

Metástasis cutáneas de neoplasias internas

Cutaneous metastases of internal neoplasm

L. Martínez Casimiro, JJ Vilata Corell

Consorcio Hospital General Universitario. Valencia. España.

Correspondencia:

L. Martínez Casimiro

Av. Tres Cruces, 2

46014 Valencia (España)

Tel.: 961 97 20 00 (extensión 52119) 630 22 18 01

Fax: 961 97 21 30

e-mail: lucmarcas@gmail.com

Resumen

Las metástasis cutáneas son un evento raro en dermatología, hay que tener en cuenta que pueden ser el primer marcador de la enfermedad y que así mismo pueden ser la primera señal de progresión. Generalmente las cutánides tienen la misma distribución por sexos que los primarios, siendo las cutánides más frecuentes en mujeres las procedentes de la mama, y en el hombre las procedentes de pulmón.

Es importante reconocer estas lesiones para no diferir un diagnóstico correcto y por sus implicaciones con respecto al tratamiento. En aquellos pacientes con antecedentes de neoplasias internas, las metástasis cutáneas siempre hay que tenerlas dentro del diagnóstico diferencial de las lesiones cutáneas.

(L. Martínez Casimiro, JJ Vilata Corell. Metástasis cutáneas de neoplasias internas. Med Cutan Iber Lat Am 2009;37(3):117-129)

Palabras clave: metástasis cutánea, neoplasia interna.

Summary

Cutaneous metastases are infrequent in dermatology; they may be the first sign of disease and the first signal of progression. Cutaneous metastases usually have the same distribution by sex than primary neoplasms. Breast cutaneous metastases are the most frequent in women and lung cutaneous metastases are the most frequent in men.

It is important to recognize these lesions not to defer a correct diagnosis and because their implications with regard to the treatment. In patients who have a history of an internal neoplasm, cutaneous metastases always must be taken in mind in the differential diagnosis of cutaneous pathologies.

Key words: cutaneous metastases, internal neoplasm.

Las metástasis cutáneas de tumores primarios internos son un evento raro en dermatología y dermatopatología, apareciendo en un 0,7-9% de pacientes con cáncer. Sin embargo con el aumento en la frecuencia de neoplasias internas, los dermatólogos pueden ser los primeros en descubrir la enfermedad. Su identificación no suele ser difícil aunque a veces sí lo es la determinación del tumor primario. Tras el tratamiento, las metástasis cutáneas pueden ser el primer signo de recidiva[1].

Existen diversos estudios acerca de la enfermedad metastásica, la mayor parte retrospectivos, con frecuencia utilizando datos postmortem, y a veces incluyen lesiones con sospecha de metástasis pero sin confirmación histológica[2].

El tipo histopatológico más frecuente es el adenocarcinoma. En la histología, aparecen acúmulos de células en la dermis sin contacto con la epidermis suprayacente. En líneas generales la metástasis suele estar más desdiferenciada que el tumor primario.

Dentro del diagnóstico diferencial siempre se deben considerar los tumores anexiales. Cualquier tumor tiene la capacidad de metastatizar a la piel. La mayoría ocurren tras el diagnóstico del tumor primario como una manifestación tardía de la enfermedad diseminada, con un intervalo superior a 5 años en un 7-12% de los casos entre el diagnóstico del primario y la metástasis. Algunas metástasis ocurren de forma coincidente al primario y unas pocas antes del diagnóstico del mismo, en estos casos, los primarios más fre-

cuentes son pulmonares y renales en hombres y renales y ováricos en mujeres. Las metástasis cutáneas tienen un importante valor pronóstico dado que reducen sustancialmente la supervivencia[3]. Se han informado metástasis muy tardías, hasta 10 años tras el tumor primario, siendo los primarios más frecuentes en estos casos los cánceres de mama, melanomas, carcinomas renales, vesicales, colónicos, ováricos y laríngeos[4]. Las metástasis cutáneas pueden aparecer por extensión directa del tumor primario, frecuente en tumores mamarios, mediante extensión linfática, intravascular y por diseminación quirúrgica[5, 6].

Aspectos epidemiológicos

Las metástasis cutáneas suelen ocurrir en individuos de edad avanzada[7]. Se habla de un predominio en varones[8].

Los artículos precedentes hablan de una mayor frecuencia de presentación de estas lesiones a modo de nódulos o masas[9, 10]. En la mayoría de los casos el diagnóstico clínico suele ser acertado, incluso en pacientes sin primario conocido.

La biopsia cutánea debe ser considerada en lesiones de reciente aparición en pacientes oncológicos además de en aquellas lesiones de instauración brusca, que tardan en curar, con tendencia al sangrado o con apariencia vascular, que no se resuelven con tratamiento adecuado.

Etiopatogenia

La producción de las metástasis tiene lugar tras una serie de pasos. Inicialmente existe una suelta de células desde el tumor primario, con invasión, introducción en el torrente linfático o sanguíneo, circulación, éstasis dentro del vaso, extravasación, invasión del nuevo tejido y proliferación en el sitio de la metástasis. Las células tumorales pueden pasar libremente entre los vasos linfáticos y sanguíneos, con lo cual las metástasis linfáticas y hemáticas ocurren en paralelo[11, 12]. Esto da lugar a tres tipos de metástasis: por éstasis tumoral mecánica en localizaciones de drenaje linfático próximas, metástasis sitio selectivas y metástasis no selectivas. Por ejemplo, las metástasis umbilicales pueden aparecer por extensión linfática, vascular o directamente a través del peritoneo. En general existen cuatro tipos de implantación metastásica: vía linfática, vía hemática, por contigüidad o por implantación en procedimientos quirúrgicos. Bastón hizo hincapié en la importancia del sistema venoso vertebral en la producción de metástasis cutáneas, éste es un sistema avalvular que incluye las venas vertebrales, epidurales y de cabeza y cuello y está interconectado con el sistema venoso

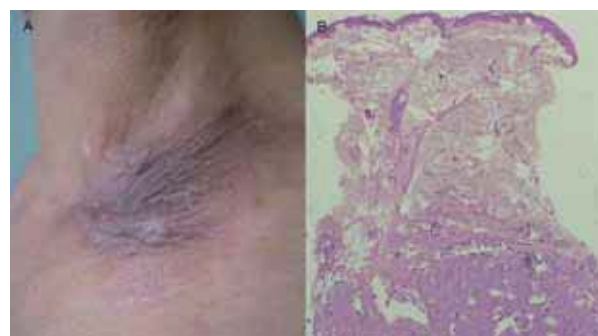


Figura 1. A) Placa infiltrada hiperpigmentada con nódulos en superficie en paciente con adenocarcinoma de mama. B) Biopsia de la placa. Nódulo subcutáneo constituido por células de aspecto epiteloide (hematoxilina-eosina 40x).

portal, pulmonar y de la vena cava, lo que explicaría la producción de metástasis en cuero cabelludo por carcinomas del tracto genitourinario[2].

Clínica

Las cutánides pueden adoptar múltiples aspectos. Lo más frecuente es la presentación como agregados de nódulos firmes de coloración eritematosa, carnosa, violácea o marrón, de aparición súbita, no dolorosos, de rápido crecimiento inicial y luego se estabilizan (Figura 1)[2, 13]. Las lesiones pueden ser solitarias o múltiples, nódulos, pápulas, grandes tumores, úlceras o ampollas. Pueden mostrar un aspecto inflamatorio, esclerótico o retraer la piel. A veces son una causa primaria de alopecia[14], hecho frecuente en el cáncer de mama. La presencia de lesiones agrupadas, sea con patrón botrioides o zosteriforme ha sido atribuida a la diseminación perineural intralinfática[15].

Las metástasis inflamatorias, que en ocasiones semejan celulitis son generalmente procedentes de cánceres de mama[16] (Figura 2), aunque también pueden aparecer si el origen es pancreático[17] rectal, pulmonar[18] u ovárico[19]. Se han descrito lesiones recordando otra serie de patologías benignas como eritema anular, condilomas, herpes zóster, quistes epidérmicos, chancros y úlceras venosas, además de lesiones cutáneas primarias a modo de queratoacantomas, carcinomas epidermoides o basocelulares[8, 20]. Las metástasis de carcinomas renales pueden semejar un sarcoma de Kaposi o un granuloma piogénico. El carcinoma de células transicionales y el carcinoma de próstata pueden semejar un chancro. Ocasionalmente los adenocarcinomas metastásicos se pueden desarrollar dentro de nevus melanocíticos, generalmente en relación a carcinomas de estómago y mama[2]. Las metástasis cutáneas pueden aparecer también en el seno de otras erupciones cutáneas o sobre cicatri-

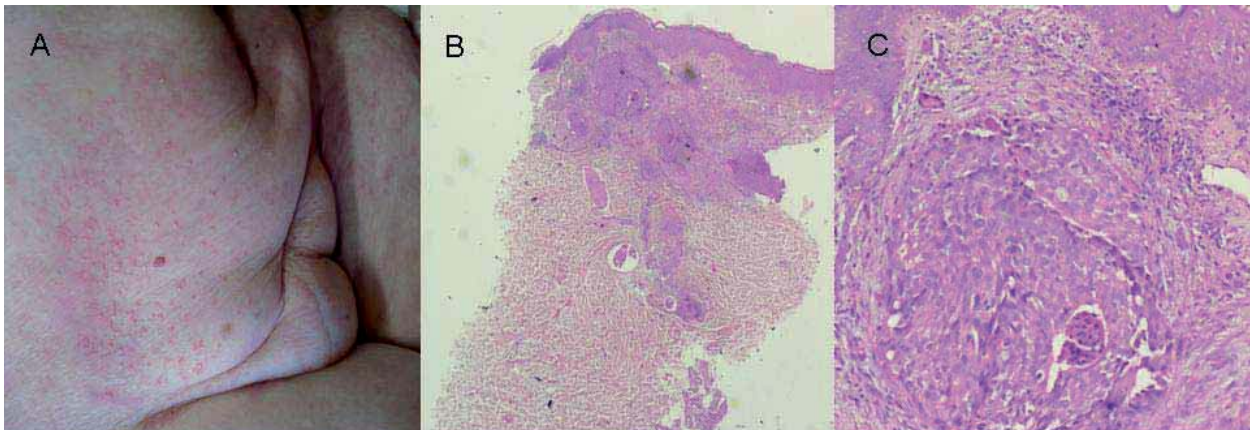


Figura 2. A) Placa eritematosa de aspecto inflamatorio en zona del muñón mamario con pseudopústulas en paciente con adenocarcinoma de mama. B) Infiltrado tumoral de distribución intersticial a nivel dérmico (hematoxilina-eosina 20x). C) Aspecto epiteloide de las células tumorales distribuidas a modo de agregados celulares (hematoxilina-eosina 100x).

ces quirúrgicas por implantación directa y sobre localizaciones radiadas.

Patrones de localización de las metástasis

Las metástasis cutáneas tienden a aparecer en proximidad al tumor primario.

El cuero cabelludo, el ombligo, la pared torácica y el abdomen son las localizaciones más frecuentes para las metástasis[22].

En el 75% de los varones las metástasis afectan al cuero cabelludo, cuello, tórax y abdomen. En el 75% de las mujeres aparecen en el tórax y abdomen[23].

Cuando se consideran los dos sexos en conjunto, el carcinoma colorrectal es la neoplasia visceral más frecuente. Éste metastatiza a nivel abdominal y perineal generalmente tras el diagnóstico del primario[24]. El cáncer de vejiga raramente metastatiza a piel y cuando lo hace se localiza típicamente en tronco[25]. El cáncer de esófago tampoco suele metastatizar a piel[26].

La pared abdominal es la localización más frecuente de las metástasis cutáneas y hasta en un 10% se afecta el ombligo[27] siendo los cánceres gastrointestinales los que metastatizan en esta localización con mayor frecuencia, otros cánceres que metastatizan a nivel abdominal son el pulmón, ovario y mama. En la pelvis generalmente metastatiza el intestino grueso[28]. El cuero cabelludo es una localización que atrae a diferentes tipos de metástasis cutáneas. En hombres, con frecuencia los primarios proceden de pulmón o riñón, tendiendo a aparecer como un hallazgo precoz. En mujeres, el primario más frecuente es

el cáncer de mama y la metástasis tiende a aparecer de forma tardía[29, 30].

Las metástasis faciales generalmente proceden de carcinomas de la cavidad oral, hipernefomas, cánceres de pulmón y de mama. Las metástasis palpebrales tienen como primarios melanomas y cánceres de mama. La afectación del cuello suele aparecer por extensión directa de ganglios cervicales, teniendo los primarios a nivel de cavidad oral, pulmón o mama. Las metástasis en extremidades superiores son raras y generalmente un hallazgo tardío. Son producidas por melanomas y primarios de mama, pulmón, riñón y colon. Las piernas son una localización aún menos frecuente, siendo los primarios más frecuentes los melanomas, el cáncer de pulmón y renal[2, 21].

Se han descrito lesiones clínicamente ocultas, encontradas de forma accidental al eliminar otras lesiones cutáneas[31]. Además las zonas de cicatrices son una zona donde aparecen con relativa frecuencia[2, 32, 33].

Las metástasis a distancia del primario aparecen en un 39% de los casos, siendo las más frecuentes las de melanoma, pulmón y mama[34]. Una vez se determina que una lesión es una metástasis, lo más difícil es determinar cuál es el tumor primario. Se ha de tener en cuenta a la hora de buscar el primario, que ciertos tumores son más frecuentes y además tienen mayor tendencia a metastatizar a nivel cutáneo.

Patrones histopatológicos

Algunos tumores metastáticos tienen una apariencia característica que permite orientar el diagnóstico. El 60% de las metástasis cutáneas son adenocarcinomas y el 15% son

carcinomas escamosos. Las metástasis cutáneas son con frecuencia menos diferenciadas que el tumor primario y pueden perder algunas de sus características inmunotintoriales[35].

Los adenocarcinomas de colon, pancreáticos y de vesícula suelen ser tumores bien diferenciados semejantes al primario[8]. Los adenocarcinomas que con mayor frecuencia producen metástasis son la mama, el tracto gastrointestinal y el pulmón. Los tumores primarios de mama están menos diferenciados que los gastrointestinales. El carcinoma renal es el más frecuente de los productores de metástasis de células claras, pero las metástasis de pulmón, hígado, ovario, endometrio, cérvix y vagina también pueden mostrar células claras[31]. Los carcinomas de células en anillo de sello son formas pobremente diferenciadas de adenocarcinomas que pueden proceder fundamentalmente del estómago e intestino, pero también pueden ser de pulmón, mama, vejiga y melanomas. Las metástasis de carcinoma escamoso suelen proceder de primarios pulmonares y tumores de cavidad oral y esófago. Otros primarios menos frecuentes son los de cervix uterino, pene y otros primarios cutáneos.

Las metástasis indiferenciadas suelen proceder de primarios de mama, pulmón y menos frecuentemente de estómago, hígado y vejiga urinaria[35]. Los tumores de células pequeñas suelen tener primarios pulmonares y neuroblastomas en niños.

Los sarcomas son infrecuentes, los más frecuentes son por extensión directa de mesoteliomas.

Las metástasis cutáneas son generalmente dérmicas y pueden ser intravasculares, intersticiales o nodulares. Las metástasis epidermotropas son infrecuentes y pueden ser difíciles de interpretar. Proceden de melanomas malignos, carcinomas epidermoides cutáneos, carcinomas de colon, próstata, ovario y laringe[36]. Generalmente suele haber algunas células en la dermis al igual que en la epidermis. Usualmente se ulceran y forman pequeños agregados celulares en la epidermis. Más rara es la presencia de células pagetoides y es más frecuente por continuidad en carcinomas renales, vaginales, uretrales y vesicales[37]. También se han descrito metástasis pancreáticas epidermotropas en ombligo y cuero cabelludo[38].

Dentro de las metástasis cutáneas de origen desconocido, el adenocarcinoma bien o moderadamente diferenciado constituye el 60% de los casos y suele tratarse de pacientes de edad media con la enfermedad diseminada al diagnóstico. Las localizaciones más frecuentes del primario son digestivas, sobre todo páncreas y biliares y el pulmón. Las metástasis se localizan con mayor frecuencia en hígado, pulmón ganglios linfáticos y hueso y de forma más rara en piel[21].

Inmunohistoquímica

Las CK7 y CK20 distinguen los adenocarcinomas pulmonares y colorrectales en hasta un 95% de los casos. Mostrando hasta un 75% de los carcinomas colorrectales un perfil CK7-/CK20+ y la mayoría de los adenocarcinomas pulmonares mostrando el patrón inverso[39, 40].

Los cánceres de mama muestran un patrón de citoqueratinas semejante al pulmón. El carcinoma renal muestra positividad para la CK7 en un 28% de los casos. La mayor parte de los carcinomas de próstata son negativos para CK7 y CK20[41, 42].

La CK20 es expresada en carcinomas colorrectales, uroteliales y en carcinomas de células de Merkel. Los receptores de estrógenos y progesterona son marcadores ampliamente utilizados y que aumentan la sensibilidad en la detección de cánceres de mama.

El CEA es un buen indicador de cánceres colorrectales, es altamente sensible, aunque poco específico. Las CK5/6 se emplean como marcadores de diferenciación escamosa[43].

En muchos casos, tinciones adicionales son útiles, como el factor de transcripción antitiroideo (anti-TTF) en caso de sospecha de neoplasia pulmonar o tiroidea. Pero hay que tener en cuenta en todos los casos, que la correlación clínica junto con las exploraciones radiológicas, la localización de la lesión y el examen anatomopatológico son esenciales.

Localización del tumor primario

En hombres, los cánceres de pulmón constituyen un 24% de las metástasis cutáneas, los tumores de intestino grueso un 19%, los melanomas un 13% y los carcinomas de cavidad oral el 12%. En mujeres, los cánceres de mama generan el 69% de las metástasis cutáneas, los tumores de intestino grueso un 9% y los melanomas el 5%. El resto de incidencias se resumen en la Tabla 1[7]. A pesar de las técnicas de imagen y los análisis inmunohistoquímicos, la localización del tumor primario no se consigue determinar hasta en un 5-10% de los casos. En general los pacientes con carcinoma metastático de primario desconocido tienen un peor pronóstico[21, 44]. En el caso de metástasis cutáneas de primario desconocido, el primario es identificado sólo en un 27% de los casos antes del fallecimiento del paciente, en el 57% en la autopsia y en el 16% restante no se localiza[45, 46].

Cáncer de mama

En las mujeres, la mayor parte de las metástasis cutáneas proceden de un cáncer de mama (69%). El cáncer de

Tabla 1. Frecuencia de metástasis cutáneas por sexo.

Hombres		Mujeres	
Pulmón	24%	Mama	69%
Intestino grueso	19%	Intestino grueso	9%
Melanoma maligno	13%	Melanoma maligno	5%
Carcinoma escamoso cavidad oral	12%	Ovario	4%
Riñón	6%	Pulmón	4%
Estómago	6%	Sarcoma	2%
Esófago	3%	Útero-cérvix	2%
Sarcoma	3%	Páncreas	2%
Páncreas	2%	Carcinoma escamoso cavidad oral	1%
Vejiga urinaria	2%	Vejiga urinaria	1%
Glándulas salivares	2%		
Mama	2%		
Próstata	1%		
Tiroides	1%		
Hígado	1%		
Carcinoma epidermoide cutáneo	1%		

mama da lesiones cutáneas en un 24% de los pacientes. Pueden aparecer a nivel local (86%), distalmente (14%) o raramente como formas miliares. Se han descrito 8 tipos clínicopatológicos.

Carcinoma metastático inflamatorio

Se caracteriza por una placa eritematosa con un borde activo periférico que semeja una erisipela, generalmente

afectando al pecho y la piel circundante. No se suelen apreciar los síntomas tóxicos de las erisipelas. La apariencia clínica inflamatoria tiene lugar por la congestión capilar y la infiltración de los linfáticos. De forma más rara otras neoplasias pueden dar este tipo de patrón, incluyendo las metástasis de cáncer de páncreas, parótida, amígdalas, colon, estómago, recto, melanoma, ovario, útero y pulmón[2] (Figura 3).

Carcinoma metastático en coraza

Se caracteriza por una induración difusa de la piel a modo de morfea. Comienza como papulonódulos firmes sobre una superficie eritematoviolácea que coalescen en una placa esclerodermiforme no asociada a cambios inflamatorios. De forma más rara aparece en metástasis de carcinomas pulmonares, gastrointestinales y renales entre otros[2].

Carcinoma metastático telangiectásico

Se caracteriza por papulovesículas violáceas semejando un linfangioma circunscrito. La coloración violácea es debida a los canales vasculares dilatados. A veces puede ser pruriginoso. Existe una variante rara a modo de placa purpúrica que puede simular una vasculitis cutánea[2].

Carcinoma nodular metastático

Generalmente aparece a modo de múltiples papulonódulos o nódulos. Ocasionalmente a modo de única lesión, que pueden ulcerarse o adoptar un aspecto ampoloso. A veces son lesiones pigmentadas que plantean el diagnóstico dife-

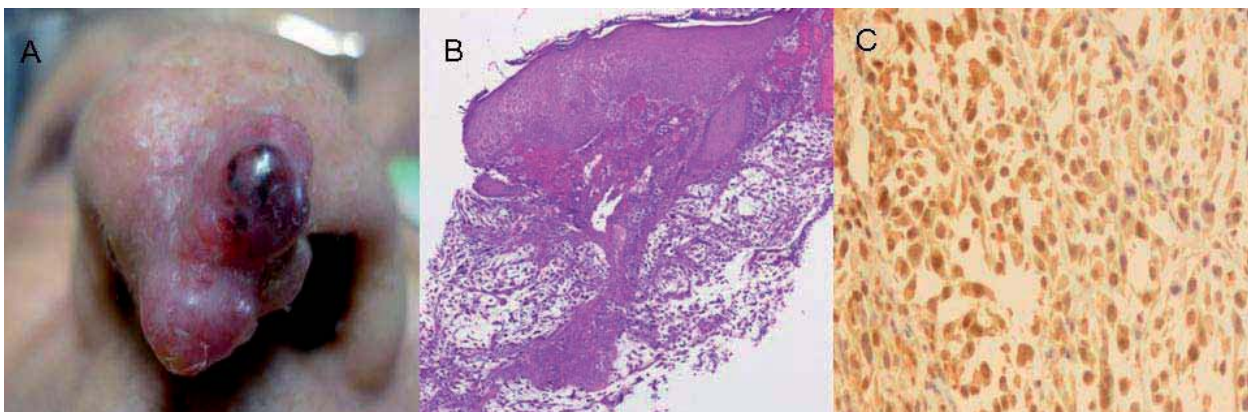


Figura 3. A) Masa de aspecto vascular en punta nasal en paciente con primario pulmonar. B) Infiltrado tumoral intersticial afectado a toda la dermis (hematoxilina-eosina 4x). C) Positividad de las células tumorales para citoqueratina (CK) (100x).



Figura 4. A) Nódulo tumoral en cuero cabelludo en paciente con primario pulmonar. B) Infiltrado tumoral intersticial a modo de cordones tumoreales con células epitelioides atípicas y abundantes mitosis (hematoxilina-eosina 200x).

rencial con un melanoma o un carcinoma basocelular pigmentado[2] (Figura 4).

Alopecia metastática

Se cree debida a la diseminación metastática hematogena más que a la diseminación linfática. Se manifiesta como áreas circulares de alopecia semejando una alopecia areata, un lupus discoide, un liquen plano pilar, un carcinoma basocelular morfeiforme o una pseudopelada. Son placas bien delimitadas no dolorosas ni pruriginosas[2, 47].

Enfermedad de Paget mamaria

Se manifiesta como una placa eritematodescamativa bien delimitada a nivel del pezón o la areola mamarias que se asocia casi siempre a una neoplasia de mama subyacente. Puede manifestarse de forma uni o bilateral, afectando a varones o incluso aparecer sobre un pezón supernumerario. El pronóstico es mucho mejor si no existe ningún nódulo mamario palpable ni adenopatías[2].

Carcinoma de mama del pliegue inframamario

Aparece como un nódulo exofítico clínicamente sugestivo de un carcinoma basocelular o epidermoide. Con frecuencia aparece en mujeres con mamas péndulas semejando una dermatitis intertriginosa[2].

Carcinoma metastático mamario del párpado con histología histiocitoide

Se manifiesta como un nódulo indoloro a nivel del párpado con una histología histiocitoide o un patrón más típico[2].

La mayoría de las metástasis de mama tienen un patrón indiferenciado y es raro que muestren ductos bien formados.

Tabla 2. Tinciones CK 7:20.

CK20+	CK20-
CK7+ Ovario: carcinoma mucinoso	Mama: adenocarcinoma Ovario: seroso y endometroide Pulmón: adenocarcinoma
CK7- Adenocarcinoma colorrectal	Pulmón: carcinoma escamoso Cavidad oral: carcinoma escamoso Carcinoma renal

Aunque las formas ductales y lobulillares pueden recordar al primario[8]. La inmunohistoquímica puede ser necesaria para confirmar el origen del primario[31]. La citoqueratina 7 (CK7) se expresa en epitelios normales glandulares, ductales y transicionales pero no en epitelios escamosos estratificados, mientras que la CK20 sólo se expresa en el epitelio gastrointestinal, en el urotelio y en las células de Merkel[48] (Tabla 2). Aunque hay que tener en cuenta que los tumores metastáticos pueden perder estas características tintoriales[49]. El GCDFP-15 (*gross cystic disease fluid protein-15*) es un marcador de diferenciación apocrina en el epitelio mamario y se ha utilizado para confirmar el origen mamario, el 90% de los carcinomas lobulillares son positivos y el 70% de los ductales muestran positividad, aunque otros tumores como los de próstata, glándulas salivares y sudoríparas pueden ser positivos[50]. Los carcinomas metaplásicos de mama son infrecuentes y semejan carcinomas epidermoides de células fusocelulares en la histopatología y con frecuencia pierden la positividad para la CK7[51]. Las metástasis epidermotropas deben ser diferenciadas de la enfermedad de Paget mamaria, en ésta hay células grandes epitelioides en la epidermis con mucina intracitoplásmica y las metástasis muestran hallazgos semejantes pero con la mayor parte de las células en la dermis[52]. Más raramente las metástasis epidermotropas pigmentadas deben ser distinguidas del melanoma maligno. Los melanomas malignos son positivos para S100, Melan A, HMB45 y MiTF y son negativos para queratinas, antígeno carcinoembrionario (CEA) y el antígeno de membrana epitelial (EMA)[53]. Hay algunos artículos que hablan de positividad para el S100 para algunos cánceres de mama[54].

Enfermedad de Paget extramamaria

La enfermedad de Paget extramamaria es morfológica e histológicamente semejante al Paget mamario. Puede aparecer a nivel de la axila, párpados, conducto auditivo externo o la región anogenital[55]. Existen tres tipos; aquel no asociado a neoplasia subyacente y aquellos asociados a carcinomas de

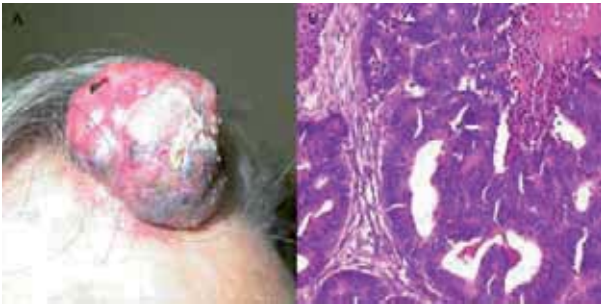


Figura 5. A) Gran nódulo tumoral eritemato-violáceo a nivel frontal en paciente con primario colorrectal. B) Infiltrado tumoral a modo de ductos y estructuras glandulares bien formadas (hematoxilina-eosina 200x).

glándulas ecrinas o apocrinas y los que se asocian a otras neoplasias subyacentes, generalmente gastrointestinales y genitourinarias[2].

Cáncer de pulmón

El cáncer de pulmón es la causa más frecuente de metástasis cutáneas en varones con una afectación de un 2,8-8,7% de los casos y aparecen como el primer hallazgo de la enfermedad en un 7-23,8% de los pacientes[56]. Sus metástasis ocurren generalmente en la pared torácica y en la porción posterior del tronco y pueden ser el primer signo de la afectación[2]. La mayor parte se manifiestan a modo de nódulos cutáneos agrupados (Figura 5), que pueden tener una apariencia vascular (Figura 6) y a veces aparecen con un patrón zosteriforme. El carcinoma microcítico de pulmón se dice que afecta característicamente a la porción posterior de la espalda[9]. El 40% de las metástasis son indiferenciadas, 30% son adeno-

carcinomas y el 30% carcinomas escamosos. Con mucha menor frecuencia el primario es un carcinoma bronquiolar, un carcinoma mucoepidermoide, un carcinoide, sarcoma o un carcinoma microcítico[57, 58]. En el caso de los adenocarcinomas, a veces se ven estructuras glandulares bien formadas secretoras de mucina[59]. Los carcinomas primarios de células de Merkel deben ser considerados en el diagnóstico diferencial en tumores indiferenciados.

El carcinoma microcítico de pulmón muestra unos hallazgos anatomopatológicos típicos con células pequeñas hiperromáticas, pero debe distinguirse de otros tumores de células pequeñas como linfomas, tumores neuroendocrinos, carcinomas de esófago o de tiroides[60]. La combinación de la CK20 y el factor de transcripción tiroideo tipo 1 (TTF1) es útil para distinguir los dos. Los tumores de células de Merckel son CD20 positivos y TTF1 negativos, mientras que el carcinoma metastático microcítico de pulmón es CD20 negativo con positividad para TTF1 variable[61] (Tabla 3).

Tabla 3. Perfil de inmunohistoquímica en el carcinoma de pulmón.

Adenocarcinoma	
Queratinas específicas	CK7+ y CK20-
Marcadores glandulares	CEA+ y Ver EP4+
Otros	TTF1+, exclusivo de carcinomas de pulmón y tiroideos si patrón nuclear difuso
Carcinoma epidermoide	
Queratinas específicas	CK7-, CK20- y CK14+
Marcadores glandulares	CEA-
Carcinoma microcítico	
Queratinas específicas	CK7-, CK20- y Cam 5.2 (CK8/18) + salpicado
Marcadores neuroendocrinos	CD56+ y cromogranina +
Otros	BerEP4+ y TTF1+

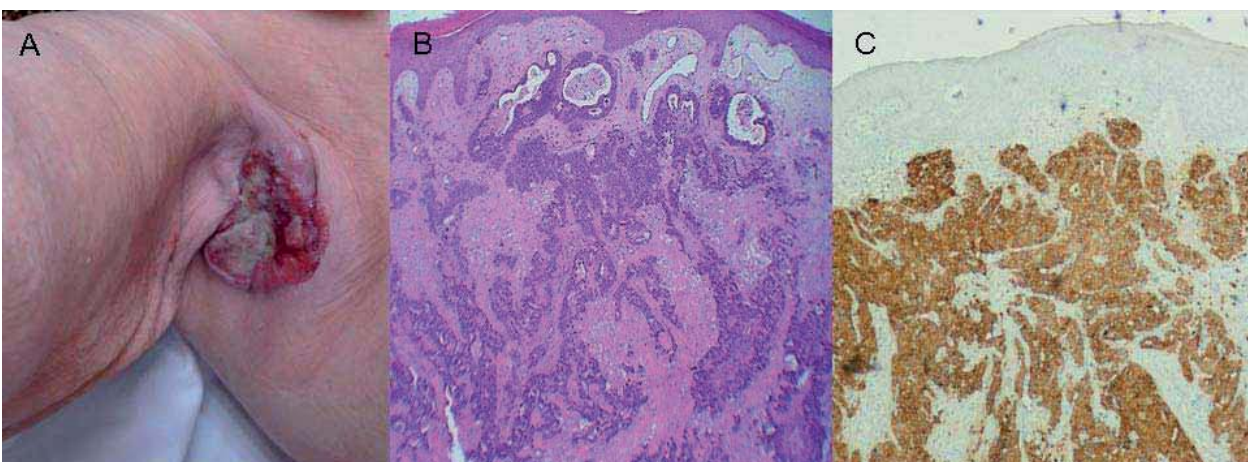


Figura 6. A) Masa tumoral axilar en paciente con primario desconocido. B) Infiltrado tumoral intersticial con formación de estructuras glandulares con neutrófilos intra e interglandulares (hematoxilina-eosina 40x). C) Positividad para CEA (20x).

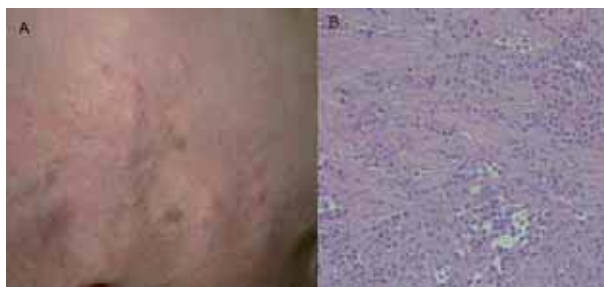


Figura 7. A) Afectación metastásica a modo de múltiples nódulos infiltrados en pared torácica. B) Infiltrado tumoral intersticial a modo de cordones de células epitelioides (hematoxilina-eosina 100x).

Intestino grueso

Las metástasis colorrectales son las segundas en frecuencia en ambos sexos. Generalmente afectan a la región abdomino-pélvica y suelen aparecer tras el diagnóstico del primario[2].

Con frecuencia aparecen sobre cicatrices. Las metástasis cutáneas del recto son más frecuentes que las de intestino grueso. Se han descrito metástasis a distancia en el cuero cabelludo y cara. Pueden manifestarse a modo de placas inflamatorias a nivel inguinal, región supraclavicular, a nivel de cara o cuello. También se puede manifestar como nódulos pediculados en las nalgas, como nódulos de aspecto vascular en ingle y escroto, como tumores faciales o semejando quistes en cuero cabelludo[2].

Generalmente son bien diferenciados y secretores de mucina[62].

Tienen una arquitectura glandular bien definida con células columnares y es característica la presencia de neutrófilos intraglandulares[64] (Figura 7). Los núcleos tienen clásicamente morfología de cigarro. Hay que realizar el diagnóstico diferencial con los carcinomas mucinosos cutáneos primarios que muestran positividad para citoqueratinas de bajo peso molecular, CEA, EMA y GCDFFP-15. La CK20 es negativa, lo que lo distingue del carcinoma metastático gastrointestinal[63] (Tabla 4). Como en el carcinoma de mama, a veces es necesario distinguir el Paget perianal de la extensión de un tumor rectal o urogenital. El carcinoma rectal que se asocia al Paget perianal tiene un inmunofenotipo diferente al del que no se asocia con el Paget. El Paget cutáneo primario que no se asocia a neoplasia interna tiene un perfil CK7+/GCDFFP+/CK20-, en contraste con el Paget que se asocia a neoplasia interna que es CK7+/GCDFFP-/CK20+[64].

El nódulo de la hermana María José tiene lugar cuando la masa metastásica aparece en el ombligo. Los tumores primarios que con más frecuencia lo ocasionan son el estómago, intestino grueso, ovario y páncreas[65].

Tabla 4. Inmunohistoquímica en tumores de intestino grueso.

Queratinas específicas	CK7+ y CK20+
Marcadores glandulares	CEA+

Carcinomas gástricos

Constituyen el 6% de las metástasis cutáneas en hombres. Pueden ser solitarias o múltiples y aparecer en cabeza, cuello, axila, pecho y en las yemas de los dedos o a nivel umbilical. Aparecen a modo de nódulos cutáneos o de forma rara con un patrón zosteriforme o erisipeloides, como un carcinoma inflamatorio o una alopecia cicatricial. Puede semejar un quiste epidérmico, un condiloma acuminado o un tumor benigno de tejidos blandos[2, 66].

Cáncer de esófago

Constituye el 3% de las metástasis cutáneas en varones. Los tipos histológicos incluyen el carcinoma epidermoide, mucoepidermoide y el carcinoma de célula pequeña. Aparecen a modo de nódulos cutáneos diseminados o tumores a nivel de cuero cabelludo[2].

Cáncer de páncreas

Es raro que metastatice a piel. Generalmente presenta una localización umbilical a modo de nódulo de la Hermana María José. La mayor parte son adenocarcinomas no procedentes de los islotes pancreáticos[2, 67]. Generalmente las metástasis cutáneas suelen proceder de primarios localizados a nivel de la cola del páncreas[68].

Tumores ováricos

Los tumores ginecológicos generalmente no metastatizan a piel. Los tumores ováricos son los más frecuentes y un 4% dan metástasis cutáneas[69]. Son tumores pobremente diferenciados. La presencia de cuerpos de psamoma lo dife-

Tabla 5. Inmunohistoquímica en tumores ováricos.

Adenocarcinoma seroso y endometriode	CA125+ CK7+, CK20- WT1 + seroso, WT1- endometriode
Adenocarcinoma mucinoso	CA125- (adenocarcinoma colorrectal mucinoso +) CK7+, CK20± Catenina B- (adenocarcinoma colorrectal +) WT1-

rencia de las metástasis de otros tumores, aunque también pueden aparecer en meningiomas y de forma rara en otros tumores[70]. El tipo más frecuente es el carcinoma seroso papilar, seguido equiparablemente por los tipos mucinoso y endometriode. Las metástasis tienden a aparecer en abdomen, en ocasiones a nivel umbilical, en tronco, espalda y a nivel de cicatrices[71] (Tabla 5).

Pueden aparecer a nivel de la vulva o muslos con un patrón herpetiforme, erisipeloide o esclerodermiforme[2].

Carcinoma de cérvix

Constituye el 2% de las metástasis en mujeres. Pueden ser el primer signo de afectación, aunque es raro. Los sitios más frecuentemente afectados son la pared abdominal y la vulva, seguido de la pared torácica. Aparecen a modo de placas, nódulos o áreas inflamatorias telangiectásicas.

Cáncer de endometrio

El cáncer de endometrio es la segunda neoplasia en frecuencia en la mujer, pero es raro que metastatice a piel. Aparece como nódulos subcutáneos múltiples en cuero cabelludo, tronco y extremidades además de sobre la cicatrices quirúrgicas y en la zona radiada[72].

Carcinoma renal (hiper nefroma)

Los carcinomas renales son los que con mayor frecuencia dan metástasis cutáneas como primera manifestación. Pueden producir tanto metástasis precoces, como muy tardías, hasta 10 años tras el tratamiento del tumor primario. Representan un 6,8% de las metástasis cutáneas. Son más frecuentes en cabeza y cuello, y se cree debido a la ausencia de válvulas en las venas de la columna vertebral[73]. Generalmente aparecen como nódulos cutáneos únicos o múltiples bien delimitados, color carne, violáceos o azulados con prominente vascularidad.

Sus metástasis se caracterizan por grupos de células claras, rellenas de lípidos y glucógeno, de morfología poliédrica, con el núcleo central, formando glándulas, con distribución a modo de cordones, alvéolos y formaciones tubulares, acompañado de una red vascular con extravasación de hematíes y hemosiderina. Células claras semejantes pueden metastatizar a piel procedentes de pulmón, hígado, ovario, endometrio, cérvix o vagina[74, 75].

El marcador de carcinoma renal es un anticuerpo contra un antígeno del túbulo proximal, siendo positivos en un 80% de los casos[76] (Tabla 6).

Tabla 6. Inmunohistoquímica en el carcinoma renal.

Queratinas específicas	CK7-, CK20-
Marcadores específicos	RCC+
Otros	Vimentina+

Cáncer del tracto urinario

Representa un 2% de todas las metástasis en hombres y un 1% en mujeres. Generalmente aparece en estadios finales y afecta la región inguinal y umbilical, se manifiesta a modo de nódulos subcutáneos y puede mostrar un patrón zosteriforme[77].

Cáncer de próstata

Constituye el 1% de las metástasis cutáneas en hombres. Aparecen a nivel inguinal, pene, pared abdominal inferior, aunque también en cuero cabelludo, cuello y nariz. Pueden semejar quistes epidérmicos o una piodermitis y en ocasiones pueden preceder al diagnóstico del tumor primario[2].

Pronóstico

Las metástasis cutáneas confieren un grave pronóstico, diferentes estudios establecen una media de supervivencia de 3 a 6 meses, con escasas diferencias respecto a si las lesiones son únicas o múltiples[18]. La mortalidad es superior al 70% en el primer año tras el diagnóstico.

Gracias a los avances en el tratamiento del cáncer, los pacientes con metástasis tienen una mayor supervivencia. Pero aun así, las metástasis cutáneas siguen teniendo un mal pronóstico, fundamentalmente en pacientes con cáncer de pulmón, ovario y tracto aéreo y digestivo superior.

Estudios en relación a la supervivencia han mostrado una supervivencia media tras la metástasis cutánea de 6,5 meses. En caso de primarios broncopulmonares se establece una supervivencia media de 2,9 meses y 13,8 meses en cánceres de mama, 8,8 meses en cánceres de tracto aerodigestivo, 4,7 meses en cánceres de esófago, 4,4 meses en cánceres colorrectales, 3,3 meses en cánceres pancreáticos, 18,5 años en cáncer de próstata, 1.2 meses en cánceres de estómago y menos de un mes en cánceres de hígado y vejiga.

En relación a la localización, se establece una supervivencia media de 29 meses para metástasis locorreccionales y 15,5 meses en caso de metástasis a distancia, este peor pronóstico viene ya explicado por el mecanismo patofisiológico de la invasión metastático[78].

Tratamiento

El tratamiento sistémico, la quimioterapia intralesional, la escisión quirúrgica y la radioterapia pueden ser de utilidad. En aquellos pacientes en los que se considera el primario reseccable, se debe explorar toda la superficie cutánea para descartar posibles metástasis.

El criterio para iniciar tratamiento oncológico se basa en el estado general del paciente, pues la mayoría de las metástasis son quimiorresistentes. Habitualmente los protocolos de experimentación clínica incluyen diversos fármacos citostáticos combinando 5-fluorouracilo, doxorubicina y mitomicina C, presentando tasas de respuestas variadas entre el 8 y el 39%. Las tasas de respuestas globales no superan el 30%. Las remisiones completas son inusuales y aún en los pacientes respondedores no se incrementa la supervivencia. Es fundamental evaluar la eficacia del tratamiento a las 6-8 semanas, y ante la inexistencia de una respuesta terapéutica se deberá abandonar la quimioterapia e instaurar un tratamiento paliativo[79].

Exclusión de un tumor primario cutáneo

Las metástasis cutáneas se deben diferenciar siempre de los tumores primarios cutáneos. La historia clínica suele ser útil. Las metástasis se sospechan clínicamente en un 50% a un 80% de los casos. Algunas metástasis, particularmente cuando existe una única lesión pueden semejar un quiste, queratoacantomas, angiosarcomas, granulomas piogénicos, un carcinoma basocelular o un melanoma. Estas lesiones se suelen biopsiar intuyendo una metástasis por su consistencia firme y en pacientes con alto riesgo de metástasis. Las metástasis también pueden simular enfermedades inflamatorias benignas como eccemas, un herpes zóster, un intertrigo, una dermatitis de contacto, una vasculitis o un eritema anular centrífugo[80]. Tienden a crecer rápidamente y son con más frecuencia múltiples. Suele existir una historia de tumor primario. Por el contrario, la evolución en los tumores anexiales cutáneos es más prolongada.

Histopatológicamente las metástasis son más desorganizadas que los tumores primarios con disección del colágeno, tienden a afectar la dermis y tejido celular subcutáneo a modo de nódulos y son raramente epidermotropas y la invasión vascular es más frecuente. Los tumores anexiales primarios muestran con mayor frecuencia continuidad con la epidermis. El tumor benigno que con mayor frecuencia recuerda a una metástasis es el hidradenoma de células claras, éste afecta al cuello, miembros superiores y el tronco y generalmente contienen una mezcla de células

claras pequeñas y en un tercio de los casos contienen fundamentalmente células claras semejando metástasis de carcinomas de células claras[81, 82]. Los hallazgos distintivos incluyen la presencia de hemorragia intratumoral en el carcinoma renal, que no se ve en los tumores anexiales. En los carcinomas renales las células tumorales contienen múltiples lípidos intracitoplásmicos que se demuestran con las tinciones de Oil-Red y Sudan-IV, cosa que no se ve en los hidradenomas. La inmunohistoquímica es útil para contrastar perfiles (Tabla 7). Hay que tener en cuenta también que los tumores anexiales primarios son extremadamente raros, sólo un 0,005% de los tumores primarios cutáneos[83]. La lesión maligna ecrina más frecuente es el carcinoma ductal ecrino. Tiene una evolución prolongada y puede semejar una metástasis de mama[84]. El carcinoma mucinoso ecrino semeja las metástasis de mama y gastrointestinales, y contiene un estroma fibrovascular hialinizado, sin embargo es infrecuente en los carcinomas mucinosos mamarios o gastrointestinales dar metástasis de forma precoz[85]. Los tumores apocrinos primarios incluyen el Paget extramamario, los carcinomas apocrinos tienen unas células de citoplasma alargado y una secreción por decapitación. Los carcinomas ductopapilares son muy raros y se debe descartar una metástasis de pulmón o renal antes de efectuar el diagnóstico.

Los carcinomas que se originan en el folículo piloso o en las glándulas sebáceas es raro que semejen metástasis. Muchas neoplasias anexiales aparecen en localizaciones típicas, los carcinomas apocrinos aparecen fundamentalmente en la mama, el carcinoma anexial microquístico fundamentalmente en el labio superior y pliegue nasolabial. La cara y el cuero cabelludo son localizaciones predilectas. En algunos casos la evaluación inmunohistoquímica es de utilidad. La S100, la actina de músculo liso (SMA) y el antígeno de membrana epitelial (EMA) son con frecuencia positivos en tumores apocrinos, ecrinos y sebáceos, aunque a veces no son de utilidad y el diagnóstico viene

Tabla 7. Diagnóstico diferencial inmunohistoquímico del carcinoma renal y el hidradenoma de células claras.

Hidradenoma de células claras	CK5/6/7+ 34BE12+ RCC- Vimentina- CD10-
Carcinoma renal	CK5/6/7- 34BE12- RCC+ Vimentina+ CD10-

dado por la clínica y los hallazgos anatomopatológicos. Estudios recientes muestran que la positividad para el p63 y la CK5/6 es relativamente sensible y específica para distinguir tumores anexiales primarios de lesiones metastásicas[86]. La positividad para el receptor de los andrógenos puede distinguir los tumores anexiales primarios de las metástasis de cáncer de mama[87]. La proteína Her-2

puede distinguir las metástasis de mama de las neoplasias anexiales[88].

Todas las lesiones nodulares atípicas o persistentes en pacientes con una historia de neoplasia interna deben ser biopsiados para descartar una metástasis y aquellos pacientes con dermatosis inflamatorias atípicas deben ser biopsiados por la posibilidad de metástasis.

Bibliografía

- Costache M, Simionescu O, Sajin M, Chefani A. Cutaneous metastases carcinoma. Case report and pathological considerations. *Rom J Morphol Embryol* 2007; 48: 177-80.
- Schwartz RA. Cutaneous metastatic disease. *J Am Acad Dermatol* 1995; 33 (2 Pt 1): 161-82.
- Kanitakis J. Cutaneous metastases of internal cancers. *Presse Med* 1993; 22: 631-6.
- Leonard N. Cutaneous metastases: Where do they come from and what can they mimic? *Current Diagnostic Pathology* 2007; 13: 320-30.
- Texier L, Genialux M, Tamisier J-M, Delaunay M-M, Plante C. Metastases cutanees des cancers digestifs. *Ann Dermatol Venereol* 1978; 105: 913-9.
- Navarrete Ortega M, Conde García J, García-Cantón JA. Cutaneous metastasis study of 66 cases. *Actas Dermosifiliogr* 1979; 70: 329-46.
- McKee PH. Cutaneous metastases. *J Cutan Pathol* 1985; 12: 239-50.
- Saeed S, Keehn CA, Morgan MB. Cutaneous metastasis: a clinical, pathological, and immunohistochemical appraisal. *J Cutan Pathol* 2004; 31: 419-30.
- 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: 228-36.
- White JW Jr. Evaluating cancer metastatic to the skin. *Geriatrics* 1985; 40: 67.
- Del Regato JA. Pathways of metastatic spread of malignant tumors. *Semin Oncol* 1977; 4: 33-8.
- Liotta LA, Kohn E. Cancer invasion and metastases. *JAMA* 1990; 263: 1123-6.
- Brownstein MH, Helwig EG. Spread of tumors to the skin. *Arch Dermatol* 1973; 107: 80-86.
- Hernanz JM, Vives P, García Almagro D, Jaqueti G. Neoplastic alopecia. *Actas Dermosifiliogr* 1979; 70: 507-14.
- Cuq-Viguier L, Viraben R. Zosteriform cutaneous metastases from squamous cell carcinoma of the stump of an amputated arm. *Clin Exp Dermatol* 1998; 23: 116-8.
- Tsen EH, Apisarnthanarax P. Inflammatory metastatic carcinoma of the breast. *Arch Dermatol* 1981; 117: 120-1.
- Edelstein JM. Pancreatic carcinoma with unusual metastasis to the skin and subcutaneous tissue simulating cellulitis. *N Engl J Med* 1950; 242: 779-81.
- Marcovall J, Gallego MI, Moreno A. Inflammatory cutaneous metastasis as a first sign of recurrence of squamous cell carcinoma of the lung. *Actas Dermosifiliogr* 2008; 99: 157-9.
- Reuter MJ, Nomland R. Inflammatory cutaneous metastatic carcinoma. *Wis Med* 1941; 40: 196-201.
- Kalajian AH, Piparo GF, Scalf LA, Kooper JA, Morgan MB. A baffling basaloid brain. *Am J Dermatopathol* 2005; 27: 168-70.
- Bordel-Gómez MT, Used-Aznar MM. Metástasis cutáneas de origen primario desconocido. *Actas Dermosifiliogr* 2006; 97: 662-5.
- 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: 610-5.
- Brownstein MH, Helwig EG. Patterns of cutaneous metastasis. *Arch Dermatol* 1972; 105: 862-8.
- Gül U, Kiliç A, Gönül M, Külcü Cakmak S, Erinçkan C. Spectrum of cutaneous metastases in 1287 cases of internal malignancies: a study from Turkey. *Acta Derm Venereol* 2007; 87: 160-2.
- Beautyman EJ, Garcia CJ, Sibulkin D. Transitional cell bladder cancer metastatic to the skin. *Arch Dermatol* 1983; 119: 705-7.
- Smith KJ, Williams J, Skelton H. Metastatic adenocarcinoma of the esophagus to the skin; new patterns of tumor recurrence and alternate treatments for palliation. *J Cutan Pathol* 2001; 28: 425-31.
- Dodiuk-Gad R, Ziv M, Loven D, Schafer J, Shani-Adir A, Dyachenko P, Rozenman D. Sister Mary Josh's nodule as a presenting sign of internal malignancy. *Skinmed* 2006; 5: 256-8.
- Bansal R, Naik R. A study of 70 cases of cutaneous metastases from internal carcinoma. *J Indian Med Assoc* 1998; 96: 10-2.
- Chiu CS, Lin CY, Kuo TT, Kuan YZ, Chen MJ, Ho HC, et al. Malignant cutaneous tumors of the scalp: a study of demographic characteristics and histologic distributions of 398 Taiwanese patients. *J Am Acad Dermatol* 2007; 56: 448-52.
- Faust HB, Treadwell PA. Metastatic adenocarcinoma of the scalp mimicking a kerion. *J Am Acad Dermatol* 1993; 29: 654.
- Resnick KS, DiLeonardo M, Gibbons G. Clinically occult cutaneous metastases. *J Am Acad Dermatol* 2006; 55: 1044-7.
- Iwase K, Takenaka H, Oshima S, Kurozumi K, Nishimura Y, Yoshidome K, Tanaka T. The solitary cutaneous metastasis of asymptomatic colon cancer to an operative scar. *Surg Today* 1993; 23: 164-6.
- Nankhonya JM, Zakhour HD. Malignant seeding of needle aspiration tract: a rare complication. *Br J Dermatol* 1991; 124: 285-6.
- Brenner S, Tamir E, Maharshak N, Shapira J. Cutaneous manifestations of internal malignancies. *Clin Dermatol* 2001; 19: 290-7.
- Schwartz RA. Histopathologic aspects of cutaneous metastatic disease. *J Am Acad Dermatol* 1995; 33: 649-57.
- Aguilar A, Schoendorff C, Lopez Redondo MJ, Ambrojo P, Requena L, Sanchez Yus E. Epidermotropic metastases from internal carcinomas. *Am J Dermatopathol* 1991; 13: 452-8.
- Requena L, Evaristo S, Nunez C, White C, Sagueza OP. Epidermotropically metastatic breast carcinomas: Rare histopathologic variants mimicking melanoma and Paget's disease. *Am J Dermatopathol* 1996; 18: 385-95.
- Ambro CM, Humphreys TR, Lee JB. Epidermotropically metastatic pancreatic adenocarcinoma. *Am J Dermatopathol* 2006; 28: 60-2.
- Kummar S, Fogarasi M, Canova A, Mota A, Ciesielski T. Cytokeratin 7 and 20 staining for diagnosis of lung and colorectal adenocarcinoma. *Br J Cancer* 2002; 86: 1884-7.
- Park SY, Kim HS, Hong EK, Kim WH. Expression of cytokeratins 7 and 20 in primary carcinomas of the stomach and colorectum and their value in the differential diagnosis of metastatic carcinomas to the ovary. *Hum Pathol* 2002; 33: 1078-85.
- Wu SL, Kothari P, Wheeler TM, Reese T, Connelly JH. Cytokeratins 7 and 20 immunoreactivity in the chromophobe renal cell carcinoma and renal oncocytomas. *Mod Pathol* 2002; 15: 712-7.
- Chu P, Wu E, Weiss LM. Cytokeratin 20 expression in epithelial neoplasms: a survey of 435 cases. *Mod Pathol* 2000; 13: 962-72.

43. Azoulay S, Adem C, Pelletier FL, Barete S, Francès C, Capron F. Skin metastases from unknown origin: role of immunohistochemistry in the evaluation of cutaneous metastases of carcinoma of unknown origin. *J Cutan Pathol* 2005; 32: 561-6.
44. Yasukawa K, Shimizu S, Yasui C, Sawamura D, Tsuchiya K. Cutaneous adenocarcinoma metastases associated with swelling of the neck and cheeks. *Acta Derm Venereol* 2004; 84: 399-400.
45. Mortimer JE, Arquette MA, En Carey CF, Lee HH, Woeltje KF editors. The Washington Manual of medical Therapeutics. 20th ed. St. Luis, Missouri: Lippincott-Raven; 1999, pp. 379-81.
46. García-Arpa M, Rodríguez-Vázquez M, Sánchez-Caminero P, Delgado M, Vera E, Romero G, Cortina P. Digital acrometastases. *Actas Dermosifiliogr* 2006; 97: 334-6.
47. Camps Freneda A, Boleda M, Cerdán M, Méndez R, Debray N. Metastatic alopecia. *Actas Dermosifiliogr* 1979; 70: 313-7.
48. Campbell FC, Herrington CS. Application of cytokeratin 7 and 20 immunohistochemistry to diagnostic pathology. *Curr Diagnost Pathol* 2001; 7: 113-22.
49. Wauters CC, Smedts F, Gerrits LG. Keratins 7 and 20 as diagnostic markers of carcinomas metastatic to the ovary. *Hum Pathol* 1995; 26: 852-5.
50. Mazoujian G, Bodian C, Haagensen DE Jr, Haagensen CD. Expresión de GCDPF-15 in breast carcinomas. Relationship to pathologic and clinical factors. *Cancer* 1989; 63: 2156-61.
51. DeRienzo DP, Barr RJ. Metaplastic breast carcinoma histologically mimicking cutaneous spindle cell squamous cell carcinoma. *Am J Dermatopathol* 2005; 27: 250-4.
52. Shamaï-Lubovitz O, Rothem A, Ben-David E, Sandbank M, Hauben D. Cutaneous metastatic carcinoma of the breast mimicking malignant melanoma, clinically and histologically. *J Am Acad Dermatol* 1994; 31: 1058-60.
53. Requena L, Saguena M, Saguena OP, Kutzner H. Pigmented mammary Paget disease and pigmented epidermotropic metastases from breast carcinoma. *Am J Dermatopathol* 2002; 24: 189-98.
54. Stroup RM, Pinkus GS. S100 immunoreactivity in primary and metastatic carcinoma of the breast. *Hum Pathol* 1988; 19: 949-53.
55. Niikura H, Yoshida H, Ito K, Takano T, Watanabe H, Aiba S, Yaegashi N. Paget's disease of the vulva: clinicopathologic study of type 1 cases treated at a single institution. *Int J Gynecol Cancer* 2006; 16: 1212-5.
56. Molina Garrido MJ, Guillén Ponce C, Soto Martínez JL, Martínez Y Sevilla C, Carrato Mena A. Cutaneous metastases of lung cancer. *Clin Transl Oncol* 2006; 8: 330-3.
57. Terashima T, Kanazawa M. Lung cancer with skin metastases. *Chest* 1994; 106: 1448-50.
58. Yanagawa H, Hashimoto Y, Bando H. Intravascular bronchioloalveolar tumor with skin metastases. *Chest* 1994; 105: 1882-4.
59. Brownstein MH, Helwig EB. Metastatic tumors to the skin. *Cancer* 1972; 29: 1298-307.
60. McKee PH. Cutaneous metastases. *J Cutan Pathol* 1985; 12: 239-50.
61. Leech SN, Kolar AJ, Barret PD, Sinclair SA, Leonard N. Merkel cell carcinoma can be distinguished from metastatic small cell carcinoma using antibodies to cytokeratin 20 and thyroid transcription factor 1. *J Clin Pathol* 2001; 54: 727-9.
62. Weedon D. In: Skin pathology, 2nd ed. Edinburgh: Churchill Livingstone 2002; pp. 1046-52.
63. Eckert F, Schmidt U, Hardmeier T, Altmannberger M. Cytokeratin expression in mucinous sweat gland carcinomas: an immunohistochemical analysis of four cases. *Histopathology* 1992; 21: 161-5.
64. Nowak MA, Guerriere-Kovach P, Pathan A, Campbell TE, Deppisch LM. Perianal Paget's disease: distinguishing primary and secondary lesions using immunohistochemical studies including gross cystic disease fluid protein-15 and cytokeratin 20 expression. *Arch Pathol Lab Med* 1998; 122: 1077-81.
65. Khan AJ, Cook B. Metastatic carcinoma of the umbilicus: Sister Mary Joseph's nodule. *Cutis* 1997; 60: 297.
66. Koo DH, Chang HM, Jung JY, Song JH, Lee JL, Ryu MH et al. Cutaneous metastasis resembling acute dermatitis in a patient with advanced gastric cancer. *Clin Exp Dermatol* 2007; 32: 284-6.
67. Jun DW, Lee OY, Park CK, Choi HS, Yoon BC, Lee MH, Lee DH. Cutaneous metastases of pancreatic carcinoma as a first clinical manifestation. *Korean J Intern Med* 2005; 20: 260-3.
68. Yendluri V, Centeno B, Springett GM. Pancreatic cancer presenting as a Sister Mary Joseph's nodule: case report and update of the literature. *Pancreas* 2007; 34: 161-4.
69. Dauplat J, Hacker NF, Nieberg RK. Distant metastases in epithelial ovarian carcinoma. *Cancer* 1987; 60: 1561-6.
70. Peñas PF, Jones-Caballero M, Amigo A, Aragüés M, García-Diez A. Cutaneous meningioma underlying congenital localized hypertrichosis. *J Am Acad Dermatol* 1994; 30: 363-6.
71. Cormio G, Capotorto M, Vagno GD, Cazzolla A, Carriero C, Selvaggi L. Skin metastases in ovarian carcinoma: a report of nine cases and review of the literature. *Gynec Oncol* 2003; 90: 682-5.
72. Baydar M, Dikilitas M, Sevinc A, Senel S, Senel F, Aydogdu I. Cutaneous metastasis of endometrial carcinoma with hemorrhagic nodules and papules. *Eur J Gynaecol Oncol* 2005; 26: 464-5.
73. Lumpkin LR 3rd, Tschén JA. Renal cell carcinoma metastatic to the skin. *Cutis* 1984; 34: 143-4.
74. Su WPD, Powell FC, Goellner JR. Malignant tumors metastatic to the skin: unusual illustrative cases. In: Wick MR, editor. Pathology of unusual malignant cutaneous tumours. New York: Marcel Dekker; 1985, pp. 357-97.
75. Wong TY, Suster S, Nogita T, Duncan LM, Dickersin RG, Mihm MC Jr. Clear cell eccrine carcinomas of the skin. A clinicopathologic study of nine patients. *Cancer* 1994; 73: 1631-43.
76. McGregor DK, Khurana KK, Cao C, Tsao CC, Ayala G, Krishnan B, Ro JY, Lechago J, Truong LD. Diagnosing primary and metastatic renal cell carcinoma: the use of the monoclonal antibody "Renal cell carcinoma marker". *Am J Surg Pathol* 2001; 25: 1485-92.
77. Herrera Puerto J, Herrera Flores J, Barragán Casas JM, Galán Velasco JJ. Cutaneous metastasis of a transitional-cell bladder carcinoma. *Actas Urol Esp* 2002; 26: 413-5.
78. Schoenlaub P, Sarraux A, Grosshans E, Heid E, Cribier B. Survival after cutaneous metastasis: a study of 200 cases. *Ann Dermatol Venereol* 2001; 128: 1310-5.
79. Hainsworth JD, Greco FA. Treatment of patients with cancer of an unknown primary site. *N Eng J Med* 1993; 324: 357-63.
80. Sariya D, Ruth K, Adams-McDonnell R, Cusack C, Xu X, Elenitsas R, Seykora et al. Clinicopathologic correlation of cutaneous metastases: experience from a cancer center. *Arch Dermatol* 2007; 143: 613-20.
81. Hernandez-Pérez E, Cestoni-Parducci R. Nodular hidradenoma and hidradenocarcinoma: a 10-year review. *J Am Acad Dermatol* 1985; 12: 15-20.
82. Volmar KE, Cummings TJ, Wang WH, Creager AJ, Tyler DS, Xie HB. Clear cell hidradenoma: a mimic of metastatic clear cell tumours. *Arch Pathol Lab Med* 2005; 129: e113-6.
83. 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: 1315-9.
84. Wick MR, Goellner JR, Wolfe JT 3rd, Su WPD. Adnexal carcinomas of the skin, I: eccrine carcinomas. *Cancer* 1985; 56: 1147-62.
85. Rosen T. Cutaneous metastases. *Med Clin North Am* 1980; 64: 885-900.
86. Qureshi HS, Ormsby AH, Lee MW, Zarbo RJ, Ma CK. The diagnostic utility of p63, CK5/6, CK7 and CK20 in distinguishing primary cutaneous adnexal neoplasms from metastatic carcinomas. *J Cutan Pathol* 2004; 31: 145-52.
87. Bayer-Garner IB, Smoller B. Androgen receptors: a marker to increase sensitivity for identifying breast cancer in skin metastasis of unknown primary site. *Mod Pathol* 2000; 13: 119.
88. Hiatt KM, Pillow JL, Smoller BR. Her-2 expression in cutaneous eccrine and apocrine neoplasms. *Mod Pathol* 2004; 17: 28-32.

Cuestionario de autoevaluación

1. ¿Cuál es la frecuencia de desarrollo de metástasis cutáneas en pacientes con neoplasias internas?:
 - a) 1-5%.
 - b) 5-10%.
 - c) 0,7-9%.
 - d) 15%.
 - e) 50%.
2. ¿Cuáles son los tumores que metastatizan con más frecuencia a nivel cutáneo previo a su diagnóstico?:
 - a) Pulmonares y renales en hombres.
 - b) Renales y ováricos en mujeres.
 - c) Colon.
 - d) Páncreas.
 - e) a y b son ciertas.
3. ¿Qué afirmación acerca de las metástasis cutáneas es cierta?:
 - a) Aparecen en individuos de edad avanzada.
 - b) Son más frecuentes a modo de nódulos o masas.
 - c) Son más frecuentes en pacientes con neoplasia conocida.
 - d) Hay que realizar biopsia ante su sospecha.
 - e) Todas las anteriores son ciertas.
4. ¿Qué vías sigue la implantación metastásica?:
 - a) Linfática
 - b) Hemática
 - c) Por contigüidad
 - d) Por implantación en procedimientos quirúrgicos
 - e) Todas las anteriores
5. La diseminación tumoral perineural intralinfática da lugar a un patrón:
 - a) Zosteriforme.
 - b) Botrioide.
 - c) Nodular.
 - d) a y b son ciertas.
 - e) Ninguno de los anteriores.
6. Las metástasis inflamatorias:
 - a) Semejan celulitis.
 - b) Son generalmente procedentes de cánceres de mama.
 - c) Pueden aparecer en cánceres pancreáticos o rectales.
 - d) Todas las anteriores.
 - e) Ninguna de las anteriores.
7. La localización más frecuente de las metástasis es:
 - a) Cuero cabelludo.
 - b) Abdomen y extremidades.
 - c) Tórax y extremidades.
 - d) Cuero cabelludo.
 - e) Periné.
8. En la pelvis generalmente metastatizan primarios de:
 - a) Intestino delgado.
 - b) Intestino grueso.
 - c) Tórax y extremidades.
 - d) Cuero cabelludo.
 - e) Periné.
9. Las metástasis palpebrales suelen ser procedentes de primarios de:
 - a) Mama.
 - b) Melanomas.
 - c) Tiroides.
 - d) Pulmón.
 - e) a y b son ciertas.
10. Los primarios que con más frecuencia dan cutánides a distancia son:
 - a) Melanoma.
 - b) Pulmón y mama.
 - c) Páncreas.
 - d) Todas las anteriores.
 - e) a y b son ciertas.
11. De las siguientes; señale la cierta:
 - a) El cáncer renal produce metástasis de células claras.
 - b) Los cánceres de pulmón, ovario y cerviz también pueden producir metástasis de células claras.
 - c) El carcinoma renal es el único productor de metástasis de células claras.
 - d) a y b son ciertas.
 - e) Todas las anteriores son falsas.
12. ¿Cuáles de los siguientes son marcadores de carcinomas colorrectales?:
 - a) CK20.
 - b) CEA.
 - c) a y b.
 - d) CK7.
 - e) Anti-TTF.
13. En relación a las cutánides de primario desconocido:
 - a) Tienen un mejor pronóstico.
 - b) Tienen un peor pronóstico.
 - c) El primario se identifica en la autopsia en un 80% de los casos.
 - d) El primario no se identifica en un 5-10% de los casos pese a las técnicas de imagen e inmunohistoquímica.
 - e) a y d son ciertas.
14. En relación a las metástasis colorrectales:
 - a) Son las segundas en frecuencia en ambos sexos.
 - b) Afectan la región abdominopélvica.
 - c) Suelen aparecer tras el diagnóstico del primario.
 - d) Todas las anteriores son ciertas.
 - e) Ninguna de las anteriores es cierta.
15. En relación a los aspectos pronósticos:
 - a) La mortalidad es superior al 70% en el primer año tras el diagnóstico.
 - b) Las metástasis de pulmón, ovario, tracto aéreo y digestivo superior tienen un peor pronóstico.
 - c) La supervivencia media tras la cutánide es de unos 6,5 meses.
 - d) Todas las anteriores son ciertas.
 - e) Ninguna de las anteriores es cierta.

Respuestas del cuestionario: Aparecerán en esta página en el número 5 de 2009.

Respuestas del cuestionario del número 1 de 2009: 1c 2e 3e 4e 5d 6d 7a 8b 9e 10e 11d 12c 13e 14d 15d