con invasión vascular.	Infiltración intersticial en dermis con invasión vascular.

Tabla 31. Tabla descriptiva con las características de las 3 cutánides de origen ovárico.

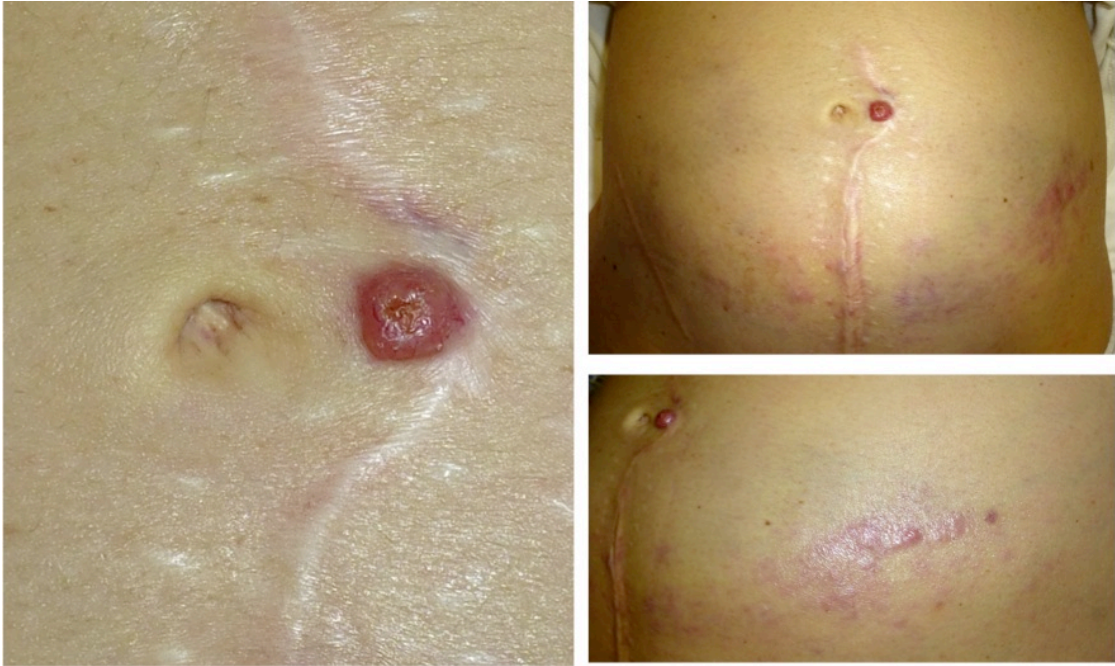


Ilustración 56. Imagen clínica de una cutánide de origen ovárico. El nódulo eritematoso se sitúa periumbilical, casi sobre la cicatriz de laparotomía previa. Se observa como además presentaba pápulas sobre base eritematosa infiltradas en flanco izquierdo.

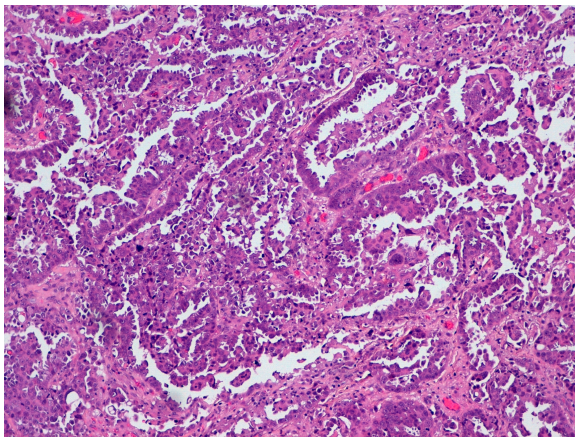


Ilustración 57. Cutánide por carcinoma seroso de ovario, se observan estructuras glandulares micropapilares en cabeza de medusa, infiltrando la dermis con células de abundante citoplasma eosinófilo (H&E, aumento x 40)

2.10. METÁSTASIS CUTÁNEAS DE ORIGEN DESCONOCIDO

Fueron recogidas 2 cutánides de dos pacientes distintos con origen desconocido, por lo tanto, las dos cutánides fueron el primer signo de enfermedad tumoral. Las características de ambos casos se describen en la siguiente tabla:



CUTÁNIDE	1	2
Sexo	Mujer	Hombre
Edad	60	87
Mtx ganglionares	Sí	Sí
Mtx viscerales	Sí, múltiples órganos	Sí, hueso
Localización	Tórax	Facial
Clínica	2-5 pápulas eritematosas	Nódulo único violáceo
Cutánide peculiar	No	Gran tumor único
Histología	Ambos casos presentaron infiltración intersticial en dermis con invasión vascular.	

Tabla 32. Tabla descriptiva de los dos casos de cutánides de origen desconocido.

El estudio inmunohistoquímico del caso 1 orientó hacia un posible origen mamario pero nunca descubierto, ya que expresaba RE, siendo RP y erb-2 negativos. Mostró positividad para CK7 con CK20, CEA, WT1, TTF1 y CDX2 negativo.

El caso 2 mostró positividad para CKAE1/AE2, CK20, CD56, CK18 y Napsyn-A, siendo TTF1 y CK20 negativo, por lo que se sospechó de un carcinoma epidermoide de pulmón que nunca llegó a evidenciarse. También PSA fue negativo que descartó el origen prostático y CDX2 negativo que descartaba un origen del tubo digestivo.

Cromogranina A y Vimentina fueron positivas en células aisladas por lo que el origen neuroendocrino tampoco se pudo descartar por completo.



Ilustración 58. Imagen clínica de la cutánide de origen desconocido localizada en la región frontal como un único nódulo aislado.

2.11 METÁSTASIS CUTÁNEAS DE SARCOMAS DE PARTES BLANDAS

En total, 2 casos fueron incluidos de 2 pacientes diferentes. Las características de las cutánides de resumen en la siguiente tabla:

CUTÁNIDE	1	2
Sexo	Hombre	Hombre
Edad	19	58
Momento del dx	Posterior	
Mtx ganglionares	No	Sí
Mtx viscerales	Sí, múltiples órganos	

Localización	Múltiples
Clínica	Más de 5 nódulos violáceos
Cutánide peculiar	Muy florido, múltiple
Histología	Ambos casos presentaron infiltración nodular en dermis y tejido celular subcutáneo, grandes áreas de necrosis, escasa diferenciación y elevadas mitosis. Sí invasión linfática, vascular y perineural.

Tabla 33. Descripción de las dos cutánides de origen sarcomatoso.

Sólo precisó estudio inmunohistoquímico para el diagnóstico en el primer caso, que mostró células positivas en la expresión de EMA y Vimentina con negatividad para S-100 y CD34 con diagnóstico final de sarcoma epiteliode.

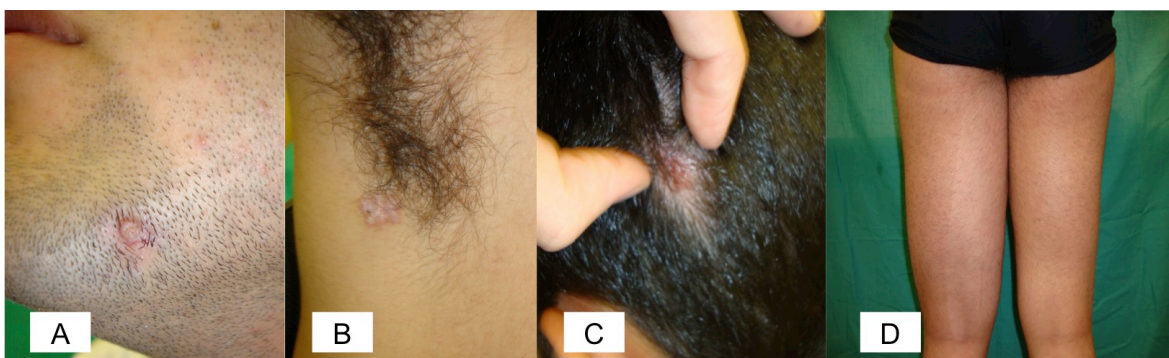


Ilustración 59. Imágenes clínicas de varón de 19 años con cutánides de sarcoma epiteliode. Se observan lesiones distribuidas en mentón (A), axila derecha (C) y cuero cabelludo (C). En la imagen D se observa la asimetría del muslo izquierdo frente al derecho, donde se localizaba el tumor primario que había sido recientemente diagnosticado.

2.12. METÁSTASIS CUTÁNEAS DE SISTEMA NERVIOSO

Únicamente un caso fue incluido. Se trató de una paciente de 28 años con diagnóstico de neuroblastoma olfatorio con aparición posterior de múltiples nódulos eritematosos en múltiples localizaciones. La paciente no presentaba metástasis ganglionares pero sí metástasis óseas. En la histología se observaba una infiltración nodular en la dermis, mostrando área de Grenz. En los diferentes cortes se pudo observar invasión perineural y vascular. Existían áreas moderadas de necrosis y mala diferenciación celular.

La muestra expresó marcadores neuronales como Enolasa y Sinaptofisina. También fue positiva la expresión de Vimentina y CD56.



Ilustración 60. Imágenes clínicas de las cutánides por neuroblastoma olfatorio localizadas en región cervical y cuero cabelludo. Algunas lesiones del cuero cabelludo, como se observa en la imagen son del color de la piel normal, subcutáneas y difícil de advertir si no se palpan.

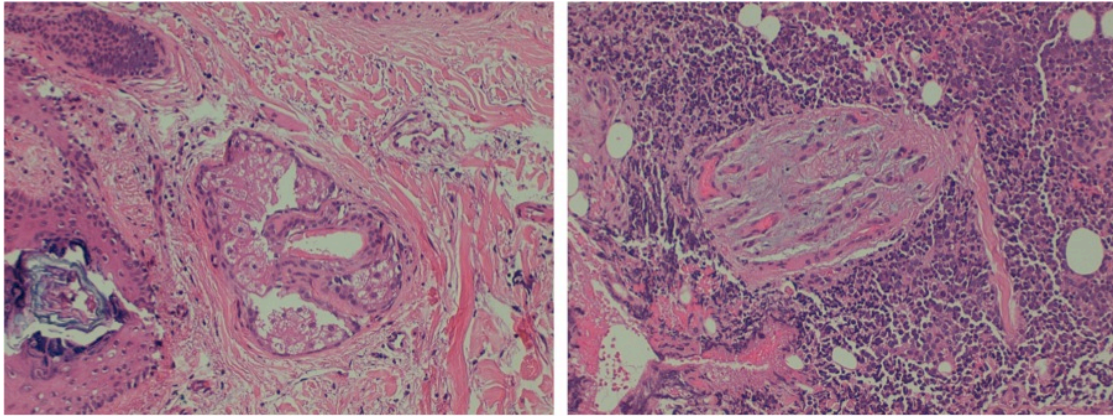


Ilustración 61. Invasión vascular (izquierda) y endoneural (derecha) de las células tumorales de neuroblastoma olfatorio (H&E, aumento x40)



3. RESULTADOS SEGÚN LA LOCALIZACIÓN DE LA METÁSTASIS CUTÁNEA

3.1 LOCALIZACIÓN EN CABEZA Y CUELLO

En total, 25 cutánides fueron localizadas en cabeza y cuello. De ellas, 11 fueron varones y 14 mujeres. La edad media fue de 68 años con una mediana de 65.46 y una desviación típica de 12.7

Los tumores primarios más frecuentes fueron mamario (32%) seguidos del origen renal y ORL con el mismo porcentaje (24%).

	Frecuencia	Porcentaje (%)
Mama	8	32,0
Colon	1	4,0
Renal	6	24,0
Próstata	2	8,0
Páncreas	1	4,0
ORL	6	24,0
MOD	1	4,0
Total	25	100,0

Tabla 34. Tabla de frecuencias del origen del tumor primario con metástasis cutánea en cabeza y cuello.

El 84% de los casos presentaba diseminación ganglionar y el 76% también diseminación a distancia en otros órganos, fundamentalmente en pulmón (28%) y en más de un órgano (28%). En tan sólo 3 casos de los 25 hubo diseminación en SNC.

El momento del diagnóstico de la cutánide fue fundamentalmente en una enfermedad tumoral ya conocida (88%). Sin embargo, hubieron 2 casos previos donde la cutánide fue el primer signo de enfermedad tumoral. En 5 casos, la cutánide fue diagnóstico de recaída.

El origen del tumor primario más frecuente fue el mamario (32%) seguido por el origen renal y ORL con 6 casos cada uno (24%). Dentro de la región anatómica de cabeza y cuello, la localización específica más frecuente fue el cuero cabelludo con un 60% de los casos.

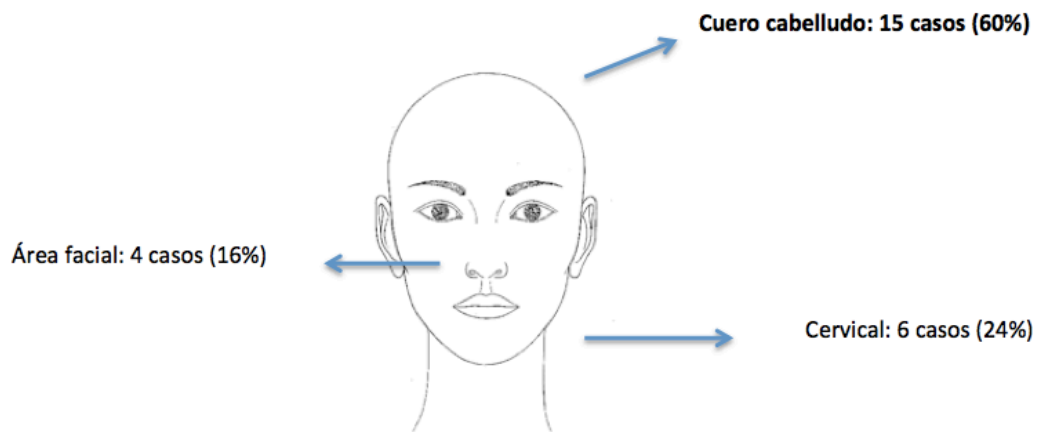


Ilustración 62. Número de casos según la localización en cabeza y cuello.

Respecto a las características clínicas de las cutánides localizadas en cabeza y cuello, la lesión elemental más frecuente fue el nódulo (19%), seguido de la pápula/placa con 5 casos. Llama la atención de que a pesar de ser el cuero cabelludo la localización más frecuente, tan sólo hubo un caso de placa alopécica. Las lesiones únicas aisladas, de color eritematoso o violáceo y sin ulceración fueron la forma más frecuente observada. En un 64% de los casos el paciente refería dolor.

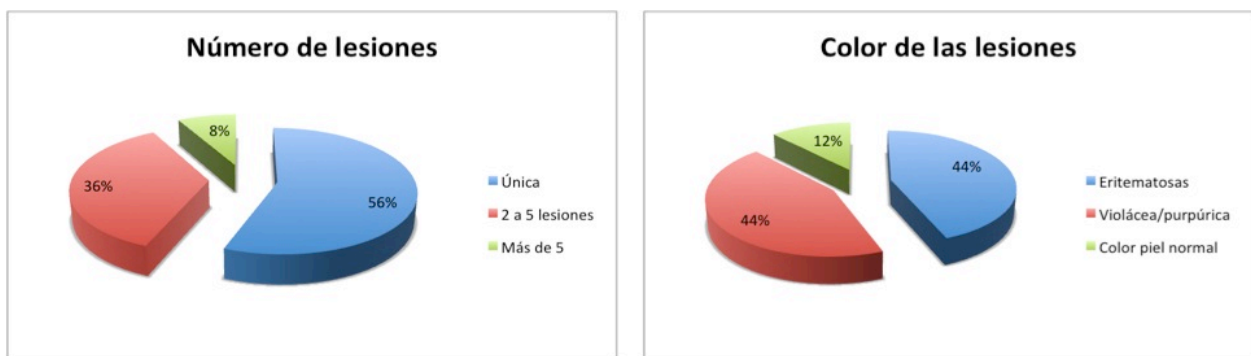


Gráfico 22 y Gráfico 23: Diagrama de sectores representando los números de lesiones y el color de estas en cabeza y cuello.

Se observaron 4 casos de nódulos únicos de gran tamaño (mayor de 5cm) , pero el resto de cutánides no presentaron ningún patrón peculiar.

En el estudio histológico, se observó con más frecuencia el tipo adenocarcinoma, con un patrón de infiltración nodular, afectando exclusivamente a la dermis y mostrando área de Grenz (60%). La invasión vascular, linfática o perineural no se observó en la mayoría de las cutánides en las que las biopsias fueron valorables, sin embargo, hubo un 12% de invasión vascular o linfática y un 20% de perineural que no pudieron ser valoradas por muestra insuficiente. La mayoría de muestras mostraron buena diferenciación celular, sin ulceración, con escasas mitosis y sin áreas de

necrosis (60%), tampoco la desmoplasia fue característica (68%). El 40% de las muestras presentaron infiltrado inflamatorio peritumoral de tipo mononuclear.



Ilustración 63. Imagen clínica de cutánide de origen mamario formando una placa de alopecia en el cuero cabelludo.

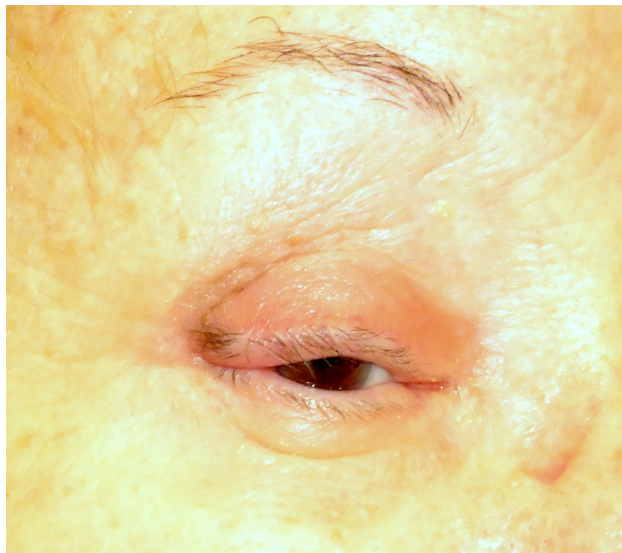


Ilustración 64. Imagen clínica de metástasis de origen mamario única localizada en párpado superior derecho. Esta cutánide fue el primer signo de recaída tumoral en la paciente.



Ilustración 65. Imagen clínica de metástasis cutánea patrón nódulo único grande localizado en cuero cabelludo en una paciente con cáncer renal avanzado.

3.2. LOCALIZACIÓN EN TRONCO

En total, 96 cutánides localizadas en tronco fueron incluidas en el estudio, de las cuales 12 fueron segundas cutánides en el mismo paciente, con una media de aparición respecto a la primera de 1 mes. Hubieron 10 hombres y 86 mujeres.

Los tumores primarios más frecuentes fueron el origen mamario (76 casos) que es el tumor mayoritario de nuestro estudio, seguido del origen pulmonar (6 casos).

El 88,5% de las cutánides presentaban también diseminación ganglionar y el 56,3% diseminación a distancia en otros órganos, fundamentalmente en más de un órgano (22,9%), seguido de hueso (16,7%) y pulmón (9,4%).

En el 89% de los casos, la cutánea localizada en el tronco apareció posterior al diagnóstico de cáncer. El 8% simultánea y un 3% fueron el primer signo de enfermedad tumoral no conocida.

La cutánea fue diagnóstico de recaída en el 30,2% de los casos posterior al diagnóstico de cáncer. El 59,4% de los pacientes alertaron ellos mismos de la presencia de la lesión cutánea.

La localización específica más frecuente dentro del tronco fue el tórax (36,%) y la localización en la mama intervenida previamente por cáncer de mama (mama sobre cicatriz) que se observó en el 37,7% de los casos. El resto de frecuencias se exponen en la siguiente figura:

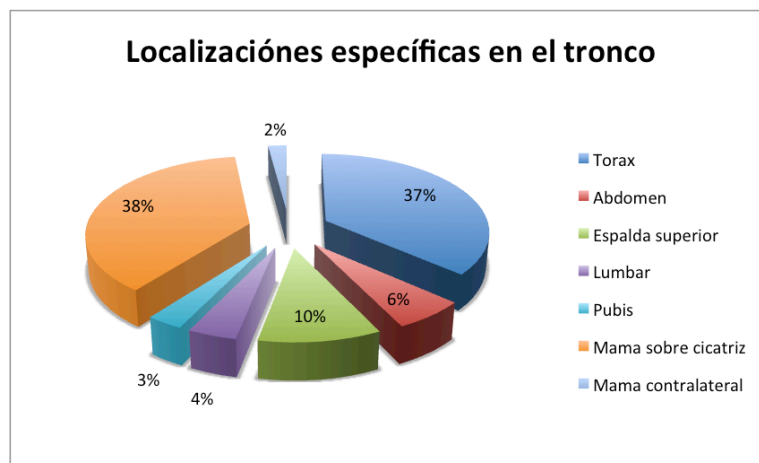


Gráfico 24. Distribución de las localizaciones anatómicas incluidas en el tronco

La forma de aparición clínica más frecuente fue de 2 a 5 pápulas/placas (42,6%) , de color eritematoso (62,5%) y sin ulceración (78%). Aunque casi con la misma frecuencia las lesiones tuvieron forma de nódulo único (41,7%). El 70,8% de los pacientes no refirieron dolor.

Respecto a las formas clínicas peculiares de metástasis cutáneas, 28 de los 96 casos no mostraron formas clasificables en nuestros grupos descritos como peculiares. Sin embargo, de los 68 casos sí clasificables, el más numeroso fue el de cutánide sobre cicatriz, fundamentalmente debido al gran número de cutánides de origen mamario localizadas sobre cicatriz previa de cirugía mamaria, con un 45,5% de los casos peculiares. En segundo lugar, se observó que las metástasis cutáneas zosteriformes en el tronco aparecían en el 14% de los casos. El resto de frecuencias de las formas peculiares se exponen en el siguiente gráfico:

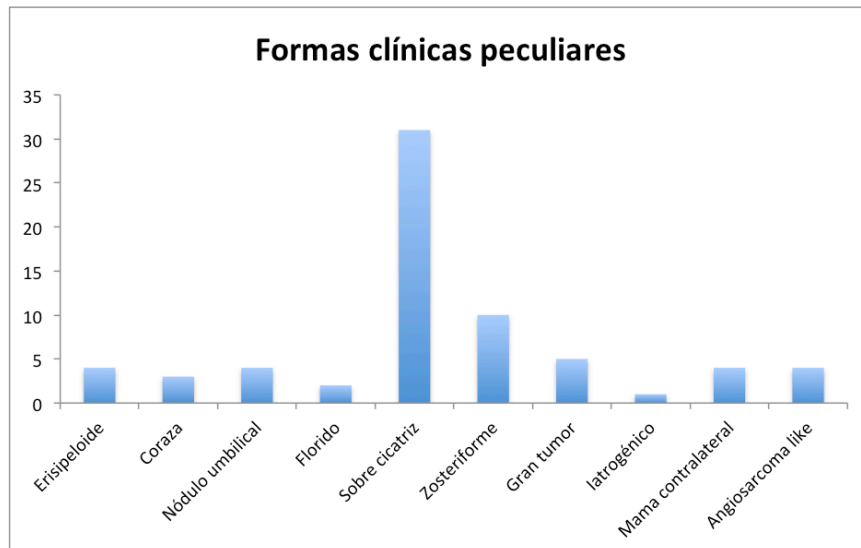


Gráfico 25. Gráfico de barras representando las frecuencias de los tipos peculiares de metástasis cutáneas en tronco.



Ilustración 66. Imagen clínica de metástasis cutánea de origen pulmonar localizada en el tronco.



En el estudio histológico, lo más frecuentemente observado fue el tipo adenocarcinoma (89,6%), con un patrón de invasión intersticial, afectando sólo a la dermis (66%) con área de Grenz (84,4%). Se observó invasión linfática o vascular en el 50% de los casos y perineural en el 31,3%. Las mitosis fueron escasas con buena diferenciación celular, sin observar áreas abundantes de necrosis ni desmoplasia en el 79% de los casos.

3.3. LOCALIZACIÓN EN EXTREMIDADES

En total, 16 cutánides localizadas en extremidades fueron incluidas en el estudio, de las cuales 3 fueron segundas cutánides, con una media tiempo de aparición respecto a la primera de 1 mes. La edad media fue de 54,37 años y la mediana de 64 años.

Entre los tumores primarios más frecuentes, se observaron 3 casos de origen mamario, 3 casos de próstata y 3 casos de tumores de órganos de genitales externos. Hubo metástasis en territorio ganglionar y a distancia en el 81,3% de los casos. Los órganos más afectados fueron el hueso (6 casos) y en múltiples localizaciones simultáneamente (5 casos).

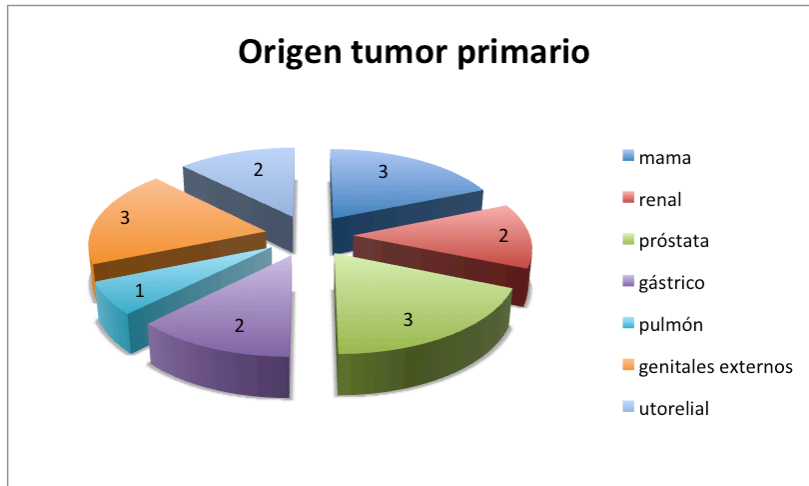


Gráfico 26. Sectores representando la frecuencia de los distintos orígenes del tumor primario de metástasis cutáneas localizadas en las extremidades.

El 87,5% de las cutánides aparecieron de forma posterior al diagnóstico del tumor primario, hubieron 2 casos de diagnóstico simultáneo. No hubo ningún caso de aparición como primer signo de enfermedad tumoral no conocida aunque 2 casos fueron diagnóstico de recaída.

Respecto a la localización específica, el lugar más frecuente fue en miembro inferior proximal con 8 casos, seguido del miembro superior proximal con 7 casos, es decir, cerca del tronco a nivel de extremidades superior e inferior. Sólo hubo un caso distinto que se localizó en la parte distal del miembro inferior, a nivel del maléolo interno.

La lesión elemental más frecuente fue el nódulo (11 de los 16 casos), único (9 casos) y de color eritematoso, sin ulceración y sí doloroso (9 casos). El 75% de las cutánides fueron descubiertas por el propio paciente.

Entre las formas peculiares de metástasis cutáneas, hubieron 7 casos de nódulo grande aislado y 2 casos de metástasis zosteriformes.



Ilustración 67. Imagen clínica de metástasis única de origen pulmonar localizada en el brazo derecho.

Respecto al estudio histológico, la forma más habitual observada fue el adenocarcinoma con infiltración nodular (11 casos), afectando sólo a la dermis, mostrando área de Grenz, sin invasión linfática o vascular y con una invasión perineural en la mitad de los casos valorables. Las mitosis fueron escasas, con células bien diferenciadas, sin áreas de necrosis ni desmoplasia en el 62,5% de los casos.

3.4. LOCALIZACIÓN EN MÁS DE UNA REGIÓN ANATÓMICA SIMULTÁNEAMENTE

Sólo hubieron 4 casos donde simultáneamente habían cutánides en distintas regiones anatómicas. Una de ellas fue una segunda cutánide aparecida a los 40 días de la primera. 2 de los casos fueron hombres y una mujer. Las edades fueron 19, 28, 57 y 58 años. Había metástasis ganglionar en la mitad de los casos y metástasis a



distancia en el 100% de ellos localizadas en más de un órgano. El momento de aparición fue posterior en 3 casos pero una de las cutánides apareció de manera simultánea al diagnóstico de cáncer. Ninguno de los casos fue diagnóstico de recaída tumoral.

Los orígenes de los tumores primarios fueron: sarcoma de partes blandas, origen digestivo y el neuroblastoma olfatorio.

Las cutánides aparecieron a modo de nódulos múltiples dispersos, de color eritematoso y algunos de ellos ulcerados.

El patrón de infiltración fue nodular, afectando a dermis (2 casos) y también infiltrando tejido celular subcutáneo (2 casos), mostrando invasión linfática y vascular en el 100% de los casos e invasión perineural en 3 de los 4 casos. Las mitosis fueron abundantes y con celularidad mal diferenciada en 3 de los 4 casos. Se observaron áreas de necrosis moderadas-abundantes y desmoplasia en el 75% de los casos. No se observó abundante infiltrado inflamatorio en ninguno de las muestras.

3.5. LOCALIZACIÓN RESPECTO AL TUMOR PRIMARIO

Podemos clasificar a las cutánides respecto si se encuentran en la misma sublocalización anatómica del tumor primario (p.ej: tórax en cáncer de mama o pulmón; zona cervical si el tumor es ORL; abdomen si el tumor es gástrico, etc); o si por el contrario están localizadas a distancia de éste.

Hemos observado 73 casos de metástasis cutáneas localizadas en la misma región anatómica que su tumor primario: el 80,8% de ellas son de cáncer de mama, seguidas en un 2º lugar muy lejano por el cáncer de pulmón con un 8,2%. Este tipo de cutánide asocia un 86,3% de diseminación linfática concomitante y tan sólo un 50,7% de metástasis a distancia en otros órganos. Lo que supondría una forma de metástasis locorregional. El resto de orígenes del tumor primario se representan en el siguiente gráfico:

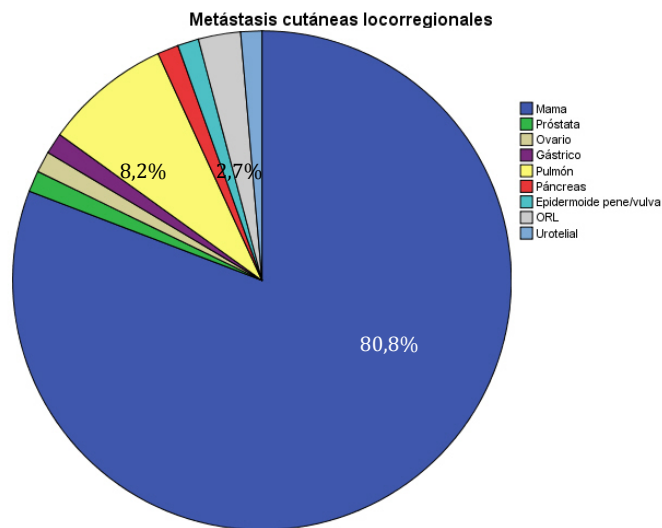


Gráfico 27. Representación por sectores de los orígenes viscerales de las cutánides localizadas en la misma región anatómica que su tumor primario

Del total de casos, 68 fueron metástasis cutáneas localizadas a distancia del tumor primario. Los orígenes fueron más dispersos que el grupo anterior, mostrando más frecuencia los tumores de mama pero representando el 41,2% del total con 28 casos, seguido del origen renal con el 11,8% (8 casos), del ORL con 10,3% (7 casos) y muy de cerca el origen prostático con el 7,4% y el gástrico con un 5,9% de los casos. La invasión ganglionar asociada es ligeramente menor que el anterior grupo, con un

85,3%. Sin embargo, es clara el mayor aumento de metástasis en otros órganos simultáneamente a la cutánide, con un 77,9% de los casos.

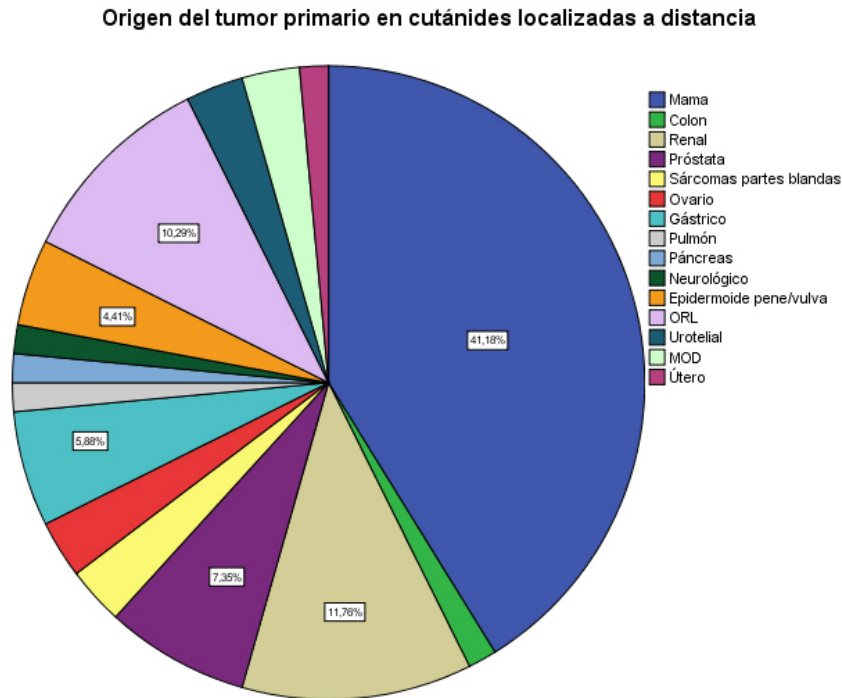


Gráfico 28. Representación por sectores de los orígenes viscerales de las cutánides localizadas a distancia de la región anatómica de su tumor primario

4. RESULTADOS SEGÚN ALGUNAS DE LAS FORMAS PECULIARES

4.1. Patrón de pápulas sobre o alrededor de la cicatriz

Esta es una forma de cutánide muy observada en nuestra serie en las pacientes con cáncer de mama. Las lesiones aparecen en la misma mama del tumor primario, sobre o alrededor de una cicatriz previa de tumorectomía o mastectomía radical. En



total, 31 casos han sido observados como esta forma clínica que suele aparecer en forma de 2-5 pápulas o nódulos de pequeño tamaño, eritematosos y casi ninguno presentó ulceración. De los 31 casos de nuestra serie, el 100% fueron por origen mamario y de sexo femenino, la edad media fue de 55,6 años. Hubieron 21 casos de primeras cutánides siendo las 10 restantes segundas cutánides. El 87,1% presentaban además metástasis ganglionares y el 54,8% tenían metástasis a distancia, fundamentalmente en hueso en 5 casos y múltiples con 7 casos.

En el 100% de los casos la cutánide ha sido posterior al diagnóstico del tumor primario. Sin embargo el 32,3% la cutánide fue el diagnóstico de recaída tumoral en un momento evolutivo considerado como libre de enfermedad.

Según los pacientes, el 90,3% de las lesiones no fueron dolorosas, pero sí percatadas por el mismo ya que consultaron por la lesión observada el 54,8% de los casos.

Al analizar las características histológicas se observó que el 100% de los casos eran adenocarcinomas, que infiltraban únicamente a la dermis (74,2%) y con área de Grenz en el 87,1%. La invasión vascular o linfática se observó en la mitad de los casos, sin embargo, en el caso de la invasión perineural fue más frecuente no observarla (64,5%).

Como se ha comentado en apartados anteriores, se realizó estudio de la expresión de marcadores CD31 y D240 para analizar con mayor precisión la invasión linfática o vascular de este tipo de patrón clínico. De los 31 casos, 25 casos (80,6%) mostraron expresión de endotelio linfático ya que expresaban CD31 y D240. En cambio, en 7 casos no se logró observar ningún tipo de invasión y en un caso aislado se observaron

células tumorales dentro de un endotelio que expresaba CD31 y no D240, sinónimo de invasión vascular.

El 90% de las muestras presentaban buena diferenciación celular, sin áreas de necrosis ni desmoplasia ni ulceración. Tampoco fue frecuente observar un abundante infiltrado inflamatorio peritumoral.

4.2. Patrón zosteriforme/metamérico

Esta forma peculiar de cutánide se observó en 12 casos de nuestra muestra, 8 mujeres y 4 hombres, de edad media de 58,5 años. Los orígenes de los tumores cutáneos fueron los expuestos en el gráfico siguiente:

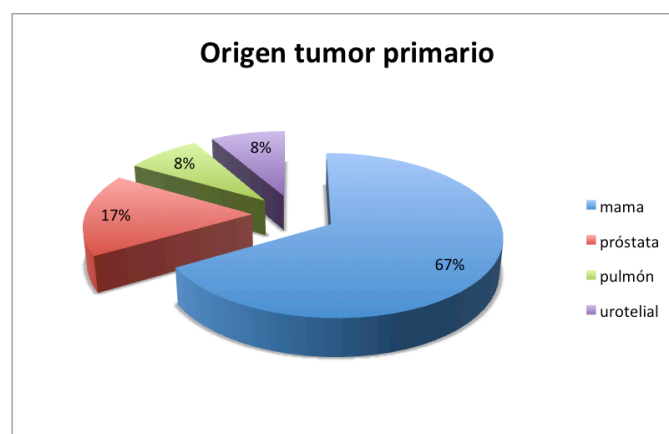


Gráfico 29. Diagrama de sectores representando la frecuencia de los distintos tumores primarios de cutánides con forma clínica zosteriforme.

En el 75% de los casos había metástasis ganglionares y en el 66,7% también metástasis a distancia, fundamentalmente en hueso con 5 casos. El diagnóstico de la

cutánide fue posterior al del cáncer en 10 de los 12 casos, aunque 2 de ellos fueron signo de recaída tumoral. En los otros 2 restantes el diagnóstico fue simultáneo al de la enfermedad oncológica.

Las lesiones fueron dolorosas en casi la mitad de los casos (41,7%), siendo advertidas por el propio paciente en el 83,3%.

Las cutánides zosteriformes se localizaron con mayor frecuencia en el tronco (10 de los 12 casos) siendo el tórax la zona más frecuente. Sólo hubieron 2 casos localizados en extremidades, ambos en MMII, uno a nivel proximal y el otro a nivel distal.



Ilustración 68. Metástasis cutánea de origen mamario que sigue una distribución metamérica, pero es llamativo el color marrón-parduzco de las lesiones y que no se observan vesículas. Ejemplo de la gran heterogeneidad clínica del patrón metamérico o zosteriforme.

Respecto al estudio histológico, el 75% de los casos fueron adenocarcinomas con un patrón de infiltración intersticial, afectando únicamente a la dermis, mostrando área de Grenz y sin ulceración epidérmica. Sólo se observó invasión linfática o vascular en el 25% y perineural en el 41,7% de los casos, aunque 2 casos no fueron



valorables. Las células mostraron buena diferenciación, sin áreas de necrosis ni desmoplasia en la mayoría de los casos (75%). En la mitad de las muestras se observó un infiltrado inflamatorio mononuclear peritumoral, en la otra mitad este infiltrado estaba ausente o no era muy llamativo.

4.3. Patrón de nódulo umbilical

Sólo 4 casos fueron incluidos en la forma de esta cutánide. 3 de los casos fueron mujeres y tan sólo un hombre, las edades oscilaron entre los 58 y 65 años. Los tumores primarios fueron: páncreas, gástrico, ovario y origen mamario. Todos los casos presentaron además metástasis ganglionares y metástasis a distancia. El momento del diagnóstico fue simultáneo en un caso y posterior en el resto.

Las lesiones, obviamente, se localizaron en el área abdominal, en la región periumbilical. Fueron dolorosas en el 100% de los casos.

Todas las muestras mostraban una infiltración por adenocarcinoma, que afectaba sólo a la dermis en 2 casos, afectando a todas las capas de la piel en el resto, con un patrón intersticial (2 casos) y nodular (2 casos). En el 75% de los casos no hubo ni invasión linfática/vascular ni perineural. Hubieron áreas de necrosis en 2 casos que además presentaron un abundante infiltrado inflamatorio mixto peritumoral.

4.4. Patrón erisipeloide

Sólo 4 casos fueron incluidos en esta forma peculiar, los 4 correspondieron a mujeres con cáncer de mama posterior al diagnóstico, una de ella fue el primer signo



de recaída tumoral. Uno de los casos apareció de manera simultánea al diagnóstico del tumor. Presentaron edades muy dispares: 39, 40, 48 y 79 años. El 75% presentaban también metástasis ganglionares y a distancia. Dos de ellas fueron dolorosas.

Todos los casos, al estudio histológico, mostraron una infiltración intersticial en la dermis, respetando al resto de capas de la piel, mostrando área de Grenz, sin ulceración ni áreas de necrosis ni desmoplasia y con buena diferenciación celular. Se observó invasión linfática y/o vascular en el 50% de los casos, y sólo perineural en un caso.

Como se ha comentado en apartados anteriores, todos los casos de patrón erisipeloides mostraron invasión linfática en el estudio de la expresión de CD31 y de D240, lo que demuestra un patrón de diseminación linfática.

4.5. Patrón en coraza

Sólo 3 casos fueron incluidos en esta categoría, todos los casos con diagnóstico posterior al tumor primario aunque uno fue signo de recaída tumoral:

Cutánide	1	2	3
Sexo	Varón	Mujer	Mujer
Edad	61	43	43
Tumor primario	ORL	Mama	Mama

Metástasis ganglionares	Sí	Sí	Sí
Metástasis a distancia	No	Sí	Sí
Localización	Cuello	Tórax	Tórax
Histología	Epidermoide	Adenocarcinoma	Adenocarcinoma
Invasión linfática y/o vascular	Sí	Sí	Sí
Invasión perineural	Sí	Sí	No

Tabla 35. Descripción de las características de los 3 casos en forma de coraza.

Se realizó estudio de expresión de CD31 y D240 en los dos casos de formas en coraza por cáncer de mama donde se observó una infiltración dentro de endotelio linfático, lo que apoya a la invasión linfática y que podría tratarse de una forma erisipeloide avanzada.

4.6. Patrón telangiectásico

En total, 4 casos fueron recogidos siguiendo este tipo de patrón clínico que recuerda a una lesión vascular maligna tipo angiosarcoma. Todos los casos fueron de origen mamario afectando a mujeres. El 100% presentó invasión ganglionar concomitante. Sin embargo, 3 de los 4 casos no presentaron metástasis en otros órganos distintos a piel.

Los 4 casos aparecieron en mujeres que estaban libres de enfermedad y que fueron el primer signo de recaída tumoral. Localizándose sobre la mama intervenida en 3 de los 4 casos.

La histología fue similar en los 4 casos, donde se observó una infiltración intersticial por células de estirpe glandular en la dermis, mostrando área de Grenz.

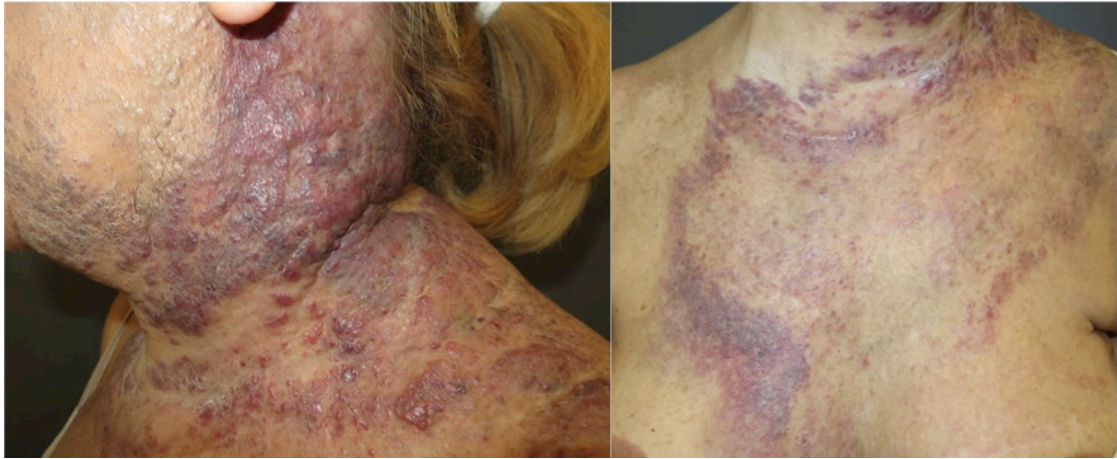


Ilustración 69. Cutánides de origen mamario con patrón telangiectásico afectando a la región cervical y escote.

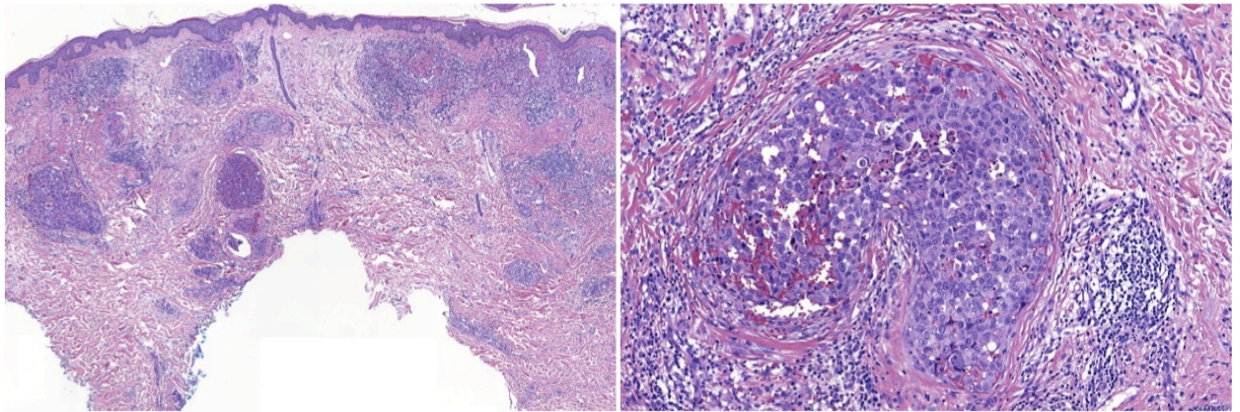


Ilustración 70. Imagen histológica del caso anterior. Se observan células tumorales de estirpe glandular con patrón de infiltración multinodular. A mayor aumento muestra invasión vascular (H&E aumento x4x20).

En el estudio sobre la expresión de CD31 y D240 en los casos de embolismos tumorales en vasos dérmicos o del tejido celular subcutáneo, todos los casos mostraron invasión vascular sin expresión de D240 lo que apoyaría la diseminación hematática de este patrón.



5. RESULTADOS SEGÚN EL MOMENTO DEL DIAGNÓSTICO

5.1. Cutánides previas al diagnóstico de cáncer

Del total de cutánides, 5 fueron el primer signo de enfermedad tumoral aún no conocida. Las características clínicas de estas cutánides fueron en forma de nódulos eritematosos (3 casos) y placas violáceas (2 casos) únicas o de 2-5 lesiones agrupadas. Las lesiones se localizaron en tronco (tórax: 2 casos), cabeza y cuello (cuero cabelludo 1 caso y área facial 1 caso) y en región de la mama afectada. Sólo un caso mostró ulceración.

En los 5 casos fue el propio paciente el que advirtió de la existencia de la nueva lesión. Hubo dolor en 2 de los 3 casos.

Una vez realizado el diagnóstico de cutánide, los tumores primarios encontrados fueron:

Mama	3 casos
ORL	1 caso
No conocido*	1 caso

Tabla 36. Origen del tumor primario en las cutánides como primer signo de enfermedad tumoral.

* En este caso no se llegó a averiguar el origen del tumor primario. El paciente recibió tratamiento sistémico para MOD.

Al realizar estudio de extensión, 4 de los 5 casos también tenían metástasis ganglionares y 2 de los 5 casos presentaban además metástasis a distancia en más de un órgano distinto de piel (metástasis múltiples).



Cuando se analizaron las características histológicas de las cutánides como primer signo de enfermedad tumoral, lo más frecuente fue observar una infiltración intersticial por adenocarcinoma en la dermis (sólo un caso además afectaba al tejido celular subcutáneo), mostrando área de Grenz, sin microulceración epidérmica. Se observaron 2 casos con invasión linfática o vascular y sólo un caso con invasión perineural.

5.2. Cutánides simultáneas al diagnóstico de cáncer

Se entiende simultáneas a la aparición de las cutánides durante el periodo de diagnóstico del tumor primario o mientras se realiza el estudio de extensión. En nuestra muestra, 12 cutánides aparecieron en este contexto. Muchas de ellas eran descubiertas en la exploración general del paciente con sospecha de cáncer o fueron averiguadas por el propio paciente a tomar más atención de los síntomas o signos experimentados tras el reciente diagnóstico de enfermedad tumoral. Las cutánides ya aparecidas una vez iniciado el tratamiento del tumor primario no han sido consideradas como simultáneas, si no como posteriores.

Los tumores primarios en fase de diagnóstico fueron los siguientes:

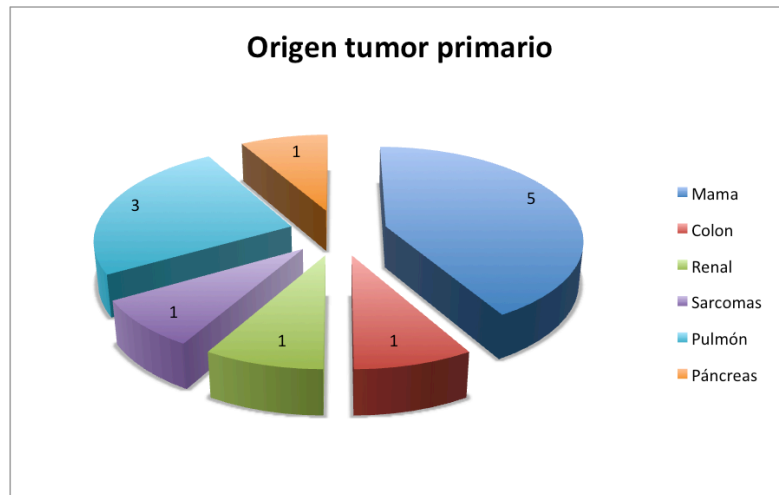


Gráfico 30. Representación en sectores de las frecuencias del origen tumoral de las metástasis cutáneas simultáneas al proceso diagnóstico del cáncer.

El 83,3% de los casos tenían además metástasis ganglionares y viscerales a distancia, fundamentalmente en pulmón y en múltiples órganos.

Respecto a las características clínicas de las cutánides, se localizaron con más frecuencia en el tronco (4 casos en tórax, 2 en abdomen, 1 región escapular y 1 en región lumbar), el resto fueron casos aislados en región cervical y parte proximal de las extremidades, no hubieron casos en áreas distales o acrales. Casi el total de las lesiones fueron nódulos únicos de color eritematoso o violáceo. La mitad de las lesiones estaban ulceradas y además eran dolorosas.

En el estudio histológico, lo más frecuente fue observar una infiltración intersticial por adenocarcinoma en la dermis y tejido celular subcutáneo, mostrando área de Grenz y sin microulceración epidérmica. Se observaron 5 casos con invasión linfática o vascular y un caso con invasión perineural.

5.3. Cutánides posteriores al diagnóstico de cáncer

Del total de cutánides, 124 fueron diagnosticadas de manera posterior al diagnóstico de cáncer, es decir, aparecieron durante el seguimiento del paciente con cáncer.

El tiempo medio de aparición desde el diagnóstico de cáncer a la cutánide fue de 56 meses (4,6 años), con una desviación típica de 59 meses. El 50% de las metástasis cutáneas aparecieron antes de los 2.5 años desde el diagnóstico del tumor primario. El 75% de ellas antes de los 6.5 años. El caso más rápido que observamos fue 3 meses después del diagnóstico y el más tardío 380 meses después (31 años).

Los orígenes de los tumores primarios se exponen en el gráfico siguiente.

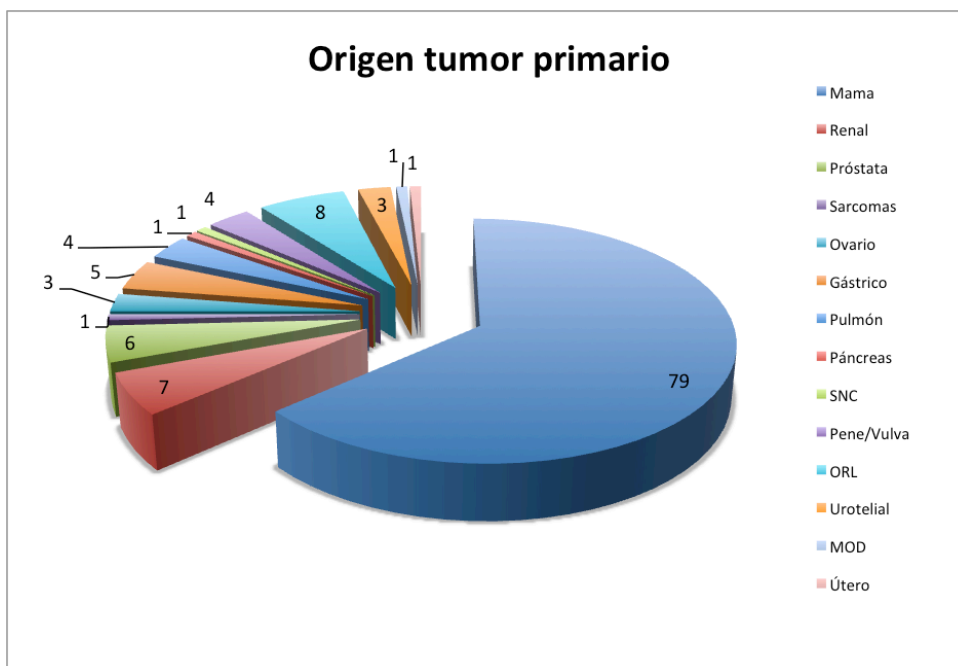


Gráfico 31. Representación en sectores de los orígenes tumorales de las cutánides aparecidas en una enfermedad oncológica ya conocida.



El 86,3% presentaron además metástasis ganglionares y un 62,9% metástasis a distancia, fundamentalmente en múltiples órganos (26,5%), hueso (22%) y pulmón (11,3%).

La localización de las cutánides más frecuente fue el tronco, fundamentalmente en el tórax. Un 28,8% se localizaron sobre cicatriz previa en mama de tumor mamario maligno previo. La lesión elemental más frecuente fue la nódulo de color eritematoso y con menos de 5 lesiones agrupadas. Menos de un 30% refirieron dolor. No hubo ulceración en la mayoría de las lesiones (79,8%).

Llamó la atención que aunque ya existía un diagnóstico de cáncer previo, el 36,3% de los casos el paciente no se había percatado de la existencia de la lesión cutánea.

En el estudio histológico, encontramos un patrón de infiltración intersticial, localizado en dermis y mostrando área de Grenz como la forma más frecuente observada. Se encontró invasión linfática o vascular en el 44,4% de los casos y una invasión perineural del 28,2% de los casos valorables.

5.4. Cutánides como primer signo de recaída

Del total de metástasis cutáneas aparecidas posteriormente al diagnóstico de cáncer, 36 de ellas fueron el primer signo de recaída tumoral en pacientes aparentemente libres de enfermedad. El 80,6% de estas cutánides fueron de cáncer de mama y se localizaron en el tronco. En segundo lugar fueron los tumores ORL pero muy por detrás, con un 11,1% de los casos. El 58% de las cutánides se localizaron en la misma región anatómica que su tumor primario, pero el 42% restante se localizaron a distancia, lo que llama la atención de que esta forma de recaída no necesariamente corresponde a una invasión locorregional si no que también a distancia.

En esta forma de aparición de la cutánide, la media de tiempo respecto al diagnóstico del tumor primario fue de 63 meses (5,2 años) con una desviación típica de 33 meses (2,75 años).

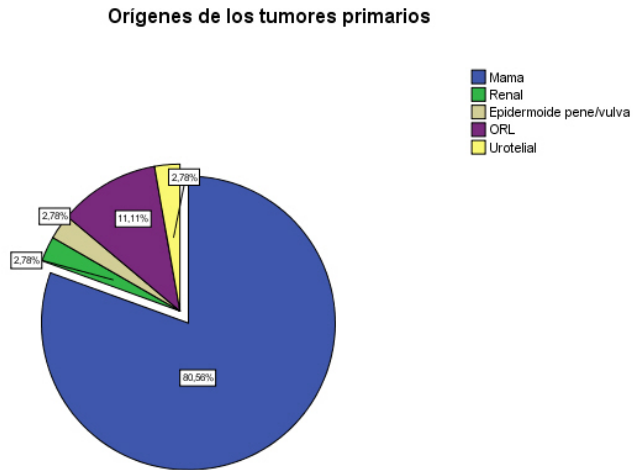


Gráfico 32. Gráfico de sectores donde se representan los porcentajes de los orígenes tumorales en las cutánides como primer signo de recaída de enfermedad.

El 66% de las cutánides fueron advertidas por el propio paciente, con lo cual un 34% de las metástasis cutáneas como signo de recaída no fueron captadas por el paciente, pudiendo esto provocar un diagnóstico más tardío.

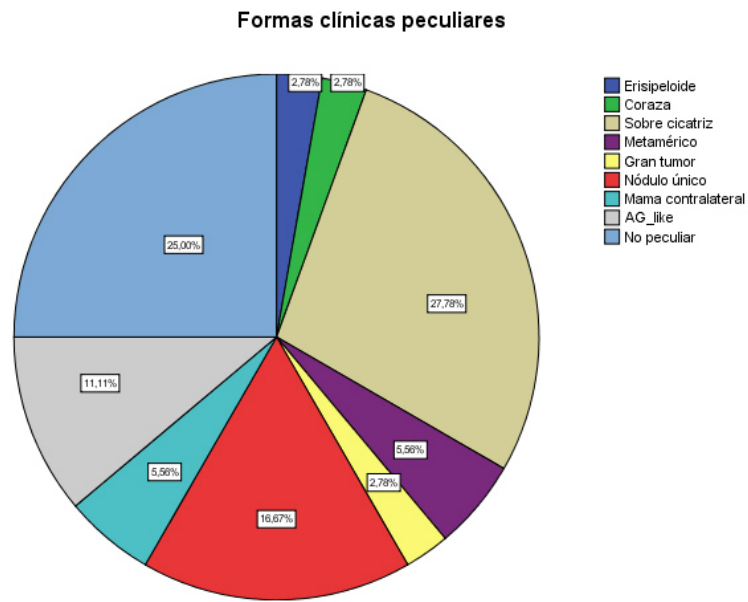


Gráfico 33. Gráfico de sectores donde se representan los porcentajes de formas clínicas peculiares, como se puede observar lo más habitual fueron encontrar cutánides sobre cicatriz seguido de formas no peculiares en estas metástasis cutáneas como primer signo de recaída tumoral.

6. ESTUDIO DE LA SUPERVIVENCIA DE LOS PACIENTES

6.1. Supervivencia global del total de cutánides

En total, 141 cutánides fueron incluidas en el análisis de la supervivencia global al año, a los 2 años y a los 5 años del diagnóstico de la metástasis cutánea. La mediana de seguimiento fue de 12 meses.

En el análisis de la supervivencia global al año del diagnóstico de la metástasis cutánea, se observa una supervivencia del 51,5%. A los 2 años del diagnóstico, la supervivencia global fue del 36,9% y a los 5 años del 19%.

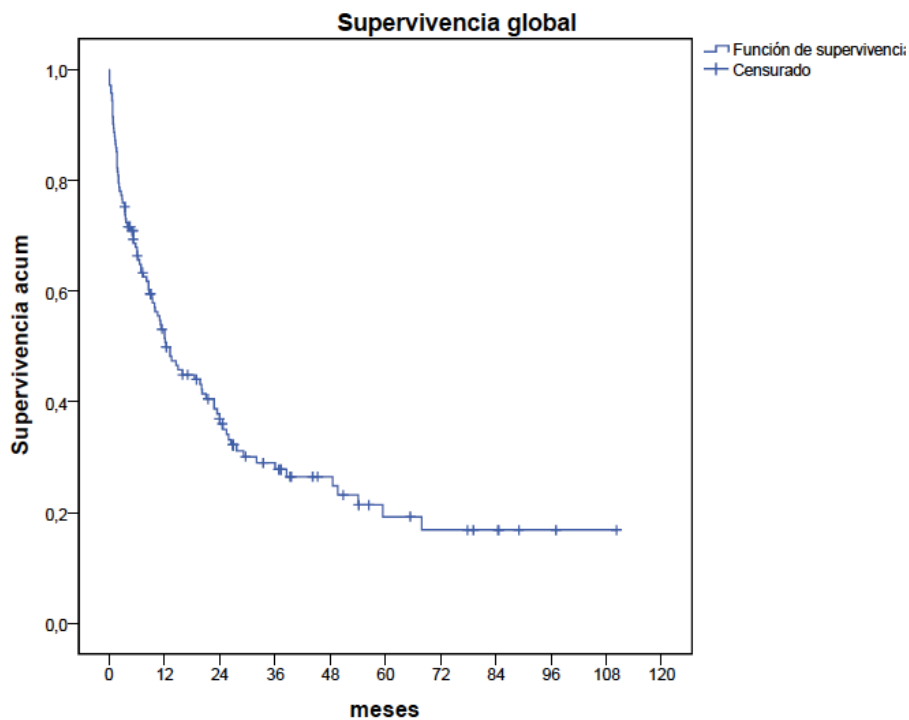


Gráfico 34. Curva de supervivencia global según los meses tras el diagnóstico de la cutánide

Al año del diagnóstico de la metástasis cutánea, 67 cutánides pertenecen a pacientes vivos del total, 9 de ellos son varones y 58 mujeres. En la siguiente tabla están representados el origen del tumor primario procedente. Como se puede observar, en el caso del origen mamario, el 76,63% de las cutánides corresponden a pacientes vivos tras 12 meses desde el diagnóstico. Sin embargo, no hay que olvidar de que claramente el origen mamario es el más frecuente en la población del estudio, es por ello que se realizará un análisis a parte.

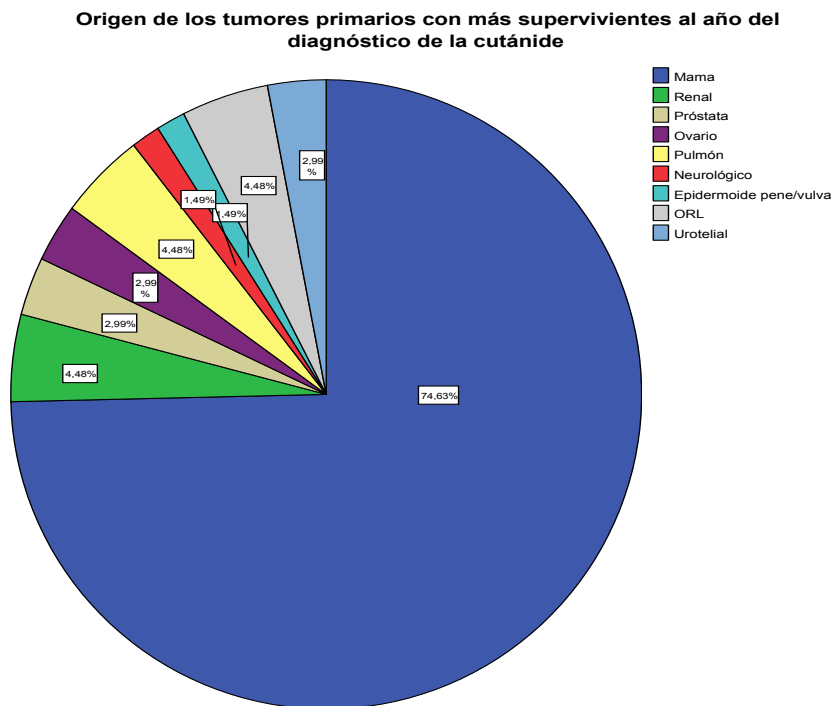


Gráfico 35. Gráfico de sectores representando el origen tumoral de las cutánides cuyo paciente está vivo al año del diagnóstico de ésta.

Mediante la prueba no paramétrica Chi-cuadrado de Pearson, se observó que no existía un mayor número de pacientes vivos al año sin metástasis ganglionares en el momento de la cutánide frente a los que sí las presentaron ($p=0,20$).

		Supervivencia al año			Total
		No	Sí	Dx reciente*	
Mtx ganglionares	No	5	14	1	20
	Sí	58	53	10	121
Total		63	67	11	141

* Cutánides en las cuales no había pasado aún un año desde el diagnóstico hasta la fecha en la que se cerró la recogida de datos.

Tabla 37. Tabla de contingencia que muestra las metástasis cutáneas con metástasis ganglionares según la supervivencia al año del diagnóstico de ésta.

Sin embargo, al año del diagnóstico de la cutánide, si hubo un mayor número de pacientes vivos sin metástasis en otros órganos a distancia ($p < 0,001$).

		Supervivencia al año			Total
		No	Sí	Dx reciente*	
Mtx viscerales	No	13	34	4	51
	Sí	50	33	7	90
Total		63	67	11	141

* Cutánides en las cuales no había pasado aún un año desde el diagnóstico hasta la fecha en la que se cerró la recogida de datos.

Tabla 38. Tabla de contingencia de metástasis cutáneas con diseminación en otros órganos y la supervivencia a un año de diagnóstico de ésta.

Ni la invasión linfática, vascular o perineural en la histología de la cutánide se asoció con una menor supervivencia al año del diagnóstico. Tampoco el porcentaje de Ki67 fue significativo respecto a la supervivencia al año.

6.2. Supervivencia específica por cáncer del total de cutánides

En el análisis de la supervivencia específica por cáncer se incluyeron los 141 casos de metástasis cutáneas. Se observó una supervivencia del 59% al año desde el diagnóstico de la metástasis cutánea, siendo del 44,8% a los 2 años y del 26,5% a los 5 años. La mediana de seguimiento fue de 12 meses.

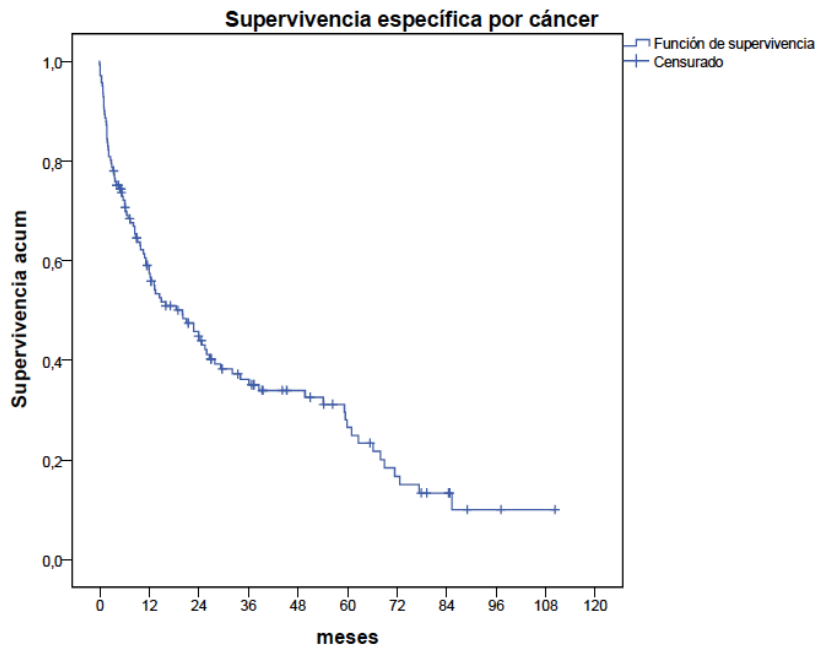


Gráfico 36. Curva de supervivencia específica por cáncer tras el diagnóstico de la cutánide

6.3. Supervivencia en las cutánides de origen mamario

Se ha decidido analizar las metástasis cutáneas de origen mamario de manera independiente debido al alto número de la muestra comparado con el resto de orígenes primarios.



En total, 87 cutánides fueron incluidas. En el análisis de la supervivencia global, la mediana de seguimiento fue de 24 meses y las supervivencias al año, 2 años y 5 años desde el diagnóstico fueron las siguientes:

1 año	64,2%
2 años	49,4%
5 años	27,1%

Tabla 39. Porcentajes de pacientes vivas al año, dos años y cinco años tras la aparición de la cutánide por cáncer de mama.

El mismo análisis respecto a la supervivencia específica por cáncer, con una mediana de seguimiento de 36 meses, fue el siguiente:

1 año	69,1%
2 años	57,1%
5 años	34,9%

Tabla 40. Porcentajes de pacientes vivas al año, dos años y cinco años tras la aparición de la cutánide por cáncer de mama, teniendo en cuenta fallecimiento por la enfermedad tumoral.

Para realizar un mejor estudio sobre las características de las cutánides que podrían estar asociadas con la supervivencia específica por cáncer, se decidió agrupar las formas peculiares en tres grupos:

- Formas que simbolizan una diseminación vascular o linfática del tumor a nivel cutáneo: erisipeloide, en coraza o distribución zosteriforme.
- Nódulo único grande
- Cutánide papular sobre cicatriz de cirugía de mama

Se observaron diferencias en la supervivencia específica por cáncer de mama entre los tres grupos. El nódulo único presentó mayor supervivencia , seguido de la forma clínica sobre cicatriz. Sin embargo, las diferencias no alcanzaron la significación estadística ($p = 0,07$).

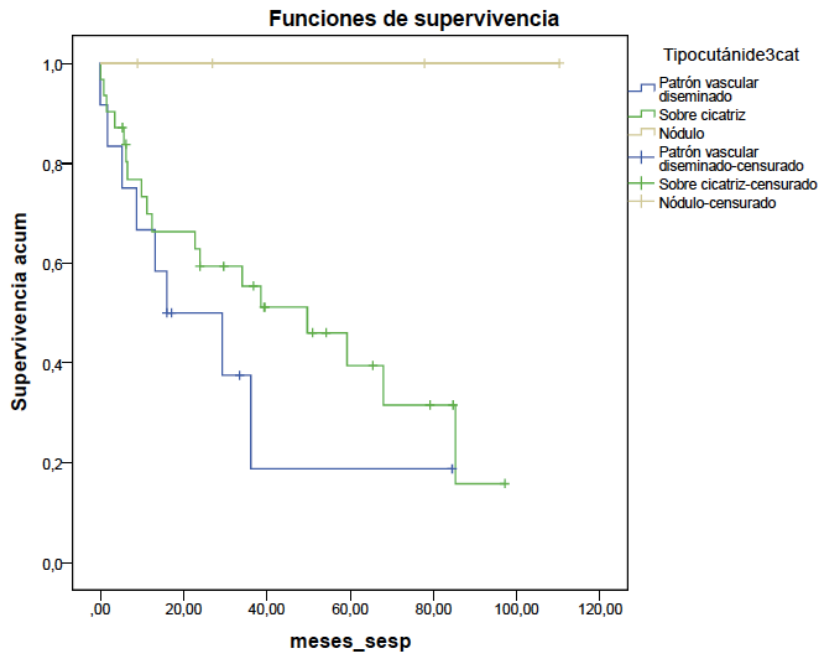


Gráfico 37. Curva de supervivencia específica por cáncer según el patrón clínico de la cutánide

Se realizó un análisis de la supervivencia en las cutánides según la localización respecto al tumor primario. Se observaron que las metástasis cutáneas que se localizaron en la misma región anatómica que el tumor primario (tórax) mostraban mejores porcentajes de supervivencia global respecto a las que se localizaron en distinta región, pero estas diferencias no fueron estadísticamente significativas. La media de supervivencia en el grupo de la misma localización fue de 49 meses (IC 95%: 37-60) frente a la media de 35 meses (IC 95%: 23-47) del grupo de cutánides en distinta localización al tumor primario, pero con un valor de la p superior a 0,05.



Localización anatómica respecto al tumor primario	Supervivencia al año (%)	Supervivencia a los 2 años (%)	Supervivencia a los 5 años (%)
Igual	70,4%	60,7%	38,9%
Distinta	66%	49,8%	26,9%

Tabla 41. Porcentajes de pacientes vivas al año, 2 años y 5 años tras el diagnóstico de la metástasis cutáneas.

Se realizó un análisis para estudiar la relación entre los 3 subtipos moleculares de cáncer de mama y la supervivencia. Los 3 subtipos son los expuestos anteriormente:

- Luminal: tumor de origen mamarios que expresan RRHH (RE y/o RP)
- HER-2: tumores de origen mamario que expresan Her-2, sean o no positivos para RRHH
- Basal: corresponden los tumores de origen mamarios negativos para RE, RP y HER-2

El 83% de los casos de cutánides de tumores de tipo luminal permanecían vivas al año del diagnóstico de la metástasis cutánea, este porcentaje descendía al 62% en el tipo HER-2 y al 35% de los casos triple negativo. Las diferencias entre ellas fueron estadísticamente significativas con un valor de la p de 0,01.



	Éxitus antes del año del dx	Permanece vivo al año del dx	Total	
Luminal	2	11	13	p = 0,01
HER-2	20	34	54	
Triple negativo	13	7	20	
Total	35	52	87	

Tabla 42. Casos que permanecen vivos al año del diagnóstico de la cutánide según el tipo molecular de cáncer de mama

Al analizar el número de pacientes que estaban vivas tras un año del diagnóstico de la cutánide, se observaron diferencias estadísticamente significativas respecto a la expresión de erb-B2, Estrógenos y Progesterona en el estudio inmunohistoquímico:

- La expresión de erb-B2 en la cutánide mostró una mayor supervivencia al año del diagnóstico frente a las que no la expresaron (p=0,04)

	Éxitus antes del año del dx	Permanece vivo al año del dx	Total	
HER-2 +	20	34	54	p < 0,05
HER-2 -	15	18	33	
Total	35	52	87	

Tabla 43. Metástasis cutáneas que pertenecen a pacientes vivos al año del diagnóstico de ésta en función de la expresión de HER-2



- La expresión de Estrógenos en la cutánide mostró una mayor supervivencia al año del diagnóstico frente a las que no lo expresaban ($p=0,003$)

	Éxito antes del año del dx	Permanece vivo al año del dx	Total	
RE +	15	34	49	p < 0,05
RE -	19	19	38	
Total	34	50	87	

Tabla 44. Metástasis cutáneas que pertenecen a pacientes vivos al año del diagnóstico de ésta en función de la expresión de RE.

- La expresión de Progesterona en la cutánide también mostró una mayor supervivencia al año del diagnóstico frente a las que no lo expresaron ($p=0,02$).

	Éxito antes del año del dx	Permanece vivo al año del dx	Total	
RP +	8	23	31	p < 0,05
RP -	26	30	56	
Total	34	53	87	

Tabla 45. Metástasis cutáneas que pertenecen a pacientes vivos al año del diagnóstico de ésta en función de la expresión de RP.

DISCUSIÓN

1. ASPECTOS EPIDEMIOLÓGICOS

La incidencia de metástasis cutáneas en los pacientes con cáncer de vísceras internas está entre un 0,7% y un 9%, aunque el porcentaje más exacto varía de unos estudios a otros. La serie más larga internacional es la publicada por Krathen y colaboradores⁽¹³⁾, con una incidencia del 5%. Sin embargo, en población asiática podría ser inferior, disminuyendo al 0,9% según la serie publicada por Hu y colaboradores donde tratan de comparar con la población caucásica⁽¹⁷³⁾.

La edad media del paciente con metástasis cutánea según nuestro estudio es de 62 años. Edad que coincide en la mayoría de los artículos publicados hasta la fecha, que en todos ellos la edad media es inferior a los 65 años^(12,18,173).

El sexo femenino es el mayoritario en nuestra serie (76%) igual que en resto de artículos publicados. Este predominio en las mujeres en nuestro estudio podría ser debido a varios factores:

- 1) Alta incidencia de metástasis de origen mamario como uno de los tumores malignos más frecuentes de diseminación cutánea.
- 2) Elevada incidencia de cáncer de mama en general.
- 3) El cáncer de mama en la actualidad, en líneas generales, presenta buen pronóstico y con elevada supervivencia con lo cual podrían observarse más frecuentemente lesiones de diseminación a distancia con el tiempo.



El centro de estudio cuenta con varios sesgos que no lo hacen idóneo para un cálculo de la incidencia de metástasis cutáneas: la patología mamaria está aumentada frente al resto, es centro de referencia oncológica y se reciben casos más complejos y con un peor pronóstico.

Los pacientes oncológicos presentan frecuentemente patología dermatológica relacionada con su enfermedad (erupciones inducidas por la quimioterapia, síndromes paraneoplásicos y metástasis cutáneas). En ocasiones es la patología dermatológica la que permite el diagnóstico del cáncer visceral. Por desgracia en el caso de las cutánides no permite un diagnóstico precoz, pero sí orientar el diagnóstico correcto del paciente e iniciar el tratamiento adecuado. En nuestra serie, como en otras, el diagnóstico de las cutánides suele ser posterior al diagnóstico de la neoplasia primaria con 87,9% de los casos, porcentaje un tanto superior al de otras series posiblemente por el sesgo de centro. No obstante en un 10% de los casos es la cutánide la que orienta al diagnóstico de la neoplasia primaria.

Un dato que no ha sido estudiado previamente en ningún otro trabajo es la importancia que tienen las cutánides como signo de recaída de la enfermedad oncológica. El 30% de las metástasis cutáneas representan el primer signo de recaída de una enfermedad tumoral conocida que permanecía estable o libre de enfermedad, este dato es especialmente relevante en los casos de cáncer de mama, aunque también en otras neoplasias



El tiempo medio de aparición de la cutánide fue de 4 años después del diagnóstico de cáncer. Cifra parecida a la serie nacional más larga de Fernández-Antón y col. ⁽¹⁷⁾ que es de 3,63 años. La serie asiática describe un intervalo de tiempo más corto, como la de Hu y col. de 2 años y 3 meses ⁽¹⁷³⁾.

Clásicamente se ha señalado que la aparición de metástasis cutáneas se asocia a un pronóstico infausto para los pacientes ⁽¹⁷³⁾. Tal afirmación no se ha estudiado suficientemente en profundidad, porque la mayor parte de series largas de pacientes no han estudiado la asociación de metástasis cutáneas con las de otras localizaciones. En nuestro caso hemos encontrado que un 85,8% de las cutánides presentaban afectación ganglionar concomitante y un 63,8% también mostraban metástasis a distancia en otros órganos distintos a piel, fundamentalmente hígado, pulmón y hueso. Es precisamente este hecho el que asocia un mal pronóstico para los pacientes ya que la existencia de metástasis cutáneas no suele ser la causa de fallecimiento de los pacientes.

Respecto al origen de las metástasis cutáneas, en nuestra serie hay un claro predominio de cáncer de mama (58,9%), que también es el más frecuente en todas las series publicadas hasta el momento ^(12,13,16,18,173). El cáncer de mama es el más frecuente en metastatizar en piel incluso sin tener en cuenta que supone el cáncer más frecuente en las mujeres a nivel general. En el metanálisis publicado por Krathen y col. ⁽¹³⁾ calculan la incidencia de metástasis cutáneas en todas las autopsias de cáncer de mama publicadas en la literatura hasta 2003 y observan que de 1.903 autopsias existe una incidencia de cutánides del 24%. Porcentaje



muy superior al resto de tumores con metástasis cutáneas como el renal, colon, pulmón, ovario y vejiga.

Los tumores más frecuentes en nuestra serie después del cáncer de mama, son los de la zona ORL (8%) y pulmón (5,4%) respectivamente. Estos datos sí que se diferencian respecto al resto de series ya que el pulmón ocupa el segundo lugar en todos los trabajos publicados. Sin embargo, los tumores de cavidad oral y zona ORL suelen representar el 3er o 4º lugar. Incluso en el trabajo publicado por Hu y col. en pacientes asiáticos, también los tumores de la zona ORL ocupan el 3er lugar después del cáncer de mama y pulmón ⁽¹⁷³⁾. El mayor porcentaje de tumores de zona ORL frente a pulmón en nuestra serie puede ser debido al alto número de pacientes con tumores de la cavidad oral en nuestro centro, ya que el servicio de ORL del Instituto Valenciano de Oncología recibe más pacientes con tumores de este tipo que de cáncer de pulmón, aunque las cifras no se diferencian en más de 70 pacientes al año según las memorias del IVO de 2014 y 2015.

Respecto al sexo, en las mujeres el origen más frecuente es el cáncer de mama, que coincide con el resto de trabajos de la literatura. En el caso de los varones, es la zona ORL la más frecuente, seguido del origen prostático (6 casos), algo que se diferencia totalmente del resto de series donde colocan al cáncer de próstata en los orígenes menos frecuentes a pesar de su elevada incidencia. En el metanálisis de Krathen y col. ⁽¹³⁾ el cáncer de próstata tiene la incidencia más baja de metástasis cutáneas (0,7%). Lookingbill y col. ni siquiera lo incluyen en las 86 cutánides presentadas, excluyendo casos de melanoma cutáneo ⁽¹²⁾. En la serie asiática publicada por Hu y col. no tienen ningún caso de metástasis cutáneas de



los 512 tumores de próstata presentados ⁽¹⁷³⁾. Podríamos pensar que el hecho de tener un alto número de pacientes con cáncer de próstata en nuestro centro de estudio podría ser el responsable de una incidencia superior de cutánides comparado con el resto de series. Sin embargo, esta explicación no es posible ya que en el resto de trabajos también cuentan con un alto número de cáncer de próstata y esto no es proporcional a la incidencia de cutánides por este origen. En nuestro trabajo, el tiempo medio de aparición de la cutánide por próstata es superior al resto, siendo de 5,8 años tras el diagnóstico, lo que podría explicar que quizás los datos pudieran estar infravalorados en series con tiempos de seguimiento más cortos. Además, las metástasis de origen prostático en nuestra serie ocurren en pacientes con diseminación a distancia y ganglionar en prácticamente todos los pacientes, lo que podría significar que al aparecer en casos muy avanzados no se realizara una biopsia de lesiones nuevas cutáneas en un paciente terminal. Una vez más, estas razones podrían llevar a un nivel considerable de casos infradiagnosticados, mostrando una incidencia menor hasta el momento.

Si analizamos los orígenes de las metástasis cutáneas según la edad en ambos sexos, el cáncer de mama es el más frecuente entre las mujeres en cualquier rango de edad. Sin embargo, en el caso de los varones, se observan diferencias entre los tres estratos de edad:

- En varones con una **edad igual o inferior a 58 años**, el origen más frecuente es **pulmón**, seguido de **próstata**.



- En varones con una edad comprendida entre **59 y 65 años** el origen más frecuente es la **región ORL**.
- En varones con edades **superiores a los 65 años**, el origen más frecuente es el **prostático**.

En el resto de series donde se estratifica por edad separan sólo dos grupos de menor e igual a 40 años y superior a esa edad, con lo cual es una estratificación bastante distinta para poder ser comparada con la nuestra ⁽¹⁷⁾. Aún así, el origen en ambos grupos de edad en varones es el pulmonar el más frecuente, que contrasta con nuestros resultados que sólo obtenemos el pulmón como origen más frecuente en pacientes de edad más joven. El origen prostático como el más frecuente en mayores de 65 años tendría sentido dado que, como antes se ha comentado, estas metástasis cutáneas aparecen en estadios de cáncer de próstata muy avanzados y con un tiempo después del diagnóstico de cáncer más largo del habitual, casi 6 años tras el diagnóstico. Esto añadido a que es un cáncer de varones de edad avanzada podría explicar la predominancia en este estrato de edad superior. En las otras series publicadas, también existe elevada frecuencia de cáncer de colon en varones, que suele ocupar el segundo lugar tras el pulmón en varones menores de 40 años ^(16,17). Nuestra serie es muy escasa en cáncer de colon, estas cifras tan bajas son de difícil explicación porque nuestro centro de estudio recibe un alto número de pacientes con cáncer de colon, pero sin embargo no se observaron elevadas cutánides de este origen.



2. CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS DE LAS METÁSTASIS CUTÁNEAS

La localización más frecuente de las metástasis cutáneas es el **tronco**, fundamentalmente tórax y región escapular, datos de nuestra serie que coinciden con el resto de estudios que analizan la localización en general como la de Alcaraz y col. ⁽¹⁸⁾. Podríamos pensar que esta localización en tronco está relacionada con el alto índice de metástasis de origen mamario y pulmón que se localizan en tronco, ya que hemos observado que el 50% de las cutánides estaban en la misma región anatómica del tumor primario. Pero esta explicación no sería suficiente, si no se cumpliría esta condición en un porcentaje más elevado. Algunos estudios hablan de la mayor capacidad de diseminación que existe en tronco debido a una mayor irrigación vascular y linfática en comparación con las extremidades ^(174,175).

La forma clínica más frecuente es a modo de nódulo eritematoso único de rápido crecimiento y de consistencia dura, dérmica. Esta descripción que se observa en nuestra serie coincide con el resto de trabajos publicados ^(17,18,174). En nuestra serie se observó un menor porcentaje de ulceración que en otros trabajos.

Llama la atención que la mayoría de las lesiones son asintomáticas, no dolorosas y son **descubiertas o alertadas por el propio paciente**. Y además, el autodiagnóstico **no está relacionado con la localización de la cutánide**. Estos datos no habían sido descritos con anterioridad en otros artículos. Resultaría importante entonces informar al paciente sobre la autoexploración periódica y de consultar ante la aparición de nuevas lesiones aunque sean asintomáticas, sobre todo si son en forma de nódulos eritematosos. También resultaría importante



preguntar en la anamnesis de las revisiones de los pacientes con historia de cáncer, la aparición de lesiones cutáneas nuevas, ya que a diferencia de otros órganos con diseminación, el examen dermatológico es visual y podría llevarnos a un diagnóstico de la cutánide más precoz. Estos aspectos nos resultan muy importantes ya que, como se ha mencionado anteriormente, 3 de cada 10 cutánides aparecen en enfermedades tumorales que parecían libres de enfermedad y que aparecen como primer signo de recaída.

Respecto al **dolor**, síntoma no recogido en la mayoría de los trabajos publicados, es más frecuente en las metástasis cutáneas localizadas en **extremidades**. Esto podría deberse a que estas regiones son más móviles y sufren más traumatismos repetidos en la vida diaria que podrían provocar dolor y molestias al paciente. Sin embargo, no hemos encontrado relación entre el dolor y la invasión neural en la histología, como sí se ha relacionado en otros tipos de lesiones cutáneas como en el carcinoma epidermoide cutáneo ⁽¹⁷⁶⁻¹⁷⁸⁾. Por el contrario, sí encontramos relación entre el dolor y la invasión linfática o vascular. Sin embargo, es complicado relacionar ambas variables ya que no disponemos de información sobre la invasión linfática y vascular de todas las muestras, por lo que el número de casos no es tan grande ni hemos tenido en cuenta otras variables que puedan también tener relación con el dolor. Futuros trabajos son necesarios para establecer la relación del dolor con las características histológicas de la cutánide.

Anteriormente han sido descritas varias formas de metástasis cutáneas según su apariencia clínica en conjunto o distribución, consituyen entidades clínico-patológicas reconocibles. De las descritas hasta ahora en los trabajos publicados,



la más frecuente es el nódulo único aislado y la forma zosteriforme ^(17,116,179). Sin embargo, hemos añadido un patrón independiente que vamos observando con gran frecuencia, que son las cutánides que aparecen en forma de pápulas eritematosas sobre o alrededor de la cicatriz de mastectomía previa por cáncer de mama. De acuerdo con los hallazgos de nuestra serie, los patrones clínico-patológicos que adoptan las metástasis cutáneas pueden presentarse como:

Patrón erisipeloide o inflamatorio

Este tipo de patrón aparece en forma de placa caliente bien delimitada. La forma más frecuente es encontrarla en el tórax por un cáncer de mama ⁽²¹⁷⁻²²⁰⁾. Recuerda a una celulitis subcutánea. Este patrón podría ser secundario a la invasión linfática peritumoral que llegaría hasta los linfáticos de la dermis ^(18,214). Sin embargo, existe controversia sobre si hay o no también una invasión intravascular dérmica asociada en la expansión de este tipo de metástasis en la piel ⁽²²¹⁾. Alcaraz y col. indica claramente que no la hay siendo ésta precisamente una de las principales diferencias entre la forma erisipeloide y la telangiectásica ⁽¹⁸⁾. Por el contrario, Lin y col. sí hablan de una invasión intravascular presente junto con la linfática en este patrón ⁽²²²⁾. Realmente, la única forma de estudiar cada caso es mediante la expresión de Podoplanina y CD31 en las células que rodean los embolismos tumorales en la dermis, que marcan epitelio linfático o vascular, respectivamente ^(223,224). Por eso, resulta fundamental nombrar el trabajo de Marneros y col. donde demuestran la afectación exclusiva de vasos linfáticos en esta forma de cutánide a través de la expresión de CD31 y Podoplanina en casos



de patrones eripeloides y telangiectásicos ⁽²⁷⁾. Nuestros resultados en el estudio de expresión de CD31 y Podoplanina en los casos de formas eripeloides de cáncer de mama coinciden, mostraron embolismos en el interior de endotelio linfático.

En resumen, este patrón es fundamentalmente clínico, recordando a una celulitis. En cuanto a la forma de diseminación, la mayoría de los estudios junto con el nuestro, apoyan a la vía linfática.

Patrón telangiectásico

Es una de las formas menos frecuentes de metástasis cutánea. Fue descrita por primera vez en 1924 por Newcomb, en 1933 Parkes Weber describe el segundo caso, ambos mostrando cutánides en forma de placas eritematosas sobre una base purpúrica y edematosa tipo linfangioma, cercanas a la cicatriz de mastectomía, sobre la que aparecen múltiples telangiectasias. Recuerda a un tipo angiosarcoma-like. La mayoría de los artículos publicados desde entonces apoyan a una diseminación hematogena por vasos sanguíneos de pequeño calibre desde el tumor primario hasta la piel de alrededor ^(17,18,26-28,213,222,223). En el trabajo de Marneros y col. sólo se encuentran vasos sanguíneos afectados respetando linfáticos utilizando los marcadores Podoplanina y CD31 ⁽²⁷⁾.

Nuestros 4 casos de metástasis de mama patrón telangiectásico/angiosarcoma-like mostraron expresión de CD31 en las células endoteliales de los vasos afectados, sin observar expresión de D240, lo que apoya los resultados de los estudios anteriores.



Por tanto, es un patrón clinicopatológico de metástasis cutánea, siendo el origen mamario el más frecuente, que se asemeja clínicamente a una lesión vascular agresiva tipo angiosarcoma y que representa una invasión intravascular del tumor primario hasta la piel.

Antes de finalizar con este patrón, debemos destacar que en nuestra serie el 100% presentaron afectación ganglionar concomitante, pero sólo en 1 de los 4 casos había metástasis en otros órganos a distancia distintos a piel. Además, mencionar que los 4 casos fueron el primer signo de recaída tumoral en paciente “libre de enfermedad”. Este patrón clínico sería fruto de una invasión hemática pero que, sin embargo, no se asocia a una gran invasión general del tumor por vía sanguínea puesto que no relaciona metástasis a distancia en otros órganos, aparece como signo de recaída y se suele localizar en la misma región anatómica que su tumor primario. Todo esto podría indicar que sería un signo precoz de invasión hematológica, previa a una diseminación más general. Estudios sobre tiempos de aparición de metástasis posteriores y sobre tiempos de supervivencia con mayor número de casos con este patrón serían necesarios para poder apoyar esta teoría con mayor precisión.

Patrón en coraza

Este subtipo clínico-patológico está caracterizado por una placa eritematosa con induración evidente al tacto. Recuerda a una esclerodermia, a veces de color ligeramente amarillento y de consistencia fibrótica ^(18,26,41,133,222). Precisamente, lo que caracteriza a esta forma es la fibrosis dérmica observada en la histología, con



abundantes haces de colágeno engrosados. La localización habitual es en la propia mama afectada por el tumor, siendo el origen tumoral mamario el más frecuente, incluyendo toda la región torácica. La mayoría de los estudios apoyan a la invasión por vía linfática, algunos de ellos añaden que sería un estadio más avanzado de las formas erisipeloides, una consecuencia de la inflamación permanente ⁽²⁷⁾. Nuestros resultados en la expresión de D240 y CD31 de origen mamario con este patrón apoyan a la diseminación linfática y al resto de estudios con los mismos resultados.

Patrón zosteriforme

Es una forma clínica de diseminación tumoral cutánea poco frecuente y no bien definida, ya que su característica común es meramente topográfica: las lesiones se distribuyen a lo largo de un dermatoma ⁽¹⁸⁰⁻¹⁸⁵⁾. La principal dificultad en este caso es distinguir entre patrón zosteriforme con lesiones inflamatorias del patrón erisipeloide. Llamamos patrón zosteriforme al que sigue la distribución de uno o varios dermatomas, independientemente de que la clínica sea o no inflamatoria.

Sin embargo, existe una gran variabilidad clínica entre ellas, desde lesiones vesiculo-ampollosas a pápulas y nódulos infiltrados como vemos en las imágenes que hemos presentado de nuestra serie en capítulos anteriores.

Aunque en nuestra muestra hemos encontrado 12 casos, que no es una cantidad pequeña comparado con el resto de estudios, la mayoría de ellos se



localizaron en el tronco y fueron de origen mamario, coincidiendo con resto de las series publicadas. De las 6 cutánides de origen prostático, 2 de ellas mostraron patrón zosteriforme, podría ser más característico de este origen de lo que hasta ahora esta descrito, ya que los casos de cutánides de próstata son muy poco frecuentes en otros trabajos.

Se han propuesto varias teorías que intentan explicar el mecanismo de aparición, desde el fenómeno de Koebner en pacientes que ya mostraron herpes zóster en el área afectada, a la invasión perineural y por la alteración retrógrada de vasos linfáticos debido a embolismos/obstrucción por células tumorales. Ninguna de ellas es todavía la más aceptada. Con los 12 casos de nuestra serie demostramos que las cutánides zosteriformes son mucho más heterogéneas de lo que se ha descrito previamente en la literatura, ya que aparecen en tumores con distintos estadios, que pueden presentar diferentes formas clínicas aunque la distribución sea metamérica y que existen diferencias claras en las histología de todos ellas ya que algunos presentan infiltración perineural, otros linfática y otros epidermotropismo, sin ningún patrón característico. Aunque casi la mitad de los pacientes de nuestra serie con este patrón refirió dolor, éste no mostró relación con la invasión perineural en la histología. La presencia de dolor en los primeros días de aparición hace que sea frecuente el diagnóstico de herpes zóster en estos pacientes. Por ello es clave sospechar este tipo de infiltración cutánea en pacientes con antecedentes personales de cáncer, sobre todo si las lesiones permanecen en el tiempo y muestran leve infiltración a la palpación.



Patrón de nódulo único

Este es un patrón muy simplificado pero no por ello poco frecuente, representando en nuestra serie el segundo lugar de forma clínica más frecuente después de las lesiones sobre cicatriz. No es difícil encontrar varios casos con este patrón ya que, como se ha observado en las características clínicas más frecuentes de las cutánides, lo más común es encontrar lesiones nodulares y únicas. Lo que nos llama la atención es que, a pesar de ser un patrón muy repetido en todos los orígenes tumores, es especialmente frecuente en las cutánides por cáncer renal, cuyo 50% de ellas son en forma de nódulo único y además de color violáceo. Nuestra serie es extensa respecto a las cutánides de origen renal, ya que otras series muestran frecuencias más pequeñas. Sin embargo, los resultados respecto al color violáceo, nódulo único y localización en cabeza y cuello confirman lo que se observa en el resto de trabajos publicados^(186–193).

Patrón de nódulo umbilical

El nódulo umbilical o de la hermana María José ha sido ampliamente descrito en la literatura. Nuestros resultados coinciden con lo obtenido en otras series anteriores: los tumores digestivos y el cáncer de ovario son los primarios más frecuentes. De los 4 casos observados de nuestra población, dos de ellos fueron digestivos (páncreas y gástrico) y uno de origen ovárico, siendo estos primarios



muy infrecuentes en nuestra serie. Existen trabajos que muestran un 29% de casos con tumor primario oculto no conocido ^(57,132,194,195,195), pero ninguno de nuestros casos fue de origen desconocido y todos aparecieron posteriores (3 casos) o simultáneos (1 caso) al diagnóstico de cáncer. Todos los casos presentaban además metástasis ganglionares y viscerales concomitantes. Como patogénesis se ha propuesto que puede ser tanto por contigüidad como por vía hematológica o linfática ⁽¹⁹⁶⁾ y esto podría explicar que apareciese en tumores avanzados de origen anatómico abdominal.

Todos nuestros casos de nódulos umbilicales fueron dolorosos. Parece no tener relación con la histología ya que no se observó infiltración linfática, vascular o perineural en las muestras, pero como se ha comentado en capítulos anteriores, en biopsias tipo sacabocados de una lesión nodular es difícil poder diferenciar tejido nervioso o vasos en medio de la muestra histológica. Sin embargo, sí hubieron extensas áreas de necrosis e infiltrado inflamatorio mixto peritumoral en 2 de los 4 casos.

Patrón de nódulos múltiples en más de una localización anatómica

Este patrón clínico no había sido descrito como tal en la literatura porque es el más frecuente en tumores hematológicos y melanoma, que no han sido incluidos en este estudio. En nuestra serie los orígenes fueron gástrico, sarcoma de partes blandas y un neuroblastoma olfatorio. Todos los casos presentaban diseminación ganglionar y visceral a distancia. Llama la atención que la edad media de los pacientes es de 45 años, inferior a la general, siendo el de mayor edad menor de



63 años. También todos los pacientes manifestaron dolor. En el estudio histológico el 83,3% mostraron clara invasión vascular y linfática y 4 de ellos invasión perineural.

No se encuentra en la literatura ninguna serie de casos que describan numerosas metástasis cutáneas en múltiples regiones anatómicas simultáneas, por lo que resulta difícil comparar nuestros resultados con los de otros trabajos. Sin embargo, nos parece importante resaltar este tipo peculiar de invasión cutánea tan llamativa, que aparece en tumores de menor frecuencia y en pacientes más jóvenes, no habiendo ningún caso de cáncer de mama, a pesar de haber 2 mujeres entre ellos. Este tipo de invasión cutánea, que se asocia a una mayor carga tumoral, invasión en otros tejidos y enfermedad avanzada ^(84,197,198), podría dejar ver el componente de “órgano” único que tiene la piel, a pesar de poseer una elevada superficie comparada con otras vísceras internas. También, a pesar de que son pocos los casos presentados, podríamos estar ante la forma de metastatizar de células de estirpe sarcomatosa y neural que tuvieran más afinidad por metastatizar en piel y lo hicieran de esta forma tan espectacular, quizás el origen común y migración desde la cresta neural y la transición epitelio-mesenquimal que tienen en común con la piel podría tener alguna relación ^(199–201).

3. CARACTERÍSTICAS HISTOLÓGICAS DE LAS METÁSTASIS CUTÁNEAS

Nuestros resultados generales coinciden con el resto de trabajos: el patrón histológico más frecuente es el de adenocarcinoma que infiltra exclusivamente a



la dermis de manera intersticial o nodular y que muestra área de Grenz ⁽¹⁷⁾. No es común en las cutánides observar ulceración de la epidermis, desmoplasia ni áreas de necrosis. Las células por lo general muestran buena diferenciación y no es habitual encontrar numerosas mitosis, al contrario de lo que ocurre en tumores cutáneos primarios, donde el pleomorfismo y la proliferación celular normalmente son más llamativas. Sin embargo, sí que encontramos porcentajes de Ki67 superiores al 30% en el 65% de las muestras en las que se solicitó que nos indica una alta actividad celular aunque en la histología las mitosis no sean tan numerosas.

El infiltrado inflamatorio aparece en más de la mitad de los casos pero es poco llamativo, se sitúa peritumoral y es mayoritariamente linfocítico. Este patrón frecuente que describimos no sería aleatorio ya que coincide con otras series anteriores ⁽¹⁶⁻¹⁸⁾ aunque hay características que hasta ahora habían sido poco recogidas, como el tipo de infiltrado, la frecuencia de necrosis, desmoplasia o el grado de diferenciación. En la literatura existe el trabajo de Fernández-Flores y col. donde analizan 78 biopsias de metástasis cutáneas de 69 pacientes y describen 6 formas de infiltración cutánea: nodular, infiltrativa, difusa, intravascular, top heavy y fondo grueso ⁽¹⁶⁾. Sin embargo ellos incluyen melanomas primarios y neoplasias hematológicas que representan junto con el cáncer de mama la mayoría de sus muestras. Quizás por eso nosotros observamos un patrón de infiltración mucho más repetido entre el nodular e intersticial. También ellos encuentran más necrosis, más áreas de inflamación y menos afectación dérmica exclusiva, seguramente a expensas de incluir melanoma ya que encuentran más porcentaje de epidemotropismo.



Respecto a la invasión linfática o vascular, cabría esperar un porcentaje superior al esperado ya que la diseminación cutánea implica una invasión del territorio sanguíneo o linfático y que éstos son los dos caminos más frecuentes mediante el cual el clon metastásico llega a la piel. Sin embargo, nuestros resultados podrían estar infradiagnosticados, ya que las biopsias normalmente se toman de la zona central más indurada de la cutánide, donde en la mayoría de los casos se observa el propio nódulo de células tumorales y es difícil incluso de diferenciar vasos o linfáticos, por tanto mucho más difícil de describir embolismo tumoral. Quizás, muestras de la zona de alrededor de la cutánide de piel sana podría mostrarnos una invasión de este tipo más acusada, superior al 44% que hemos encontrado. Lo mismo ocurre con la invasión perineural, que en nuestra serie se ha observado en el 29,1% de las muestras, sin embargo, en gran cantidad de ellas ni siquiera fue posible identificar algún nervio.

Podríamos pensar que la infiltración linfática o vascular es clave para llegar hasta la invasión cutánea por las células del tumor primario, sobre todo si seguimos las creencias más clásicas donde la cascada metastásica es un proceso de pasos sucesivos, que comienza cuando el tumor primario alcanza un volumen suficiente como para que un grupo de células escape, desarrollando el clon metastásico y donde fallan los genes supresores de tumores y se activan los oncogenes, burlando así al sistema inmune y siendo capaz de llegar a otros tejidos, tal y como se comentaba en la introducción de este trabajo ^(8,179,202–205). Sin embargo, si el modelo clásico fuera la única manera de metastatizar, habríamos observado una mayor infiltración linfática y vascular en la histología de las cutánides y habríamos observado una afectación ganglionar y en algún otro



órgano en el 100% de los casos. Por lo tanto, nuestros resultados podrían apoyar a los modelos de metástasis más recientes, donde la difusión del tumor primario se puede producir en cualquier momento del desarrollo del cáncer ⁽²⁰⁶⁻²⁰⁸⁾.

4. VALOR DEL ESTUDIO INMUNOHISTOQUÍMICO EN EL DIAGNÓSTICO DE LAS METÁSTASIS CUTÁNEAS.

Clásicamente se ha dado gran importancia al estudio inmunohistoquímico de las metástasis cutáneas con el objetivo de averiguar con precisión el origen del tumor primario. Varios trabajos presentan patrones y algoritmos de marcadores a solicitar hasta averiguar el origen ^(11,15,209-212). Sin embargo, en la práctica clínica diaria nos parece que la situación es distinta, la mayoría de las veces la lesión aparece en un paciente con historia previa de cáncer de origen conocido, así que el estudio ya va orientado; y en los casos de primer signo de enfermedad tumoral las características histológicas junto con la localización, clínica de las lesiones y aspectos epidemiológicos del paciente, ya orientan hacia un o algunos orígenes más frecuentes, sin necesidad de solicitar interminables listas de marcadores inmunohistoquímicos protocolizados. En el estudio retrospectivo de Sariya y col. ⁽²¹²⁾ donde analizar 51 biopsias de metástasis cutáneas, también apoyan a que el diagnóstico, fundamentalmente si son adenocarcinomas, mediante la histología suele ser suficiente, aunque en algunos casos la inmunohistoquímica puede ayudar, sobre todo en tumores de células pequeñas o sarcomas donde es importante diferenciarlo de un tumor primario cutáneo.



Prueba de que la inmunohistoquímica en las metástasis cutáneas no es tan relevante como parece, son los anteriores trabajos como el de Fernández-Antón y col. cuya tesis estudia una muestra amplia de 356 cutánides, de las cuales sólo en el 17,8% se realizaron técnicas inmunohistoquímicas para llegar al diagnóstico, incluyendo en ese porcentaje los tumores de mama donde tienen mayor importancia por la expresión de estrógenos, progesterona y erb-B2 de cara al tratamiento y pronóstico de la enfermedad ⁽¹⁷⁾.

En nuestra serie, en el 95% de los casos se solicitó de 1 a 3 marcadores, sin embargo, en pocos casos orientó hacia un primario distinto al sospechado analizando la histología y la clínica de la cutánide. Es decir, fue muy útil para confirmar la sospecha. En los dos casos de tumor de origen desconocido, la inmunohistoquímica sí fue clave para averiguar el origen, pero incluso así, en uno de los dos casos no se pudo demostrar con certeza si se trataba de un carcinoma epidermoide o de un microcítico de pulmón, ya que solapaba marcadores positivos de ambas estirpes. Esto demuestra que en ocasiones los algoritmos descritos en la literatura no se cumplen en la práctica diaria y que un mismo tumor puede presentar características inmunohistoquímicas de varios patrones distintos.

Respecto a los algoritmos propuestos en la literatura frente al estudio inmunohistoquímico de las metástasis cutáneas, lo primordial antes de comenzar es diferenciar entre el origen epidermoide o de adenocarcinoma, aunque en la mayoría de las ocasiones el aspecto celular en la histología ya lo orienta. El resto

de marcadores a utilizar según la orientación del tumor primario se comentará según el origen en los próximos apartados.

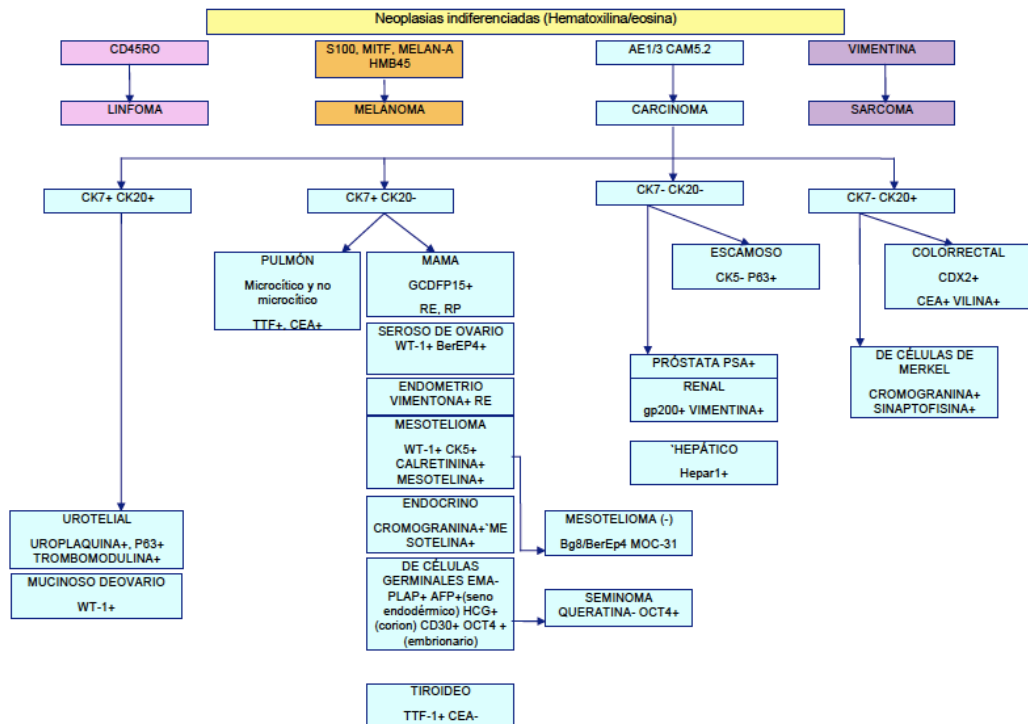


Ilustración 71. Protocolo propuesto por Fernández-Antón y col. en el estudio general inmunohistoquímico de las metástasis cutáneas (17).

A continuación, se realiza una discusión de las metástasis cutáneas según el origen del tumor primario, pero únicamente de los orígenes con más casos en los cuales se ha podido llegar a una descripción y estudio más exhaustivo.



5. METÁSTASIS CUTÁNEAS DE CÁNCER DE MAMA

5.1. Consideraciones generales

Los resultados obtenidos apoyan las conclusiones de otras series sobre metástasis cutáneas de origen mamario: la edad media del diagnóstico es de 62 años, con un tiempo medio de 5 años desde el diagnóstico de cáncer hasta la aparición de la cutánide. No obstante, hay trabajos que hablan de un 10-30% de casos cuya cutánide fue el primer signo de una enfermedad tumoral no conocida. También coincide con el resto de series largas sobre metástasis cutáneas de mama, que en un gran porcentaje aparecen con diseminación linfática simultánea (hasta un 86,2%) y más de la mitad de los casos también presentan metástasis a distancia en otros órganos ^(17,213,214). El hecho de que no haya metástasis a distancia en otros órganos en un porcentaje superior o que no haya invasión linfática en el 100% de los casos apoya a los nuevos modelos de metástasis a distancia distintos a la cascada que se mencionaban en anteriores capítulos y que el cáncer de mama puede considerarse una enfermedad sistémica desde el inicio ^(215,216).

La localización más frecuente en nuestro estudio como en los anteriores coincide: el tórax ^(12,17). Sin embargo, en nuestro trabajo hemos analizado las metástasis en el tórax diferenciando las que se localizan sobre mama afectada por el tumor primario, que normalmente aparecen sobre la cicatriz de cirugía previa o alrededor de ésta; o el tórax en distinta zona a la mama afectada (p. ej: esternón, mama contralateral, clavicular, etc). Esta distinción sólo la hemos encontrado en un trabajo publicado por Mordenti y col. donde analizan 164 casos de metástasis cutáneas de origen mamario, de las cuales 50 de ellas se localizaron sobre la



mama intervenida alrededor o sobre la cicatriz por mastectomía. La segunda localización en nuestro estudio y en los anteriores coincide: cabeza y cuello. Los resultados de Mordenti y col. también coinciden con los nuestros en el resto de características: las cutánides de mama suelen ser pápulas únicas o en número inferior a 5, eritematosos y no ulcerados⁽²⁶⁾. Nosotros además recogimos el dato de no dolorosos según la manifestación por parte del paciente.

5.2. Formas clínico-patológicas de metástasis cutáneas de mama

Cuando se realiza una revisión en la literatura se puede llegar a la conclusión de que existe gran controversia sobre estas formas. La mayoría de los artículos muestran algún caso aislado y realizan una pequeña revisión de la literatura, apoyando la clasificación de metástasis cutáneas de origen mamario en cuatro grandes grupos: patrón nodular aislado, patrón erisipeloide, patrón telangiectásico y patrón en coraza, todos antes descritos. Sin embargo, en nuestro trabajo hemos incluido un patrón nuevo que no hemos encontrado bien definido en otros estudios: el patrón de papulas sobre cicatriz en cáncer de mama.

Pápulas sobre o alrededor de cicatriz por cirugía previa en mama afectada

Casi la totalidad de trabajos sobre metástasis cutáneas coinciden en que el patrón clínico-patológico más habitual es la forma de nódulos eritematosos no ulcerados, únicos o escasos, y cuya localización más habitual es el tórax. También, muestran como patrones peculiares o clínico-patológicos definidos las formas antes mencionadas (telangiectásico, erisipeloide y en coraza, entre otras). Nos llamó la atención que en nuestra práctica diaria atendiendo a múltiples pacientes



con cáncer de mama en un centro monográfico de cáncer, el patrón que habitualmente observábamos para nosotros estaba claro: pápulas eritematosas sobre o alrededor de la mama afectada y sobre la cicatriz de mastectomía previa. Sin observar nódulos subcutáneos, si no pápulas únicas o en número inferior a 5 y sobre una base de piel normal o ligeramente telangiectásica. En términos familiares, denominábamos a esta forma clínica habitual “*linfangitis carcinomatosa*” dado que al realizar la biopsia de una de las pápulas casi siempre se encontraba el mismo patrón: infiltración exclusiva dérmica de células glandulares de estirpe mamaria, respetando la epidermis y en algunos casos con clara invasión linfática. Por lo que cabía esperar que dicha forma de cutánide fuera secundaria a la invasión linfática de pequeño calibre por afectación locorregional a la piel de la mama afectada. Sin embargo, en la literatura tan sólo Mordenti y col. hablaban de esta forma como un patrón único independiente al resto, como una forma clínico-patológica bien definida y que la encontraban en el 80% de los 164 casos de metástasis cutáneas de origen mamario que presentaron ⁽²⁶⁾. Por estas razones, en nuestro estudio recogimos esta variante como otra forma diferente y como era de esperar por lo que veníamos viendo desde hace unos años, resultó la forma de cutánide más frecuente de nuestra serie.

Como consecuencia de las reflexiones anteriores, proponemos esta forma de metástasis de origen mamario como patrón clínico definido y además de ser el más frecuente. La diseminación sería claramente linfática ya que bastantes reflexiones así lo indican:

- En nuestra serie ha mostrado un 87,1% de afectación ganglionar concomitante locorregional y sólo un 54,1% de afectación en otros órganos. Esto



podría señalar a una invasión locorregional ya que existe mucha diferencia respecto a una diseminación más a distancia y en otros órganos frecuentes de metástasis por cáncer de mama como es el pulmón o el hueso.

- El 32,3% fueron el primer signo de recaída tumoral en una paciente libre de enfermedad, lo que apoya a que el patrón no aparezca en una enfermedad tumoral mamaria muy avanzada.

- En nuestro estudio, observamos claramente una invasión linfática gracias a la expresión de D240 y CD31 en los endotelios que mostraron embolismos tumorales en 25 de los 31 casos, lo que apoya a la diseminación linfática.

Es interesante recalcar que en este tipo de patrón clínico no existe dolor según han manifestado nuestras pacientes. Es importante recordar que en la mayoría de los casos fue la propia paciente quien consultó por las nuevas lesiones aparecidas. Este autodiagnóstico, junto con que más de un 30% fueron primeros signos de recaída tumoral, hace importante el informar a la paciente con cáncer de mama libre de enfermedad sobre la autoexploración cutánea, sobre todo si tuvieron cáncer de mama hace más de 3 años ya que el tiempo medio de aparición fue de 5,2 años posteriores al diagnóstico.

Por último, es importante recalcar que en más del 80% de los casos observados con este patrón se localizaron sobre una mama mastectomizada frente a un 20% de cicatrices por tumorectomía. Sería fundamental estudios futuros que traten de averiguar si existe una menor incidencia de este tipo de patrón en mujeres donde se les realizó tumorectomía y RT posterior, que es el esquema terapéutico más actual, frente a las mujeres mastectomizadas que era el protocolo más habitual hace 10 años ^(225,226). Muchas de nuestras pacientes fueron mastectomizadas por



su edad (la edad influye en la decisión sobre mastectomía o tumorectomía) o se les realizó simplemente una mastectomía radical debido a que habían sido tratadas en tiempos del protocolo más antiguo.

Por último, caben destacar los resultados favorables respecto a la supervivencia total comparado con otros patrones. Esta forma clínica presenta mejor supervivencia que los patrones erisipeloides y telangiectásicos, pero peor que el patrón de nódulo único, aunque con diferencias que no alcanzan la significación estadística. Esto podría deberse al carácter locorregional del patrón, pero hacen falta más estudios sobre supervivencia que realicen un análisis multivariante ajustando con otros factores pronósticos en cáncer de mama. Estos datos de supervivencia no podemos compararlos con otros estudios porque no se ha encontrado un análisis parecido en la literatura.

5.3. Otros patrones clínicos y su implicación en la supervivencia

➤ **Nódulo único:** La mayoría de los trabajos anteriores muestran este patrón clínico como el más habitual en cáncer de mama, nódulo subcutáneo único o de menos de 3 lesiones, menor de 3 cm y localizado fundamentalmente en el tórax^(18,26). Las características histológicas son similares a cualquier forma clínica de metástasis cutánea, se observa una infiltración de células de aspecto glandular, con un patrón nodular o intersticial, que afecta mayoritariamente a la dermis media y profunda, respetando la epidermis y mostrando área de Grenz^(12,227).

Respecto a este patrón clínico, caben destacar sus resultados favorables en el estudio de la supervivencia. Como se ha observado en el apartado de resultados,



el grupo de pacientes del grupo de nódulo único asociaron mejores tasas de supervivencia global, aunque estas diferencias no alcanzaron la significación estadística. En múltiples tumores malignos se estudia actualmente que hacer con las metástasis en otros órganos, parece que las que son únicas o de escaso número (oligometástasis) la cirugía radical de éstas mejoraría el pronóstico de los pacientes. Esto está más demostrado en el cáncer urotelial pero hay artículos recientes en otros tipos de tumores como el de pulmón, páncreas o colon ^(69,228-230). El hecho de que el patrón de nódulo único en nuestro estudio presente mejor supervivencia que otras formas de metástasis cutáneas, podría apoyar también a que se realizara una metastectomía como tratamiento de la metástasis y que podría suponer un beneficio en la supervivencia de los pacientes, aunque son necesarios más estudios de comparación. No se ha podido comparar estos resultados en la supervivencia en nódulo único por metástasis cutánea en la literatura porque no se ha encontrado un análisis similar.

➤ **Patrón zosteriforme:** Como ya se ha comentado en apartados anteriores, este patrón clínico viene definido por una distribución metamérica de las lesiones clínicas, que a su vez pueden ser muy diferentes: pápulas, nódulos, vesículas, etc. En cáncer de mama hemos observado este patrón con una frecuencia ligeramente superior (9,2%) que estudios anteriores. Fernández-Antón y col. muestran un 6,7% de cutánides de mama con patrón zosteriforme mientras que Mordenti y col. sólo encuentran un caso de sus 164 cutánides por cáncer de mama. Creemos que los datos de metástasis zosteriforme por cáncer de mama podrían estar infradiagnosticados por ausencia de estudio histológico fundamentalmente si



aparecen en pacientes con estadíos muy avanzados o en fase terminal, también pueden confundirse con un herpes zóster por neutropenia tras quimioterapia, aunque la persistencia de las lesiones y la induración de estas tienen que alertar de la infiltración cutánea.

5.4. Papel de la inmunohistoquímica en metástasis cutáneas por cáncer de mama

El estudio histológico de la invasión cutánea por células tumorales de origen mamario, muestra un infiltrado de aspecto glandular que se dispone de manera intersticial o nodular y que junto las características de la paciente o su historia previa de cáncer de mama ya orientan hacia el diagnóstico definitivo. Aún así, aunque el diagnóstico esté bastante claro, la inmunohistoquímica en las cutánides de origen mamario resulta clave tanto para el tratamiento como para el pronóstico. Nuestros resultados se diferencian respecto a los trabajos anteriores por varios motivos:

Valor del marcador CK19 en cutánides de origen mamario

En la mayoría de estudios anteriores, hablan de la positividad para mamoglobina y GCDFP-15 como marcadores más sensibles y específicos de origen mamario ^(17,209). Sin embargo, en nuestro hospital el marcador GCDFP-15 no fue utilizado en ningún caso de cáncer de mama (salvo en el de origen desconocido, sospechando origen mamario pero que no se pudo llegar a concluir). En el caso de la mamoglobina, fue utilizada tan sólo en 6 casos, resultando positiva en la mitad



de ellos. Sin embargo, el marcador CK19 fue solicitado en más de la mitad de las muestras, siendo positivo para todas ellas. Estos resultados podrían otorgar el puesto de mayor sensibilidad de origen mamario a CK19 frente a otros clásicamente más solicitados.

Nuestros resultados positivos para el 100% de las muestras en las que se solicitó la CK19, vienen siendo apoyados por otros trabajos actuales sobre la expresión de este marcador en tejido ganglionar invadido por tumores de mama. En el estudio de García-Peláez y col. ⁽²³¹⁾ analizan 337 tumores de mama en tejido primario, es decir, en el propio tumor, siendo positiva su expresión en prácticamente todos los casos, incluyendo subtipos histológicos de cáncer de mama infrecuentes como el carcinoma coloide, adenoide quístico, papilar e indiferenciado. Más del 90% de la células tumorales marcaban CK19 de manera difusa en todos los casos, no encontrando ninguna muestra con expresión negativa.

Ninguno de los trabajos anteriores encontrados en la literatura sobre metástasis cutáneas de origen mamario menciona al marcador CK19, tampoco en trabajos sobre inmunohistoquímica en metástasis cutáneas hasta el momento con los que podamos comparar los resultados.

La enorme sensibilidad de CK19 en células de mama no sólo es útil para apoyar un origen mamario, si no que también ha sido clave para el estudio del ganglio centinela a través del One-Step Nucleic Acid Amplification (OSNA). El OSNA es un ensayo molecular intraoperatorio que mide la cantidad de ARNm de la citoqueratina 19 presente en la totalidad del ganglio centinela, para averiguar si existe o no invasión tumoral por cáncer de mama ⁽²³²⁾. Independientemente del



subtipo molecular o morfológico respecto a la expresión de ER, PR o erb-b2, el factor pronóstico esencial en el cáncer de mama es el estado de los ganglios axilares ⁽²³³⁾. El estudio del ganglio centinela con el método OSNA incorporado en los últimos años ha demostrado una sensibilidad muy superior a los procedimientos clásicos basados en el estudio citológico o histológico y se ha ido incorporando progresivamente en todos los centros para evitar las reintervenciones o recaídas por falsos negativos. El número de copias de ARNm-CK19 en el ganglio centinela se ha establecido como el parámetro predictivo del estado de los ganglios linfáticos en el resto de la axila, adquiriendo un protagonismo esencial para predecir el estado del resto de ganglios sin necesidad de analizar una linfadenectomía axilar completa ^(234,235).

La gran mayoría de los tumores primarios de mama expresan CK19, pero dado que existe un bajo porcentaje de casos negativos, debe estudiarse en el tumor primario para verificar su expresión antes que en el ganglio centinela ^(234,236). Por estas razones, la expresión de este marcador en el estudio histológico de un tumor maligno mamario es constante en la mayoría de los centros actualmente.

Puesto que existen una gran cantidad de pacientes con diagnóstico de cáncer de mama previo a los años 2000-2005 donde se tendía más a realizar mastectomías radicales sin ganglio centinela ni radioterapia adyuvante (actualmente, los tratamientos suelen ser más conservadores con tumorectomías seguidas de RT y la técnica de ganglio centinela en todos los casos donde no hay invasión linfática clínica), en muchas de ellas no disponemos de la expresión de CK19 en el tumor primario y estudiar este marcador en la diseminación cutánea



podría ser esencial para el correcto estudio de tejido linfático afectado en el presente o futuro de estas pacientes.

Por tanto, ya que el marcador CK19 resulta clave en el diagnóstico del origen mamario debido a su alta sensibilidad, incluso en subtipos de tumores de mama poco frecuentes y su utilización actual para el método OSNA, siendo así constante su determinación en tumor de mama primario y en tejido ganglionar, consideramos que nuestros resultados apoyan a estudiarlo también en todas las metástasis cutáneas donde se sospeche origen mamario o durante el estudio de éstas una vez diagnosticado, al igual que se hace con otros marcadores como RE, RP y erb-b2.

Expresión de RE y RP en cutánides de cáncer de mama

Clásicamente, estos dos marcadores son los principales solicitados en los estudios inmunohistoquímicos de tejido mamario, no sólo porque ayudan al diagnóstico, si no también porque su expresión tiene implicaciones importantes en el tratamiento y pronóstico del cáncer de mama. El nuevo abordaje de clasificación basado esencialmente en la expresión de estos dos marcadores, junto con la expresión del gen HER2 y la actividad proliferativa, ha permitido discriminar tres subtipos moleculares de cáncer de mama con significación pronóstica y predictiva de respuesta a diferentes tratamientos: Luminal, HER2 y Basal o TN (triple negativo) ^(237,238).

En el caso de las metástasis cutáneas no serían tan importante ya que las implicaciones terapéuticas y pronósticas deben ser tenidas en cuenta sobre el



tumor primario, pero apoyan al origen mamario y al subtipo molecular de éste, aunque no es raro que con la diseminación las células pueden desdiferenciarse y obtener expresiones más débiles. Puede ser mucho más importante en tumores primarios donde los marcadores no se solicitaron (p. Ej. casos de pacientes tratadas de cáncer de mama en otros países extranjeros hace años, donde se desconoce subtipo que tuvieron y no se dispone de muestra histológica del tumor primario) o incluso en pacientes que fueron triple negativas y que sin embargo expresan alguno de los 3 marcadores en la cutánide, cuyo tratamiento podría ser modificado al presentar positividad para alguno de ellos, por falsos negativos en el tumor primario. En el caso de nuestro trabajo, los resultados obtenidos en las muestras cutáneas fueron equivalentes a la expresión inicial del tumor primario: 58% de positividad para RE y el 35% para RP de todas las muestras donde fue solicitado.

Al igual que ocurre en la expresión de estos marcadores en el tumor mamario primario, en la invasión cutánea también existe una mayor supervivencia al año del diagnóstico de la cutánide si expresa RE o RP. Sin embargo, estos resultados no han sido analizados de manera multivariante ajustando con otros factores que pueden modificar también el pronóstico. Más estudios sobre las implicaciones pronósticas en la inmunohistoquímica de las diseminaciones cutáneas de cáncer de mama podrían ser necesarios para poder realizar unas conclusiones más sólidas.

Expresión del gen HER2 (erb-B2) en metástasis cutáneas de origen mamario

El gen HER2 es un oncogen localizado en el cromosoma 17, que se ve expresado en el 25-30% de los casos de cáncer de mama y que está demostrado

su implicación con un peor pronóstico. Sin embargo, gracias a las nuevas dianas moleculares emergentes, aunque su presencia se relaciona con una resistencia al tratamiento hormonal, su expresión hace posible realizar un tratamiento con Transtuzumab, entre otros, un anticuerpo monoclonal IgG1 humanizado frente al dominio extracelular del erb-B2 ^(239–242).

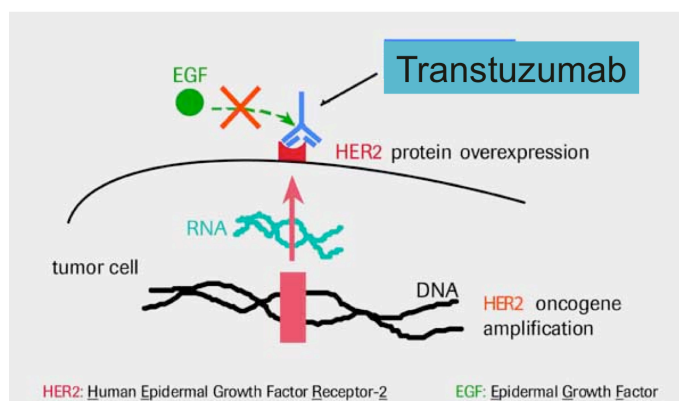


Ilustración 72: Transtuzumab bloquea la región extracelular del HER2, de ahí su importancia en el tratamiento del cáncer de mama con sobreexpresión de este oncogen.

En nuestro trabajo el 69,3% de las muestras donde se solicitó fue positiva la expresión de HER2, superior a los porcentajes esperados en general en el cáncer de mama en tumor primario, que como decíamos antes rondan el 25-30%. Estudios más exhaustivos son necesarios para averiguar si este marcador podría proporcionar una diseminación cutánea más frecuente comparándolo con la expresión en muestras de metástasis de origen mamario en otros tejidos como por ejemplo hígado o hueso.

Referente a la supervivencia al año del diagnóstico de la cutánide, su expresión se ha relacionado con un mejor pronóstico en las pacientes de nuestro estudio. Pero al igual que sucede con los RE y RP, estudios donde se tengan en cuenta



otros factores pronósticos son necesarios para poder realizar esta conclusión evitando sesgos de confusión.

Solicitar la expresión de este oncogén en las metástasis cutáneas de origen mamario nos parece fundamental, sirve para confirmar el subtipo clasificado de cáncer de mama que se realizó cuando el diagnóstico del tumor primario. Su importancia es vital cuando se carece de tumor primario conocido, por ejemplo, en cutánide de mama de enfermedad no conocida, ya que es clave para la clasificación del tumor y poder así comenzar un tratamiento adecuado según el patrón molecular del tumor .

6. METÁSTASIS CUTÁNEAS DE ORIGEN ORL

Nuestro estudio incluye 9 casos de metástasis cutáneas de origen ORL y los resultados coinciden con el resto de estudios: el paciente típico es un varón de una edad media de 62 años, cuyo diagnóstico de cáncer previo ORL ya es conocido ^(17,67,243). Todos los casos menos uno tenían metástasis ganglionares y la mitad de ellos mostraron metástasis concomitantes en otros órganos, fundamentalmente en el pulmón e hígado. En los estudios anteriores se observan resultados similares en cuanto a la diseminación tumoral en el momento del diagnóstico de la cutánide ^(17,67,243,244). Las metástasis cutáneas de origen ORL son menos frecuentes que otros orígenes, apareciendo entre el 0,7-2% de los pacientes, la piel ocupa el 4^º lugar de frecuencia detrás del pulmón, hueso e hígado ⁽²⁴³⁾.

En nuestro estudio, en el 44,4% de los casos la aparición de la cutánide fue el primer signo de recaída tumoral durante el seguimiento de los pacientes. El



porcentaje de primer signo de recidiva en forma de metástasis cutánea en enfermedad estable del paciente con cáncer de origen ORL no ha sido recogido por estudios anteriores en la literatura. Conocer las formas típicas de cutánide de origen ORL ayudaría a un diagnóstico precoz de recaída tumoral y con ello un inicio de terapia más rápido.

La forma clínica más frecuente coincidió con el resto de publicaciones: nódulo, en forma única o varios en número inferior a 5, eritematoso o violáceo, no ulcerado y doloroso en la mayoría de los casos, siendo nuestro porcentaje de dolor superior a otros estudios ^(17,67). La localización fue claramente en cabeza y cuello como en el resto de estudios, sin embargo, nuestro estudio muestra más casos localizados fuera de cabeza y cuello que el resto de casos publicados, con 3 de 9 casos localizados en tórax y espalda ^(198,245-247).

En cuanto a las características histológicas, los resultados no muestran nada distinto al resto de estudios: el 100% fueron carcinomas epidermoides con infiltración nodular, afectando a la dermis de manera exclusiva en el 75% de los casos, observando área de Grenz y respetando la epidermis en más de la mitad de las muestras. Esta forma de invasión dérmica es clave para diferenciar la lesión de un carcinoma epidermoide cutáneo primario, ya que en como se ha mencionado anteriormente, estas cutánides aparecen en cabeza y cuello de varones de edad avanzada que pueden presentar daño actínico asociado y en ocasiones el diagnóstico diferencial con los tumores cutáneos puede ser complicado.

7. METÁSTASIS CUTÁNEAS DE ORIGEN PULMONAR

Las metástasis cutáneas de origen pulmonar suponen la primera causa de cutánide en el varón y la segunda en mujeres, según algunos estudios anteriores ^(248–250). Sin embargo, nosotros obtenemos más frecuencia de este tipo de metástasis cutáneas en mujeres, obteniendo 4 mujeres frente a 3 varones. Tampoco hemos obtenido las cifras de cutánides de origen pulmonar esperadas según los artículos anteriores, recopilando en total sólo 7 casos. El Instituto Valenciano de Oncología recibe cada año a una media de 110 pacientes con cáncer de pulmón (datos memoria IVO 2015), cifra bastante elevada para las escasas cutánides que hemos observado comparado con las cifras de las que hablan los artículos.

El cáncer de pulmón se divide en dos grandes grupos: carcinoma pulmonar de células pequeñas (CPCP) y de células no pequeñas (CPCNP). Dentro del grupo de CPCNP se incluye en carcinoma de células escamosas, de células grandes y el adenocarcinoma. El subtipo de cáncer de pulmón en las series sobre metástasis cutáneas de origen pulmonar es muy poco descrito, la mayoría de los artículos hablan de metástasis de origen pulmonar en general. Algunas de las escasas series donde lo describen es la de Hidaka y col. ⁽²⁴⁸⁾ donde determinan que es el cáncer de células grandes el que con más frecuencia disemina a piel. Sin embargo, en nuestra serie de los 7 casos 5 fueron de adenocarcinoma siendo el resto de células pequeñas y otro que no se pudo llegar a identificar.

Lo que sí coincide con el resto de estudios es la diseminación ganglionar y a distancia en todos los pacientes al diagnóstico de la cutánide. Así como la



aparición en paciente con historia de cáncer de pulmón conocida, aunque algunos artículos sí describen casos como primer signo de enfermedad tumoral no conocida, pero esto es muy poco frecuente ^(251,252). La media de tiempo de aparición tras el diagnóstico de cáncer es bastante distinta según el estudio, en nuestro caso fue de 11 meses, pero existen series donde el tiempo es de 1 a 7 meses posterior como el de Dhambri y col. ⁽²⁵⁰⁾ y de 15 meses como el de Fernández-Antón y col. ⁽¹⁷⁾.

También coincide la forma clínica habitual: de 5 a 7 nódulos, eritematosos, no ulcerados y dolorosos en la mitad de los casos. La localización más habitual es el tórax y la región escapular. Algunas series hablan de la espalda como la localización más habitual seguida del cuero cabelludo ⁽²⁴⁸⁾.

En cuanto a las características inmunohistoquímicas, coinciden con lo publicado en el resto de series, encontrando una infiltración dérmica de tipo nodular o intersticial. En nuestra serie se observó un predominio de adenocarcinoma, pero como se ha mencionado anteriormente, esto contrasta con otros artículos donde hablan de una mayoría de células grandes ⁽²⁴⁸⁻²⁵³⁾. El estudio inmunohistoquímico es importante sobre todo en casos de origen desconocido, donde la expresión de TTF1 es clave en el CPCP respecto a la expresión frecuente de CK7 y CEA de los CPCNP.



8. METÁSTASIS CUTÁNEAS DE ORIGEN RENAL

En cáncer renal es rápidamente invasivo y con gran capacidad de metástasis a distancia, fundamentalmente por la gran irrigación del riñón y la sintomatología tan tardía. Sin embargo, a pesar de que el 30% de los pacientes con cáncer renal tienen metástasis a distancia en el momento del diagnóstico, la piel no es una localización habitual ^(18,191). Representa en 6-6,8% de todas las metástasis cutáneas ⁽²⁵⁴⁾.

A nuestro favor, tenemos que decir que mostramos una de las series más largas de metástasis de origen renal comparado con los estudios previos, dado los bajos índices de diseminación a piel desde este origen, teniendo en total 8 casos. La edad media de 66 años coincide con el resto de series ^(17,70,72). A pesar de que el cáncer renal es más frecuente en varones (2:1) nosotros hemos encontrado una predominancia femenina, aunque esto puede ser debido al azar debido al escaso número de casos. Todos los casos fueron posteriores o simultáneos al diagnóstico de cáncer, aunque Doraidajan y col. muestran en su serie un 10% de casos como primer signo de enfermedad tumoral no conocida ⁽¹⁹¹⁾. Hemos de señalar que uno de los casos fue el signo de recaída tumoral en paciente libre de enfermedad. En todos los casos hubo diseminación a distancia en otros órganos, igual que el resto de estudios publicados ^(70,186).

El tiempo desde el diagnóstico de cáncer coincide con los trabajos previos, ya que todos muestran intervalos muy amplios, entre el primer año y los 7 años posteriores ^(17, 73,255). Nuestros resultados fueron parecidos, con una media de 43 meses pero con una desviación típica de 21 meses. En nuestro trabajo añadimos el



tiempo de latencia entre una primera cutánide y la segunda, que ha sido de 7,6 meses, dato que no hemos encontrado en trabajos anteriores.

Las características clínicas son claras: nódulo único de color violáceo-purpúrico, ulcerado y doloroso en la mitad de los casos. Recordando en la mayoría de las ocasiones a un origen vascular como a un granuloma piógeno, sarcoma de Kaposi o angiosarcomas. Esta descripción coincide con todos los trabajos anteriores encontrados ^(17,18,71,188,191). La localización más habitual es en cabeza y cuello como hemos podido demostrar en nuestra serie, habiendo 6 cutánides en esta región comparada con las 2 restantes que se localizaron en extremidades.

Respecto a las características histológicas nada varía respecto a publicaciones anteriores: el subtipo adenocarcinoma de células claras es el más frecuente, con una infiltración cutánea claramente nodular, mostrando abundantes mitosis, áreas de necrosis y dediferenciación celular comparado con otros orígenes, que podría explicar el aspecto violáceo-purpúrico de este tipo de cutánides. La invasión vascular no es fácil de describir por la infiltración tan nodular que presenta y por la necrosis peritumoral.

9. METÁSTASIS CUTÁNEAS DE ORIGEN PROSTÁTICO

La mayoría de los estudios epidemiológicos sobre la incidencia de metástasis cutáneas coinciden en que el origen prostático es muy raro, con menos del 1% del total de cutánides ^(11-13,21,69). Sin embargo, nosotros hemos incluido 6 casos, que comparado con otros orígenes más frecuentes nos parece un número más elevado



de lo esperado. Por ejemplo, el trabajo de Fernández-Antón y col. recoge un periodo de 20 años con 356 metástasis cutáneas de las cuales tan sólo 2 casos fueron de origen prostático ⁽¹⁷⁾. Mueller y col. recogen metástasis cutáneas durante 10 años para estudiar las de origen genitourinario y muestra tan sólo un 0,36% de origen prostático ⁽⁶⁹⁾. La edad media de nuestros pacientes es de 66 años. Ningún trabajo analiza la edad media ni el tiempo de aparición respecto del tumor primario, sólo a través de casos clínicos aislados. Nuestros casos presentaron una media de 5,8 meses tras el diagnóstico de cáncer, todos ellos posteriores al primario ya conocido.

Nos llama la atención de que, al contrario de lo que ocurre en otros orígenes del tumor primario, todos nuestros casos presentaban además diseminación a distancia en otros órganos distintos a la piel, fundamentalmente a hueso. Esto podría apoyar el hecho de que el cáncer de próstata no tenga demasiada afinidad por la piel y consiga invadirla una vez que la diseminación ya es avanzada. Nashan y col. responsabiliza a la irrigación vascular de la piel y tejidos blandos más disminuida influida por la temperatura, la presión local y los metabolitos, que se traduciría en un órgano poco metastásico comparado con otros órganos mucho más vascularizados, como son el hígado o el pulmón ⁽²¹⁾. Sin embargo, esta no sería la razón única ya que existe otros primarios con muchísima más capacidad de invadir la piel, incluso como órgano único de diseminación a distancia.

Respeto a la localización de la cutánide, nuestros resultados son claramente diferentes al resto de la literatura: las extremidades inferiores fueron el lugar más común con la mitad de los casos, siendo el segundo lugar el cuero cabelludo,



habiendo sólo un caso en el pubis. Sin embargo, los trabajos publicados coinciden en que el abdomen es la región anatómica más frecuente, en región púbica y periumbilical ^(12,21,21,69,256).

Las características clínicas sí coinciden con el resto de casos publicados: nódulos (entre 2 y 5) violáceo-purpúricos no ulcerados. Nuestra serie incluye 2 casos de los 6 con patrón zosteriforme, en la literatura describen casos aislados que recuerdan lesiones vasculares, nódulos perumbilicales, cutánides erisipeloides, pero sólo encontramos un artículo del año 1957 describiendo este patrón zosteriforme en cutánides de origen prostático ⁽⁹⁹⁾.

Todas las muestras histológicas coinciden en una invasión por adenocarcinoma en dermis, mostrando área de Grenz y con la epidermis conservada. La invasión vascular, linfática o perineural no es frecuente de observar. La expresión de PSA es clave para el diagnóstico de certeza.

Concluimos que tras nuestros resultados, las metástasis de origen prostático podrían serían más frecuentes de lo que se había considerado hasta ahora. Quizás, al darse en pacientes con cáncer de próstata avanzado con metástasis a distancia en varios órganos, estas lesiones cutáneas podrían ser infradiagnosticadas. El hecho de que aparezcan en otras localizaciones distintas a la región abdominal-púbica también podría favorecer la falta del diagnóstico histológico, sobre todo en pacientes terminales donde pequeñas y nuevas lesiones en las extremidades inferiores podrían no biopsiarse. Incluso casos de herpes zoster en pacientes con cáncer de próstata terminales podrían corresponder a infiltración cutánea por el tumor, como sucedió con uno de nuestros casos donde nos realizaron una



interconsulta por sospecha de herpes en la región proximal del muslo en un paciente con cáncer de próstata ingresado por insuficiencia respiratoria terminal, donde se realizó una biopsia de las lesiones que fueron concluyentes con cutánides.

Respecto al resto de orígenes del tumor primario, disponemos de series de casos aislados o escasos que no nos permiten realizar un análisis o discusión concluyente.

10. LOCALIZACIÓN ANATÓMICA DE LAS METÁSTASIS CUTÁNEAS

Tras los resultados de nuestro estudio podemos exponer las siguientes características observadas:

➤ **La localización anatómica más frecuente de las metástasis cutáneas es el tronco.** Dentro del cual, el **tórax** y la **mama afectada** por un tumor de origen mamario son las sublocalizaciones más frecuentes. El cáncer de mama y el de pulmón los orígenes más comunes. Dichos resultados coinciden con las publicaciones previas, incluyendo la sublocalización del tórax^(17,18,26). Sin embargo, no hemos encontrado otros estudios que incluyan a la mama afectada por el



tumor primario como una sublocalización anatómica exclusiva, si no que la incluyen dentro del tórax.

➤ **La segunda localización más frecuente es la cabeza y cuello.**

Dentro de la cual es el cuero cabelludo el lugar más habitual. Los tumores de mama, renal y de región ORL son los más frecuentes. Los trabajos publicados anteriormente indican una predominio de cáncer de mama, pulmón y región ORL, pero pensamos que puede ser debido a que los casos de cáncer renal son menos frecuentes que los de nuestro estudio ⁽¹⁷⁾. Es la localización con mayor afectación ganglionar asociada a la metástasis cutánea, pero estos resultados pueden estar sesgados debido a los tumores ORL que presentan invasión locorregional en ganglios de la zona y en la piel, que supone un grado de diseminación inferior al de un cáncer renal con afectación ganglionar y además metástasis tan a distancia como es la cabeza. Cabe destacar que la afectación del cuero cabelludo más frecuente es en forma de nódulo violáceo y no como placa alopecica, siendo ésta una forma muy poco habitual.

➤ **Las extremidades son las zonas menos frecuentes.** Dentro de las

cuales, la región más habitual es la parte proximal del miembro inferior, siendo la parte proximal del miembro superior en segundo lugar, con lo cual ambas extremidades tienen más cutánides cuanto más cerca estén del tronco. Nos llama la atención de que la invasión en extremidades presenta el mayor porcentaje de diseminación a distancia de otros órganos distintos de piel. Es decir, los pacientes con metástasis cutáneas en extremidades presentan más incidencia de metástasis a distancia en otras vísceras. Los primarios más frecuentes fueron mama, próstata y genitales externos. Los resultados varían ligeramente con los estudios anteriores



donde el origen prostático no ocupa ningún lugar de predominancia y muestran más casos de pulmón en estas regiones anatómicas ^(12,13,16,21).

➤ **Localización respecto al tumor primario.** Hemos observado en nuestra serie que el 51,7% de las cutánides se localizaron en la misma área anatómica que el tumor primario, siendo esta relación más frecuente en cáncer de mama y pulmón, y presentaron afectación ganglionar en el 86,3% de los casos, respecto a la invasión en otros órganos que fue bastante inferior, siendo de un 50,7%. Si los comparamos con el 48,3% restante de las cutánides que se localizaron en distinta región anatómica del tumor primario, la invasión en otros órganos asciende considerablemente a un 77,9%, siendo en estos casos los orígenes más frecuentes: mama, renal, próstata y ORL. Estos resultados apoyan la teoría de que las metástasis cutáneas que se localizan en la misma región anatómica que su tumor primario asocian un porcentaje inferior de invasión en otros órganos a distancia que las que se localizan en otra zona anatómica y podrían considerarse como una forma de invasión locorregional similar a la afectación ganglionar. Los tumores de origen renal, ORL y próstata tienden a metastatizar a distancia en piel y a asociar metástasis en otros órganos. La probabilidad de que encontremos una cutánide en la misma zona o distinta es del 50% según nuestros resultados y hacer esta diferenciación podría predecir la mayor probabilidad de padecer metástasis simultáneas en otros órganos a distancia. No hemos encontrados estudios en la literatura que comparen la localización de la metástasis frente a la localización anatómica del tumor primario para que puedan ser comparados con nuestros resultados.



11. CARACTERÍSTICAS DE LAS METÁSTASIS CUTÁNEAS SEGÚN EL MOMENTO DEL DIAGNÓSTICO

Una vez analizados los casos de nuestro estudio, podemos concluir con las siguientes anotaciones según el momento del diagnóstico de la cutánide:

➤ El **momento menos frecuente** de aparición de la cutánide es anterior al diagnóstico de cáncer, es decir, como **primer signo de enfermedad tumoral no conocida**, con un 3,5% en nuestra serie. Sin embargo, como ya mencionamos anteriormente, estos resultados pueden estar infraestimados ya que nuestro centro de estudio es un hospital referencia monográfico de cáncer en la Comunidad Valenciana, donde son derivados los pacientes con cáncer ya diagnosticado. Incluso así, obtenemos un 3,5% de cutánides como primer signo de enfermedad neoplásica no conocida. Las publicaciones estiman en un 30% las cutánides que aparecen en este momento ^(257,258). Sin embargo, otros trabajos como el estudio epidemiológico de Lookingbill y col. encontraron un 6,4% de cutánides como primer signo de los 420 pacientes incluidos ⁽¹²⁾. alguna de estas publicaciones indica que los hombres presentarían un porcentaje más alto respecto a las mujeres en la presencia de cutánides como primer signo diagnóstico, pero esto no coincide con nuestros resultados ya que 3 casos fueron de cáncer de mama en mujeres. Llama la atención de que en los 5 casos fue el propio paciente el que consultó al médico por la presencia de la lesión cutánea, sin tener historia de cáncer, lo que demuestra la importancia de la autoexploración cutánea en la población general, no sólo por el cáncer de piel, si no por otros tipos de lesiones



donde el diagnóstico precoz puede ser la clave del pronóstico. No hemos encontrado otros estudios que estimen el autodiagnóstico por parte del paciente en las metástasis cutáneas.

➤ El 8,5% de las cutánides se diagnosticaron de **manera simultánea** al diagnóstico del cáncer primario. Un porcentaje de estos casos presentaron diseminación a distancia en otros órganos o invasión linfática, por ello manifestaban también síntomas de otras metástasis. Es resumen, corresponderían a casos de cáncer diseminado ya al diagnóstico. No podemos hacer una gran comparación con los resultados de otros estudios ya que en la mayoría de ellos se agrupan los casos de diagnóstico anterior con los simultáneos, no diferenciando como en nuestro caso las metástasis cutáneas de diagnóstico simultáneo, que lo definimos como la cutánide que aparece en el periodo de diagnóstico de cáncer o durante las pruebas de estadificación de éste. Unos de los pocos estudios que sí lo diferencian es el de Lookingbill y col. donde observaron que el 1,3% de las cutánides aparecieron simultáneamente al diagnóstico del cáncer ⁽¹²⁾.

➤ El momento más frecuente de aparición de las cutánides es **posterior al diagnóstico del cáncer**. En nuestro estudio es de un 87,9%, siendo similar o un poco inferior en el resto de artículos ^(12,259). En nuestro trabajo fue el grupo con un menor porcentaje de metástasis a distancia en otros órganos al momento del diagnóstico de la cutánide (62,9%) frente a un porcentaje alto de invasión ganglionar (86,3%). Lo que podría sugerir que las metástasis cutáneas que aparecen posterior al diagnóstico de cáncer podrían ser una forma de invasión locorregional como la diseminación linfática y no se debería de considerar como



una forma de metástasis a distancia, sobre todo si aparece en la misma región anatómica que el tumor primario.

➤ **Cutánide como primer signo de recaída tumoral.** Los resultados de nuestro estudio muestran casi un 30% de metástasis cutáneas como el primer signo de recaída tumoral en paciente aparentemente libre de enfermedad, cuyo origen más frecuente es el mamario. La media de aparición es de 5,2 años después del diagnóstico y la localización más habitual es en tronco, pero debido a que es el origen mamario el más frecuente en nuestra serie. Es importante señalar que el 58% de estos casos aparecieron en la misma localización que el tumor primario, lo que significa que el 42% de los casos aparecieron a distancia, lo que resulta fundamental la exploración cutánea de un paciente con antecedentes de enfermedad neoplásica y de estar alerta ante lesiones de aparición recientes en estos pacientes aunque estén aisladas, a distancia y el paciente libre de enfermedad.

12. IMPORTANCIA DE LA AUTOEXPLORACIÓN Y ENTRENAMIENTO DEL PACIENTE

Hemos observado que el 65% de las metástasis cutáneas fueron alertadas por el propio paciente y que de las 36 cutánides que fueron el primer signo de recaída tumoral, en 24 de ellas fue el paciente el que advirtió de su existencia o consultó por ello. Este porcentaje es superior en mujeres (69,6%) pero puede estar infraestimado por la gran cantidad de cutánides de origen mamario en nuestra



serie. Es interesante también resaltar que el 54% de estas cutánides alertadas por el propio paciente se localizaron en un área anatómica distinta al tumor primario. La consulta de una nueva lesión cutánea en un paciente sin antecedentes personales de cáncer sería especialmente importante para el diagnóstico precoz de la enfermedad tumoral. Sin embargo, los casos de cutánides como primer signo de enfermedad no conocida son menos prevalentes que los casos en los que la cutánide es el primer signo de recaída tumoral, lo que parece indicar que en éstos casos el autodiagnóstico por parte del paciente es fundamental. La ventaja que tiene la piel respecto a otros órganos en la cual no hace falta pruebas de imagen que perciban que algo va mal, hace que el ojo clínico sea fundamental y por ello informar al paciente de la posibilidad de que aparezcan lesiones nuevas y entrenar en la autoexploración como hacemos en la detección precoz del cáncer de piel podría ser un aspecto importante a incluir en las consultas rutinarias de seguimiento en pacientes con historia previa de cáncer. Además, según nuestros resultados, el paciente consulta por la nueva lesión a pesar de que más de la mitad no se localizaban cerca del tumor primario, lo que implica todavía más la importancia de la participación del paciente en su exploración cutánea.

Los pacientes con historia personal de cáncer habitualmente siguen revisiones periódicas por parte de oncólogos, radioterapeutas o cirujanos. Nos parece fundamental plantear la posibilidad de revisiones periódicas en dermatología sobre todo en tumores con metástasis en piel más frecuente como son la mama, pulmón, ORL, renal y próstata. Las revisiones dermatológicas no suponen un alto gasto sanitario como la realización de TAC o RMN total body para descartar metástasis en otros órganos ni suponen una irradiación al paciente, son simples



exploraciones cutáneas por parte del dermatólogo, quién además puede aprovechar para informar al paciente de la importancia de la autoexploración, de cómo hacerlo y de consultar ante lesiones nuevas sobre todo si son en forma de nódulos o pápulas, eritematosas, de consistencia dura y persistentes en el tiempo.

13. LIMITACIONES DE NUESTRO ESTUDIO

Nuestro trabajo tiene algunas notables limitaciones que deben tenerse en cuenta. La parte más fundamental son las características del centro de estudio. El Instituto Valenciano de Oncología es un centro monográfico de cáncer, la mayoría de los pacientes son derivados desde sus hospitales de referencia, a través del sistema público de salud al IVO desde cualquier punto de la Comunidad Valenciana que así lo solicite. Esto provoca que la mayoría de los pacientes ya acudan con un diagnóstico de cáncer realizado en otro centro distinto, de ahí que las cifras de metástasis cutáneas como primer signo de enfermedad tumoral no conocida sean inferiores a otros estudios.

En ocasiones los pacientes atendidos en IVO llevan también un control o seguimiento en sus centros de referencia, sobre todo los que son de zonas alejadas a la ciudad de Valencia. Debido a esto, puede que hayan habido más casos de metástasis cutáneas que no hayan sido diagnosticadas en el IVO o bien que hayan sido biopsiadas en su centro habitual, no teniendo reportaje gráfico ni muestra histológica para poder ser incluidas en nuestro estudio. Una muestra mayor de cutánides habría aumentado la potencia de nuestro estudio y de sus conclusiones.



Los datos de incidencia de cutánides no pueden ser valorados con este tipo de estudio. No podemos estimar el número total de diferentes cánceres que recibe el IVO cada año, ya que algunos de ellos han sido derivados para concretamente una cirugía, un tratamiento quimioterápico o simplemente para una segunda opinión. Puede que hayan sido valorados por un servicio en concreto y que una vez solucionada la consulta para la cuál fue derivado al IVO haya retomado el tratamiento o seguimiento en su centro de referencia. De todas formas, este estudio tiene unos objetivos distintos al de la estimación o cálculo de incidencias de metástasis cutáneas.

Como el objetivo de nuestro estudio era principalmente clínico e histológico, los criterios de inclusión fueron estrictos en cuanto a que debíamos de disponer de todos los datos clínicos, reportaje gráfico y muestra histológica realizada en el IVO. Por eso las cifras de cutánides de diferentes orígenes tumorales podrían ser inferiores a las esperadas. Pero pensamos que era importante disponer de estos datos en la parte retrospectiva para poder analizar factores que no habíamos encontrado en la literatura previa como la presencia de dolor y la autoexploración por parte del paciente.

Respecto al análisis de supervivencia es difícil estudiar el periodo entre 2005 y 2015 ya que ha habido importantes novedades en cuanto al tratamiento del cáncer durante esos 10 años como es la introducción de terapias anti-diana que empezaron a aparecer justo a mitad del periodo, por tanto el estudio de supervivencia sería más real si se estudiase un periodo futuro en el cuál ya estuviera presente este tipo de terapéutica desde el principio.



Creemos necesarios futuros estudios donde se compare la forma clínica de pápulas sobre cicatriz que hemos descrito respecto a si hay mastectomía previa frente a tumorectomía más RT posterior. Muchas de nuestras pacientes, al haber sido el diagnóstico de cáncer de mama previo al año 2000 fueron tratadas mediante cirugía radical mediante mastectomía. Puede que por este motivo hayamos visto un número muy superior con este patrón y que en otros trabajos con más cutánides de cáncer de mama tratados mediante tumorectomía y RT. Nos parece muy relevante saber si este patrón que hemos observado tan habitualmente varía según el tratamiento local del cáncer de mama primario.

CONCLUSIONES



1- En nuestra población, las metástasis cutáneas son más frecuentes en mujeres que en hombres y aparecen a la edad media de 62 años.

2- Los tumores que con más frecuencia originan metástasis en la piel son la mama y el pulmón en general según la mayoría de las series. Las mujeres presentan más metástasis cutáneas de origen mamario y renal. La mama es el origen más frecuente en todos los rangos de edad. En el caso de los varones, las cutánides más frecuentes son las de origen pulmonar y ORL. En nuestra serie las de origen prostático se incluyen también entre las más frecuentes.

3- El momento de aparición de las lesiones metastásicas en la piel es posterior al diagnóstico de cáncer, en nuestra población en más del 87%. El 30% de ellas son el primer signo de recaída tumoral en paciente libre de enfermedad. El tiempo de aparición es muy variable, siendo la media de 4 años desde el diagnóstico de cáncer.

4- El 60% de las metástasis cutáneas presentan un patrón clínico reconocible. El más frecuente es el de pápulas sobre cicatriz. El origen más habitual de éste es el mamario y se localiza sobre la mama intervenida de manera preferente. El segundo patrón más frecuente es el de nódulo único, cuyo origen renal es el más habitual y se localiza en cabeza y cuello de manera más repetida. En tercer lugar se encuentra el patrón zosteriforme, de origen prostático o mamario de forma más frecuente y se localiza preferentemente en el tronco.

5- Histológicamente, el patrón más frecuentemente observado es el intersticial entre los haces de colágeno, respetando la epidermis. La presencia de infiltración



intravascular es un hallazgo frecuente (44%) pero nunca como patrón de infiltración única.

6- Respecto a las cutánides de origen mamario, el patrón clínico más frecuente es el de pápulas eritematosas sobre la mama afectada con diseminación intralinfática en la histología. El marcador inmunohistoquímico más sensible que permite reconocer un origen mamario es CK19. Las cutánides de origen mamario asociadas a cáncer de mama tipo luminal tienen mejor pronóstico de forma significativa, del mismo modo que aquellas metástasis que expresan HER-2 y receptores hormonales en la propia lesión cutánea.

7- El estudio inmunohistoquímico con CD31 y D240 realizado en las metástasis cutáneas con invasión vascular ha permitido reconocer que las formas clínicas de pápulas sobre cicatriz, en coraza y erisipeloide se asocian a una diseminación intralinfática, y que la forma telangiectásica se disemina por vía vascular.

8- Respecto al valor pronóstico de las metástasis cutáneas, la supervivencia global al año del diagnóstico de la cutánide es del 51,5%. Ningún patrón clínico-patológico se asoció a mayor supervivencia de manera significativa, sin embargo, el nódulo único seguido del patrón de pápulas sobre cicatriz se acercó a la significación estadística. La presencia de metástasis cutáneas se asocia a diseminación ganglionar en más de 80% de los casos y a metástasis a distancia en el 63,8% de los casos. En cuanto a la diseminación en otros órganos, el porcentaje de afectación aumenta a casi el 80% si la metástasis cutánea se encuentra en distinta región anatómica que el tumor primario.



9- Las metástasis cutáneas de origen prostático son más frecuentes de lo que se había señalado hasta el momento. La localización más habitual de éstas son las extremidades.

10- Más del 65% de las cutánides son alertadas de su presencia por el propio paciente, independientemente de su localización, lo que demuestra lo importante que puede ser la orientación, información y entrenamiento del paciente para autoexplorarse y consultar por nuevas lesiones.



Anexo 1. Cuaderno de recogida de datos

Nº HISTORIA: Paciente:

A) DATOS EPIDEMIOLÓGICOS:

Número de paciente:

Sexo: 1. Varón 2. Mujer

Fecha de nacimiento:

Éxitus: s/n Fecha de éxitus: ¿Por cáncer? s/n

B) DATOS DEL TUMOR PRIMARIO:

Tumor primario conocido: s/n

Fecha dx cáncer:

Tipo primario:

Subtipo primario:

Mtx ganglionares: s/n

Mtx viscerales: s/n

Órganos:

C) DATOS DE LA CUTÁNIDE

Fecha cutánide:

Localización general:

Localización específica:

¿Misma localización que tumor primario? s/n

Lesión elemental:

Núm de lesiones: 1 2-5 >5

Color:

Úlceración: s/n

Dolor: s/n



Patrón clínico peculiar: s/n

¿Cuál?

Dx por paciente: s/n

D) DATOS HISTOLÓGICOS

Patrón de infiltración:

Histología de: 1.adenocarcinoma 2. Epidermoide 3.indiferenciado
4. sarcoma 5 otro

Localización: 1. Epidemis 2. Dermis 3. TCS 4. Epidermis y dermis
5. Dermis y TCS 6. Todo

Epidermis afectada: s/n

Área de Grenz: s/n

Invasión vascular o linfática: s/n

Invasión neural: s/n

Áreas de necrosis: s/n

Desmoplasia: s/n

Mitosis: 1. Ausentes

2. Presentes

3. Presentes y abundantes

Inflamación: s/s

Tipo celular si inflamación:

E) DATOS INMUNOHISTOQUÍMICOS

Marcador solicitado:	Resultado de expresión:

BIBLIOGRAFÍA



1. Yilmaz M, Christofori G. Mechanisms of motility in metastasizing cells. *Mol Cancer Res MCR*. 2010;8(5):629-42.
2. Brodland DG, Zitelli JA. Mechanisms of metastasis. *J Am Acad Dermatol*. 1992;27(1):1-8.
3. Alexandrova AY. Plasticity of tumor cell Migration: acquisition of new properties or return to the Past? *Biochemistry*. 2014;79(9):947-63.
4. Olson MF, Sahai E. The actin cytoskeleton in cancer cell motility. *Clin Exp Metastasis*. 2009;26(4):273-87.
5. Vignjevic D, Montagnac G. Reorganisation of the dendritic actin network during cancer cell migration and invasion. *Semin Cancer Biol*. 2008;18(1):12-22.
6. Resnik KS. Patterns versus mechanisms of cutaneous metastases. *Am J Dermatopathol*. 1998;20(3):314-5.
7. Baum B, Settleman J, Quinlan MP. Transitions between epithelial and mesenchymal states in development and disease. *Semin Cell Dev Biol*. 2008;19(3):294-308.
8. Thiery JP, Sleeman JP. Complex networks orchestrate epithelial-mesenchymal transitions. *Nat Rev Mol Cell Biol*. 2006;7(2):131-42.
9. Hughes TM, Thomas JM. Sarcoma metastases due to iatrogenic implantation. *Eur J Surg Oncol J Eur Soc Surg Oncol Br Assoc Surg Oncol*. 2000;26(1):50-2.
10. Hu SC-S, Chen G-S, Lu Y-W, Wu C-S, Lan C-CE. Cutaneous metastases from different internal malignancies: a clinical and prognostic appraisal. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2008;22(6):735-40.
11. Hussein MRA. Skin metastasis: a pathologist's perspective. *J Cutan Pathol*. 2010;37(9):e1-20.
12. Lookingbill DP, Spangler N, Helm KF. Cutaneous metastases in patients with metastatic carcinoma: a retrospective study of 4020 patients. *J Am Acad Dermatol*. 1993;29(2 Pt 1):228-36.
13. Krathen RA, Orengo IF, Rosen T. Cutaneous metastasis: a meta-analysis of data. *South Med J*. 2003;96(2):164-7.
14. Papadopoulos I, Ioannides D, Lefaki I. Cutaneous metastases from primary internal malignancies: a retrospective study from a tertiary dermatological center in Northern Greece. *Hippokratia*. 2014;18(2):187.
15. Saeed S, Keehn CA, Morgan MB. Cutaneous metastasis: a clinical, pathological, and immunohistochemical appraisal. *J Cutan Pathol*. 2004;31(6):419-430.



16. Fernandez-Flores A. Cutaneous metastases: a study of 78 biopsies from 69 patients. *Am J Dermatopathol.* 2010;32(3):222-39.
17. Fernández-Antón Martínez MC, Parra-Blanco V, Avilés Izquierdo JA, Suárez Fernández RM. Cutaneous Metastases of Internal Tumors. *Actas Dermosifiliogr.* 2013; 104(10):841-53.
18. Alcaraz I, Cerroni L, Rütten A, Kutzner H, Requena L. Cutaneous metastases from internal malignancies: a clinicopathologic and immunohistochemical review. *Am J Dermatopathol.*2012;34(4):347-93.
19. Boyd AS, Hayes BB. Metastatic small cell neuroendocrine carcinoma of the breast. *J Cutan Pathol.*2012;39(11):1042-6.
20. Chopra R, Chhabra S, Samra SG, Thami GP, Punia RPS, Mohan H. Cutaneous metastases of internal malignancies: a clinicopathologic study. *Indian J Dermatol Venereol Leprol.* 2010;76(2):125-31.
21. Nashan D, Meiss F, Braun-Falco M, Reichenberger S. Cutaneous metastases from internal malignancies. *Dermatol Ther.* 2010;23(6):567-80.
22. Gaudy-Marqueste C, Dales J-P, Collet-Villette A-M, Grob J-J, Astoul P, Richard M-A. [Cutaneous metastasis of pleural mesothelioma: two cases]. *Ann Dermatol Vénéréologie.* 2003;130(4):455-9.
23. De Giorgi V, Grazzini M, Alfaioli B, Savarese I, Corciova SA, Guerriero G, et al. Cutaneous manifestations of breast carcinoma. *Dermatol Ther.* 2010;23(6):581-9.
24. Hali F, Khadir K, Idhammou W, Bensardi F-Z, Lefriyekh M-R, Benider A, et al. [Cutaneous manifestations of male breast cancer]. *Presse Médicale Paris Fr* 1983.2011;40(11):e483-488.
25. Fernandez-Flores A. Cutaneous metastases from breast carcinoma: calretinin expression and estrogen, progesterone and Her2/neu status of the metastases, compared to primary cutaneous apocrine tumors. *Romanian J Morphol Embryol Rev Roum Morphol Embryol.* 2013;54(3 Suppl):695-9.
26. Mordenti C, Peris KM, Concetta F, Cerroni L, Chimenti S. Cutaneous metastatic breast carcinoma. *Acta Dermatoven APA.* 2000;9(9):143-8.
27. Marneros AG, Blanco F, Husain S, Silvers DN, Grossman ME. Classification of cutaneous intravascular breast cancer metastases based on immunolabeling for blood and lymph vessels. *J Am Acad Dermatol.* 2009;60(4):633-8.
28. Dobson CM, Tagor V, Myint AS, Memon A. Telangiectatic metastatic breast carcinoma in face and scalp mimicking cutaneous angiosarcoma. *J Am Acad Dermatol.*;48(4):635-6.
29. Lin J-H, Lee J y-Y., Chao S-C, Tsao C-J. Telangiectatic metastatic breast carcinoma preceded by en cuirasse metastatic breast carcinoma. *Br J Dermatol.* 2004;151(2):523-4.



30. Conner KB, Cohen PR. Cutaneous metastasis of breast carcinoma presenting as alopecia neoplastica. *South Med J*. 2009;102(4):385-9.
31. González-Hernández S, Pérez-Robayna N, Rodríguez-García C, Sánchez-González R. Cutaneous metastases with zosteriform pattern from a breast carcinoma. *Med Clínica*. 2012;138(10):460.
32. Tan AR. Cutaneous manifestations of breast cancer. *Semin Oncol*. 2016;43(3):331-4.
33. Soyer HP, Cerroni L, Smolle J, Kerl H. «Clown nose»--skin metastasis of breast cancer. *Z Für Hautkrankh*. 1990;65(10):929-31.
34. Yang DT, Holden JA, Florell SR. CD117, CK20, TTF-1, and DNA topoisomerase II-alpha antigen expression in small cell tumors. *J Cutan Pathol*. 2004;31(3):254-61.
35. Feng H, Shuda M, Chang Y, Moore PS. Clonal integration of a polyomavirus in human Merkel cell carcinoma. *Science*. 2008;319(5866):1096-100.
36. Hashimi Y, Dholakia S. Facial cutaneous metastasis of colorectal adenocarcinoma. *BMJ Case Rep*. 2013;31(45):67-4
37. Tan K-Y, Ho K-S, Lai J-H, Lim J-F, Ooi B-S, Tang C-L, et al. Cutaneous and subcutaneous metastases of adenocarcinoma of the colon and rectum. *Ann Acad Med Singapore*. 2006;35(8):585-7.
38. Fyrmpas G, Barbetakis N, Efstathiou A, Konstantinidis I, Tsilikas C. Cutaneous metastasis to the face from colon adenocarcinoma. Case report. *Int Semin Surg Oncol ISSO*. 2006;3:2.
39. Alexandrescu DT, Vaillant J, Yahr LJ, Kelemen P, Wiernik PH. Unusually large colon cancer cutaneous and subcutaneous metastases occurring in resection scars. *Dermatol Online J*. 2005;11(2):22.
40. Bayrak R, Haltas H, Yenidunya S. The value of CDX2 and cytokeratins 7 and 20 expression in differentiating colorectal adenocarcinomas from extraintestinal gastrointestinal adenocarcinomas: cytokeratin 7-/20+ phenotype is more specific than CDX2 antibody. *Diagn Pathol*. 2012;7:9.
41. Endo Y, Matsumoto R, Taki R, Toda K. Cutaneous metastasis of gastric adenocarcinoma presenting as carcinoma «en cuirasse». *Eur J Dermatol EJD*. 2013;23(2):287-8.
42. Takata T, Takahashi A, Tarutani M, Sano S. A rare case of cellulitis-like cutaneous metastasis of gastric adenocarcinoma. *Int J Dermatol*. 2014;53(2):e122-124.
43. Kawai S, Nishida T, Hayashi Y, Ezaki H, Yamada T, Shinzaki S, et al. Choroidal and cutaneous metastasis from gastric adenocarcinoma. *World J Gastroenterol WJG*. 2013;19(9):1485-8.
44. Fekete GL, Cotoi OS, Fekete JE. Multiple nodular cutaneous metastases as



the first clinical sign of signet ring cell gastric carcinoma: case report. *Acta Dermatovenerol Croat ADC*. 2012;20(1):34-7.

45. Cesaretti M, Malerba M, Basso V, Boccardo C, Santoni R, D'Alessandro G, et al. Cutaneous metastasis from primary gastric cancer: a case report and review of the literature. *Cutis*. 2014;93(4):E9-13.

46. Ackerman D, Barr RJ, Elias AN. Cutaneous metastases from hepatocellular carcinoma. *Int J Dermatol*. 2001;40(12):782-4.

47. Hauch AT, Buell JF, McGowan M, Bhatia P, Lewin E, Killackey M, et al. Cutaneous Metastases from Primary Hepatobiliary Tumors as the First Sign of Tumor Recurrence following Liver Transplantation. *Case Rep Transplant*. 2014;2014:838949.

48. Amador A, Monforte NG, Bejarano N, Martí J, Artigau E, Navarro S, et al. Cutaneous metastasis from hepatocellular carcinoma as the first clinical sign. *J Hepatobiliary Pancreat Surg*. 2007;14(3):328-30.

49. Traficante D, Assalone P, Tomei F, Calista F, Falletti J, Caranci E, et al. A case report of HCC cutaneous metastasis. *J Gastrointest Oncol*. 2014;5(4):E65-67.

50. Magaña M, Gomez L-M. Skin metastasis from hepatocarcinoma. *Am J Dermatopathol*. 2009;31(5):502-5.

51. de León FJ, Blanes MM, Albares MP, Berbegal L. Cutaneous Metastasis From Hepatocellular Carcinoma After a Percutaneous Interventional Procedure. *Actas Dermosifiliogr*. 2015;106(5):440-1

52. Gross JA, Perniciaro C, Gross DJ, Barksdale SK. Metastatic hepatocellular carcinoma to the skin staining positive with HMB-45. *Am J Dermatopathol*. 2012;34(1):110-2.

53. West KL, Selim MA, Puri PK. Cutaneous metastatic cholangiocarcinoma: a report of three cases and review of the literature. *J Cutan Pathol*. 2010;37(12):1230-6.

54. Balzani A, Clerico R, Schwartz RA, Panetta S, Panetta C, Skroza N, et al. Cutaneous implantation metastasis of cholangiocarcinoma after percutaneous transhepatic biliary drainage. *Acta Dermatovenerol Croat ADC*. 2005;13(2):118-21.

55. Hafez H. Cutaneous pancreatic metastasis: a case report and review of literature. *Indian J Cancer*. 2007;44(3):111-4.

56. Jun DW, Lee OY, Park CK, Choi HS, Yoon BC, Lee MH, et al. Cutaneous metastases of pancreatic carcinoma as a first clinical manifestation. *Korean J Intern Med*. 2005;20(3):260-3.

57. Colla TG, Lovatto L, Duquia RP. Case for diagnosis: umbilical metastasis of pancreatic carcinoma (Sister Mary Joseph's Nodule). *An Bras Dermatol*. 2009;84(3):297-8.



58. Siriwardena A, Samarji WN. Cutaneous tumour seeding from a previously undiagnosed pancreatic carcinoma after laparoscopic cholecystectomy. *Ann R Coll Surg Engl.* 1993;75(3):199-200.
59. Fröhlich E, Fröhlich P, Seeliger H. [Cutaneous implantation metastasis after fine needle puncture of a pancreatic cancer]. *Ultraschall Med Stuttg Ger* 1980. 1986;7(3):141-4.
60. Kaoutzanis C, Chang MC, Abdul Khalek FJ, Kreske E. Non-umbilical cutaneous metastasis of a pancreatic adenocarcinoma. *BMJ Case Rep.* 2013;2013.
61. Ohshio G, Imamura T, Okada N, Yamaki K, Suwa H, Imamura M, et al. Cytokeratin 19 fragment in serum and tissues of patients with pancreatic diseases. *Int J Pancreatol Off J Int Assoc Pancreatol.* 1997;21(3):235-41.
62. Duval JV, Savas L, Banner BF. Expression of cytokeratins 7 and 20 in carcinomas of the extrahepatic biliary tract, pancreas, and gallbladder. *Arch Pathol Lab Med.* 2000;124(8):1196-200.
63. Ram R, Natanzi N, Saadat P, Eliav D, Vadmal MS. Skin metastasis of pancreatic vasoactive intestinal polypeptide tumor: case report and review of the literature. *Arch Dermatol.* 2006;142(7):946-7.
64. Roy AD, Sherparpa M, Prasad PRK, Lamichanet R. Scalp metastasis of gastro-esophageal junction adenocarcinoma: a rare occurrence. *J Clin Diagn Res JCDR.* 2014;8(2):159-60.
65. Gogalniceanu P, Jarral OA, Purkayastha S, Aggarwal R, Zacharakis E. Chest wall metastasis from oesophageal adenocarcinoma: a rare presentation. *Updat Surg.* 2011;63(3):223-6.
66. Nisi G, Grimaldi L, Brandi C, Silvestri A, Brafa A, Calabrò M, et al. Cutaneous metastasis of the superior lip from adenocarcinoma of the gastro-oesophageal junction. A case report. *Chir Ital.* 2007;59(6):883-6.
67. Kmucha ST, Troxel JM. Dermal metastases in epidermoid carcinoma of the head and neck. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg.* 1993;119(3):326-30.
68. Pitman KT, Johnson JT. Skin metastases from head and neck squamous cell carcinoma: incidence and impact. *Head Neck.* 1999;21(6):560-5.
69. Mueller TJ, Wu H, Greenberg RE, Hudes G, Topham N, Lessin SR, et al. Cutaneous metastases from genitourinary malignancies. *Urology.* 2004;63(6):1021-6.
70. Mahmoudi HR, Kamyab K, Daneshpazhooh M. Cutaneous metastasis of renal cell carcinoma: A case report. *Dermatol Online J.* 2012;18(5):12.
71. Hager CM, Cohen PR. Cutaneous lesions of metastatic visceral malignancy mimicking pyogenic granuloma. *Cancer Invest.* 1999;17(6):385-90.
72. Mandal A, Littler Y, Libertiny G. Asymptomatic renal cell carcinoma with metastasis to the skin and duodenum: a case report and review of the literature.



BMJ Case Rep. 2012;2012.

73. Eke N, Eghwrudjakpor P, Echem RC. Renal cell carcinoma presenting as a scalp swelling. *Niger J Med J Natl Assoc Resid Dr Niger*. 2003;12(3):154-6.

74. Snow S, Madjar D, Reizner G, MacK E, Bentz M. Renal cell carcinoma metastatic to the scalp: case report and review of the literature. *Dermatol Surg Off Publ Am Soc Dermatol Surg Al*. 2001;27(2):192-4.

75. Kassam K, Tiong E, Nigar E, Kumar M. Exophytic parietal skin metastases of renal cell carcinoma. *Case Rep Dermatol Med*. 2013;2013:196016.

76. Sheth N, Petrof G, Greenblatt D, Patel S, Acland K. Unusual presentation of cutaneous metastases in renal cell carcinoma. *Clin Exp Dermatol*. 2008;33(4):538-9.

77. Bahrami S, Malone JC, Lear S, Martin AW. CD10 expression in cutaneous adnexal neoplasms and a potential role for differentiating cutaneous metastatic renal cell carcinoma. *Arch Pathol Lab Med*. 2006;130(9):1315-9.

78. Fujiwara M, Taube J, Sharma M, McCalmont TH, Kim J. PAX8 discriminates ovarian metastases from adnexal tumors and other cutaneous metastases. *J Cutan Pathol*. 2010;37(9):938-43.

79. Perna AG, Ostler DA, Ivan D, Lazar AJF, Diwan AH, Prieto VG, et al. Renal cell carcinoma marker (RCC-Ma) is specific for cutaneous metastasis of renal cell carcinoma. *J Cutan Pathol*. 2007;34(5):381-5.

80. Ostler DA, Prieto VG, Reed JA, Deavers MT, Lazar AJ, Ivan D. Adipophilin expression in sebaceous tumors and other cutaneous lesions with clear cell histology: an immunohistochemical study of 117 cases. *Mod Pathol Off J U S Can Acad Pathol Inc*. 2010;23(4):567-73.

81. Alvarez Castelo LM, García Freire C, Rodríguez-Rivera García J, Lancina Martín JA, González Martín M. [Skin metastasis from transitional cell carcinoma of the bladder]. *Arch Esp Urol*. 1995;48(7):749-50.

82. Block CA, Dahmouh L, Konety BR. Cutaneous metastases from transitional cell carcinoma of the bladder. *Urology*. 2006;67(4):846.e15-17.

83. Saito S. Solitary cutaneous metastasis of superficial bladder cancer. *Urol Int*. 1998;61(2):126-7.

84. Atmaca AF, Akbulut Z, Demirci A, Belenli O, Alici S, Balbay DM. Multiple subcutaneous nodular metastases from transitional cell carcinoma of the bladder. *Pathol Oncol Res POR*. 2007;13(1):70-2.

85. Akman Y, Cam K, Kavak A, Alper M. Extensive cutaneous metastasis of transitional cell carcinoma of the bladder. *Int J Urol Off J Jpn Urol Assoc*. 2003;10(2):103-4.

86. Gowardhan B, Mathers ME, Feggetter JGW. Twenty-three years of disease-free survival following cutaneous metastasis from a primary bladder transitional



- cell carcinoma. *Int J Urol Off J Jpn Urol Assoc.* 2004;11(11):1031-2.
87. Truong H, Parsons TM, Trabulsi EJ. Cutaneous metastasis of micropapillary urothelial carcinoma. *Urology.* 2015;85(2):e7-8.
88. Zhou M, Roma A, Magi-Galluzzi C. The usefulness of immunohistochemical markers in the differential diagnosis of renal neoplasms. *Clin Lab Med.* 2005;25(2):247-57.
89. Li W, Liang Y, Deavers MT, Kamat AM, Matin SF, Dinney CP, et al. Uroplakin II is a more sensitive immunohistochemical marker than uroplakin III in urothelial carcinoma and its variants. *Am J Clin Pathol.* 2014;142(6):864-71.
90. Gurumurthi R, Thirumalai R, Easow JM, Mohan S. Tumor attributes predicting cutaneous metastatic destiny: a report of two interesting cases. *Indian J Dermatol.* 2014;59(4):422.
91. Stanko C, Grandinetti L, Baldassano M, Mahmoodi M, Kantor GR. Epidermotropic metastatic prostate carcinoma presenting as an umbilical nodule-Sister Mary Joseph nodule. *Am J Dermatopathol.* 2007;29(3):290-2.
92. Fukuda H, Saito R. A case of Sister Mary Joseph's nodule from prostatic cancer. *J Dermatol.* 2006;33(1):46-51.
93. Brown G, Kurtzman D, Lian F, Sligh J. Eruptive nodules of the head and neck: a case report of metastatic prostate cancer. *Dermatol Online J.* 2014;20(2).
94. Piqué Duran E, Paradela A, Fariña MC, Escalonilla P, Soriano ML, Olivares M, et al. Cutaneous metastases from prostatic carcinoma. *J Surg Oncol.* 1996;62(2):144-7.
95. Pistone G, Pistone A, Aricò M, Bongiorno MR. Multiple cutaneous metastases in the chest from prostatic carcinoma. *Case Rep Dermatol.* 2013;5(1):27-30.
96. Peison B. Metastasis of carcinoma of the prostate to the scalp. Simulation of a large sebaceous cyst. *Arch Dermatol.* 1971;104(3):301-3.
97. Reddy S, Bang RH, Contreras ME. Telangiectatic cutaneous metastasis from carcinoma of the prostate. *Br J Dermatol.* 2007;156(3):598-600.
98. Guzman Martinez-Valls PL, Rodríguez Tardido A, Honrubia Vilchez B, Izquierdo Morejon E, Pietricica B-N, Montoya Chinchilla R, et al. [Frontal mass simulating lipoma as a clinical presentation of prostatic adenocarcinoma]. *Arch Esp Urol.* febrero de 2009;62(1):66-9.
99. Bluefarb SM, Wallk S, Gecht M. Carcinoma of the prostate with zosteriform cutaneous lesions. *AMA Arch Dermatol.* 1957;76(4):402-7.
100. Rodríguez Martínez JJ, Cerrato Rodríguez ME, García Pérez FJ, Martínez Gómez FJ, Sánchez Trilla AE. [Skin metastases of primary transitional cell carcinoma of the prostate. Apropos of a case]. *Arch Esp Urol.* 1999;52(8):885-7.
101. Cecen K, Karadag MA, Demir A, Kocaaslan R. Small cell carcinoma of the



prostate presenting with skin metastasis: a case report. *J Med Case Reports*. 2014;8:146.

102. López-Navarro N, López-Sánchez JC, Pérez-Enríquez JE, Bosch RJ, Herrera E. [Atypical skin metastases of mucinous adenocarcinoma of the prostate with signet ring cells]. *Actas Dermo-Sifiliográficas*. 2009;100(4):338-41.

103. Brown GT, Patel V, Lee C-CR. Cutaneous metastasis of prostate cancer: a case report and review of the literature with bioinformatics analysis of multiple healthcare delivery networks. *J Cutan Pathol*. 2014;41(6):524-8.

104. Strzypek A, Kaczmarczyk K, Białas M, Szpor J, Dyduch G, Szopiński T, et al. ERG positive prostatic cancer may show a more angiogenetic phenotype. *Pathol Res Pract*. 2014;210(12):897-900.

105. Miettinen M, Wang Z-F, Paetau A, Tan S-H, Dobi A, Srivastava S, et al. ERG transcription factor as an immunohistochemical marker for vascular endothelial tumors and prostatic carcinoma. *Am J Surg Pathol*. 2011;35(3):432-41.

106. Kelly GM, Kong YH, Dobi A, Srivastava S, Sesterhenn IA, Pathmanathan R, et al. ERG oncoprotein expression in prostate carcinoma patients of different ethnicities. *Mol Clin Oncol*. 2015;3(1):23-30.

107. Gleizal A, Torossian JM, Wan DC, Béziat J-L. Testicular carcinoma presenting as cutaneous nasal metastasis: case report and review of the literature. *Br J Oral Maxillofac Surg*. 2008;46(5):416-8.

108. Joel A, Bhatt AD, Samuel A, Chacko RT. Cutaneous metastasis from testicular germ cell tumour. *Indian J Urol IJU J Urol Soc India*. 2014;30(1):99-101.

109. Requena L, Sánchez M, Aguilar A, Sánchez Yus E. Choriocarcinoma of the testis metastatic to the skin. *J Dermatol Surg Oncol*. 1991;17(5):466-70.

110. Tinkle LL, Graham BS, Spillane TJ, Barr RJ. Testicular choriocarcinoma metastatic to the skin: an additional case and literature review. *Cutis*. 2001;67(2):117-20.

111. Chen X, Xu L, Chen X, Teng X, Zheng S. Testicular choriocarcinoma metastatic to skin and multiple organs. Two case reports and review of literature. *J Cutan Pathol*. 2010;37(4):486-90.

112. Bhatia K, Vaid AK, Rawal S, Patole KD. Pure choriocarcinoma of testis with rare gingival and skin metastases. *Singapore Med J*. 2007;48(3):e77-80.

113. Cormio G, Capotorto M, Di Vagno G, Cazzolla A, Carriero C, Selvaggi L. Skin metastases in ovarian carcinoma: a report of nine cases and a review of the literature. *Gynecol Oncol*. 2003;90(3):682-5.

114. Kim M-K, Kim S-H, Lee Y-Y, Choi CH, Kim T-J, Lee J-W, et al. Metastatic skin lesions on lower extremities in a patient with recurrent serous papillary ovarian carcinoma: a case report and literature review. *Cancer Res Treat Off J Korean Cancer Assoc*. 2012;44(2):142-5.



115. Schonmann R, Altaras M, Biron T, Bernheim J, Fishman A. Inflammatory skin metastases from ovarian carcinoma--a case report and review of the literature. *Gynecol Oncol.* 2003;90(3):670-2.
116. Rao R, Balachandran C, Rao L. Zosteriform cutaneous metastases: a case report and brief review of literature. *Indian J Dermatol Venereol Leprol.* 2010;76(4):447.
117. Tsai H-W, Yuan C-C, Wang P-H. Umbilicus as the only site of metastasis in recurrent ovarian cancer. *J Chin Med Assoc J CMA.* 2006;69(5):233-5.
118. Nakamura S, Hashimoto Y, Nishi K, Mizumoto T, Takahashi H, Iizuka H. Cutaneous lymphangitis carcinomatosa metastasis of extra-ovarian primary peritoneal carcinoma. *Acta Derm Venereol.* 2012;92(6):639-40.
119. West EA, White SI, Sidky K, Green JA. An unusual distribution of cutaneous metastases of ovarian carcinoma. *Clin Exp Dermatol.* 2005;30(4):440-1.
120. Berretta R, Rolla M, Patrelli TS, Gramellini D, Fadda GM, Nardelli GB. Incidence of port-site metastasis after laparoscopic management of borderline ovarian tumors: a series of 22 patients. *Eur J Gynaecol Oncol.* 2009;30(3):300-2.
121. Traiman P, de Luca LA, Bacchi CE. An extremely large, cauliflower-type, cutaneous metastasis of ovarian cancer associated with good prognosis. *Gynecol Oncol.* 1994;53(2):239-41.
122. McCluggage WG, Young RH. Immunohistochemistry as a diagnostic aid in the evaluation of ovarian tumors. *Semin Diagn Pathol.* 2005;22(1):3-32.
123. Basu B, Mukherjee S. Cutaneous metastasis in cancer of the uterine cervix: A case report and review of the literature. *J Turk Ger Gynecol Assoc.* 2013;14(3):174-7.
124. Imachi M, Tsukamoto N, Kinoshita S, Nakano H. Skin metastasis from carcinoma of the uterine cervix. *Gynecol Oncol.* 1993;48(3):349-54.
125. Richmond NA, Viera MH, Velazquez-Vega J, Kerdel FA. Cutaneous metastasis of cervical adenocarcinoma to the vulva. *Dermatol Online J.* 2013;19(5):18172.
126. Grabiec M, Walentowicz M, Marszałek A. Multiple skin metastases to vulva from carcinoma of the cervical stump. *Ginekol Pol.* 2010;81(2):140-3.
127. Behtash N, Mehrdad N, Shamshirsaz A, Hashemi R, Amouzegar Hashemi F. Umbilical metastasis in cervical cancer. *Arch Gynecol Obstet.* 2008;278(5):489-91.
128. Vitorino-Araujo JL, Veiga JCE, Barboza VR, de Souza N, Mayrink D, Nadais RF, et al. Scalp, skull and brain metastasis of squamous cell carcinoma of the cervix--a rare entity. *Br J Neurosurg.* 2013;27(4):519-20.
129. Takagi H, Miura S, Matsunami K, Ikeda T, Imai A. Cervical cancer metastasis to the scalp: case report and literature review. *Eur J Gynaecol Oncol.* 2010;31(2):217-8.



130. Elamurugan TP, Agrawal A, Dinesh R, Aravind R, Naskar D, Kate V, et al. Palmar cutaneous metastasis from carcinoma cervix. *Indian J Dermatol Venereol Leprol.* 2011;77(2):252.
131. Srivastava K, Singh S, Srivastava M, Srivastava AN. Incisional skin metastasis of a squamous cell cervical carcinoma 3.5 years after radical treatment--a case report. *Int J Gynecol Cancer Off J Int Gynecol Cancer Soc.* 2005;15(6):1183-6.
132. Deka D, Gupta N, Bahadur A, Dadhwal V, Mittal S. Umbilical surgical scar and vulval metastasis secondary to advanced cervical squamous cell carcinoma: a report of two cases. *Arch Gynecol Obstet.* 2010;281(4):761-4.
133. Silva de Lima A, Casemiro KP, Rovere RK. [Cervical adenocarcinoma with lymphatic spread presenting as carcinoma «en cuirasse» of the vulva: case report]. *Dermatol Online J.* 2014;20(5):22615.
134. Silverberg SG, Ioffe OB. Pathology of cervical cancer. *Cancer J Sudbury Mass.* 2003;9(5):335-47.
135. Wang SS, Sherman ME, Silverberg SG, Carreon JD, Lacey JV, Zaino R, et al. Pathological characteristics of cervical adenocarcinoma in a multi-center US-based study. *Gynecol Oncol.* 2006;103(2):541-6.
136. Wang AR, O'Brien M, Ross R, Long T, Robinson-Bostom L. Epidermotropic metastasis from vulvar squamous cell carcinoma: a rare cutaneous manifestation. *J Am Acad Dermatol.* 2010;63(6):1088-91.
137. Bornkessel A, Weyers W, Elsner P, Ziemer M. Epidermotropic metastases from squamous cell carcinoma of the lower female genital tract mimicking primary Bowen's carcinoma. *Am J Dermatopathol.* 2006;28(3):220-2.
138. Atallah D, el Kassis N, Lutfallah F, Safi J, Salameh C, Nadiri S, et al. Cutaneous metastasis in endometrial cancer: once in a blue moon - case report. *World J Surg Oncol.* 2014;12:86.
139. Ozsaran AA, Dikmen Y, Kazandi M, Terek MC, Kazandi AC, Erhan Y. Abdominal skin metastasis of endometrial adenocarcinoma: case report. *Eur J Gynaecol Oncol.* 2002;23(3):264.
140. Dikmen Y, Terek MC, Mgoyi L, Zekioglu O, Akercan F, Yucebilgin MS. Subcutaneous metastasis of endometrial adenocarcinoma: case report of an incidental diagnosis during abdominal sonography. *Eur J Gynaecol Oncol.* 2004;25(2):250-2.
141. Kushner DM, Lurain JR, Fu TS, Fishman DA. Endometrial adenocarcinoma metastatic to the scalp: case report and literature review. *Gynecol Oncol.* 1997;65(3):530-3.
142. Dekker KS, van der Linden PJ, Stenfert Kroese MC, Hofstee N. Cutaneous metastases of endometrial adenocarcinoma with squamous cell differentiation. *Obstet Gynecol.* 1999;93(5):842.



143. Manolitsas TP, Fowler JM, Gahbauer RA, Gupta N. Pain in the foot: calcaneal metastasis as the presenting feature of endometrial cancer. *Obstet Gynecol.* 2002;100(5 Pt 2):1067-9.
144. Stonard CM, Manek S. Cutaneous metastasis from an endometrial carcinoma: a case history and review of the literature. *Histopathology.* 2003;43(2):201-3.
145. Kim ES, Lee DP, Lee MW, Choi JH, Moon KC, Koh JK. Cutaneous metastasis of uterine papillary serous carcinoma. *Am J Dermatopathol.* 2005;27(5):436-8.
146. Plaza JA, Ortega PF, Stockman DL, Suster S. Value of p63 and podoplanin (D2-40) immunoreactivity in the distinction between primary cutaneous tumors and adenocarcinomas metastatic to the skin: a clinicopathologic and immunohistochemical study of 79 cases. *J Cutan Pathol.* 2010;37(4):403-10.
147. Bains R, Magdum A, Bhat W, Roy A, Platt A, Stanley P. Soft tissue sarcoma - A review of presentation, management and outcomes in 110 patients. *Surgeon.* 2016;14(3):129-35
148. Cohen PR. Metastatic tumors to the nail unit: subungual metastases. *Dermatol Surg Off Publ Am Soc Dermatol Surg Al.* 2001;27(3):280-93.
149. Soipi S, Vucić M, Ulamec M, Tomas D, Kruslin B, Spajić B. Leiomyosarcoma of the spermatic cord with scalp metastasis: case report and literature review. *Coll Antropol.* 2014;38(2):763-6.
150. Shimizu S, Yasui C, Minauchi K, Tsuchiya K. Metastatic rhabdomyosarcoma of the skin. *J Am Acad Dermatol.* 2008;58(5 Suppl 1):S118-120.
151. Simsir A, Ioffe OB, Henry M. Adult rhabdomyosarcoma with skin metastases: diagnosis by fine needle aspiration biopsy. *Acta Cytol.* 2001;45(1):106-8.
152. Ansari S, Yousefian S, Miri-Aliabad G, Ramim T. Rhabdomyosarcoma with skin metastasis: report of a case. *Acta Med Iran.* 2014;52(2):170-2.
153. Scatena C, Massi D, Franchi A, De Paoli A, Canzonieri V. Rhabdomyosarcoma of the skin resembling carcinosarcoma: report of a case and literature review. *Am J Dermatopathol.* 2012;34(1):e1-6.
154. Rodriguez-Galindo C, Hill DA, Onyekwere O, Pin N, Rao BN, Hoffer FA, et al. Neonatal alveolar rhabdomyosarcoma with skin and brain metastases. *Cancer.* 15 2001;92(6):1613-20.
155. Shah ND, Diwanji SR. Primary chondrosarcoma of the lung with cutaneous and skeletal metastases. *Singapore Med J.* 2007;48(7):e196-199.
156. Arce FP, Pinto J, Portero I, Echevarría S, Val-Bernal JF. Cutaneous metastases as initial manifestation of dedifferentiated chondrosarcoma of bone. An autopsy case with review of the literature. *J Cutan Pathol.* 2000;27(5):262-7.
157. Leal-Khoury SM, Barnhill RL, Baden HP. An unusual cutaneous metastasis



- of a chondrosarcoma. *J Cutan Pathol.* 1990;17(5):274-7.
158. Sherr DL, Fountain KS, Kalb RE. Cutaneous metastases from chondrosarcoma. *J Dermatol Surg Oncol.* 1986;12(2):146-9.
159. Izquierdo MJ, Pastor MA, Carrasco L, Requena C, Fariña MC, Martín L, et al. Cutaneous metastases from Ewing's sarcoma: report of two cases. *Clin Exp Dermatol.* 2002;27(2):123-8.
160. Biswas G, Khadwal A, Kulkarni P, Bakshi A, Nair C, Kurkure P, et al. Ewing's sarcoma with cutaneous metastasis--a rare entity: report of three cases. *Indian J Dermatol Venereol Leprol.* 2005;71(6):423-5.
161. Delaplace M, Lhommet C, de Pinieux G, Vergier B, de Muret A, Mchet L. Primary cutaneous Ewing sarcoma: a systematic review focused on treatment and outcome. *Br J Dermatol.* 2012;166(4):721-6.
162. Collier AB, Simpson L, Monteleone P. Cutaneous Ewing sarcoma: report of 2 cases and literature review of presentation, treatment, and outcome of 76 other reported cases. *J Pediatr Hematol Oncol.* 2011;33(8):631-4.
163. Wesche WA, Khare VK, Chesney TM, Jenkins JJ. Non-hematopoietic cutaneous metastases in children and adolescents: thirty years experience at St. Jude Children's Research Hospital. *J Cutan Pathol.* 2000;27(10):485-92.
164. Delépine F, Leccia N, Schlatterer B, de Peretti F. [Inaugural cutaneous metastases of an osteosarcoma: a case report]. *Rev Chir Orthopédique Réparatrice Appar Mot.* 2006;92(7):719-23.
165. Ouseph MM, Sharan GK, Sharma P, Rathi AK, Shyama J, Singh K, et al. Osteosarcoma with cutaneous metastases. A case report. *Acta Cytol.* 2007;51(1):102-6.
166. Ragsdale MI, Lehmer LM, Ragsdale BD, Chow WA, Carson RT. Cutaneous metastasis of osteosarcoma in the scalp. *Am J Dermatopathol.* 2011;33(6):e70-73.
167. Fernandez-Pineda I, Bahrami A, Green JF, McGregor LM, Davidoff AM, Sandoval JA. Isolated subcutaneous metastasis of osteosarcoma 5 years after initial diagnosis. *J Pediatr Surg.* 2011;46(10):2029-31.
168. Larsen S, Davis DMR, Comfere NI, Folpe AL, Sciallis GF. Osteosarcoma of the skin. *Int J Dermatol.* 2010;49(5):532-40.
169. Lee WJ, Lee DW, Chang SE, Lee MW, Choi JH, Moon KC, et al. Cutaneous metastasis of extraskeletal osteosarcoma arising in the mediastinum. *Am J Dermatopathol.* 2008;30(6):629-31.
170. Collier DAH, Busam K, Salob S. Cutaneous metastasis of osteosarcoma. *J Am Acad Dermatol.* 2003;49(4):757-60.
171. Pretell-Mazzini J, Barton MD, Conway SA, Temple HT. Unplanned Excision of Soft-Tissue Sarcomas: Current Concepts for Management and Prognosis. *J Bone Joint Surg Am.* 2015;97(7):597-603.



172. Fish FS. Soft tissue sarcomas in dermatology. *Dermatol Surg Off Publ Am Soc Dermatol Surg Al.* 1996;22(3):268-73.
173. Hu SC-S, Chen G-S, Wu C-S, Chai C-Y, Chen W-T, Lan C-CE. Rates of cutaneous metastases from different internal malignancies: experience from a Taiwanese medical center. *J Am Acad Dermatol.* 2009;60(3):379-87.
174. Bansal R, Patel T, Sarin J, Parikh B, Ohri A, Trivedi P. Cutaneous and subcutaneous metastases from internal malignancies: an analysis of cases diagnosed by fine needle aspiration. *Diagn Cytopathol.* 2011;39(12):882-7.
175. Anderegg MCJ, Lagarde SM, Jagadeshm VP, Gisbertz SS, Immanuel A, Meijer SL, et al. Prognostic Significance of the Location of Lymph Node Metastases in Patients With Adenocarcinoma of the Distal Esophagus or Gastroesophageal Junction. *Ann Surg.* 2016;264(5):847-53.
176. Sapir E, Tolpadi A, McHugh J, Samuels SE, Elalfy E, Spector M, et al. Skin cancer of the head and neck with gross or microscopic perineural involvement: Patterns of failure. *Radiother Oncol J Eur Soc Ther Radiol Oncol.* 2016;120(1):81-6.
177. Gupta A, Veness M, De'Ambrosis B, Selva D, Huilgol SC. Management of squamous cell and basal cell carcinomas of the head and neck with perineural invasion. *Australas J Dermatol.* 2016;57(1):3-13.
178. Campoli M, Brodland DG, Zitelli J. A prospective evaluation of the clinical, histologic, and therapeutic variables associated with incidental perineural invasion in cutaneous squamous cell carcinoma. *J Am Acad Dermatol.* 2014;70(4):630-6.
179. Reingold IM. Cutaneous metastases from internal carcinoma. *Cancer.* 1966;19(2):162-8.
180. Kikuchi Y, Matsuyama A, Nomura K. Zosteriform metastatic skin cancer: report of three cases and review of the literature. *Dermatol Basel Switz.* 2001;202(4):336-8.
181. Williams LR, Levine LJ, Kauh YC. Cutaneous malignancies mimicking herpes zoster. *Int J Dermatol.* 1991;30(6):432-4.
182. Damin DC, Lazzaron AR, Tarta C, Cartel A, Rosito MA. Massive zosteriform cutaneous metastasis from rectal carcinoma. *Tech Coloproctology.* 2003;7(2):105-7.
183. LeSueur BW, Abraham RJ, DiCaudo DJ, O'Connor WJ. Zosteriform skin metastases. *Int J Dermatol.* 2004;43(2):126-8.
184. Rao R, Balachandran C, Rao L. Zosteriform cutaneous metastases: a case report and brief review of literature. *Indian J Dermatol Venereol Leprol.* 2010;76(4):447.
185. Bassioukas K, Nakuci M, Dimou S, Kanellopoulou M, Alexis I. Zosteriform cutaneous metastases from breast adenocarcinoma. *J Eur Acad Dermatol*



Venereol JEADV. 2005;19(5):593-6.

186. Corgna E, Betti M, Gatta G, Roila F, De Mulder PHM. Renal cancer. Crit Rev Oncol Hematol. 2007;64(3):247-62.

187. Soda R, Vidolin AP, Bianchi L, Chimenti S. A 2-year history of an asymptomatic scalp nodule. Arch Dermatol. 2003;139(11):1497-502.

188. Batres E, Knox JM, Wolf JE. Metastatic renal cell carcinoma resembling a pyogenic granuloma. Arch Dermatol. 1978;114(7):1082-3.

189. Rogow L, Rotman M, Roussis K. Renal metastases simulating Kaposi sarcoma. Radionuclide scanning, an aid in diagnosis and treatment planning. Arch Dermatol. 1975;111(6):717-9.

190. Lim C, Chan R, Regan W. Renal cell carcinoma with cutaneous metastases. Australas J Dermatol. 2005;46(3):158-60.

191. Dorairajan LN, Hemal AK, Aron M, Rajeev TP, Nair M, Seth A, et al. Cutaneous metastases in renal cell carcinoma. Urol Int. 1999;63(3):164-7.

192. al-Kassab BM, Foster ME. Recurrent facial metastasis from renal-cell carcinoma: review of the literature and case report. J Oral Maxillofac Surg Off J Am Assoc Oral Maxillofac Surg. 1995;53(1):74-7.

193. Porter NA, Anderson HL, Al-Dujaily S. Renal cell carcinoma presenting as a solitary cutaneous facial metastasis: case report and review of the literature. Int Semin Surg Oncol ISSO. 2006;3:27.

194. Lee WJ, Kang SM, Won CH, Chang SE, Lee MW, Choi JH, et al. Cutaneous metastasis of uterine papillary serous carcinoma presenting as a solitary nodule on the umbilical area. Acta Derm Venereol. 2009;89(5):544-5.

195. Poncelet C, Bouret JM, Boulay I, Tsatsaris V, Ferrand J, Mintz JP, et al. [Umbilical metastasis of an endometrial adenocarcinoma: «Sister (Mary) Joseph's nodule». Review of the literature]. J Gynécologie Obstétrique Biol Reprod. 1996;25(8):799-803.

196. Powell FC, Cooper AJ, Massa MC, Goellner JR, Su WP. Sister Mary Joseph's nodule: a clinical and histologic study. J Am Acad Dermatol. 1984;10(4):610-5.

197. Singh GK, Yadav V, Singh P, Bhowmik KT. Multiple cutaneous metastases in a patient of carcinoma tonsil - Report of a rare case. J Egypt Natl Cancer Inst. 2016;28(3):191-3.

198. Wang S, Ye M, Ni S. Multiple scalp metastases from colonic neuroendocrine carcinoma: case report and literature review. BMC Cancer. 2014;14:305.

199. Powell DR, Blasky AJ, Britt SG, Artinger KB. Riding the crest of the wave: parallels between the neural crest and cancer in epithelial-to-mesenchymal transition and migration. Wiley Interdiscip Rev Syst Biol Med. 2013;5(4):511-22.

200. Theveneau E, Mayor R. Neural crest migration: interplay between chemorepellents, chemoattractants, contact inhibition, epithelial-mesenchymal



transition, and collective cell migration. *Wiley Interdiscip Rev Dev Biol.* 2012;1(3):435-45.

201. Theveneau E, Mayor R. Neural crest delamination and migration: from epithelium-to-mesenchyme transition to collective cell migration. *Dev Biol.* 2012;366(1):34-54.

202. Spencer PS, Helm TN. Skin metastases in cancer patients. *Cutis.* 1987;39(2):119-21.

203. Poste G. Pathogenesis of metastatic disease: implications for current therapy and for the development of new therapeutic strategies. *Cancer Treat Rep.* 1986;70(1):183-99.

204. Reuther GW, Der CJ. The Ras branch of small GTPases: Ras family members don't fall far from the tree. *Curr Opin Cell Biol.* 2000;12(2):157-65.

205. Bugelski PJ, Corwin SP, North SM, Kirsh RL, Nicolson GL, Poste G. Macrophage content of spontaneous metastases at different stages of growth. *Cancer Res.* 1987;47(15):4141-5.

206. Sánchez-García I. The crossroads of oncogenesis and metastasis. *N Engl J Med.* 2009;360(3):297-9.

207. Bogenrieder T, Herlyn M. Axis of evil: molecular mechanisms of cancer metastasis. *Oncogene.* 2003;22(42):6524-36.

208. Cairns RA, Khokha R, Hill RP. Molecular mechanisms of tumor invasion and metastasis: an integrated view. *Curr Mol Med.* 2003;3(7):659-71.

209. Fuertes L, Santonja C, Kutzner H, Requena L. Immunohistochemistry in Dermatopathology: A Retrospective Study of the Most Frequently Used Antibodies. *Am J Dermatopathol.* 2016;38(2):92-104.

210. Borkar S, Pandit-Taskar N. F-18 FDG uptake in cutaneous metastases from breast cancer. *Clin Nucl Med.* 2008;33(7):488-9.

211. Cohen PR. Skin clues to primary and metastatic malignancy. *Am Fam Physician.* 1995;51(5):1199-204.

212. Sariya D, Ruth K, Adams-McDonnell R, Cusack C, Xu X, Elenitsas R, et al. Clinicopathologic correlation of cutaneous metastases: experience from a cancer center. *Arch Dermatol.* 2007;143(5):613-20.

213. De Giorgi V, Grazzini M, Alfaioli B, Savarese I, Corciova SA, Guerriero G, et al. Cutaneous manifestations of breast carcinoma. *Dermatol Ther.* 2010;23(6):581-9.

214. Nava G, Greer K, Patterson J, Lin KY. Metastatic cutaneous breast carcinoma: A case report and review of the literature. *Can J Plast Surg J Can Chir Plast.* 2009;17(1):25-7.

215. Habib JG, O'Shaughnessy JA. The hedgehog pathway in triple-negative breast cancer. *Cancer Med.* 2016;5(10):2989-17.



216. Giuliano AE, Ballman K, McCall L, Beitsch P, Whitworth PW, Blumencranz P, et al. Locoregional Recurrence After Sentinel Lymph Node Dissection With or Without Axillary Dissection in Patients With Sentinel Lymph Node Metastases: Long-term Follow-up From the American College of Surgeons Oncology Group (Alliance) ACOSOG Z0011 Randomized Trial. *Ann Surg.* 2016;264(3):413-20.
217. Al Ameer A, Imran M, Kaliyadan F, Chopra R. Carcinoma erysipeloides as a presenting feature of breast carcinoma: A case report and brief review of literature. *Indian Dermatol Online J.* 2015;6(6):396-8.
218. Chow HT, Tran K, Millar EKA, Lynch J, Murrell DF. Diverse presentations of carcinoma erysipelatoides from a teaching hospital in australia. *Case Rep Dermatol Med.* 2012;2012:134938.
219. Yu K-J, Lee H-E, Ho H-C, Lee JC, Chang JW-C, Hong H-S, et al. Carcinoma erysipelatoides from squamous cell carcinoma of unknown origin. *Int J Clin Pract.* 2005;59(9):1104-6.
220. Falagas ME, Vergidis PI. Narrative review: diseases that masquerade as infectious cellulitis. *Ann Intern Med.* 2005;142(1):47-55.
221. Cox SE, Cruz PD. A spectrum of inflammatory metastasis to skin via lymphatics: three cases of carcinoma erysipeloides. *J Am Acad Dermatol.* 1994;30(2 Pt 2):304-7.
222. Lin J-H, Lee J y-Y., Chao S-C, Tsao C-J. Telangiectatic metastatic breast carcinoma preceded by en cuirasse metastatic breast carcinoma. *Br J Dermatol.* 2004;151(2):523-4.
223. Baluk P, McDonald DM. Markers for microscopic imaging of lymphangiogenesis and angiogenesis. *Ann N Y Acad Sci.* 2008;1131:1-12.
224. Baluk P, Morikawa S, Haskell A, Mancuso M, McDonald DM. Abnormalities of basement membrane on blood vessels and endothelial sprouts in tumors. *Am J Pathol.* 2003;163(5):1801-15.
225. Timbrell S, Al-Himdani S, Shaw O, Tan K, Morris J, Bundred N. Comparison of Local Recurrence After Simple and Skin-Sparing Mastectomy Performed in Patients with Ductal Carcinoma In Situ. *Ann Surg Oncol.* 2016;11-Epub ahead of print.
226. McVeigh TP, Boland MR, Lowery AJ. The impact of the Biomolecular Era on breast cancer surgery. *Surg J R Coll Surg Edinb Irel.* 2016; Epub ahead of print.
227. Pipkin CA, Lio PA. Cutaneous manifestations of internal malignancies: an overview. *Dermatol Clin.* enero de 2008;26(1):1-15.
228. Okunieff P, Meyn RE, Teicher BA, Thomas CR, Gaspar LE, Raben D, et al. Report from the Radiation Oncology Committee of the Southwest Oncology Group (SWOG): Research Objectives Workshop 2003. *Am J Clin Oncol.* 2003;26(5):522-9.
229. Lanuti M. Surgical Management of Oligometastatic Non-Small Cell Lung Cancer. *Thorac Surg Clin.* 2016;26(3):287-94.



230. Iwamoto H, Izumi K, Shimura Y, Natsagdorj A, Maolake A, Takezawa Y, et al. Metastasectomy Improves Survival in Patients with Metastatic Urothelial Carcinoma. *Anticancer Res.* 2016;36(10):5557-61.
231. García-Peláez B, Verdú M, Román R, Rodón N, Pubill C, Díaz O, et al. Expresión inmunohistoquímica de CK19 en variantes comunes del carcinoma de mama y en subtipos histológicos infrecuentes. *Rev Esp Patol.* 2015;48(2):67-74.
232. Tsujimoto M, Nakabayashi K, Yoshidome K, Kaneko T, Iwase T, Akiyama F, et al. One-step nucleic acid amplification for intraoperative detection of lymph node metastasis in breast cancer patients. *Clin Cancer Res Off J Am Assoc Cancer Res.* 2007;13(16):4807-16.
233. Pegolo E, Puppin C, Gerometta A, Damante G, Puglisi F, Di Loreto C. One-step nucleic acid amplification (OSNA) for intraoperative evaluation of sentinel lymph node status in breast cancer: a comparative study between CK19 protein expression and CK19 mRNA level in primary tumors and lymph node metastasis. *Virchows Arch Int J Pathol.* 2013;463(1):7-15.
234. Vilardell F, Novell A, Martin J, Santacana M, Velasco A, Díez-Castro MJ, et al. Importance of assessing CK19 immunostaining in core biopsies in patients subjected to sentinel node study by OSNA. *Virchows Arch Int J Pathol.* 2012;460(6):569-75.
235. Cordoba O, Perez-Ceresuela F, Espinosa-Bravo M, Cortadellas T, Esgueva A, Rodriguez-Revuelto R, et al. Detection of sentinel lymph node in breast cancer recurrence may change adjuvant treatment decision in patients with breast cancer recurrence and previous axillary surgery. *Breast Edinb Scotl.* 2014;23(4):460-5.
236. Vilardell F, Matias-Guiu X. CK19 expression should be tested prior to OSNA analysis of sentinel lymph nodes in breast cancer. *Virchows Arch Int J Pathol.* 2013;462(1):121.
237. Vuong D, Simpson PT, Green B, Cummings MC, Lakhani SR. Molecular classification of breast cancer. *Virchows Arch Int J Pathol.* 2014;465(1):1-14.
238. Viale G. The current state of breast cancer classification. *Ann Oncol Off J Eur Soc Med Oncol ESMO.* 2012;23(10):207-210.
239. Wolff AC, Hammond MEH, Hicks DG, Dowsett M, McShane LM, Allison KH, et al. Recommendations for human epidermal growth factor receptor 2 testing in breast cancer: American Society of Clinical Oncology/College of American Pathologists clinical practice guideline update. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol.* 2013;31(31):3997-4013.
240. Wolff AC, Hammond MEH, Hicks DG, Dowsett M, McShane LM, Allison KH, et al. Recommendations for human epidermal growth factor receptor 2 testing in breast cancer: American Society of Clinical Oncology/College of American Pathologists clinical practice guideline update. *Arch Pathol Lab Med.* 2014;138(2):241-56.



241. Rakha EA, Starczynski J, Lee AHS, Ellis IO. The updated ASCO/CAP guideline recommendations for HER2 testing in the management of invasive breast cancer: a critical review of their implications for routine practice. *Histopathology*. 2014;64(5):609-15.
242. Hammond ME, Hayes DF, Wolff AC. Clinical Notice for American Society of Clinical Oncology-College of American Pathologists guideline recommendations on ER/PgR and HER2 testing in breast cancer. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 2011;29(15):e458.
243. Ferlito A, Shaha AR, Silver CE, Rinaldo A, Mondin V. Incidence and sites of distant metastases from head and neck cancer. *ORL J Oto-Rhino-Laryngol Its Relat Spec*. 2001;63(4):202-7.
244. Srinivasan S, Leekha N, Gupta S, Mithal U, Arora V, De S. Distant Skin Metastases from Carcinoma Buccal Mucosa: A Rare Presentation. *Indian J Dermatol*. 2016;61(4):468.
245. Shamsadini S, Taheri A, Dabiri S, Damavandi K-FD, Salahi S. Grouped skin metastases from laryngeal squamous cell carcinoma and overview of similar cases. *Dermatol Online J*. 2003;9(5):27.
246. Rubenfeld S, Kaplan G. Carcinoma of the larynx with distant lymphatic metastases. *AMA Arch Otolaryngol*. 1952;56(3):255-61.
247. Poovaneswaran S, Paleri V, Charlton F, Dobrowsky W, Kelly C. Cutaneous metastases from head and neck squamous cell carcinoma. *Med J Malaysia*. 2012;67(4):430-2.
248. Hidaka T, Ishii Y, Kitamura S. Clinical features of skin metastasis from lung cancer. *Intern Med Tokyo Jpn*. 1996;35(6):459-62.
249. Zemmez Y, Zegmout A, Hamama J, Bouhamidi A, El Amraoui M, El Azhari J, et al. [Skin metastases revealing a bronchial adenocarcinoma]. *Pan Afr Med J*. 2016;24:2.
250. Dhambri S, Zendah I, Ayadi-Kaddour A, Adouni O, El Mezni F. Cutaneous metastasis of lung carcinoma: a retrospective study of 12 cases. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2011;25(6):722-6.
251. Abdeen Y, Amireh S, Patel A, Al-Halawani M 'd, Shaaban H, Miller R. Cutaneous Metastasis as a First Presentation for Lung Adenocarcinoma. *North Am J Med Sci*. 2016;8(5):222-5.
252. Molina Garrido MJ, Guillén Ponce C, Soto Martínez JL, Martínez Y Sevilla C, Carrato Mena A. Cutaneous metastases of lung cancer. *Clin Transl Oncol Off Publ Fed Span Oncol Soc Natl Cancer Inst Mex*. 2006;8(5):330-3.
253. Tauber M, Mekinian A, Fain O. Cutaneous metastases of lung cancer. *Rev Prat*. 2016;66(6):625.
254. Fernández-Rueda P, Ruiz-López P, Ramírez-Negrín MA, Fuentes-Suárez A, Toussaint-Caire S, Vega-Memije ME. Cutaneous metastasis of renal cell



carcinoma: A case report and review of the literature. *Gac Médica México*. agosto de 2015;151(4):533-7.

255. Lieder A, Guenzel T, Lebentrau S, Schneider C, Franzen A. Diagnostic relevance of metastatic renal cell carcinoma in the head and neck: An evaluation of 22 cases in 671 patients. *Int Braz J Urol Off J Braz Soc Urol*. 2016;43(3):134-5.

256. Menon AR, Thomas AS, Suresh N, Shashidhar SM. Cutaneous metastasis: An unusual presenting feature of urologic malignancies. *Urol Ann*. 2016;8(3):377-80.

257. Paolino G, Panetta C, Didona D, Donati M, Donati P. Folliculotropic Cutaneous Metastases and Lymphangitis Carcinomatosa: When Cutaneous Metastases of Breast Carcinoma Are Mistaken for Cutaneous Infections. *Acta Dermatovenerol Croat ADC*. 2016;24(2):154-7.

258. Dodiuk-Gad R, Ziv M, Loven D, Schafer J, Shani-Adir A, Dyachenko P, et al. Sister Mary Joseph's nodule as a presenting sign of internal malignancy. *Skinmed*. 2006;5(5):256-8.

259. Lookingbill DP, Spangler N, Sexton FM. Skin involvement as the presenting sign of internal carcinoma. A retrospective study of 7316 cancer patients. *J Am Acad Dermatol*. 1990;22(1):19-26.