

UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID

FACULTAD DE MEDICINA

Departamento de Medicina



**METÁSTASIS CUTÁNEAS: ESTUDIO DESCRIPTIVO
CLÍNICO-HISTOPATOLÓGICO DE LAS METÁSTASIS
CUTÁNEAS DE NEOPLASIAS VISCERALES**

**MEMORIA PARA OPTAR AL GRADO DE DOCTOR
PRESENTADA POR**

María del Carmen Fernández-Antón Martínez

Bajo la dirección de los doctores

Ricardo Suárez Fernández
José Antonio Avilés Izquierdo
Jesús Millán Núñez-Cortés

Madrid, 2013

UNIVERSIDAD COMPLUTENSE
MADRID



Facultad de Medicina

TESIS DOCTORAL

***“METÁSTASIS CUTÁNEAS:
Estudio descriptivo clínico-
histopatológico de las metástasis
cutáneas de neoplasias viscerales”***

Autora: María Del Carmen Fernández-Antón Martínez



Estudio descriptivo clínico-histopatológico de las metástasis cutáneas de neoplasias viscerales

Tesis doctoral realizada bajo la dirección del Dr. Ricardo Suárez Fernández, del Dr. José Antonio Avilés Izquierdo, y del Dr. Jesús Millán Núñez-Cortés, en el Departamento de Medicina de la Facultad de Medicina de la Universidad Complutense de Madrid, para la obtención del grado de doctor.

Presenta Dña. María Del Carmen Fernández-Antón Martínez



Estudio descriptivo clínico-histopatológico de las metástasis cutáneas de neoplasias viscerales

Dedicada a mis padres, por su apoyo constante

y a Juan por tu comprensión.



Estudio descriptivo clínico-histopatológico de las metástasis cutáneas de neoplasias viscerales

Contenido

Listado de abreviaturas utilizadas	11
Introducción	12
Objetivos	14
Antecedentes y estado actual de la cuestión	16
I. Etiopatogenia.....	17
II. Epidemiología.....	19
III. Clínica.....	22
IV. Formas clínicas peculiares de metástasis cutáneas.....	25
V. Diagnóstico.....	31
VI. Diagnóstico diferencial de las metástasis cutáneas.....	39
VII. Pronóstico de las metástasis cutáneas.....	39
VIII. Tratamiento.....	40
Material y métodos	
I. Diseño del estudio.....	43
II. Selección de pacientes.....	43



Estudio descriptivo clínico-histopatológico de las metástasis cutáneas de neoplasias viscerales

III. Obtención de datos.....	44
IV. Estudio descriptivo.....	44
V. Análisis estadístico.....	51

Resultados

I. Resultados globales.....	52
II. Análisis por periodos de estudio.....	62
III. Resultados agrupados según el origen del tumor primario.	
III.1. Metástasis de neoplasias de origen mamario.....	71
III.2. Metástasis cutáneas de origen pulmonar.....	75
III.3. Metástasis de neoplasias de origen ovárico.....	81
III.4. Metástasis cutáneas de origen gástrico.....	85
III.5 Metástasis cutáneas de origen colorrectal.....	89
III.6. Metástasis de neoplasias originadas en la vejiga urinaria...	92
III.7. Metástasis cutáneas de neoplasias de origen desconocido.	95
III.8. Metástasis cutáneas de CECC.....	99
III.9. Metástasis cutáneas de neoplasias tiroideas.....	103
III.10. Metástasis cutáneas de neoplasias prostáticas.....	105



Estudio descriptivo clínico-histopatológico de las metástasis cutáneas de neoplasias viscerales

III.11. Metástasis cutáneas de neoplasias esofágicas.....	107
III.12. Metástasis de carcinomas de neoplasias pancreáticas...	110
III.13. Metástasis cutáneas de neoplasias renales.....	112
III.14. Metástasis cutáneas de hepatocarcinomas.....	114
III.15. Metástasis cutáneas de origen óseo.....	116
III.16. Metástasis cutáneas de neoplasias musculares.....	119
III.17. Metástasis de origen biliar.....	121
III.18. Metástasis de neoplasias de origen uterino.....	124
III.19. Metástasis de neoplasias del intestino delgado.....	127
III.20. Metástasis de neuroblastoma.....	128
IV. Resultados agrupados según la localización de las metástasis cutáneas	
1. Metástasis cutáneas localizadas en la cabeza y el cuello.....	130
2. Metástasis cutáneas localizadas en el tórax.....	135
3. Metástasis cutáneas localizadas en el abdomen.....	140
4. Metástasis cutáneas en los miembros superiores.....	145
5. Metástasis cutáneas localizadas en los miembros inferiores.	149



Estudio descriptivo clínico-histopatológico de las metástasis cutáneas de neoplasias viscerales

6. Metástasis cutáneas localizadas en la región anogenital.....	153
V. Estudio de los subtipos peculiares de metástasis cutáneas.....	157
1. Metástasis zosteriformes.....	162
2. Metástasis cutáneas en coraza.....	165
3. Metástasis cutáneas umbilicales.....	168
4. Metástasis cutáneas erisipeloides.....	172
5. Metástasis cutáneas sobre cicatriz quirúrgica.....	174
6. Metástasis cutáneas secundarias a implante iatrogénico.....	177
VI. Estudio de supervivencia de los pacientes con metástasis cutáneas.	
1. Análisis de datos en función de la supervivencia.....	181
2. Curvas de supervivencia.....	190
VII. Factores pronósticos.....	205

Discusión.

I. Resultados globales.....	207
II. Análisis por periodos de estudio.....	214
III. Resultados agrupados según el origen del tumor primario	
1. Metástasis de neoplasias de origen mamario.....	216



Estudio descriptivo clínico-histopatológico de las metástasis cutáneas de neoplasias viscerales

2. Metástasis cutáneas de origen pulmonar.....	219
3. Metástasis de neoplasias de origen ovárico.....	222
4. Metástasis cutáneas de origen gástrico.....	224
5. Metástasis cutáneas de origen colorrectal.....	225
6. Metástasis de neoplasias originadas en la vejiga urinaria.....	227
7. Metástasis cutáneas de neoplasias de origen desconocido.....	229
8. Metástasis cutáneas de carcinomas CECC.....	233
9. Metástasis cutáneas procedentes de neoplasias tiroideas.....	235
10. Metástasis cutáneas procedentes de neoplasias prostáticas...	237
11. Metástasis cutáneas procedentes de neoplasias esofágicas...	238
12. Metástasis cutáneas de neoplasias pancreáticas.....	240
13. . Metástasis cutáneas procedentes de neoplasias renales.....	241
14. Metástasis cutáneas procedentes de hepatocarcinomas.....	242
15. Metástasis cutáneas de origen óseo.....	243
16. Metástasis cutáneas de neoplasias musculares.....	246
17. Metástasis de tumores biliares.....	249
18. Metástasis de neoplasias de origen endometrial.....	250



Estudio descriptivo clínico-histopatológico de las metástasis cutáneas de neoplasias viscerales

19. Metástasis de neoplasias originadas en el intestino delgado...	252
20. Metástasis de neuroblastomas.....	252
IV. Localización de las metástasis cutáneas.....	254
1. Metástasis cutáneas localizadas en la cabeza y el cuello.....	254
2. . Metástasis cutáneas localizadas en el tórax.....	255
3. Metástasis cutáneas localizadas en el abdomen.....	256
4. Metástasis cutáneas localizadas en los miembros superiores..	256
5. Metástasis cutáneas localizadas en los miembros inferiores...	257
6. Metástasis cutáneas localizadas en la región anogenital.....	257
V. Subtipos peculiares de metástasis cutáneas	
1. Metástasis zosteriformes.....	258
2. Metástasis cutáneas en coraza.....	260
3. Metástasis cutáneas umbilicales.....	262
4. Metástasis cutáneas erisipeloides.....	266
5. Metástasis cutáneas sobre cicatriz quirúrgica y secundarias a un implante iatrogénico.....	267
VI. Estudio de supervivencia.....	270



Estudio descriptivo clínico-histopatológico de las metástasis cutáneas de neoplasias viscerales

Conclusiones	272
Anexo: documento de recogida de datos	278
Agradecimientos	281
Referencias bibliográficas	282



Estudio descriptivo clínico-histopatológico de las metástasis cutáneas de neoplasias viscerales

Listado de abreviaturas utilizadas:

- **AFP:** alfa fetoproteína.
- **CEA:** antígeno carcinoembrionario.
- **CECC:** carcinoma epidermoide de cabeza y cuello.
- **CK:** citoqueratina.
- **COD:** carcinoma de origen desconocido.
- **CA:** antígeno carcinoide.
- **EGF:** factor de crecimiento epidérmico.
- **EMA:** antígeno de membrana epitelial.
- **ENS:** enolasa neuronal específica.
- **GIST:** tumor del estroma gastrointestinal.
- **HE:** hematoxilina eosina
- **Ber-EP4:** antígeno epitelial humano.
- **MC:** metástasis cutánea/s.
- **PET:** tomografía por emisión de positrones.
- **PSA:** antígeno prostático específico.
- **RE:** receptor de estrógenos.
- **PAAF:** punción aspiración con aguja fina.
- **RP:** receptor de progesterona.
- **RSA:** factor de transcripción tiroideo.
- **TAC:** Tomografía axial computerizada.
- **TTF:** factor de transcripción tiroideo.
- **LCA:** antígeno común leucocitario.
- **WT-1:** proteína del tumor de Wilms.



Estudio descriptivo clínico-histopatológico de las metástasis cutáneas de neoplasias viscerales

Introducción:

La presencia de metástasis es una de las características de los tumores malignos que amenaza la vida del paciente, e implica indefectiblemente la existencia de un proceso sistémico¹. En los últimos años, se ha avanzado considerablemente en el conocimiento de cómo las células tumorales circulantes en la sangre y el sistema linfático son capaces de interactuar con el endotelio para extravasarse y alcanzar los sitios secundarios, y en las propiedades que determinan si las células de esos tumores diseminados son capaces de sobrevivir, y permanecerán en estado latente o serán capaces de formar macrometástasis². Los nuevos descubrimientos con respecto a la siembra temprana de metástasis, la progresión paralela, la auto-siembra de células tumorales circulantes de los tumores primarios y la inducción de nichos premetastásicos en órganos distantes de los tumores primarios han pasado a primer plano³.

Las metástasis cutáneas (MC) son relativamente raras en la práctica clínica, y actualmente los datos concernientes a su epidemiología en nuestro medio son escasos. No obstante, parece existir un aumento de su incidencia en algunos estudios recientes. La presentación reciente de varios estudios retrospectivos sobre la aparición de metástasis cutáneas en multitud de países refleja el interés internacional que suscita el tema en la actualidad⁴.

El diagnóstico de las MC requiere de un alto índice de sospecha, pues los hallazgos clínicos pueden ser sutiles. Su aparición pone de manifiesto la



Estudio descriptivo clínico-histopatológico de las metástasis cutáneas de neoplasias viscerales

presencia de un tumor maligno diseminado y puede permitir el diagnóstico de neoplasias internas no conocida, o indicar la diseminación o recurrencia de otras ya diagnosticadas.

Dado que el reconocimiento temprano puede llevar a un diagnóstico preciso y rápido, con el consiguiente tratamiento oportuno, nos decidimos a realizar un estudio descriptivo retrospectivo, tanto clínico como histopatológico, para evaluar las características de las MC en nuestro medio, comparándolas con las descritas en la literatura.

Algunos tumores tienen predilección por metastatizar en áreas específicas. El reconocimiento de esos patrones es esencial para dirigir la búsqueda del tumor subyacente. Con este estudio, pretendemos evaluar si estos patrones bien descritos, se observan en nuestro medio, y si han variado a lo largo del tiempo, para lo que compararemos los primeros 10 años del estudio con los 10 últimos.

El pronóstico de los pacientes con metástasis cutáneas varía considerablemente en función del tipo del tumor primario, si bien la presencia de enfermedad metastásica en la piel, suele implicar una enfermedad sistémica y generalizada con una alta tasa de mortalidad. No obstante parece que los avances recientes en las opciones de quimioterapia han aumentado considerablemente la supervivencia⁵. Con el presente trabajo, realizaremos un estudio de supervivencia, y valoraremos la existencia de otros factores pronósticos, que puedan resultar de utilidad en la práctica clínica.



Estudio descriptivo clínico-histopatológico de las metástasis cutáneas de neoplasias viscerales

Objetivos

- 1- Valorar las características epidemiológicas más frecuentes en los pacientes con MC en nuestro medio (edad y sexo).
- 2- Exponer las características de los tumores malignos que metastatizan con mayor frecuencia en la piel:
 - a. Origen.
 - b. Estadificación.
 - c. Presencia o no de otras metástasis.
 - d. Tiempo de evolución del tumor primario.
- 3- Describir las características clínicas más frecuentes de las lesiones cutáneas metastásicas, incluyendo:
 - a. La lesión elemental.
 - b. El número de lesiones.
 - c. La sintomatología.
 - d. Su localización.
 - e. El momento de presentación con respecto al tumor primario.
- 4- Valorar los hallazgos histopatológicos más frecuentes de las MC procedentes de tumores malignos viscerales.



Estudio descriptivo clínico-histopatológico de las metástasis cutáneas de neoplasias viscerales

- a. Histología tumoral.
 - b. Localización del infiltrado tumoral.
 - c. Infiltración epidérmica.
- 5- Valorar las diferencias existentes en función de la edad y el sexo de los pacientes.
- a. Origen de las MC en varones y mujeres.
 - b. Origen de las MC en varones en función de la edad.
 - c. Origen de las MC en mujeres en función de la edad.
- 6- Evaluar si existen diferencias significativas entre los dos periodos de estudio (1990-1999 y 2000-2009).
- 7- Evaluar la supervivencia a los 2 años del diagnóstico de las MC.
- a. Valorar si los pacientes que viven más de 2 años tienen nuevas metástasis cutáneas o viscerales.
 - b. Estudiar la supervivencia media, en los pacientes que mueren antes de los 2 años.
- 8- Investigar si existen diferencias estadísticamente significativas entre las variables estudiadas y la supervivencia.
- 9- Finalmente, buscar factores pronósticos en los pacientes con MC, que puedan ser de utilidad en la práctica clínica.



Estudio descriptivo clínico-histopatológico de las metástasis cutáneas de neoplasias viscerales

Antecedentes y estado actual de la cuestión

Las metástasis cutáneas (MC) son el resultado de la infiltración de la piel por proliferaciones de células procedentes de tumores malignos situados a distancia^{6,7}. La detección temprana de la mayoría de las metástasis, requiere de pruebas complementarias sofisticadas, por el contrario, las MC son fácilmente observables en una exploración física dirigida y cuidadosa en la mayoría de los casos. Hasta un tercio de las MC se diagnostican de forma previa o simultánea al tumor de origen, por ello, el papel del dermatólogo para establecer una sospecha clínica^{8,9} adecuada es esencial¹⁰. Su reconocimiento clínico precoz es imprescindible, pues pueden permitir el diagnóstico de un tumor maligno primario no previamente conocido, poner de manifiesto la diseminación de un tumor primario ya conocido, o ser un signo precoz de recurrencia tumoral de un tumor maligno en aparente remisión. Por tanto, el diagnóstico de las MC puede suponer un cambio en la estadificación de la enfermedad tumoral, con implicaciones terapéuticas y pronósticas¹¹. Su presencia, a menudo, varía dramáticamente la actitud terapéutica, especialmente cuando las metástasis implican la persistencia de una neoplasia en aparente remisión¹², además permite obtener fácilmente muestras de tumor que pueden ser de utilidad para analizar la sensibilidad del tumor primario a tratamientos específicos como inhibidores del factor de crecimiento epidérmico (EGF), o de c-kit/ CD117¹³.



Estudio descriptivo clínico-histopatológico de las metástasis cutáneas de neoplasias viscerales

Algunos tumores parecen tener predilección por metastatizar en áreas específicas. El reconocimiento de estos patrones puede ser útil para dirigir la búsqueda de un tumor subyacente no conocido¹⁴.

I. Etiopatogenia

Las metástasis surgen cuando las células neoplásicas se desprenden de un tumor primario y se diseminan a otros lugares^{15, 16}. El mecanismo de producción de las metástasis es variable, y se han implicado varias vías en su desarrollo^{17, 18}. Las vías hematógena y linfática son las más frecuentes, aunque la diferenciación entre ambas es difícil debido a que están interconectadas. La diseminación linfática es la vía más frecuente de propagación inicial de la mayoría de los tumores malignos y su papel en la determinación de los patrones metastásicos está de actualidad¹⁹. La difusión regional se produce más a menudo a través de las cavidades corporales, especialmente la cavidad peritoneal. El trasplante de células tumorales puede producirse por el transporte mecánico de fragmentos tumorales mediante los instrumentos quirúrgicos durante la cirugía u otros procedimientos invasivos, pero ocurre rara vez^{20, 21}.



Estudio descriptivo clínico-histopatológico de las metástasis cutáneas de neoplasias viscerales

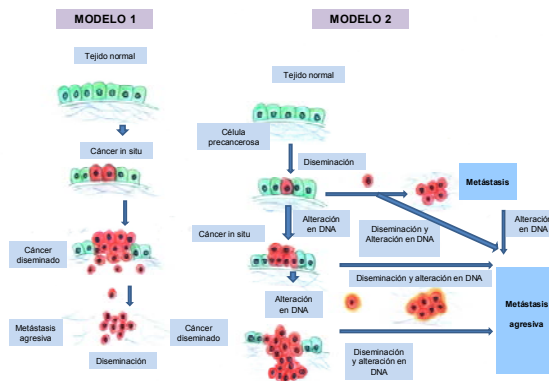


Figura 1. Patogénesis de las metástasis cutáneas. Esquema comparativo del modelo clásico de producción de metástasis y una de las hipótesis más recientemente descritas (I.Sánchez-García, *The Crossroads of Oncogenesis and Metastasis*. N Engl J Med. 2009).

Clásicamente se postulaba que debían cumplirse una serie de pasos para que se produjera una metástasis. En primer lugar el tumor primario debe ser lo bastante grande como para liberar una cantidad suficiente de células neoplásicas al sistema circulatorio o linfático. La mayoría de las células neoplásicas libres son destruidas por el sistema inmune, mientras que los grupos de 6 o 7 células parecen tener una mayor probabilidad de metastatizar²². Estas células, a su vez, precisarían poseer ciertas propiedades, como la suspensión celular y un adecuado índice mitótico, para sobrevivir²³. El desarrollo de un clon metastásico se ve ayudado inicialmente por la activación de oncogenes específicos^{24, 25} y la pérdida de genes supresores tumorales^{26, 27}. Para establecerse, las células neoplásicas que se encuentran en el sistema circulatorio, deben penetrar a través de las paredes de los vasos. Una vez que se produce la adhesión, se forma un trombo alrededor de las células



Estudio descriptivo clínico-histopatológico de las metástasis cutáneas de neoplasias viscerales

neoplásicas por lesión de las células endoteliales. Este trombo sirve de protección a las células neoplásicas. La metástasis se establece y obtiene inicialmente la nutrición a través de fenómenos de difusión²⁸ y posteriormente forma sus propios vasos (angiogénesis)^{29, 30}. En este modelo clásico descrito para el desarrollo del cáncer, las metástasis corresponden a la etapa final de la cascada metastásica. Sin embargo, estudios recientes apoyan un modelo diferente, que predice que la expresión de proteínas que regulan la transición epitelio-mesenquimal promueve la oncogénesis, concomitantemente con la diseminación metastásica. En este modelo alternativo, la difusión celular del tumor primario se puede producir en cualquier momento durante el desarrollo del cáncer³¹ (figura 1).

II. Epidemiología

La incidencia real de las MC se desconoce, no obstante parece existir un aumento de su incidencia en algunos estudios recientes, con respecto a las series históricas, aunque es posible que se deba no a un aumento real de la incidencia sino a que se diagnostican o se biopsian más³². Suponen un hallazgo infrecuente en la práctica clínica, y su incidencia varía entre el 0,6 y el 10,4% de los pacientes con neoplasias internas, según las series y representan sólo el 2% de todos los tumores cutáneos malignos³³.



Estudio descriptivo clínico-histopatológico de las metástasis cutáneas de neoplasias viscerales

En teoría, cualquier neoplasia maligna puede extenderse a la piel. Sin embargo, en la práctica se ha comprobado que existe una relación directa entre la frecuencia de los distintos tumores malignos y el origen de las MC. En general, los tumores malignos más frecuentes en cada sexo son los que producen MC con mayor frecuencia, y por ello el cáncer de mama en la mujer, el de pulmón en el varón y los adenocarcinomas digestivos en ambos sexos son los orígenes más frecuentes de las MC³⁴.

En 2003, un meta-análisis estimó una tasa de MC del 5,3%³⁵. En un estudio clásico de 1972, en el que se reunieron 724 pacientes, Brownstein y Helwig examinaron la distribución de las MC en ambos sexos. En los hombres, los orígenes más comunes de los tumores malignos que metastatizaron en la piel fueron el carcinoma de pulmón (24%), el carcinoma colorrectal (19%), el melanoma (13%) y el carcinoma oral de células escamosas (12%), mientras que en las mujeres fueron el cáncer de mama (69%), el carcinoma colorrectal (9%), el melanoma (5%) y el carcinoma de ovario (4%). La cara anterior del tronco fue el sitio más comúnmente afectado, mientras que las extremidades inferiores fueron la localización menos frecuente. En los hombres, alrededor del 75% de las MC se observaron en la cabeza y el cuello, mientras que en las mujeres el 75% de los casos se localizaron en la cara anterior del tórax y el abdomen. En general, la espalda es una localización poco frecuente de las MC³⁶.

En la mujer, la localización más frecuente de las MC es el tórax, seguida por el abdomen, la espalda, las extremidades superiores, el cuero cabelludo, el



Estudio descriptivo clínico-histopatológico de las metástasis cutáneas de neoplasias viscerales

cuello, y en el varón el tórax es igualmente la localización preferencial, seguido, en orden decreciente de frecuencia, por el abdomen, la espalda, el cuero cabelludo, el cuello, la cara, las extremidades superiores e inferiores y la pelvis. La incidencia de MC en función de la edad y el sexo se resume en la tabla 1. Su presentación en la infancia es muy rara, siendo las causas más frecuentes el rhabdomyosarcoma y el neuroblastoma³⁷.

Tabla 1. Incidencia de las metástasis cutáneas en función de la edad y el sexo (en orden decreciente de frecuencia).

Edad	Hombres	Mujeres
Menores de 40 años	Melanoma	Cáncer de mama
	Cáncer de colon	Carcinoma de colon
	Cáncer de pulmón	Cáncer de ovario
Mayores de 40 años	Cáncer de pulmón	Carcinoma de mama
	Cáncer de colon	Carcinoma de colon
	Carcinoma epidermoide de la cavidad oral	Cáncer de pulmón
	Melanoma	Carcinoma de ovario
		Melanoma

Con respecto a la edad de presentación, en los hombres menores de 40 años, las fuentes más frecuentes de MC (en orden decreciente de frecuencia) son el melanoma, el cáncer de colon y el cáncer de pulmón. En los hombres mayores de 40 años, las fuentes más comunes de MC (en orden decreciente de frecuencia) son el cáncer de pulmón, cáncer de colon, el carcinoma de células escamosas de la cavidad oral, y el melanoma. En las mujeres menores de 40 años, las fuentes más comunes de MC son el cáncer de mama, el carcinoma de colon y cáncer de ovario. En las mujeres mayores de 40 años, son el



Estudio descriptivo clínico-histopatológico de las metástasis cutáneas de neoplasias viscerales

carcinoma de mama, carcinoma de colon, cáncer de pulmón, el carcinoma de ovario y melanoma.

III. Clínica.

En la mayoría de los casos, las MC se desarrollan después del diagnóstico inicial del tumor primario. En un porcentaje destacable de pacientes (hasta un tercio de los casos), las metástasis pueden ser descubiertas de forma previa³⁸ o simultánea al diagnóstico de un tumor primario³⁹.

La mayoría de las MC se producen en una región corporal próxima al tumor primario. La presentación más habitual es a modo de nódulos de rápido crecimiento⁴⁰, que suelen ser redondos u ovalados, móviles y de textura firme o elástica, pudiendo ulcerarse⁴¹, aunque pueden presentarse como cualquier lesión elemental⁴² (figura 2).

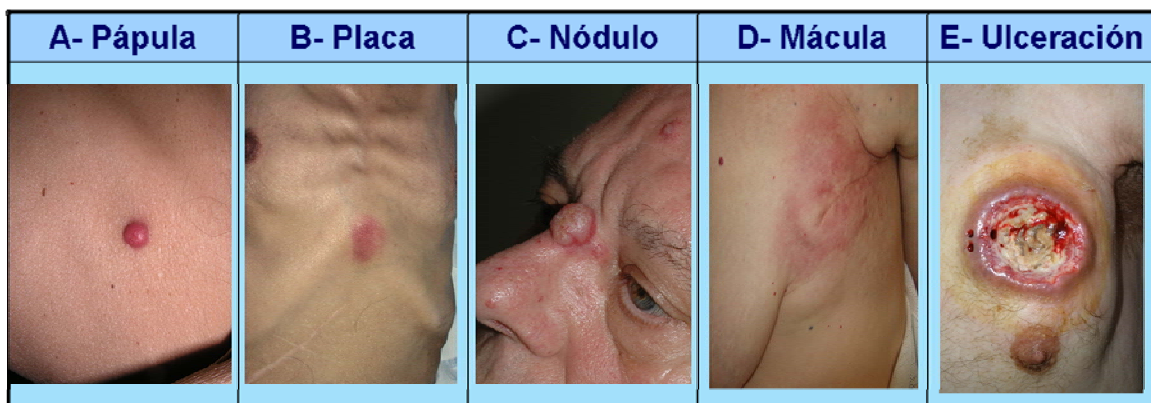


Figura 2. Lesiones cutáneas elementales en la manifestación clínica de las metástasis cutáneas. A: Metástasis de adenocarcinoma gástrico. Pápula de 7mm en abdomen. B: Metástasis de adenocarcinoma de ovario en forma de placa; C: metástasis de carcinoma urotelial vesical en forma de nódulo. D: Metástasis de adenocarcinoma de mama que debutó como una mácula sobre la cicatriz de una mastectomía previa. E: Placa infiltrada ulcerada correspondiente a una metástasis de un adenocarcinoma pulmonar.



Estudio descriptivo clínico-histopatológico de las metástasis cutáneas de neoplasias viscerales

Generalmente las MC son del color de la piel o eritematosas, aunque los nódulos metastásicos procedentes de los carcinomas de células renales y tiroideos con frecuencia muestran una coloración rojiza o violácea característica^{43, 44} (figura 3).



Figura 3. Metástasis cutánea de origen tiroideo. Nódulo rojizo en la región temporoparietal derecha.

Algunos estudios resaltan que las metástasis cutáneas suelen manifestarse actualmente en forma de una lesión nodular única, mientras que en estudios más antiguos la forma de presentación más frecuente son nódulos múltiples, quizás porque actualmente las metástasis suelen diagnosticarse más precozmente.

Aunque en la mayoría de los casos las lesiones son asintomáticas, los pacientes pueden referir dolor, sobre todo en determinadas localizaciones, como es el caso de las metástasis subungueales⁴⁵.

Los cánceres gastrointestinales (en concreto el carcinoma colorrectal y el gástrico) con frecuencia originan metástasis en el abdomen y la pelvis. Los



Estudio descriptivo clínico-histopatológico de las metástasis cutáneas de neoplasias viscerales

carcinomas gastrointestinales pueden extenderse a lo largo del uraco y producir nódulos en el ombligo, denominados “nódulos de la hermana María José”⁴⁶. Las MC del carcinoma de células escamosas de la cavidad oral suelen permanecer en la misma región corporal, y con mayor frecuencia afectan al cuello y la cara. El carcinoma de células renales, entre otros, suele metastatizar en el cuero cabelludo y debido a la importante vascularización de esta neoplasia, las lesiones pueden confundirse con hemangiomas o granulomas piógenos. Las MC de hepatocarcinoma con frecuencia se localizan en dedos, palmas, plantas y espalda, y del gástrico en la cabeza y el cuello.⁴⁷ Asimismo, la localización de las MC puede indicar el posible origen (tabla 2).

Tabla 2. Tumores de origen de las metástasis cutáneas más frecuentes en función de la localización de las mismas.

Localización de las metástasis cutáneas	Tumores de origen más frecuentes
Cuero cabelludo	Mama, pulmón y riñón
Cuello	Carcinoma oral de células escamosas
Cara	Carcinoma oral de células escamosas, de células renales y pulmón
Tórax	Mama y pulmón
Abdomen	Colon, pulmón, estómago, mama y ovario
Ombligo	Estómago, páncreas, colon, riñón ovario y mama
Pelvis	Colon
Parte inferior de abdomen, ingle o muslo	Ovario y útero
Pelvis	Colon
Extremidades	Mama, pulmón, renal e intestinal
Espalda	Pulmón



Estudio descriptivo clínico-histopatológico de las metástasis cutáneas de neoplasias viscerales

De igual modo cada neoplasia tiene predilección por metastatizar en determinadas localizaciones (tabla 3).

Tabla 3. Localizaciones más frecuentes de las metástasis cutáneas en función del origen del tumor primario.

Origen del tumor primario	Localización más frecuente
Cáncer de mama	Tórax y abdomen
Carcinoma broncogénico	Tronco y cuero cabelludo
Melanoma	Las extremidades y el tronco maligno
Carcinomas gastrointestinales	Abdomen, región perianal, cuero cabelludo y cara
Carcinoma colorrectal	Abdomen, pelvis y periumbilical
Carcinoma gástrico	Cabeza y cuello
Carcinoma hepatocelular	Dedos, palmas, plantas y espalda
Colangiocarcinoma	Abdomen, sitio de incisión
Neoplasias malignas genitourinarias	Abdomen, región inguinal y cicatrices quirúrgicas
Carcinomas uroteliales (vejiga urinaria)	Escroto, región púbica, el área inguino-escrotal, cara medial de la extremidad inferior izquierda
El carcinoma de células renales	extremidades, cicatrices quirúrgicas y cuero cabelludo
Coriocarcinoma (útero)	Pared torácica
Abdomen carcinoma de ovario	Abdomen inferior
Carcinoma seroso uterino (endometrio)	Abdomen inferior, ingle y muslo
Meningioma	cicatriz de incisiones quirúrgicas
Cordoma (columna vertebral)	Nariz, espalda, cuero cabelludo y muslo izquierdo
Tumores malignos de cabeza y cuello	Cabeza y cuello (región claviclar)
Sarcomas de tejidos blandos	Localización del tumor primario o cuero cabelludo
Tumores malignos hematolinfoides (leucemia)	Cualquier sitio, pero más común en tronco y extremidades



Estudio descriptivo clínico-histopatológico de las metástasis cutáneas de neoplasias viscerales

IV. Formas clínicas peculiares de metástasis cutáneas

Se han descrito multitud de formas clínicas peculiares de MC. El carcinoma erisipeloides o inflamatorio, que se observa con frecuencia en pacientes con adenocarcinoma de mama, no es raro en otros tipos de cáncer (páncreas, recto, pulmón, ovario y parótida)⁴⁸. Se presentan como lesiones eritematosas, calientes, sensibles, bien delimitadas, similares a la erisipela⁴⁹ (figura 4). El bloqueo linfático por el infiltrado neoplásico puede originar un linfedema localizado que da una apariencia de piel de naranja. La piel puede llegar a adquirir, como consecuencia de dicho linfedema, un color amarillento y una textura fibrosa, que se superpone con el aspecto de las metástasis en coraza⁵⁰ o carcinoma escirro. Esta forma clínica se presenta como placas eritematosas con induración e infiltración en la pared torácica. Suele observarse en metástasis de cáncer de mama, aunque puede ser una forma clínica de presentación del un tumor mamario primitivo o de metástasis cutáneas de otro origen⁵¹. En estos casos el diagnóstico diferencial se plantea fundamentalmente con cuadros infecciosos. Cuando la inflamación es aguda y se localiza en la mama, puede ser difícil de distinguir de una mastitis. Por tanto cualquier inflamación persistente y sin respuesta a la terapéutica convencional debe ser cuidadosamente evaluada para descartar una infiltración metastásica, especialmente en ausencia de fiebre y leucocitosis⁵².



Estudio descriptivo clínico-histopatológico de las metástasis cutáneas de neoplasias viscerales



Figura 4. Metástasis cutánea erisipeloide de una neoplasia de origen óseo (osteosarcoma). Se aprecia una placa eritematosa, infiltrada con signos inflamatorios bien delimitada, con borde irregular localizada en la región sacra y glútea.

El carcinoma telangiectásico, descrito por Weber en 1933⁵³ en una paciente con un cáncer de mama metastático, se caracteriza por la aparición de nódulos, pápulas o placas purpúricos⁵⁴ en la pared del tórax, por lo general asociados a una cicatriz postquirúrgica⁵⁵.

Las metástasis zosteriformes o herpetiformes se presentan como papulovesículas, nódulos, o vesiculoampollas que se distribuyen a lo largo de dermatomas^{56, 57} simulando la presentación de un herpes zóster^{58, 59} (figura 5). Aunque su etiopatogenia no ha sido aclarada, la mayoría de las hipótesis apuntan a que se producirían por la difusión de las células tumorales desde los vasos linfáticos cutáneos a los nervios sensitivos, y desde éstos a los ganglios de la raíz dorsal^{60, 61}.



Estudio descriptivo clínico-histopatológico de las metástasis cutáneas de neoplasias viscerales



Figura 5. Metástasis zoosteriforme de un adenocarcinoma prostático. Pápulas infiltradas, agrupadas en racimo y confluentes, algunas ulceradas, en la región submamaria derecha, con distribución metamérica torácica.

La “nariz de payaso” se ha descrito como resultado de la aparición de MC en la punta de la nariz, generalmente proveniente de un carcinoma de pulmón (figura 6) o de mama.

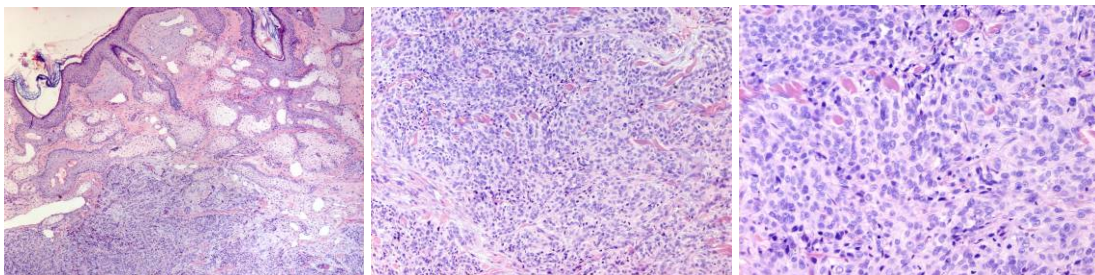


Figura 6. Metástasis cutánea localizada en la punta nasal, procedente de un carcinoma epidermoide de pulmón. Se observa una infiltración por un carcinoma pobremente diferenciado. Histológicamente, las zonas media y profunda de la dermis reticular se hallan ocupadas en su totalidad por una proliferación difusa de células de citoplasmas anfófilos, mal definidos y núcleos redondeados de tamaño variables, hipercromáticos, con abundantes mitosis. HE, X4, X10, X20.

La alopecia neoplásica se define como la pérdida de pelo derivada de la invasión del cuero cabelludo por células tumorales. Puede presentarse como



Estudio descriptivo clínico-histopatológico de las metástasis cutáneas de neoplasias viscerales

una o varias placas de alopecia cicatricial, frecuentemente induradas y con una coloración violácea-azulada, y puede plantear inicialmente el diagnóstico diferencial con la alopecia areata⁶² (figura 7). Las células neoplásicas pueden destruir los folículos pilosos por la fibroplasia inducida a través de la liberación de mediadores de la inflamación, atrayendo células inflamatorias y/o mediante la sustitución de las células normales⁶³. El cáncer de mama es el tumor maligno primario en el 84% de los pacientes con alopecia neoplásica⁶⁴.



Figura 7. Alopecia neoplásica correspondiente a una metástasis de un adenocarcinoma ductal de mama.

La enfermedad de Paget del pezón y la areola es la manifestación cutánea de un adenocarcinoma de mama subyacente en el 100% de los casos. Se trata de MC epidermotropas por extensión de un tumor intraductal a través de los conductos galactóforos a la piel suprayacente⁶⁵.

Las metástasis subungueales merecen una especial consideración. Estas lesiones metastásicas suelen ser dolorosas y a menudo plantean el diagnóstico diferencial con procesos infecciosos, sobre todo como paroniquia aguda, o con



Estudio descriptivo clínico-histopatológico de las metástasis cutáneas de neoplasias viscerales

tumores glómicos ⁶⁶ (figura 8). Se han descrito casos que se presentan como dactilitis indolora ⁶⁷.



Figura 8. Metástasis subungueal , correspondiente a una metástasis subcutánea de un carcinoma epidermoide de pulmón.

El nódulo de la hermana de María José o metástasis umbilical se ha descrito ampliamente en la literatura. Se presenta como nódulos aislados o múltiples, indurados a la palpación, que pueden ulcerarse o mostrar un aspecto friable en algunos casos, localizados en el ombligo y la región periumbilical (figura 9). Aunque el origen específico del tumor primario se desconoce en aproximadamente el 29% de los casos ⁶⁸, las neoplasias más comunes que metastatizan en el ombligo son las originadas en el estómago, el ovario, la región colorrectal y el páncreas ⁶⁹. Como patogénesis de la propagación a la región umbilical se ha propuesto que puede ser tanto por contigüidad, como por vía hematógica o linfática ⁷⁰.



Estudio descriptivo clínico-histopatológico de las metástasis cutáneas de neoplasias viscerales



Figura 9. Metástasis umbilical en una paciente con un adenocarcinoma ovárico diseminado.

Finalmente las metástasis clínicamente ocultas son aquellas que se presentan como hallazgos incidentales en un examen histopatológico llevado a cabo por otro motivo, sin hallazgos clínicamente detectables⁷¹.

V. Diagnóstico.

Una anamnesis detallada y una exploración física completas son esenciales para poder establecer una sospecha clínica inicial.

La histopatología de las MC puede mostrar las mismas características del tumor de origen, o tener un aspecto más anaplásico. En el caso de los tumores indiferenciados los estudios de inmunohistoquímica pueden ayudar a definir el posible origen. La biopsia cutánea, tanto incisional como excisional, es esencial para el diagnóstico. La citología por punción-aspiración con aguja fina (PAAF) puede ser útil en determinadas circunstancias^{72,73}. El patrón observado y la apariencia microscópica del tejido a menudo sugieren su origen⁷⁴.



Estudio descriptivo clínico-histopatológico de las metástasis cutáneas de neoplasias viscerales

En determinados casos, como el carcinoma de células renales, el tumor primario puede ser identificado a través de los hallazgos histológicos característicos, pero por lo general, la mayoría de las metástasis sólo se clasifican en términos generales como adenocarcinoma, carcinoma de células escamosas o carcinoma indiferenciado. Asimismo, resulta esencial la diferenciación entre las lesiones cutáneas metastásicas y las neoplasias primariamente cutáneas. Los marcadores inmunohistoquímicos son de gran utilidad a este respecto, dado que en muchas ocasiones ambos tipos de lesiones pueden ser morfológicamente muy similares. En la tabla 4 se resumen los resultados y la revisión de la literatura publicados por Sarya y cols. en 2007⁷⁵.

Ciertos hallazgos histológicos distinguen las metástasis de los tumores primarios. Algunas características de las MC incluyen la presencia de células neoplásicas en el interior de los vasos linfáticos y sanguíneos, la localización en la dermis reticular profunda e hipodermis y la presencia de células neoplásicas alineadas entre los haces de colágeno. Los tumores metastásicos son generalmente lóbulos redondeados, localizados en dermis o hipodermis, y generalmente no están relacionados con la epidermis. La presencia de esta zona *Grenz*, se observa con mucha frecuencia en las lesiones metastásicas. La fibrosis y la inflamación pueden estar presentes⁷⁶ (figuras 10-13).



Estudio descriptivo clínico-histopatológico de las metástasis cutáneas de neoplasias viscerales

Tabla 4. Resumen de los marcadores inmunohistoquímicos útiles en el diagnóstico diferencial entre metástasis cutáneas y tumores cutáneos primarios, y resumen de los datos obtenidos en la serie de Sarya D, y cols.

Anticuerpos	Características generales	Carcinomas metastásicos	Tumores anexiales	Utilidad
P63	Homólogo de p53, expresado en células basales de piel y mucosas, células mioepiteliales de mama, glándulas salivales, y próstata. Positivo en CEC de varias localizaciones, carcinoma urotelial, CBC, tumores anexiales, 30% de cánceres de pulmón, y algunos casos de neoplasias de origen pancreatobiliar, gástrico, ovárico, mamario, hepático, renal, de colon y timo	Negativo en literatura publicada. Negativo en 25/32, positivo en 2/2 uroteliales, 2/8 de pulmón, 1/2 gástricos, y 2/6 carcinomas de mama	Positivo en todos los casos publicados en la literatura Positivo en 24/25	Marcador más útil. Sin embargo, no debe ser utilizado como el único
B72.3	Glicoproteína asociada a tumores. Se expresa en muchos adenocarcinomas. Útil en cáncer de pulmón vs mesotelioma y tumores anexiales de origen apocrino	Negativa 26/31	Negativa en 18/25, positiva focal en 6/25, y difusamente positiva en un carcinoma mucinoso	Positividad útil en carcinomas metastásicos que son positivos para p63 y CK5 /6
Calretinina	Proteína ligadora de calcio expresada en células mesoteliales, epiteliales, y estromales, que se utiliza en adenocarcinoma vs mesotelioma, tumores de los cordones sexuales testicular y ovárico	Negativo en 23/32, positivo en 9 (páncreas, pulmón, mama esporádico)	Positiva en 16/25	Negatividad útil en carcinomas metastásicos que son positivos para p63 y CK5 / 6
CK5 / 6	Citoqueratina de tamaño intermedio expresada en la piel, mucosa escamosa, células mioepiteliales de mama, glándulas y próstata. Positivo en CEC, CBC, timoma, tumores de glándulas salivales, mesotelioma bifásico y algunos originados en urotelio, páncreas, endometrio, mama y ovario	Negativo en la literatura publicada. Negativo en 14/32, positivo en 18/32	Positivo en la literatura publicada Positivo en 25/25	Expresión consistente en tumores cutáneos. Útil en el panel de marcadores

Abreviaturas: CBC carcinoma basocelular, CEC carcinoma espinocelular.



Estudio descriptivo clínico-histopatológico de las metástasis cutáneas de neoplasias viscerales

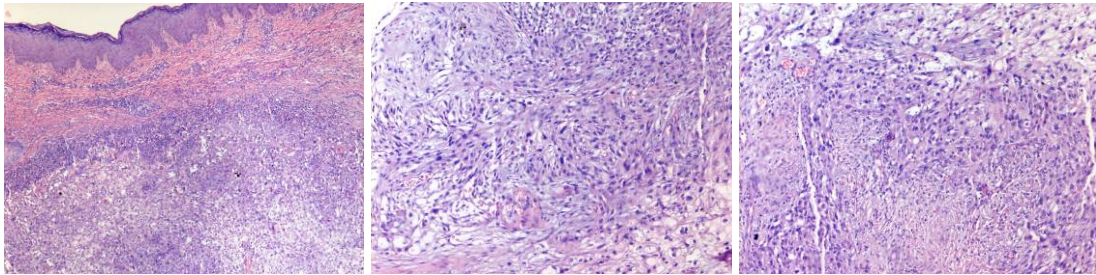


Figura 10. Metástasis cutánea localizada en la axila derecha correspondiente a una neoplasia de bajo grado de madurez histológica con áreas de diferenciación escamosa y otras de aspecto sarcomatoide. Histológicamente salvo una estrecha banda de dermis superficial (zona Grenz) el resto de la biopsia se halla conformada por una tumoración de células que muestran citoplasmas débilmente eosinófilos o claros y núcleos hiper cromáticos de tamaño variable con frecuentes mitosis. Se aprecia alguna imagen ocasional de queratinización individual. HE, X4, X20, X10.

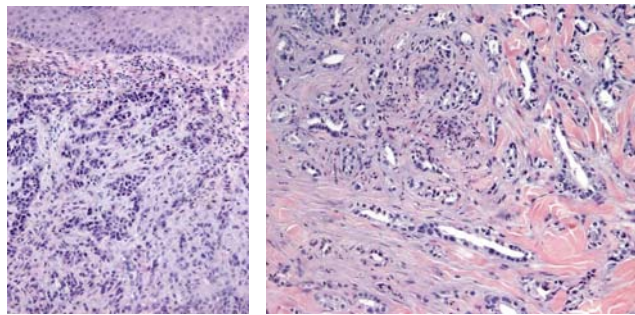


Figura 11. Izquierda : metástasis dérmica por un carcinoma pobremente diferenciado de origen desconocido. Infiltración de la dermis por cordones y nidos de células epitelioides (X10. H-E). Derecha: metástasis dérmica por adenocarcinoma pancreático moderadamente diferenciado. Lesiones glandulares tapizadas por una capa de células epiteliales entre los haces colágenos dérmicos. (X10. H-E).

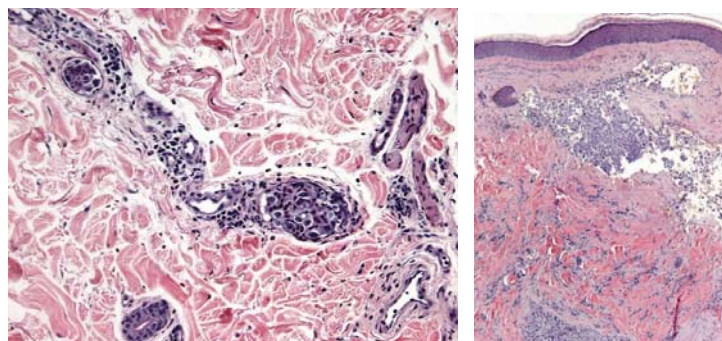


Figura 12. Izquierda : metástasis dérmica por carcinoma de ovario. Vasos sanguíneos en dermis dilatados ocupados por células epiteliales atípicas. (X20.H-E.). Derecha: Infiltración dérmica y vascular extensa (linfangitis carcinomatosa) por un carcinoma pobremente diferenciado (X4. HE).



Estudio descriptivo clínico-histopatológico de las metástasis cutáneas de neoplasias viscerales

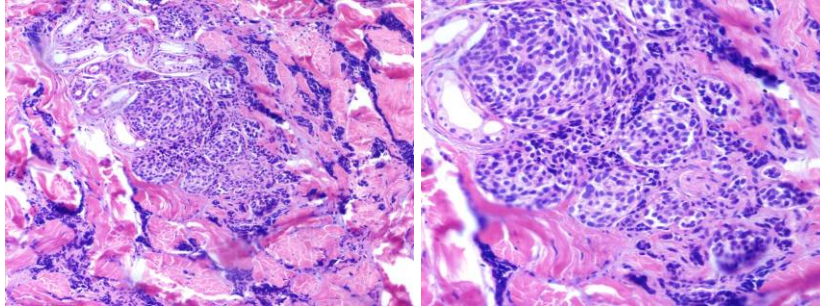


Figura 13. Infiltración dérmica por un adenocarcinoma de muy bajo grado de madurez histológica. HE, X10, X20.

Los marcadores inmunohistoquímicos y algunas veces los estudios ultraestructurales son una valiosa herramienta para la determinación del origen de las MC⁷⁷. En la figura 14 se muestra el algoritmo diagnóstico a llevar a cabo en las MC indiferenciadas. El panel básico recomendado de marcadores incluye CD45 (para neoplasias linfoides), AE1/AE3 pancitoqueratina (la mayoría de los carcinomas), S100 (melanoma) y CD34 (neoplasias vasculares y leucemias). El segundo panel recomendado de marcadores incluye los marcadores linfoides (CD3 y CD20), los marcadores epiteliales como el EMA y el CEA, la cromogranina (tumores neuroendocrinos), el PSA y la fosfatasa ácida (carcinoma de próstata), el factor de transcripción tiroideo (carcinoma de pulmón), WT1 (para carcinoma de ovario, CDX2⁷⁸ (carcinomas intestinales) y Hep Par1⁷⁹ (carcinoma hepatocelular)⁸⁰. Los inmunofenotipos de las principales neoplasias que pueden metastatizar en la piel se resumen en la tabla 4.



Estudio descriptivo clínico-histopatológico de las metástasis cutáneas de neoplasias viscerales

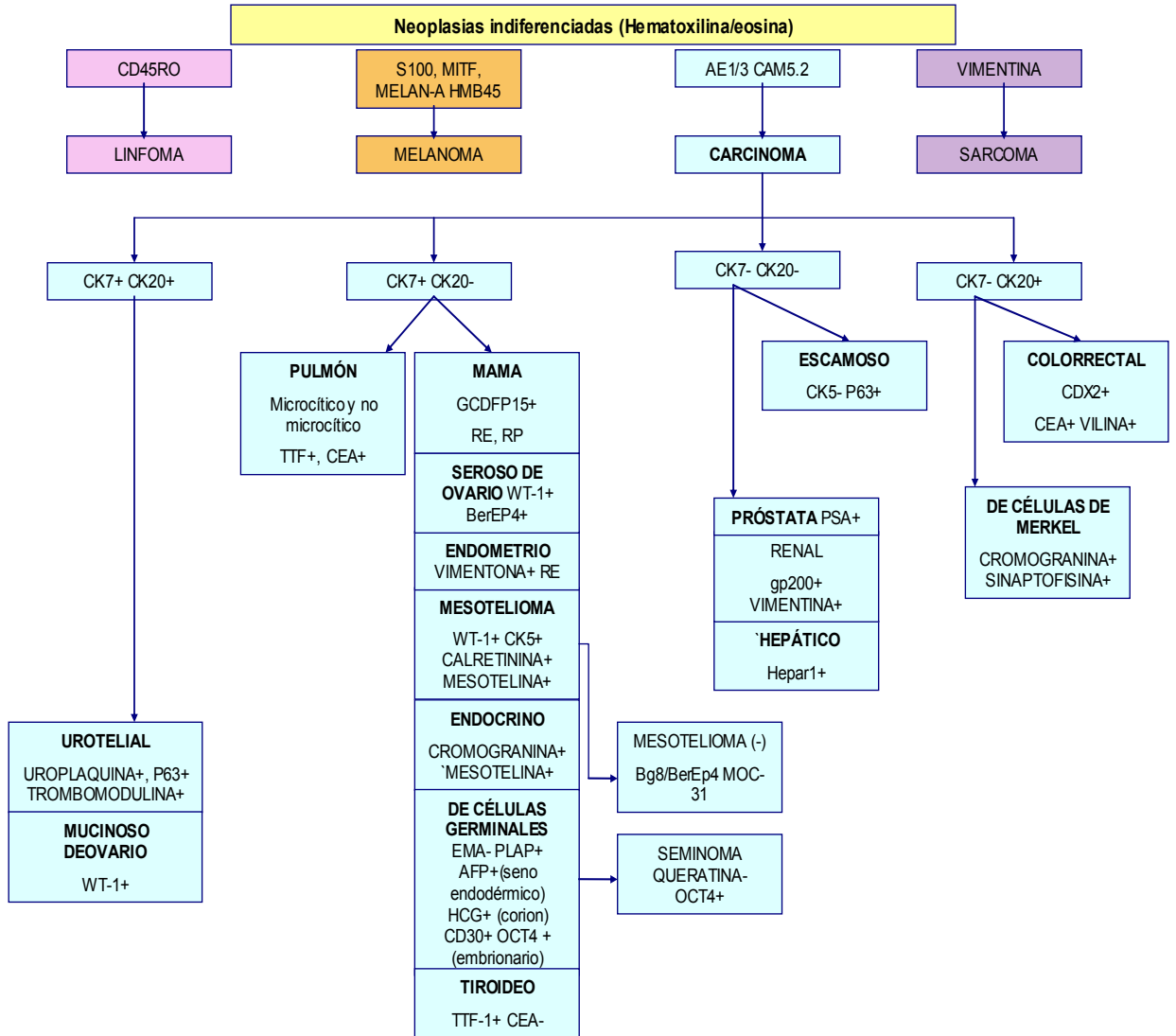


Figura 14. Algoritmo diagnóstico de las metástasis cutáneas indiferenciadas, en función de los marcadores inmunohistoquímicos.



Estudio descriptivo clínico-histopatológico de las metástasis cutáneas de neoplasias viscerales

Los inmunofenotipos de las principales neoplasias que pueden metastatizar en la piel se resumen en la tabla 5, mientras que en la tabla 6 se recogen los marcadores inmunohistoquímicos más útiles para la evaluación de metástasis histológicamente indiferenciadas.

Tabla 5: Inmunofenotipos de las metástasis de los principales carcinomas.

Tumor primario	Marcadores inmunohistoquímicos
Mama	CK7 (+), CAM 5.2 (+), vimentina (-), TTF-1 (-), Ber-EP4 (+), WT-1 (-), DPC4 (-)
Adenocarcinoma de pulmón	CK7 (+), CAM 5.2 (+), CEA (+), Ber-EP4 (+), WT-1 (-), DPC4 (-)
Colorrectal	CK20 (+), CAM 5.2 (+), CK17 (-), CK19 (+), CEA (+), TTF-1 (-), Ber-EP4 (+), S100 (-), WT-1 (-), DPC4 (-)
Gástrico	CAM 5.2 (+), vimentina (-), TTF-1 (-), RE (-), Ber-EP4 (+), WT-1 (-), DPC4 (-)
Próstata	CK7 (-), CK20 (-), CAM 5.2 (+), CD5 / 6 (-), CK17 (-), CEA (-), vimentina (-), TTF-1 (-), RE (-), Ber-EP4 (+), S100 (-), WT-1 (-), DPC4 (-)
Páncreas	CK7 (+), CAM 5.2 (+), vimentina (-), TTF-1 (-), RE (-), Ber-EP4 (+), S100 (-), WT-1 (-), DPC4 (+)
Renal	CK7 (-), CK20 (-), CAM 5.2 (+), CEA (-), TTF-1 (-), Ca-125 (-), RE (-), CD10 (+), WT-1 (-), DPC4 (-)
Neuroendocrino	CK20 (-), CK5 / 6 (-), Ca-125 (-), RE (-), Ber-EP4 (-), WT-1 (-), DPC4 (-)
Carcinoma de células escamosas	CK7 (-), CK20 (-), CK5 / 6 (+), CK17 (+), TTF-1 (-), CA19.9 (-), Ca-125 (-), RE (-), Ber-EP4 (-), CD10 (-), S100 (-), WT-1 (-), DPC4 (-)

El símbolo (+) indica "siempre positivo" y (-) "negativo", con raras excepciones.



Estudio descriptivo clínico-histopatológico de las metástasis cutáneas de neoplasias viscerales

Tabla 6. Marcadores útiles en la detección de neoplasias indiferenciadas.

Estirpe tumoral	Marcadores inmunohistoquímicos
Carcinoma	AE1/AE3 (positivo), vimentina (negativo), LCA (negativo), S-100 (negativo)
Sarcoma	AE1/AE3 (negativo), vimentina (positivo), ACV (negativo), S-100 (negativo)
Linfoma	AE1/AE3 (negativo), vimentina (negativo), ACV (positivo), S-100 (negativo)
Melanoma	AE1/AE3 (negativo), vimentina (positivo), ACV (negativo), S-100 (positivo)

Los estudios ultraestructurales pueden ser útiles en la identificación de ciertos tumores no diferenciados. La presencia de desmosomas en los carcinomas, lúmenes citoplasmáticos en los adenocarcinomas, melanosomas en el melanoma, y gránulos neurosecretorios en los tumores neuroendocrinos puede ayudar a resolver el diagnóstico. No obstante son técnicas largas, costosas, que no están disponibles en la mayoría de centros clínicos, y que requieren un personal altamente especializado, por lo que habitualmente resulta más útil en la práctica clínica los estudios inmunohistoquímicos.

La PET posee un alto número de falsos positivos⁸¹, por lo que la PET- TAC, es más útil⁸². No obstante, la utilización de la PET en la estadificación de las neoplasias puede fallar en algunos casos como en el diagnóstico de metástasis de pequeño tamaño o las metástasis cerebrales⁸³.



Estudio descriptivo clínico-histopatológico de las metástasis cutáneas de neoplasias viscerales

VI. Diagnóstico diferencial de las metástasis cutáneas.

El diagnóstico diferencial de las MC muy amplio y se plantea, entre muchas otras entidades. En primer lugar con múltiples tumores primariamente cutáneos⁸⁴, tanto benignos (dermatofibroma, granuloma piógeno⁸⁵, quiste epidérmico⁸⁶, tumores anexiales⁸⁷) como malignos (carcinoma basocelular o epidermoide, melanoma, carcinoma de células de Merkel, angiosarcoma⁸⁸), así como con procesos infecciosos, sobre todo en el caso de las variantes inflamatorias (metástasis erisipeloides y linfangitis carcinomatosa) y el herpes zóster (metástasis zosteriformes), así como con otras dermatosis: eccema, alopecia areata (alopecia neoplásica), eritema anular centrífugo⁸⁹, eritema multiforme (MC en diana) y vasculitis⁹⁰.

La diferenciación entre las lesiones cutáneas metastásicas y las neoplasias primariamente cutáneas puede ser complicado en algunas ocasiones, como se ha comentado en el apartado del diagnóstico.

VII- Pronóstico de las metástasis cutáneas.

La tasa de mortalidad es alta en los pacientes con MC, aunque el pronóstico de los pacientes varía considerablemente en función del tipo de tumor primario. La presencia de enfermedad metastásica en la piel, suele implicar una enfermedad sistémica y generalizada con una alta tasa de mortalidad, aunque el pronóstico varía considerablemente en función del tipo de tumor primario⁹¹. Sólo del 6,4% al 7,8% de las MC se diagnostican en ausencia de otras



Estudio descriptivo clínico-histopatológico de las metástasis cutáneas de neoplasias viscerales

metástasis a distancia⁹². No obstante, parece que los avances recientes en las opciones de quimioterapia han aumentado considerablemente la supervivencia⁹³.

Se estima que la supervivencia media tras el diagnóstico de las MC es del 50% a los 6 meses. Se han publicado varios análisis de supervivencia de los pacientes con MC, entre los que destacan los de Benmously y cols.⁹⁴ y Schoenlaub y cols.⁹⁵. Todos indican una mejor tasa de supervivencia en los casos cáncer de mama, en comparación con otros tipos de cáncer^{96, 97}.

El intervalo entre el diagnóstico del tumor primario y la aparición de las MC oscila de media entre 2 y 3 años, pero se ha descrito de hasta 22 años. Recientes estudios indican que este intervalo varía en función del tumor primario^{98, 99}. De 141 pacientes analizados por Hu y cols. la media de los intervalos de tiempo entre la aparición de MC tras la escisión o el tratamiento del tumor primario fue más alta en los casos de cáncer de mama (47,2 meses) que en las demás neoplasias, como por ejemplo el cáncer de pulmón (15,7 meses), el cáncer colorrectal (16,5 meses) y el cáncer gástrico (19,8 meses)¹⁰⁰. El cáncer de pulmón es, según algunos estudios, la neoplasia que más rápidamente metastatiza en la piel^{101, 102}.

VIII. Tratamiento.

El abordaje terapéutico de las MC se basa en el adecuado manejo del tumor primario, siempre que sea conocido¹⁰³. Dada la diseminación que implica la presencia de MC y que en la mayoría de los casos coexisten con otras lesiones



Estudio descriptivo clínico-histopatológico de las metástasis cutáneas de neoplasias viscerales

metastásicas, la quimioterapia dirigida al tumor de origen suele ser la única alternativa susceptible de lograr la remisión completa. Dada la accesibilidad de la mayoría de las lesiones metastásicas en la piel, la cirugía y la radioterapia se emplean frecuentemente, aunque no han demostrado claramente aumentar la supervivencia y muchas veces la finalidad de estos procedimientos es exclusivamente paliativa. Se propuso que la cirugía podría aumentar la supervivencia en los casos de MC de cáncer de pulmón¹⁰⁴ y gástrico^{105, 106}. La radioterapia ha conseguido respuestas completas y la paliación duradera en algunos casos de metástasis de carcinomas de células renales¹⁰⁷. En un estudio, la braquiterapia pulsada consiguió el control local en 41 de 46 casos (89%) de MC de cáncer de mama¹⁰⁸. La aplicación tópica de solución de miltefosina al 6% sobre las MC de carcinoma de mama, logró un buen control de las MC en comparación con el placebo, en un estudio aleatorizado¹⁰⁹. Diez pacientes con MC de cáncer de mama o de colon fueron tratados con inyecciones intratumorales de anticuerpos recombinantes de cadena simple dirigidos contra ErbB2/HER2, con remisión completa en 4 de los 10 casos¹¹⁰.

La inmunoterapia intralesional con interferón-alfa o IL-2¹¹¹ se ha aplicado con resultados ambiguos^{112, 113}. Asimismo se han comunicado casos de metástasis de melanoma tratados con imiquimod¹¹⁴.

También se han descrito respuestas exitosas a otros procedimientos destructivos locales como la electroquimioterapia¹¹⁵, la electrocoagulación, la electroporación y la electrovaporización¹¹⁶. En especial, la electroquimioterapia



Estudio descriptivo clínico-histopatológico de las metástasis cutáneas de neoplasias viscerales

con bleomicina ofrece una opción para MC y subcutáneas múltiples. 174 nódulos tumorales de 52 pacientes con cáncer de mama fueron incluidos en un protocolo con dicho tratamiento y se obtuvieron tasas de respuesta completa del 80% y parcial del 20%, después de la aplicación repetida¹¹⁷. La electroquimioterapia con cisplatino también se ha probado en el tratamiento de las MC de cáncer de mama, aunque con menos éxito¹¹⁸.

Ningún quimioterápico específico ha demostrado mayor eficacia en el tratamiento sistémico de las MC. Las observaciones de las MC con regresión inducida por la quimioterapia sistémica se limitan a casos aislados, como en el caso de las MC de cáncer de páncreas tratadas con gemcitabina¹¹⁹ o de carcinoma urotelial de vejiga tratados con ciclofosfamida, metotrexato y 5-fluorouracilo¹²⁰. También está descrito el tratamiento de casos aislados de MC de carcinomas de origen desconocido con cisplatino, gemcitabina, vinorelbina, y paclitaxel^{121,122}. La expresión de algunas moléculas como el EGF, Her-quinasas 2/neu, y c-kit tirosina, tiene gran importancia, pues suponen posibles dianas para las terapias sistémicas. También los fármacos dirigidos contra la función del estroma y la angiogénesis podrían ser considerados¹²³.

El tratamiento de las MC, en términos paliativos, incluye el manejo adecuado del dolor, del prurito, de la posible sobreinfección bacteriana y en algunos casos del olor desagradable que puede producirse^{124,125,126,127}.



Estudio descriptivo clínico-histopatológico de las metástasis cutáneas de neoplasias viscerales

Material y métodos

I. Diseño del estudio.

Se ha realizado un estudio descriptivo retrospectivo de los casos de MC de neoplasias malignas viscerales, confirmados histológicamente desde Enero de 1990 hasta Diciembre de 2009, lo que supone un periodo de estudio de 20 años, en el Hospital General Universitario Gregorio Marañón de Madrid. Se analizarán tanto variables clínicas como histopatológicas.

II. Selección de pacientes

- **Criterios de inclusión**

Los criterios de inclusión en el estudio corresponden a todos los pacientes con MC confirmadas histológicamente en el periodo de estudio, desde Enero de 1990 hasta Diciembre de 2009, en nuestro centro.

- **Criterios de exclusión**

Se excluyeron los casos de metástasis de tumores primariamente cutáneos, como es el caso del melanoma, el carcinoma de células de Merkel, las neoplasias anexiales o el carcinoma epidermoide primario cutáneo, y de las infiltraciones cutáneas por neoplasias hematológicas, dado que existen grandes diferencias en su comportamiento biológico.



Estudio descriptivo clínico-histopatológico de las metástasis cutáneas de neoplasias viscerales

III. Obtención de datos

Los datos de filiación fueron obtenidos de la base de datos del servicio de Anatomía Patológica del Hospital General Universitario Gregorio Marañón de Madrid, seleccionando todos los resultados obtenidos, utilizando como filtro las palabras “metástasis cutánea”. Revisamos minuciosamente los informes histológicos de los pacientes para confirmar que cumplían los requisitos indicados en los criterios de inclusión y exclusión en el estudio. Dado que encontramos varios casos de metástasis que correspondían a un mismo paciente, decidimos unificarlo, para realizar el estudio por pacientes y no por MC, para así poder realizar adecuadamente el estudio evolutivo y de supervivencia en cada caso. A continuación procedimos al estudio de las historias clínicas completas de los pacientes seleccionados.

IV. Estudio descriptivo

Las variables recogidas en cada uno de los pacientes se muestran a continuación.

IV. 1. Datos epidemiológicos:

- Periodo de estudio. Consideramos dos periodos de estudio, el primero desde Enero de 1990 hasta Diciembre de 1999 y el segundo desde Enero de 2000 hasta Diciembre de 2009, cada uno de ellos de 10 años.
- Edad (años).



Estudio descriptivo clínico-histopatológico de las metástasis cutáneas de neoplasias viscerales

- Sexo: Mujer o varón
- Neoplasia visceral previa conocida. Se refiere a si el paciente tenía un diagnóstico confirmado de la neoplasia maligna de origen de las MC en el momento del diagnóstico de éstas.
- Tiempo de evolución de la neoplasia visceral desde diagnóstico. Contamos el tiempo en años desde la fecha del diagnóstico del tumor primario a la fecha del diagnóstico de las MC.
- Tiempo de evolución de las lesiones cutáneas en momento del diagnóstico. Tiempo en meses desde el inicio de las lesiones cutáneas hasta el momento de la confirmación histopatológica de las mismas, recogido en la anamnesis.
- Origen del tumor primario. Como orígenes posibles del tumor primario se incluyen:
 - Mama
 - Pulmón
 - Ovario
 - Estómago
 - Colorrectal
 - Páncreas
 - Tiroides
 - Riñón
 - Próstata
 - Vejiga urinaria
 - Esófago
 - Hígado
 - Óseo
 - Músculo



Estudio descriptivo clínico-histopatológico de las metástasis cutáneas de neoplasias viscerales

- Intestino delgado
 - Vesícula y vías biliares
 - Útero
 - Cabeza y cuello
 - Carcinomas de origen desconocido
 - La categoría “otros”, para casos que no se encuadren en ninguno de los anteriores.
- Manifestación de las MC con respecto al diagnóstico del tumor de origen según sea:
 - Previa al diagnóstico de neoplasia visceral
 - Simultánea
 - Posterior
- Presencia de metástasis en el momento del diagnóstico de las MC.
 - Metástasis viscerales.
 - Metástasis ganglionares.
- Estadificación del tumor primario: Los tumores primarios se clasificarán 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 MC.

IV. 2. Datos clínicos:

- Clínica subjetiva de las lesiones cutáneas. Corresponde a la sintomatología referida por el paciente según se recoge en la anamnesis. Se clasificará según sean:



Estudio descriptivo clínico-histopatológico de las metástasis cutáneas de neoplasias viscerales

- Asintomáticas
- Dolorosas
- Pruriginosas
- Lesión cutánea elemental de las MC. Según se trate de:
 - Nódulo
 - Placa
 - Mácula
 - Pápula
- Peculiaridades de las metástasis cutáneas. Se clasificarán en las siguientes categorías
 - Metástasis zosteriforme
 - Metástasis en coraza
 - Nódulo umbilical
 - Metástasis erisipeloide
 - Implante iatrogénico
 - Metástasis sobre cicatriz
- Ulceración clínica, según se recoge en la exploración física, en las historias clínicas.
- Número de lesiones cutáneas metastásicas. Para evaluarlo se revisará el número de lesiones observadas, bien se encuentre una lesión única, de 2 a 5 lesiones, o más de 5.



Estudio descriptivo clínico-histopatológico de las metástasis cutáneas de neoplasias viscerales

- Localización de las MC. Las áreas corporales que se tendrán en cuenta para el análisis de la localización de las MC son las representadas en la figura 15. En los casos localizados en cabeza y cuello se especificará si se localizan o no en el cuero cabelludo.

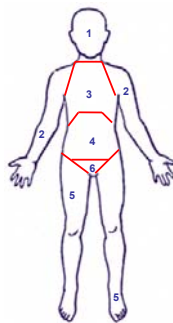


Figura 15. Áreas corporales: cabeza y cuello (1), miembros superiores (2), tórax (3), abdomen (4), miembros inferiores (5), y región anogenital (6).

- Localización de las MC con respecto al área corporal que el tumor primario.
Se clasificarán según se sitúen en la misma área o en otra.
- Extensión de las MC, según se distribuyan afectando a:
 - Un área corporal.
 - Más de un área corporal.
- Supervivencia a los 2 años del diagnóstico. Se valorará si el paciente permanece o no con vida a los 24 meses del diagnóstico de la primera MC.
- Supervivencia desde el diagnóstico de las MC. Se contará el tiempo en meses desde la fecha del diagnóstico de la primera MC, hasta la fecha del éxitus, en el caso de producirse. Se valorará exclusivamente en los pacientes con supervivencias menores o iguales a 24 meses.



Estudio descriptivo clínico-histopatológico de las metástasis cutáneas de neoplasias viscerales

- Presencia de nuevas metástasis a los 2 años. Incluye tanto metástasis viscerales como cutáneas.
- Presencia de nuevas MC a los 2 años.
- Presencia de nuevas metástasis viscerales a los 2 años.

IV. 3. Datos anatomopatológicos:

- Técnica diagnóstica: Se clasificará según el método de obtención de la muestra de piel sea mediante biopsia cutánea o mediante PAAF.
- Localización predominante del infiltrado tumoral en la piel, valorando si se sitúa:
 - Sólo en la dermis
 - En la dermis y en la hipodermis
 - Sólo en la hipodermis
- Afectación de la epidermis. Se refiere a la infiltración tumoral de la misma.
- Ulceración histológica de la epidermis.
- Histología del tumor que infiltra la biopsia cutánea. Se clasifica en las siguientes categorías:
 - Adenocarcinoma
 - Carcinoma epidermoide
 - Carcinoma indiferenciado
 - Sarcoma
 - Otro
- Grado de diferenciación tumoral de la infiltración neoplásica, según sea:



Estudio descriptivo clínico-histopatológico de las metástasis cutáneas de neoplasias viscerales

- Bien diferenciadas o de bajo grado
- Moderadamente diferencias
- Pobrementemente diferenciado o de alto grado
- Infiltrado inflamatorio presente en las lesiones metastásicas. Se cuantificará según se describa en el informe histológico como:
 - Ausente-escaso
 - Moderado-intenso
- Angiotropismo o invasión vascular.
- Necrosis.
- Desmoplasia.
- Inmunohistoquímica. Se valorará si se ha realizado o no y se recogerán todos los marcadores estudiados en cada caso.
- Mitosis. Se evaluará el número de figuras de mitosis, según se describan como:
 - Ausentes o escasas
 - Frecuentes
 - Muy abundantes

Compararemos la incidencia y las características de las MC en los dos periodos de tiempo (1990-1999, 2000-2009), evaluando si existen diferencias significativas.

Se realizará un seguimiento de los casos durante 2 años desde el diagnóstico de las MC y se analizará la supervivencia y la aparición de nuevas metástasis en ese periodo.



Estudio descriptivo clínico-histopatológico de las metástasis cutáneas de neoplasias viscerales

V. Análisis estadístico

El análisis estadístico de los datos fue realizado con la colaboración del Departamento de Estadística de la Fundación de Investigación y el Servicio de Medicina Preventiva del Hospital Gregorio Marañón. La base de datos se realizó en Microsoft Excell 2007 y el análisis estadístico con el programa SPSS (SPSS para Windows, versión 15; SPSS Inc. Chicago, IL).

Para el cálculo de las curvas de supervivencia, que se ha realizado por el método de Kaplan-Meier, se ha contado el tiempo de seguimiento en meses desde el diagnóstico hasta la muerte en los casos que mueren antes de los 2 años, y 24 meses en los casos que sobreviven a este periodo.

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

El análisis comparativo del impacto de los diferentes factores sobre el pronóstico de los pacientes con MC, se ha realizado mediante el método de riesgos proporcionales de Cox y el método de Log Rank o Mantel-Cox.



Estudio descriptivo clínico-histopatológico de las metástasis cutáneas de neoplasias viscerales

Resultados

I. Resultados globales

Inicialmente se reunieron un total de 418 casos de MC confirmadas histológicamente, de los que se excluyeron 62 casos: 46 correspondían a metástasis de melanoma, 6 a infiltraciones cutáneas por neoplasias hematológicas y 7 a metástasis de tumores primariamente cutáneos (3 de carcinomas de células de Merkel y 4 de carcinomas epidermoides de origen cutáneo).

Por lo tanto, se han recogido 356 MC de tumores viscerales con confirmación histopatológica, pertenecientes a 281 pacientes, 169 (60,1%) en el primer periodo (1990-1999) y 112 (39,9%) en el segundo (2000-2009), de los que 169 (60,9%) son mujeres y 112 son varones (39,1%), con una media y mediana de edad casi coincidentes, de 61,82 y 62 años, respectivamente, con una desviación típica de 14,33 años.

En el 74,6% de los pacientes se conocía la neoplasia visceral primaria de forma previa, mientras que en el 25,4% las MC precedieron a dicho diagnóstico. La manifestación de las MC fue posterior al diagnóstico de la neoplasia de origen en la mayoría de los casos (72,4%), previa en el 16,8% y simultánea en el 10,8%.



Estudio descriptivo clínico-histopatológico de las metástasis cutáneas de neoplasias viscerales

El tiempo transcurrido entre el diagnóstico del tumor primario y la aparición de MC fue muy variable con un rango de 1 a 17 años, con una media de 3,62 años y una mediana de 2 años.

En el momento del diagnóstico de las MC el 86,5% de los pacientes había presentado metástasis ganglionares o viscerales de forma previa, el 84% metástasis ganglionares y el 64,8% metástasis viscerales. Más de la mitad de los casos se dieron en estadio tumoral IV, y un gran porcentaje de los casos restantes en estadio III, con una minoría en estadios II y I (figura 16).

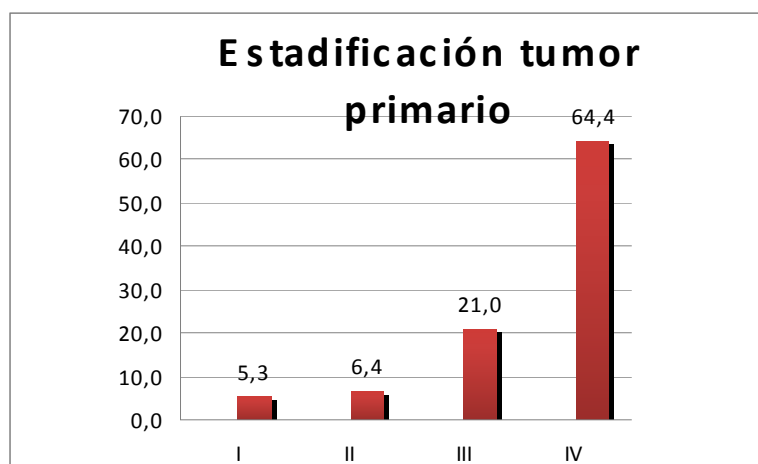


Figura 16. Estadificación del tumor primario en el momento del diagnóstico de las metástasis cutáneas, en los casos en que éste era conocido.

El origen del tumor primario fue muy variado (tabla 7). Los más frecuentes: fueron las neoplasias de la mama (37,0%), el pulmón (14,6%), colorrectales (11,0%), CECC (8%) y COD (7%), (figura 17).



Estudio descriptivo clínico-histopatológico de las metástasis cutáneas de neoplasias viscerales

Tabla 7. Número absoluto de casos de metástasis cutáneas de cada tumor primario.

Origen del tumor primario	Frecuencia	Origen del tumor primario	Frecuencia
Mama	104	Renal	4
Pulmón	41	Óseo	4
Colorrectal	31	Vesícula biliar	4
Carcinoma epidermoide de cabeza y cuello	21	Páncreas	2
Desconocido	20	Tiroides	2
Gástrico	16	Próstata	2
Ovario	7	Hígado	2
Vejiga urinaria	7	Músculo	2
Esófago	5	Intestino delgado	1
Endometrio	5	Total	281

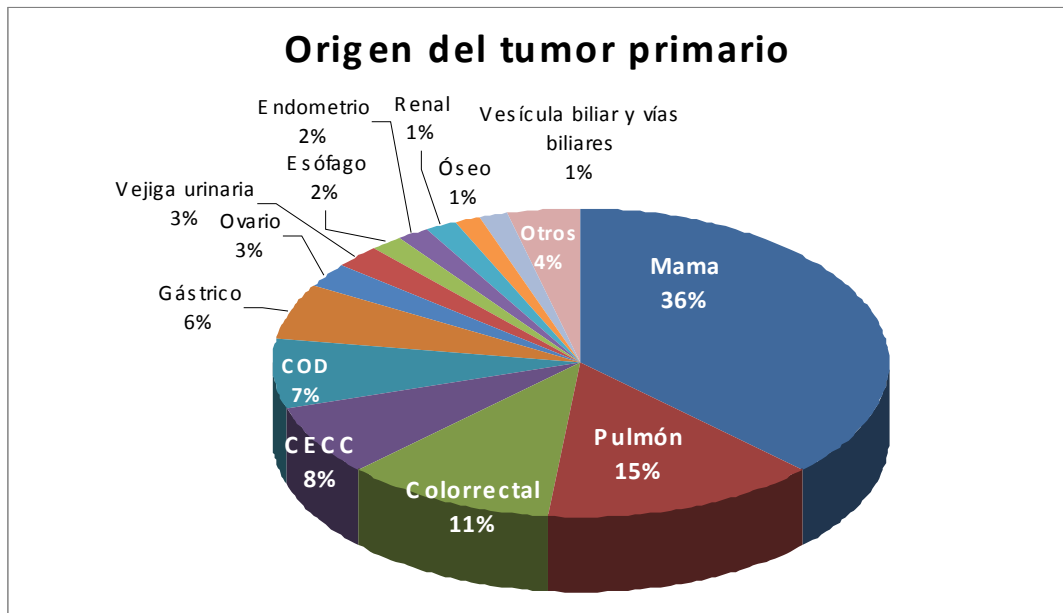


Figura 17.1. Incidencia de las metástasis cutáneas en función del origen del tumor primario.



Estudio descriptivo clínico-histopatológico de las metástasis cutáneas de neoplasias viscerales

El análisis por sexos reveló que los tumores primarios que metastatizaron en la piel con mayor frecuencia, fueron el carcinoma de mama y el colorrectal en las mujeres, y el cáncer de pulmón, el CECC, y el colorrectal en los varones (figura 18).

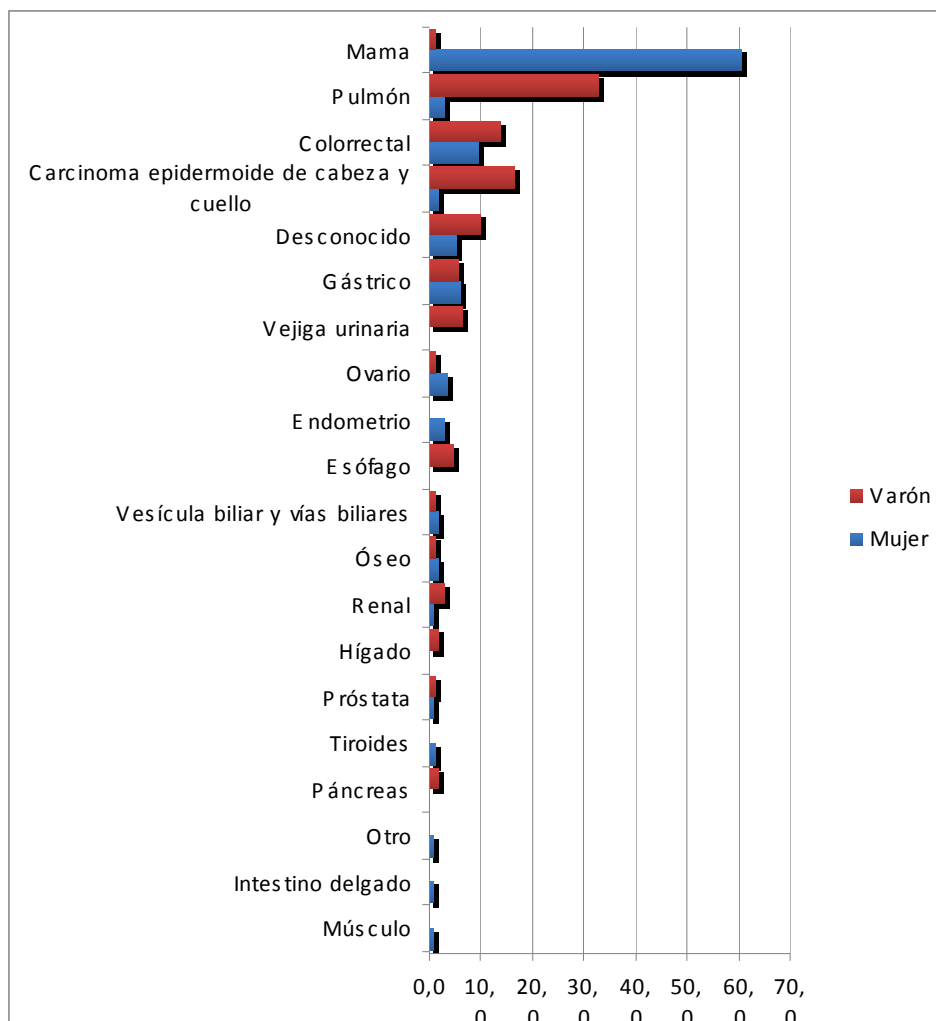


Figura 18. Incidencia de metástasis cutáneas en función del origen del tumor primario, en varones y mujeres.

La incidencia de las MC fue variable en función de la edad de los pacientes. Hemos estratificado los casos por edad, dividiendo los casos en función de si



Estudio descriptivo clínico-histopatológico de las metástasis cutáneas de neoplasias viscerales

los pacientes tenían menos de 40 años, o 40 o más años, en el momento de presentar las MC. En ambos grupos de edad, el tumor que con mayor frecuencia metastatizó en la piel fue el cáncer de mama. En los menores de 40 años, destacan los tumores de origen óseo, pulmonar y ovárico, mientras que en los pacientes con 40 o más años, las causas más frecuentes después del cáncer de mama fueron los tumores malignos de origen pulmonar, colorrectal, CECC y COD (figura 19).

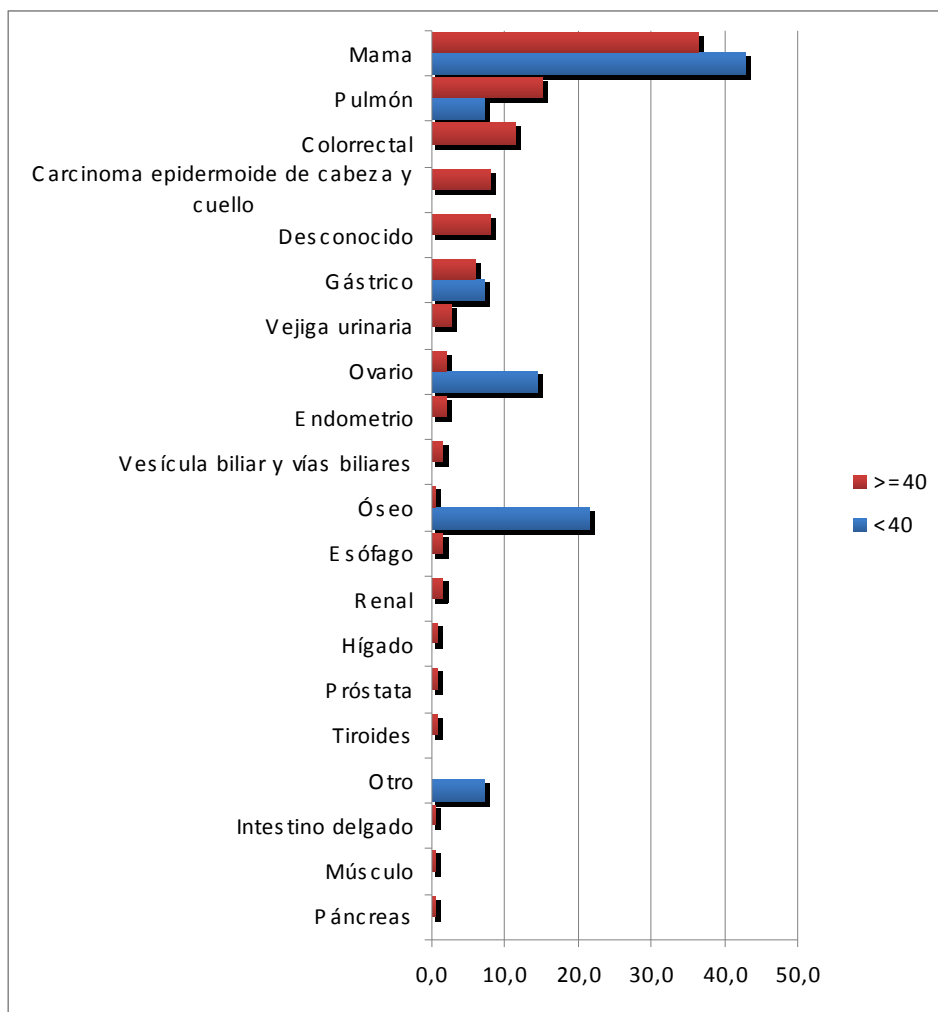


Figura 19. Incidencia de metástasis cutáneas en función del origen del tumor primario estratificado por edad.

*Estudio descriptivo clínico-histopatológico de las metástasis cutáneas de neoplasias viscerales*

En las mujeres, en ambos grupos de edad, la causa más frecuente de MC fue el cáncer de mama, seguido en las menores de 40 años por las neoplasias de origen óseo, ovárico, un caso procedente de un neuroblastoma y otro de origen pulmonar, y en los pacientes con 40 o más años por los de origen colorrectal, gástrico y desconocido (figura 20).

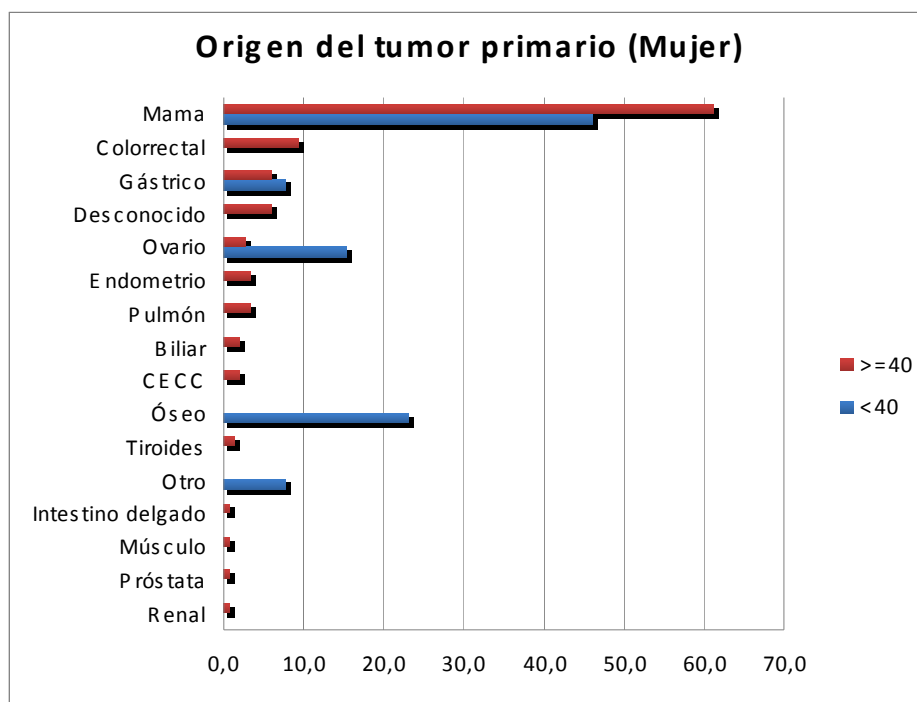


Figura 20. Incidencia de metástasis cutáneas en mujeres en función del origen del tumor primario estratificado por edad.

En los varones menores de 40 años, sólo se observó un caso de MC, procedente de una neoplasia pulmonar, mientras que en los pacientes con 40 o más años los orígenes más frecuentes fueron los tumores malignos pulmonares, colorrectales y COD (figura 21).



Estudio descriptivo clínico-histopatológico de las metástasis cutáneas de neoplasias viscerales

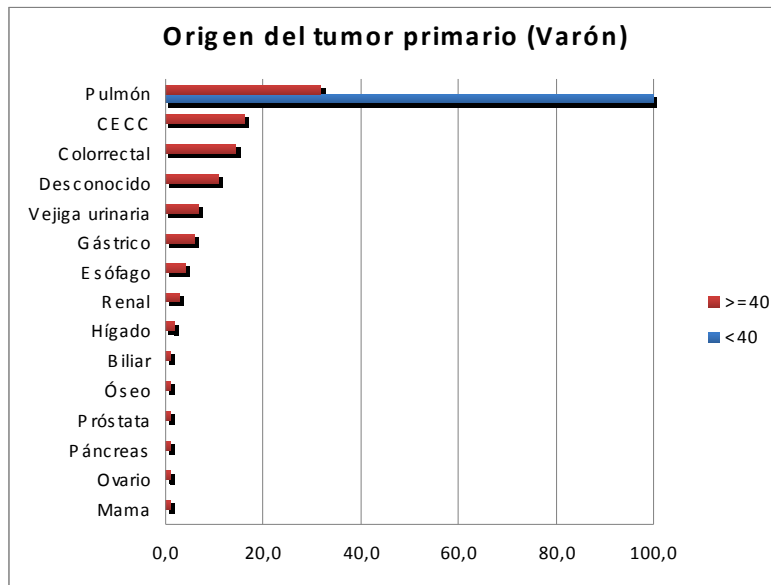


Figura 21. Incidencia de metástasis cutáneas en varones en función del origen del tumor primario estratificado por edad.

Los gráficos comparativos de los orígenes más frecuentes en ambos sexos en función de la edad se representan a continuación en las figuras 22 y 23.

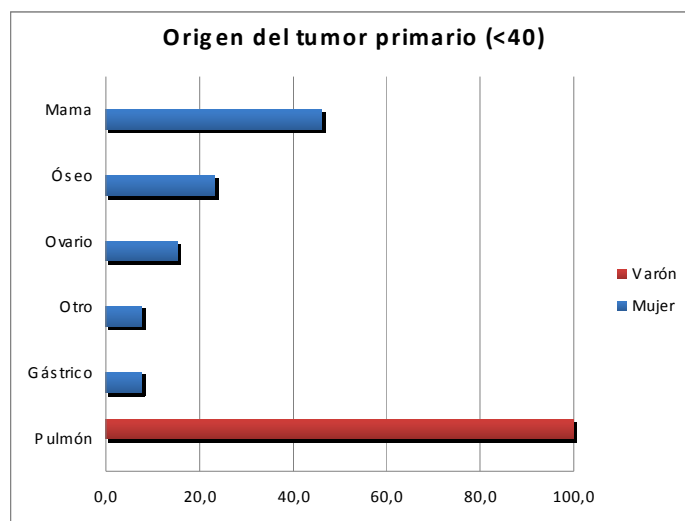


Figura 22. Orígenes más frecuentes de las metástasis cutáneas en pacientes con menos de 40 años, en función del sexo.



Estudio descriptivo clínico-histopatológico de las metástasis cutáneas de neoplasias viscerales

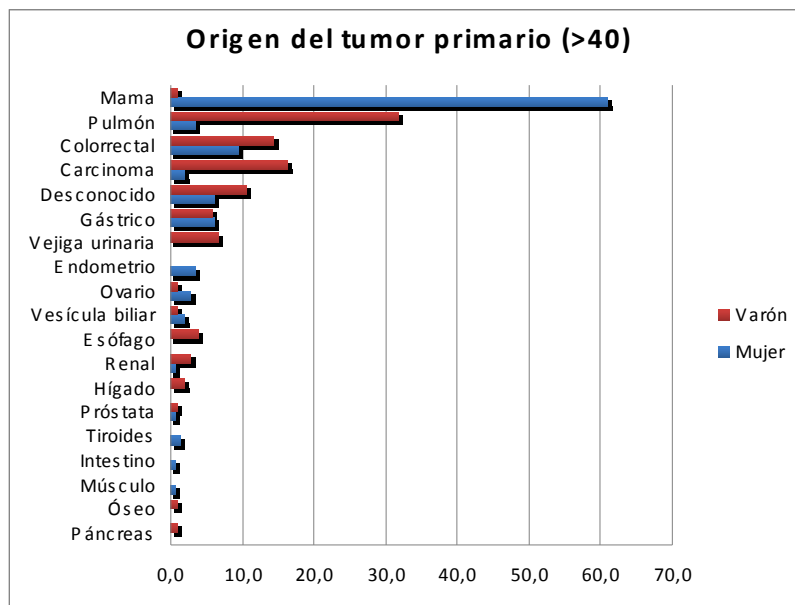


Figura 23. Orígenes más frecuentes de las metástasis cutáneas en pacientes con más de 40 años, en función del sexo.

Las lesiones cutáneas se describían como nódulos en la mayoría de los casos (85,1%), siendo mucho menos frecuentes otras lesiones elementales: placas en el 7,8%, pápulas en el 3,6% y máculas en el 0,7%. En la mayoría de los casos (77,6%) las lesiones no presentaban ulceración clínica. El número de lesiones cutáneas simultáneas fue variable, objetivándose una lesión única en casi la mitad de los casos (46,6%), más de 5 lesiones en el 31,7% y entre 2 y 5 lesiones en el 21,7%. Las MC fueron más frecuentemente asintomáticas (61,7%), aunque en un porcentaje no despreciable de pacientes eran dolorosas (28,3%).



Estudio descriptivo clínico-histopatológico de las metástasis cutáneas de neoplasias viscerales

En el periodo de estudio la mayoría de los pacientes presentaron un único episodio de MC (86,5%), encontrándose varias metástasis sucesivas en algunos casos: 2 en 25 pacientes (8,9%), 3 en 4 (1,4%), 4 en 3 (1,1%), y 5 en otro paciente (0,4%). El tiempo medio entre la aparición de una MC y la sucesiva en los casos recogidos fue de 1,34 años, y la mediana de 1 año.

Encontramos algunos subtipos peculiares de MC, como 13 casos de metástasis en coraza, 11 metástasis zosteriformes, 11 nódulos umbilicales y 4 metástasis erisipeloides. En 36 casos, las MC aparecieron sobre una cicatriz quirúrgica previa y en otros 5 casos encontramos un implante iatrogénico de otro origen (traqueostomía, drenajes quirúrgicos y colostomía).

La localización global de las lesiones fue variable, siendo la más frecuente el tórax, donde se alojaron más de la mitad (54,8%), seguido del abdomen (19,9%), encontrando un 23% en la cabeza y el cuello, de las que casi la mitad (10,3% del total) se localizaron en el cuero cabelludo. Las localizaciones minoritarias incluyeron las extremidades, tanto superiores (3,6%) como inferiores (5%) y la región anogenital (6,8%).

Al comparar la localización de las metástasis, con respecto al área corporal del tumor primario, en la más de la mitad de los casos (67,7%) ambas coincidían. Además, la inmensa mayoría de las lesiones metastásicas se localizaron exclusivamente en un área corporal (86,5%).

La muestra de tejido para el estudio anatomopatológico se realizó en casi todos los casos mediante biopsia cutánea (97,2%), realizándose PAAF de forma



Estudio descriptivo clínico-histopatológico de las metástasis cutáneas de neoplasias viscerales

exclusiva en los casos restantes. Con respecto a los hallazgos histopatológicos, la mitad de las lesiones metastásicas se localizaron, tanto en la dermis como en la hipodermis (50,4%), y el 41,2% exclusivamente en la dermis, mientras que sólo una minoría (8,4%) se situaba sólo a nivel hipodérmico. En la mayoría de las lesiones estudiadas (90,4%), la epidermis aparecía respetada, libre de infiltración por las células tumorales. La ulceración histológica estaba presente en el 12% de los casos. La histología más frecuente de las MC, de forma global, correspondía en casi dos tercios a adenocarcinoma (73,6%), seguido del carcinoma indiferenciado (12,1%) y el carcinoma epidermoide (9,6%), con 8 casos de sarcomas (2,9%) y 5 casos catalogados como otros (1,8%), correspondientes a un neuroblastoma, un tumor del estroma gastrointestinal (GIST) gástrico, un colangiocarcinoma y dos carcinomas microcíticos pulmonares. Con respecto al grado de diferenciación, en la mayoría de los casos se trataba de tumores moderada (45,4%) o pobremente diferenciados (45,1%), mientras que sólo el 9,5% correspondieron a tumores bien diferenciados. La presencia de un infiltrado inflamatorio moderado-intenso sólo se apreció en el 14% de los casos y en un porcentaje similar se objetivaron otros hallazgos como el angiotropismo o la invasión vascular (13,5%), y la necrosis (11,4%). La desmoplasia estaba presente en el 22,8% de los casos. Las mitosis se describían como escasas en el 65,7%, frecuentes en el 23,2%, y muy abundantes en el 11,1%. El estudio con técnicas de inmunohistoquímica se realizó en menos de la cuarta parte de los casos (23,5%).)



Estudio descriptivo clínico-histopatológico de las metástasis cutáneas de neoplasias viscerales

En el estudio de la supervivencia, observamos que más de la mitad de los pacientes fallecieron antes de los 2 años desde el diagnóstico de las MC (66,2%). De los que sobrevivieron más de 2 años la inmensa mayoría (80,9%) presentaron nuevas metástasis, bien fueran viscerales (71,4%) o cutáneas (70,2%). La supervivencia media global de los pacientes que fallecieron antes de los 2 años fue de 5,89 meses desde el diagnóstico de la MC, con una desviación estándar 5,9 y una mediana de 4 meses.

II- Análisis por periodos de estudio.

Del total de 281 pacientes con MC, 169 (60,1%) se presentaron en el primer periodo (I) (1990-1999) y 112 (39,9%) en el segundo (II) (2000-2010), lo que refleja una mayor proporción de casos en el primer periodo de tiempo, siendo esta diferencia estadísticamente significativa ($p < 0.001$).

La edad media de los paciente fue muy similar en ambos periodos, 61,1 años en el primero y 62,9 en el segundo, aunque con diferencias en las medianas, que fueron de 61,0 y 66,8 años respectivamente.

La distribución por sexos fue muy parecida en ambos periodos con una ligera mayor incidencia de casos en mujeres en el primer periodo que en el segundo (62% frente a 58% respectivamente).

El porcentaje de pacientes en los que la neoplasia de origen era previamente conocida, fue casi superponible en los dos periodos (71,6 y 74 8%). El tiempo



Estudio descriptivo clínico-histopatológico de las metástasis cutáneas de neoplasias viscerales

de evolución del tumor de origen, en los casos en que éste era conocido en el momento del diagnóstico de las MC, fue mayor en el primer periodo, con una media de 4,2 años, una desviación típica de 5,5 y una mediana de 2,0 años, que en el segundo, donde estos valores fueron 2,5 años, 2,2 y 1,0 años, respectivamente. Los rangos fueron muy variables, de 1 a 37 años en el primer periodo y de 1 a 17 años en el segundo.

Al comparar los orígenes de las MC, destaca un mayor número de casos de neoplasias de mama y CECC en el primer periodo y de pulmón, colorrectal y gástrico en el segundo (figura 24),

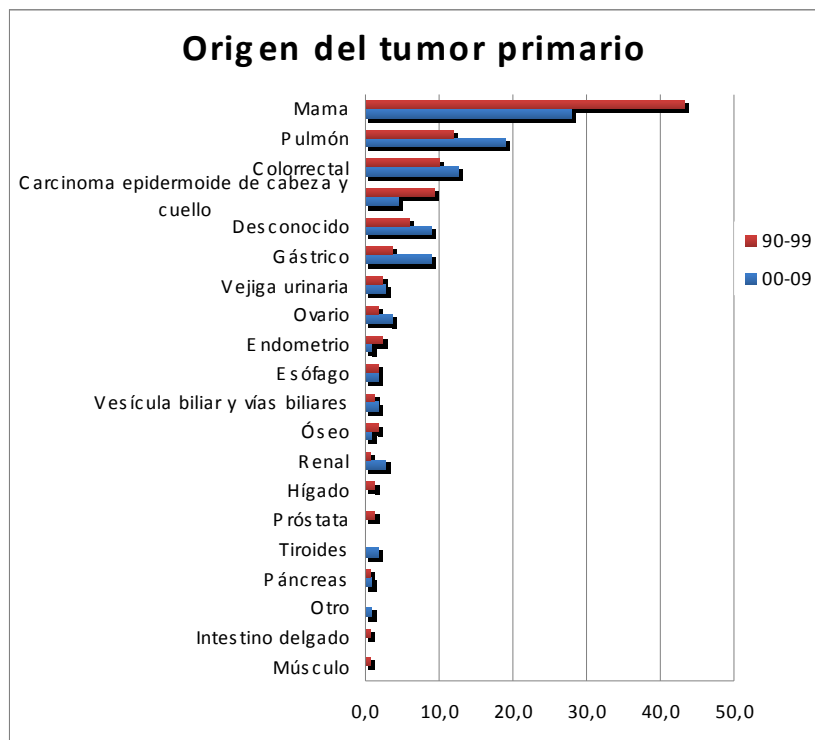


Figura 24. Origen del tumor primario en los periodos de estudio (1990-1999 y 2000-2009).



Estudio descriptivo clínico-histopatológico de las metástasis cutáneas de neoplasias viscerales

La presencia de otras metástasis conocidas en el momento del diagnóstico del tumor primario fue equivalente en los periodos I y II, observándose en el 87,3% y 87,9%, respectivamente. Sin embargo la presencia de metástasis ganglionares y sobre todo viscerales fue mayor en el segundo periodo (88% y 73,1% frente a 84,9% 62% respectivamente) ($p < 0,05$).

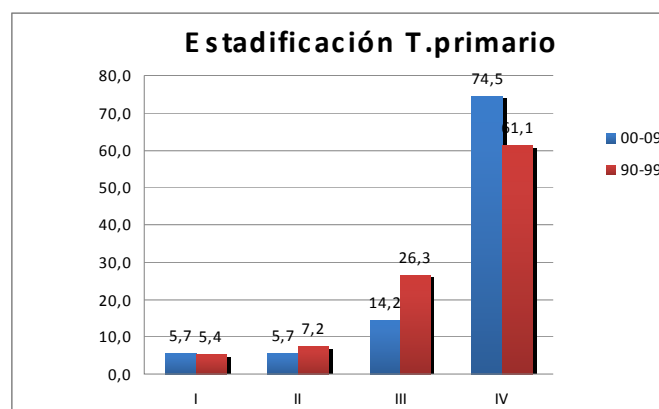


Figura 25. Estadificación de las neoplasias malignas, origen de las metástasis cutáneas, en los periodos de estudio (1990-99 y 2000-2009). t. primario: tumor primario.

En cuanto al estadio tumoral de los pacientes en el momento del diagnóstico de las MC, llama la atención el aumento del porcentaje de pacientes en estadio IV en el segundo periodo, a expensas sobre todo de una disminución de los pacientes clasificados en el estadio III (figura 25).

Las lesiones fueron referidas como dolorosas por el 42% de los pacientes del periodo I y por el 67,6% de los pacientes del periodo II, y en los demás casos como asintomáticas ($p = 0,06$).



Estudio descriptivo clínico-histopatológico de las metástasis cutáneas de neoplasias viscerales

La lesión elemental más frecuente en los dos periodos fue el nódulo, sobre todo en el primer periodo (90,3% en el periodo I y 83,3% en el II), seguido de la presentación como placa que se observó más en el periodo II (12% frente a 5,5%). La ulceración clínica se presentó con una frecuencia similar en ambos periodos (21,4% en el I y 22,5% en el II), al igual que el número de lesiones, que fue: única en el 47% y 46,8%, de 2 a 5 22,6% y 20,7%, y más de 5 lesiones en el 30,4% y 32,4%, respectivamente.

El tiempo de evolución de las lesiones en el momento de consultar fue mayor en el primer periodo (5,3 meses), que en el segundo (2,0 meses).

Con respecto a las peculiaridades observadas, destaca la mayor incidencia de presentación de las MC como nódulos umbilicales, metástasis en coraza y sobre cicatriz quirúrgica en el primer periodo y como metástasis zosteriformes y erisipeloides en el segundo periodo (figura 26). Estas diferencias fueron estadísticamente significativas ($p < 0,05$).

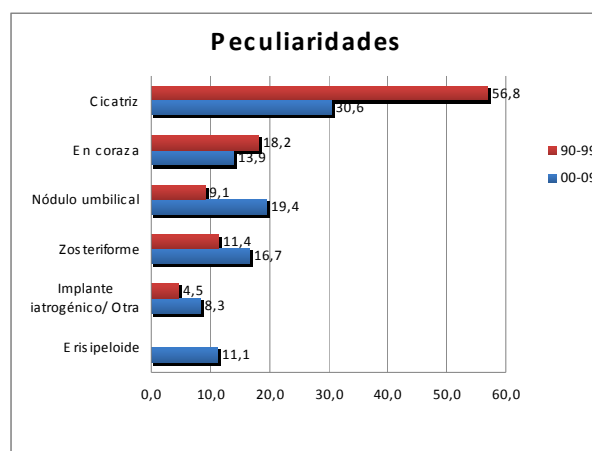


Figura 26. Subtipos peculiares de metástasis cutáneas en los periodos de estudio (1990-99 y 2000-2009).



Estudio descriptivo clínico-histopatológico de las metástasis cutáneas de neoplasias viscerales

En el primer periodo encontramos una mayor concordancia entre el área corporal en la que se localizaron las MC con respecto al tumor de origen. Ambas localizaciones coincidieron en el 73,6% de los casos del primer periodo a diferencia del 55,3% en el segundo periodo. Estas diferencias resultaron ser estadísticamente significativa ($p=0,001$). La localización en las distintas áreas corporales en cada periodo se detalla en la figura 27.

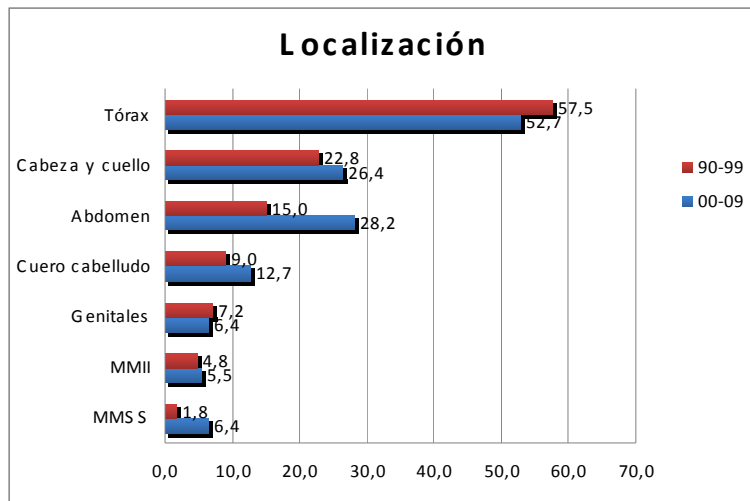


Figura 27. Localización de las metástasis cutáneas según el periodo de estudio (1990-1999 y 2000-2009).

Al valorar la extensión de las MC, observamos que en la mayoría de los casos, en ambos periodos, las metástasis afectaron exclusivamente a un área corporal, siendo esto más frecuente en el primer periodo (92,8%), que en el segundo (81,5%).



Estudio descriptivo clínico-histopatológico de las metástasis cutáneas de neoplasias viscerales

En la mayoría de los casos, los pacientes presentaron sólo un episodio de MC en ambos periodos (figura 28). En los casos en que se estudiaron varias metástasis consecutivas, el tiempo medio entre unas y otras fue discretamente mayor en el primer periodo (1,4 años), que en el segundo (1,0 años).

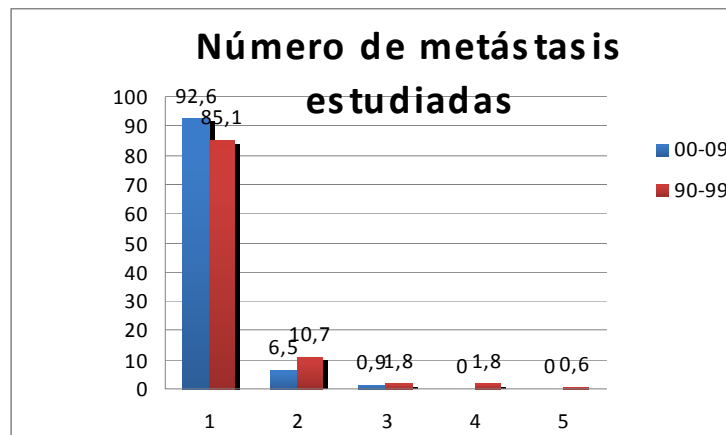


Figura 28. Número de metástasis cutáneas en cada paciente en ambos periodos de estudio.

En casi todos los casos se llegó al diagnóstico mediante la realización de biopsia cutánea de las lesiones metastásicas. En el primer periodo se realizó PAAF en el 4,7%, mientras que en el segundo en el 100% de los casos se realizó biopsia. La localización más frecuente de las lesiones metastásicas fue en la dermis y la hipodermis en el primer periodo (57,1%) y exclusivamente en la dermis en el segundo (49,5%) (figura 29).

Se observó la presencia de un infiltrado inflamatorio moderado-intenso en un porcentaje similar de las biopsias estudiadas, en el primer (16,1%) y segundo periodo (13,6%).



Estudio descriptivo clínico-histopatológico de las metástasis cutáneas de neoplasias viscerales

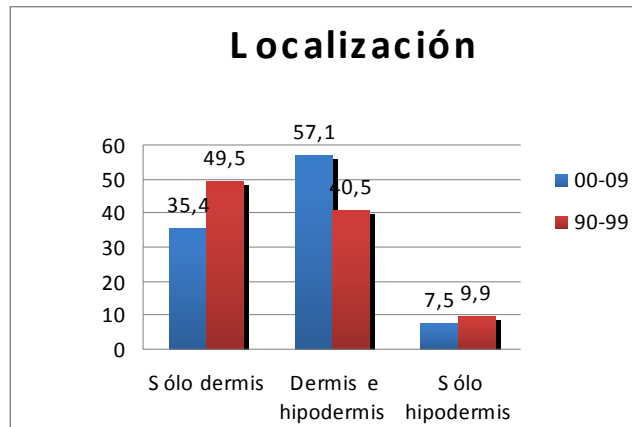


Figura 29. Localización de las metástasis cutáneas en el estudio histológico comparando los dos periodos de estudio (2000-2009 y 1990-1999).

La angiogénesis fue más frecuentemente descrita en el segundo periodo de estudio (4,5% frente a 1,9%), a diferencia del angiotropismo, discretamente más frecuente en el primero que en el segundo (15,5% frente a 11,7%) y la desmoplasia (27,3% frente a 18%). La presencia de necrosis fue similar en ambos periodos, 11,2% en el primero y 12,6% en el segundo, al igual que el número de mitosis (figura 30).

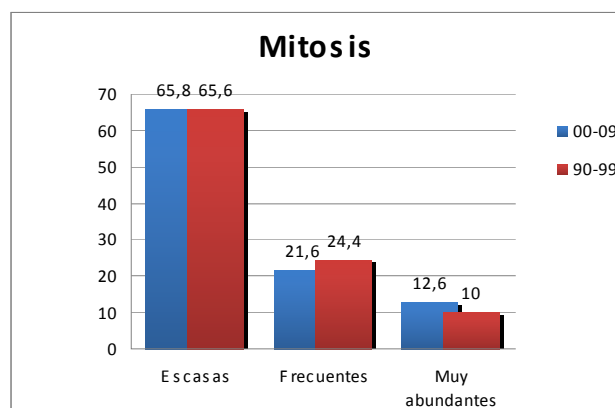


Figura 30. Comparación de la cantidad de mitosis en ambos periodos de estudio (2000-2009 y 1990-1999).



Estudio descriptivo clínico-histopatológico de las metástasis cutáneas de neoplasias viscerales

La realización de técnicas de inmunohistoquímica complementarias fue mucho mayor en el segundo periodo, rozando casi la mitad de los casos (49,5%), que en el primer periodo, donde su realización fue la excepción (6,8%).

La afectación de la epidermis fue discretamente más frecuente en el segundo periodo (9%) que en el primero (5%), así como la ulceración histológica (14,4% y 11,2% respectivamente).

La histología más frecuente de las MC fue de adenocarcinoma en la mayoría de los casos, en los dos periodos, y apenas hubo diferencias entre la frecuencia de los otros subtipos (carcinoma epidermoide, carcinoma indiferenciado, sarcoma y otros), como se refleja en la figura 31.

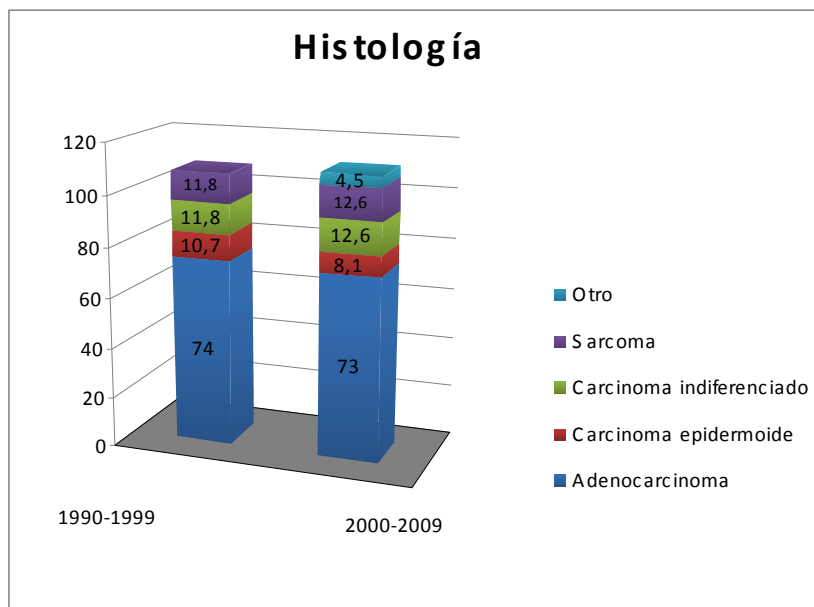


Figura 31. Histología de las metástasis cutáneas en los dos periodos de estudio (2000-2009 y 1990-1999). En la categoría otro se incluyen: neuroblastoma, colangiocarcinoma, tumor del estroma gastrointestinal (GIST), y carcinoma microcítico pulmonar.



Estudio descriptivo clínico-histopatológico de las metástasis cutáneas de neoplasias viscerales

Cuando valoramos el grado de diferenciación de las lesiones en ambos periodos, se objetivó que en el primero lo más frecuente fue que las lesiones fueran moderadamente diferenciadas (48,8%), mientras que en el segundo, pobremente diferenciadas o de alto grado (figura 32).

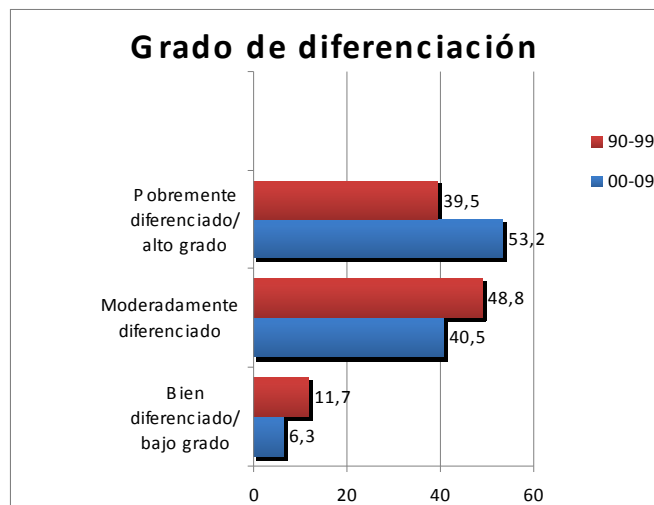


Figura 32. Grado de diferenciación de las metástasis cutáneas en los dos periodos de estudio (2000-2009 y 1990-1999).

El estudio de supervivencia a 2 años puso de manifiesto que ésta fue menor en el primer periodo de estudio (25,5%), que en el segundo (34,8%).

En los paciente que vivieron más de 2 años, la incidencia de nuevas metástasis fue mayor en el primer periodo (82,8%) que en el segundo (62,5%), tanto de MC (70.7% frente s 54,5%), como de viscerales (74,1% frente a 53,1%).



Estudio descriptivo clínico-histopatológico de las metástasis cutáneas de neoplasias viscerales

III. Resultados agrupados según el origen del tumor primario.

III.1. Metástasis de neoplasias de origen mamario.

Se han recogido un total de 104 casos, 73 en el primer periodo (70,2%) y 31 (29,8%) en el segundo. De todos los casos, sólo encontramos un caso en un varón, mientras que el resto se presentó en mujeres. La edad media fue de 61,7 años, y coincidió casi con la mediana (61 años), con una desviación típica de 14,9 años. El tiempo de evolución medio del tumor primario fue de 5,6 años, con una desviación típica de 6,4. El tiempo de evolución medio de las lesiones en el momento de consultar fue de 1 mes.

En la mayoría de los casos se conocía la neoplasia de forma previa a la aparición de las MC (86,5%). Las MC precedieron al diagnóstico de tumor primario en 10 casos y fueron simultáneos en 6 casos.

La mayoría de los casos de cáncer de mama habían presentado otras metástasis ganglionares o viscerales antes del diagnóstico de las MC (81,7%), un 46,2% viscerales y un 81,7% ganglionares.

Con respecto a la estadificación del cáncer de mama en el momento de metastatizar en la piel, los estadios más frecuentes fueron el III (33,0%) y sobre todo el estadio IV (44,7%), con una menor incidencia en estadios I (12,6%) y II (9,7%).



Estudio descriptivo clínico-histopatológico de las metástasis cutáneas de neoplasias viscerales

Las lesiones cutáneas de origen metastásico eran referidas como asintomáticas por la mayoría de los pacientes (68,3%), mientras que el 21,7% restante refería dolor.

Las lesiones elementales más frecuentes encontradas fueron los nódulos en la mayoría de los casos (84,5%), con algunos casos de pápulas (figura 33) y placas (4,9% y 10,7% respectivamente). La ulceración clínica estaba presente en casi una cuarta parte de las lesiones (24%). El número de lesiones cutáneas de aparición sincrónica fue variable. Mientras que en el 43,4% se observó una única lesión, en el 35,6% se presentaron más de 5 y en el 21,2% de 2 a 5 lesiones. La inmensa mayoría de las lesiones (89,4%) se localizaron en el tórax, el 8,7% en la cabeza o el cuello, la mayoría de éstas (6,7% del total) en el cuero cabelludo. Se observaron también MC de origen mamario en otras regiones anatómicas: miembros inferiores (5,8%), abdomen (2,9%) y miembros superiores (2,9%). En la mayoría de los casos las lesiones se localizaron en la misma región anatómica que el tumor primario (81,7%), con lesiones simultáneas en otra área en el 11,6%. Casi todas las metástasis de origen mamario afectaron únicamente un área corporal (91,3%).

Destaca la presencia de 7 casos de metástasis zosteriformes, 5 en coraza, 3 erisipeloides y 28 casos sobre la cicatriz previa de mastectomía.



Estudio descriptivo clínico-histopatológico de las metástasis cutáneas de neoplasias viscerales



Figura 33. Metástasis múltiples de un adenocarcinoma ductal de mama. Se observan múltiples pápulas y nódulos eritematosos en el tórax anterior, la mama y el hombro derechos.

El diagnóstico se estableció mediante la realización de biopsia cutánea en la mayoría de los casos (97,1%) y en una minoría de PAAF (2,9%). La localización del tumor correspondió a la dermis y la hipodermis en el 50,5%, seguido muy de cerca por la dermis exclusivamente (47,5%), mientras que en muy pocos casos ocupaba sólo la hipodermis (2%). La ulceración histológica estaba presente en el 12,9% de los casos, aunque sólo en el 6,9% de los casos el tumor infiltraba la epidermis. Desde el punto de vista histológico, todas las MC fueron compatibles con adenocarcinomas. El grado de diferenciación fue moderado en más de la mitad de los tumores (56,9%), mientras que el 8,8% eran bien diferenciados y el 34,3% pobremente diferenciados. En la mayoría de los casos el infiltrado inflamatorio estaba ausente o era escaso, siendo moderado-intenso en el 13% de los casos. El angiotropismo o la invasión vascular se observaron en el 21,8% de los casos y la necrosis en el 7,9%. En el 30,7% de los casos había desmoplasia. En más de la mitad de las MC las



Estudio descriptivo clínico-histopatológico de las metástasis cutáneas de neoplasias viscerales

figuras de mitosis se describían como escasas (73%), en algunas como frecuentes (22%), y en una minoría como muy abundantes (5%).

En el 17,8% de los casos se realizaron técnicas de inmunohistoquímica. Los resultados se resumen en la figura 34. Destaca que en la mayoría de los casos en los que se realizaron dichas técnicas, las células tumorales fueron positivas para los RE, los RP, el EGFR y el c-erb2.

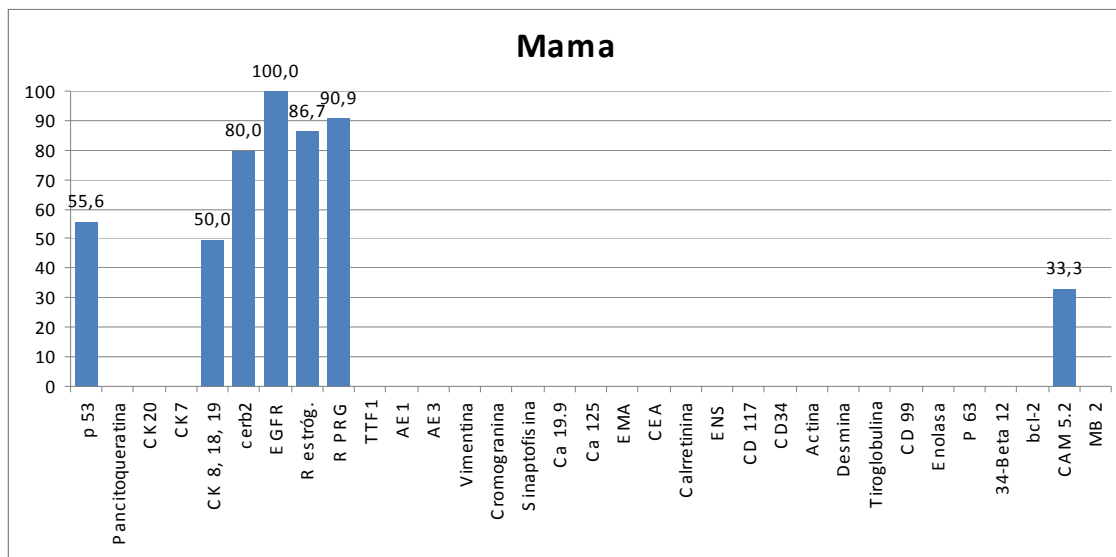


Figura 3 4. Hallazgos i nmunohistoquímicos en las me tástasis cu táneas de origen mamario. Se muestra el porcentaje de casos positivos con respecto al total de casos en los que se realizó el estudio de cada marcador.

La supervivencia media a los 2 años, desde el diagnóstico de las MC fue del 60,4%. La supervivencia media de los pacientes que vivieron menos de 2 años desde el diagnóstico de las MC fue de 8,76 meses, con una desviación típica de 6,57. La mayoría de los pacientes presentaron nuevas metástasis tras el diagnóstico de las MC (73,8%). El 67,2% presentó nuevas MC, y el 62,3%



Estudio descriptivo clínico-histopatológico de las metástasis cutáneas de neoplasias viscerales

nuevas metástasis viscerales. La localización de las nuevas MC, fue variable, siendo la más frecuente el tórax (84,6%), con menor frecuencia de otras localizaciones (cabeza y cuello, 7,7% y miembros inferiores, 7,7%). El tiempo medio entre la aparición de sucesivas MC, en los casos en que se dieron, fue de 1,6 años entre la primera y la segunda, de 1,5 años entre la segunda y la tercera, 4 entre la tercera y la cuarta y un año entre la cuarta y la quinta metástasis.

En el primer periodo de estudio encontramos el caso de un varón con cáncer de mama metastásico en la piel. Este paciente de 50 años presentó metástasis cutáneas de forma posterior al diagnóstico del carcinoma mamario, que ya se encontraba en estadio IV en el momento del diagnóstico, y pese a ello sobrevivió más de 2 años.

III.2. Metástasis cutáneas de origen pulmonar.

Se han recogido un total de 41 casos de MC de origen pulmonar, con una distribución casi equitativa entre ambos periodos de estudio, 20 en el primer periodo (48,8%) y 21 (51,2%) en el segundo. La mayoría de los casos (87,8%) aparecieron en varones y sólo 5 (12,2%) en mujeres. La edad media fue de 59,9 años, y coincidió casi con la mediana (59 años), con una desviación típica de 11,87 años. El tiempo de evolución medio del tumor primario fue de 1,37 años, con una desviación típica de 1,01. El tiempo de evolución medio de



Estudio descriptivo clínico-histopatológico de las metástasis cutáneas de neoplasias viscerales

las lesiones en el momento de consultar fue de un 6, 67 meses, con una desviación típica de 0,5 meses.

El tiempo medio entre la aparición de sucesivas MC, en los casos en que se dieron, fue de 1 año entre la primera y la segunda, y de 1,5 años entre la segunda y la tercera MC.

En más de la mitad de los casos (56,1%) no se conocía la neoplasia de forma previa a la aparición de la infiltración cutánea. Las MC precedieron al diagnóstico de tumor primario en 29,3% de los casos, fueron simultáneas en el 26,8%, y fueron posteriores en el 43,9%.

La gran mayoría de las neoplasias pulmonares presentaban ya otras metástasis en el momento del diagnóstico de las MC, casi todos ganglionares o viscerales (97,6%), un 90,2% viscerales y la mayoría (82,9%) ganglionares.

La estadificación tumoral de los pacientes con cáncer de pulmón en el momento de metastatizar en la piel, en la mayoría de los casos correspondía a un estadio IV (90%), con una mucha menor incidencia en otros estadios: III (10%), I (5%) y II (5%). No apareció ningún caso en estadio I.

Las lesiones cutáneas de origen metastásico eran referidas como asintomáticas o dolorosas en un número similar de pacientes, 53,7% 46,3% respectivamente.

En casi todos los casos las MC de origen pulmonar se presentaron como nódulos (92,5%), con casos aislados de placas (2,5%), máculas (2,5%) y



Estudio descriptivo clínico-histopatológico de las metástasis cutáneas de neoplasias viscerales

pápulas (2,5%). Uno de los casos se presentó como metástasis en coraza y 2 como nódulos umbilicales. Sólo un 7% de las lesiones metastásicas mostraron ulceración clínica (figura 35). En más de la mitad de los casos (63,4%) se observó una única lesión, en el 22,0% se presentaron más de 5 lesiones y en el 14,6% de 2 a 5. Más de la mitad de las lesiones correspondientes a MC de origen pulmonar (56,1%) se localizaron en el tórax, y más de un tercio (34,1%) en la cabeza o el cuello, muchas de ellas (19,5% del total) en el cuero cabelludo y un 17,10% en el abdomen. Las localizaciones minoritarias fueron: los miembros superiores (7,3%), los miembros inferiores (2,4%) y la región genital (un caso). En algo menos de la mitad de los casos las lesiones se ubicaron en la misma área corporal que el tumor primario (41,5%, y en el 48,8% en distinta. La mayoría de las metástasis de origen pulmonar afectaron únicamente a un área corporal (82,9%).



Figura 35. Metástasis de un carcinoma epidermoide pulmonar. Se objetiva una placa de bordes infiltrados, ulcerada en la región pectoral izquierda de un varón. La metástasis se presentó de forma previa al diagnóstico de la neoplasia de origen.



Estudio descriptivo clínico-histopatológico de las metástasis cutáneas de neoplasias viscerales

La muestra para el diagnóstico se obtuvo mediante biopsia cutánea en la mayoría de los casos (95,1%) y en una minoría mediante PAAF (4,9%). La localización histológica del infiltrado tumoral correspondió a la dermis y la hipodermis en algo más de la mitad de los casos (51,3%), seguida por la localización en la dermis exclusivamente (35,9%), mientras que en pocos casos ocupaba sólo la hipodermis (12,8%). En ninguno de los casos el tumor infiltraba la epidermis. La ulceración histológica estaba presente en el 10,3%. Desde el punto de vista histológico, la mayoría de las MC fueron compatibles con adenocarcinoma (41,5%) o carcinomas indiferenciados (41,5%), mientras que el 12,2% lo fueron con epidermoide y los casos restantes (4,9%) con carcinoma de células pequeñas o microcítico (figuras 36-38). Con respecto al grado de diferenciación, la mayoría de los tumores fueron pobremente diferenciado (76,9%), y el resto (23,1%) moderadamente diferenciados. En la mayoría, el infiltrado inflamatorio estaba ausente o era escaso (92,3%), siendo moderado-intenso en el 7,7% de los casos.

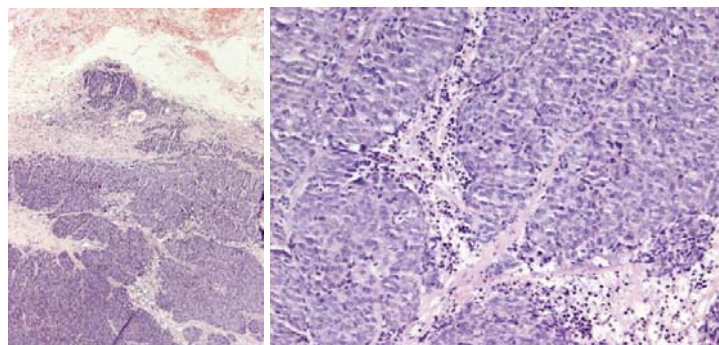


Figura 36. Metástasis cutánea localizada en el tórax de un carcinoma pulmonar microcítico. HE, X10, X20.



Estudio descriptivo clínico-histopatológico de las metástasis cutáneas de neoplasias viscerales

El angiotropismo o la invasión vascular se observaron en el 5,1% de los casos, la necrosis en el 28,2% y desmoplasia en el 10,3%. En más de la mitad de las MC las figuras de mitosis se describían como escasas (53,8%) y en las restantes como frecuentes (25,6%) o como muy abundantes (20,5%).

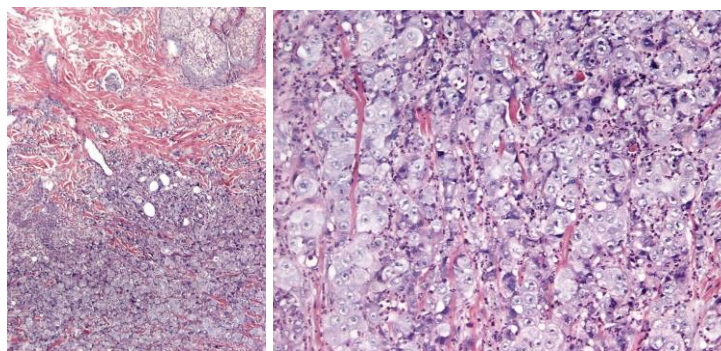


Figura 37. Infiltración cutánea por un carcinoma pulmonar no microcítico en la región parietal de recha. Metástasis cutánea por un carcinoma pobremente diferenciado. Histológicamente se aprecia en la dermis e hipodermis una proliferación neoplásica de estirpe epitelial que crece formando una sábana sólida constituida por células grandes de citoplasmas amplios y eosinófilos y núcleos pleomórficos con nucleolos prominentes y frecuentes figuras de mitosis. No se observan signos de diferenciación histológica. HE, X10, X20.

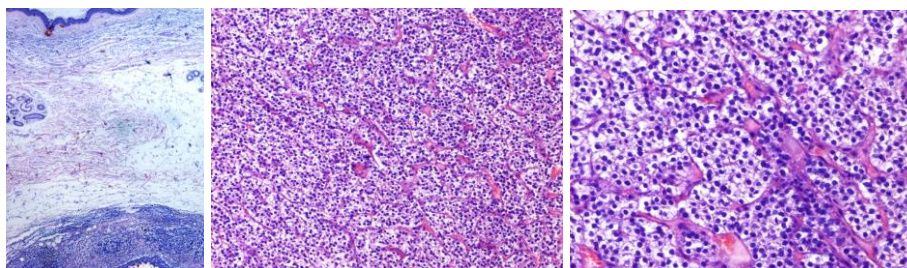


Figura 38. Metástasis cutánea por un carcinoma de bajo grado de diferenciación histológica y con diferenciación neuroendocrina (variante oat-cell) de un carcinoma microcítico pulmonar. Se observa una proliferación epitelial de células de gran tamaño, con escaso citoplasma y núcleos hiper cromáticos de tamaños y morfologías variables, que se disponen formando cordones y trabéculas sólidas de diferentes grosores, con material necrótico y hemático. La actividad mitótica es elevada con frecuentes figuras de morfología atípica. HE, X4, X10, X20.



Estudio descriptivo clínico-histopatológico de las metástasis cutáneas de neoplasias viscerales

En el 48,7% de los casos se realizaron técnicas de inmunohistoquímica, cuyos resultados se resumen en la figura 39.

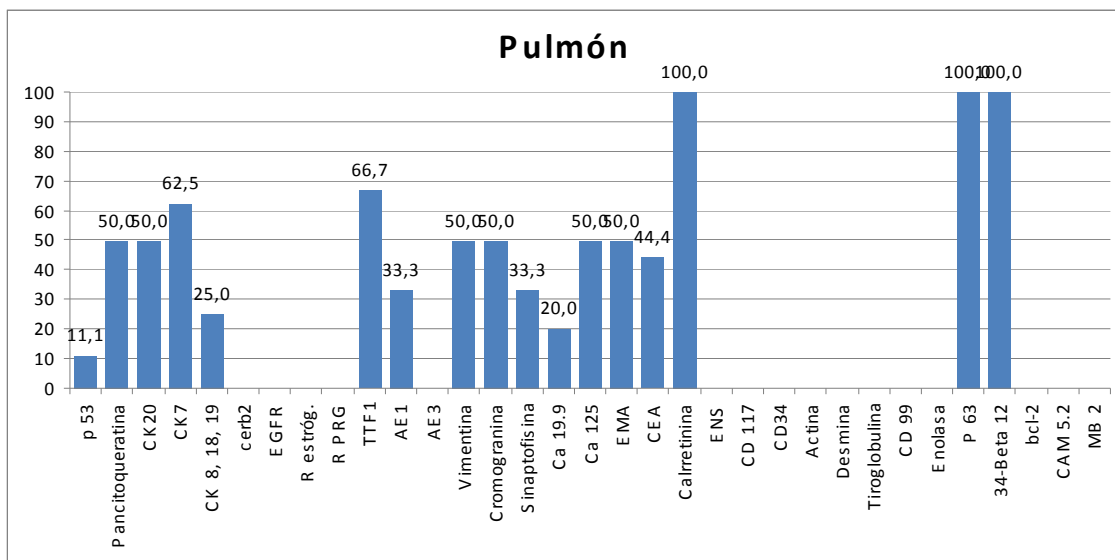


Figura 3 9. Hallazgos i nmunohistoquímicos en las me tástasis cu táneas de origen pulmonar. Se muestra el porcentaje de casos positivos con respecto al total de casos en los que se realizó el estudio de cada marcador.

La supervivencia media a los 2 años fue tan sólo del 2,4% (1 de 40), mientras que el 97,6% de los pacientes fallecieron antes de los 2 años desde el diagnóstico de las MC. El único paciente que sobrevivió presentó nuevas metástasis tanto cutáneas como viscerales. Dichas MC se localizaron en la cabeza y el cuello. La supervivencia media de los pacientes que vivieron menos de 2 años desde el diagnóstico de las MC fue de 3,3 meses, con una desviación típica de 3,11.



Estudio descriptivo clínico-histopatológico de las metástasis cutáneas de neoplasias viscerales

III.3- Metástasis cutáneas de origen ovárico.

Se han recogido un total de 7 casos de MC procedentes de neoplasias ováricas, 3 en el primer periodo y 4 en el segundo. La edad media de las pacientes fue de 50 años, y coincidió casi con la mediana (49 años), con una desviación típica de 13,16 años. El tiempo de evolución medio del tumor primario fue de 1,3 años, con una desviación típica de 6,4. El tiempo de evolución medio de las lesiones en el momento de consultar fue de un mes.

El tiempo medio entre la aparición de sucesivas MC, en los casos en que se dieron, fue de 1 año entre la primera y la segunda metástasis.

En 5 de los 7 casos ya se conocía el tumor de origen en el momento del diagnóstico de las MC y sólo en 2 éstas precedieron a la neoplasia ovárica. Todas las pacientes presentaban otras metástasis ganglionares o viscerales en el momento del diagnóstico de las MC, un 85,7% viscerales y la mayoría (85,7%) ganglionares. Los casos de MC aparecieron sólo en estadios avanzados, la mayoría en estadio IV (85,7%) y los restantes (14,3%) en estadio III. No apareció ningún caso en estadio I.

Las lesiones cutáneas de origen metastásico eran referidas como asintomáticas por la mayoría de las pacientes (85,7%), mientras que el 14,3% restante refería dolor.

Todas las MC de origen ovárico se presentaron como nódulos. Destaca la aparición de 2 casos de metástasis zosteriformes y otros 2 de nódulos



Estudio descriptivo clínico-histopatológico de las metástasis cutáneas de neoplasias viscerales

umbilicales. Sólo un 2% de los casos presentó ulceración clínica. La gran mayoría de los casos de metástasis de ovario (6 de 7) se presentaron como más de 5 lesiones (85,7%) y en el caso restante el número de lesiones estaba entre 2 y 5. En ningún caso se observó una única lesión. Más de la mitad de las lesiones correspondientes a MC de origen ovárico (57,1%) se localizaron en el tórax, y casi la otra mitad (42,9%) en el abdomen, mientras que algunas (14,3%) lo hicieron en la cabeza o el cuello, ninguna de ellas en el cuero cabelludo. No se observó ningún caso en los miembros superiores, los miembros inferiores ni la región genital. Todas las metástasis de origen ovárico afectaron únicamente a un área corporal (100%).



Figura 40. Metástasis de adenocarcinoma ovárico, en el abdomen, con afectación umbilical (metástasis umbilical).

El diagnóstico se estableció mediante la realización de biopsia cutánea en todos los casos. La localización histológica del infiltrado tumoral correspondió en más de la mitad de los casos (57,1%) a la dermis y la hipodermis. En el 28,6% se localizó en la dermis exclusivamente y en el 14,3% sólo en la



Estudio descriptivo clínico-histopatológico de las metástasis cutáneas de neoplasias viscerales

hipodermis. En el 14,3% de los casos el tumor infiltraba la epidermis, y la ulceración histológica estaba presente en el 28,6% de los casos. Desde el punto de vista histológico, la mayoría de las lesiones eran sugestivas de metástasis de adenocarcinoma (85,7%) y los casos restantes fueron catalogados como carcinomas indiferenciados (14,3%) (figura 41). Con respecto al grado de diferenciación, la mayoría de los tumores fueron pobremente diferenciado (71,4%), mientras que el 28,6% eran moderadamente diferenciados. En general, el infiltrado inflamatorio estaba ausente o era escaso, siendo moderado o intenso en casi un tercio de los casos (28,6%). El angiotropismo o la invasión vascular se observaron en el 14,3% de los casos, la necrosis en el 28,6% y la desmoplasia en el 14,3%. En más de la mitad de las MC las figuras de mitosis se describían como escasas (71,4%) y en las restantes como frecuentes (14,3%) o como muy abundantes (14,3%).

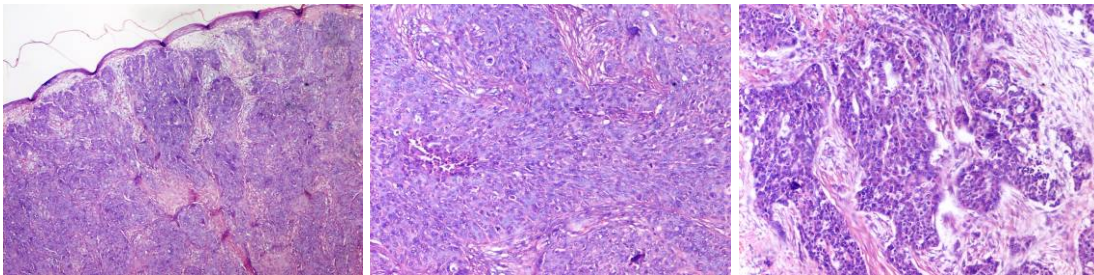


Figura 41. Metástasis umbilical de un adeno carcinoma o várico. Histológicamente se aprecia una infiltración cutánea extensa por una neoplasia constituida por células de aspecto epitelial, dispuestas en nidos sólidos o centrados por material necrótico. En puntos se reconocen áreas de aspecto cribiforme, con presencia de pseudoluces glandulares, mientras que en otros la neoplasia crece formando cordones y trabéculas de grosor variable. Se observan frecuentes figuras de mitosis y áreas necróticas en el seno de la neoplasia. En profundidad el tumor infiltra ampliamente el tejido adiposo, con frecuente invasión de los vasos linfáticos. HE, X4, X10, X100.



Estudio descriptivo clínico-histopatológico de las metástasis cutáneas de neoplasias viscerales

En el 28,6% de los casos se realizaron técnicas de inmunohistoquímica. En la mitad de los casos en los que se realizó el estudio para Ca125, las células metastásicas resultaron positivas, y el 12,5% para CK7 (figura 42).

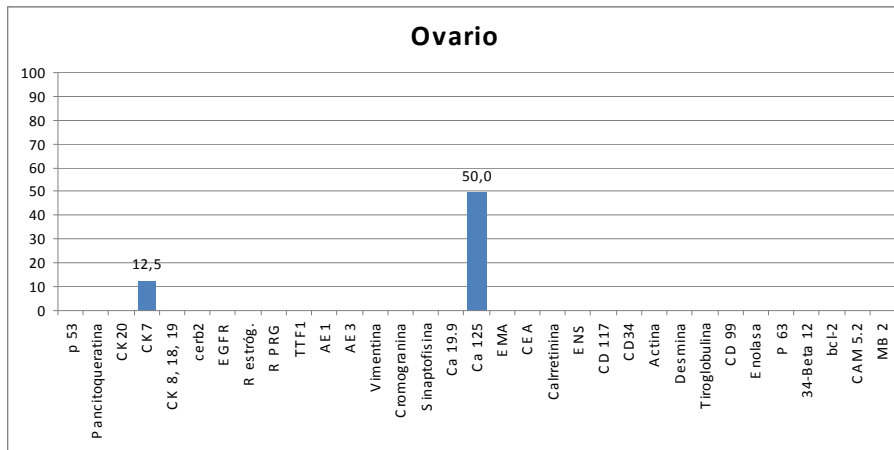


Figura 42. Hallazgos inmunohistoquímicos en las metástasis cutáneas de origen ovárico. Se muestra el porcentaje de casos positivos con respecto al total de casos en los que se realizó el estudio de cada marcador.

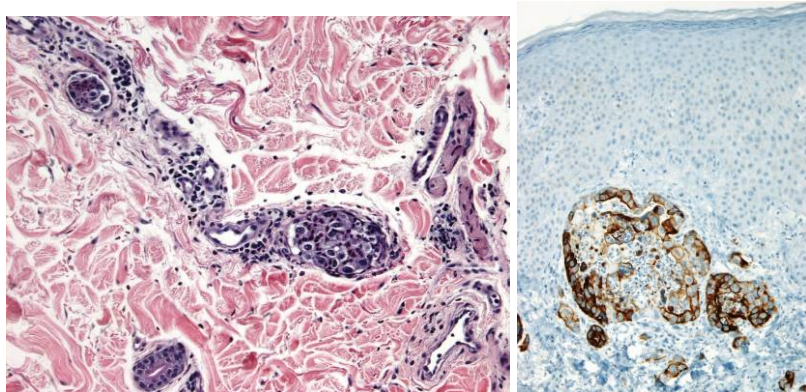


Figura 43. Metástasis dérmica de origen ovárico localizada en la región pectoral. Histológicamente, en la dermis, se observan frecuentes vasos sanguíneos dilatados ocupados por células epiteliales de citoplasmas amplios y eosinófilos y núcleos intensamente pleomórficos, hiper cromáticos y angulados, con algunas figuras de mitosis. La epidermis no muestra alteraciones en ninguna de sus capas. Las tinciones inmunohistoquímicas realizadas mostraron positividad de las células para citoqueratina 7 (imagen derecha). HE, X20. IHQ (CK7), X20.



Estudio descriptivo clínico-histopatológico de las metástasis cutáneas de neoplasias viscerales

La supervivencia media a los 2 años fue del 40%, mientras que el 60% de los pacientes fallecieron antes de los 2 años desde el diagnóstico de las MC. Todos los que superaron dicho periodo, presentaron nuevas metástasis tras el diagnóstico de las MC. El 67,2% presentó nuevas MC, y el 28,6% nuevas metástasis viscerales. Todas las nuevas MC se localizaron en el abdomen. La supervivencia media de los pacientes que vivieron menos de 2 años desde el diagnóstico de las MC fue de 4,6 meses, con una desviación típica de 5,85.

III.4. Metástasis cutáneas de origen gástrico.

Se han recogido 16 MC procedentes de neoplasias gástricas, 6 (37,5%) en el primer periodo estudio (1990-1999) y 10 (62,5%) en el segundo (2000-2009). La incidencia fue algo mayor en mujeres (62,5%).

La edad media de los pacientes fue de 63,69 años, y la mediana de 70 años, con una desviación típica de 12,81 años. El tiempo de evolución medio del tumor primario fue de 2,69 años, con una desviación típica de 2,05. El tiempo de evolución medio de las lesiones en el momento de consultar fue de un mes.

El tiempo medio entre la aparición de sucesivas MC, en los casos en que se dieron, fue de 1 año entre la primera y la segunda metástasis.

En el 81,3% de los casos se conocía la neoplasia de forma previa a la aparición de las MC. La mayoría de los casos habían presentado otras metástasis



Estudio descriptivo clínico-histopatológico de las metástasis cutáneas de neoplasias viscerales

ganglionares o viscerales en el momento del diagnóstico de las MC (87,5%), el 75% viscerales y el 87,5% ganglionares. Cabe señalar que se describen 2 casos de metástasis en coraza, 2 de nódulos umbilicales, 1 de metástasis zosteriforme y otro de aparición sobre una cicatriz quirúrgica previa.

La estadificación del cáncer gástrico en más de dos tercios (80,0%) de los casos, en el momento de metastatizar en la piel, fue IV, con una baja incidencia en estadios III (13,3%) y II (6,7%). No apareció ningún caso en estadio I.

Las MC se presentaron como lesiones asintomáticas en la mayoría de los pacientes (85,7%), mientras que el 14,3% restante refería dolor. El 86,7% de los casos de MC de origen gástrico se presentaron como nódulos, y 2 como placas y pápulas respectivamente. Únicamente en un 2% de los casos se objetivó ulceración clínica. En más de la mitad de los casos (62,5%) encontramos una única lesión, en el 25% más de 5 lesiones y en los casos restantes (12,5%) de 2 a 5. Con respecto a la localización de las lesiones correspondientes a MC de origen gástrico, la mayoría se ubicaron en el abdomen (43,8%), seguidas de las que lo hicieron en el en el tórax (37,5%), en la cabeza o el cuello (31,3%), en el cuero cabelludo (12,5% del total) y en los miembros superiores (6,3%). No se observó ningún caso en los miembros inferiores ni la región genital. En el 37,5% de los casos, las lesiones se localizaron en la misma área corporal que la neoplasia subyacente, y la inmensa mayoría afectaron únicamente a un área corporal (80%).



Estudio descriptivo clínico-histopatológico de las metástasis cutáneas de neoplasias viscerales

El diagnóstico se estableció mediante la realización de biopsia cutánea en todos los casos. La tumoración se localizaba en la dermis y la hipodermis en el 43,8%, en la dermis exclusivamente en el 37,5%, y sólo en la hipodermis en el 18,8%. Sólo en el 6,3% de los casos el tumor infiltraba la epidermis, aunque la ulceración histológica no estaba presente en ninguno de los casos.

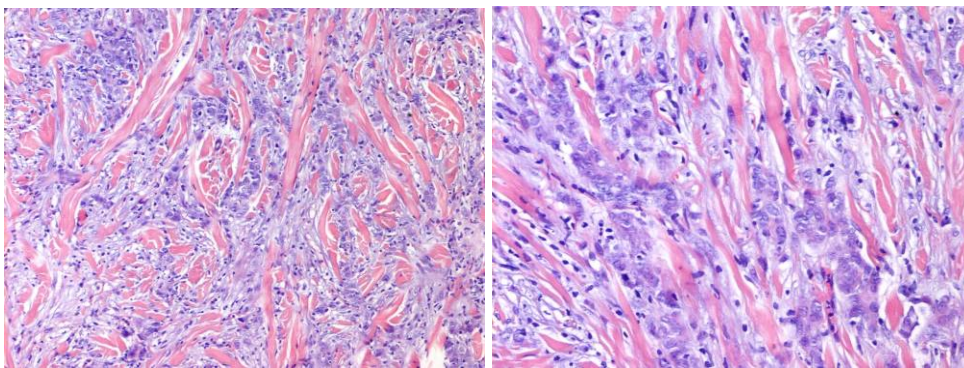


Figura 44. Metástasis cutánea en la pared del abdomen procedente de un adenocarcinoma gástrico. Área de infiltración de la dermis reticular y de la hipodermis por un adenocarcinoma de bajo grado de madurez histológica. La zona profunda de la dermis reticular y la hipodermis están ocupadas por una neoplasia epitelial que crece formando cordones finos y alguna luz ocasional. Las células tienen citoplasmas débilmente eosinófilos y núcleos redondeados con nucleolo visible y frecuentes mitosis. HE, x10.

Desde el punto de vista histológico, la mayoría de las lesiones eran sugestivas de metástasis de adenocarcinoma (81,3%) y los casos restantes fueron catalogados como carcinomas indiferenciados (12,5%) o GIST (6,3%). Con respecto al grado de diferenciación, más de la mitad de los tumores (56,3%) fueron pobremente diferenciados (figura 44), mientras que el 43,81% eran moderadamente diferenciados. En la mayoría de los casos el infiltrado inflamatorio estaba ausente o era escaso, siendo moderado-intenso en el 6,3% de los casos. El angiotropismo o la invasión vascular se observaron en el



Estudio descriptivo clínico-histopatológico de las metástasis cutáneas de neoplasias viscerales

12,5% de los casos, la necrosis en el 6,3%, y desmoplasia en el 31,3%. En más de la mitad de la MC las figuras de mitosis se describían como escasas (62,5%) y en las restantes como frecuentes (18,8%) o como muy abundantes (18,7%).

En el 31,3% de los casos se realizaron técnicas de inmunohistoquímica. Los resultados obtenidos se resumen en la figura 45.

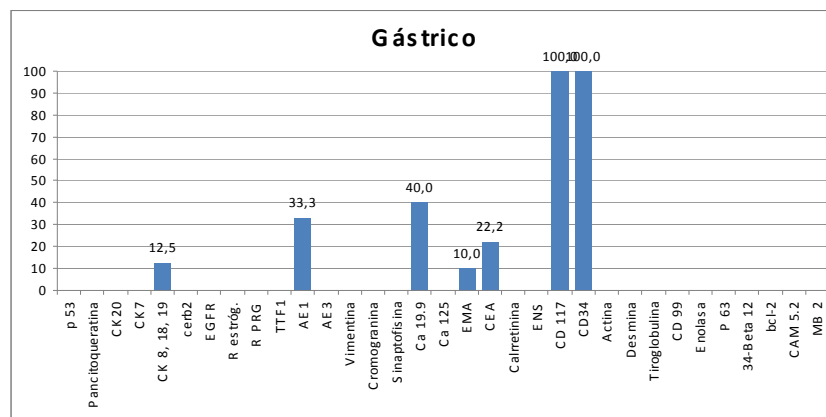


Figura 4 5. Hallazgos i nmunohistoquímicos en las me tástasis cu táneas de origen gástrico. Se muestra el porcentaje de casos positivos con respecto al total de casos en los que se realizó el estudio de cada marcador.

La supervivencia media a los 2 años fue tan sólo del 12% (2 de 16), mientras que la mayoría de los pacientes (87,5%) fallecieron antes de los 2 años desde el diagnóstico de las MC. La supervivencia media de los pacientes que vivieron menos de 2 años desde el diagnóstico de las MC fue de 4,73 meses, con una desviación típica de 6,1. De los 2 pacientes que sobrevivieron, uno presentó nuevas MC, que se localizaron en los miembros inferiores, y ninguno de ellos nuevas metástasis viscerales.



Estudio descriptivo clínico-histopatológico de las metástasis cutáneas de neoplasias viscerales

III.5. Metástasis cutáneas de origen colorrectal.

Se han recogido un total de 31 casos, 17 (54,5%) en el primer periodo (1990-1999) y 14 (45,2%) en el segundo (2000-2009). La distribución por sexos fue casi equitativa con 16 casos en mujeres y 15 en varones.

La edad media fue de 67,14 años, y coincidió casi con la mediana (68 años), con una desviación típica de 10,74 años. El tiempo de evolución medio del tumor primario fue de 2,07 años, con una desviación típica de 1,23 años. El tiempo de evolución medio de las lesiones en el momento de consultar fue de 2 meses.

En la mayoría de los casos se conocía la neoplasia colorrectal de forma previa a la aparición de las MC (87,1%). Sólo en 2 casos, las lesiones cutáneas metastásicas aparecieron de forma previa y simultánea, respectivamente, al diagnóstico de la neoplasia colorrectal. La mayoría de los pacientes presentaban otras metástasis ganglionares o viscerales en el momento del diagnóstico de las MC (87,1%), el 71% viscerales.

La estadificación del cáncer colorrectal en la mayoría de los casos en el momento de metastatizar en la piel correspondió a estadios IV (71,0%), con una incidencia mucho menor en estadios III (16,1%) y II (12,9%). No apareció ningún caso en estadio I.

Las lesiones cutáneas de origen metastásico eran referidas como asintomáticas o dolorosas en un número similar de pacientes, 54,8% y 45,2%



Estudio descriptivo clínico-histopatológico de las metástasis cutáneas de neoplasias viscerales

respectivamente. Más de dos tercios de las lesiones correspondieron a nódulos (82,8%), y un pequeño número a placas (10,3%) y pápulas (6,9%). Se describen algunas peculiaridades como 3 casos sobre cicatriz quirúrgica, 1 de metástasis zosteriforme, y 1 de nódulo umbilical. Un 9% de los casos presentó ulceración clínica. El número de las MC de origen colorrectal fue variable, con una distribución bastante homogénea: el 36,7% lesiones únicas, el 26,7% de 2 a 5 y el 36,7% más de 5 lesiones. Más de la mitad de las lesiones correspondientes a MC de origen colorrectal (56,7%) se localizaron en el abdomen y un 40,0% en la región genital. Las localizaciones minoritarias fueron: el tórax (10,0%), la cabeza y el cuello (10%) el cuero cabelludo (6,5%) y los miembros inferiores (6,7%). No se observó ningún caso en los miembros superiores. En la mayoría de los casos coincidió la localización de las MC con la del tumor primario (73,3%). Casi todas las metástasis de origen colorrectal afectaron únicamente a un área corporal (90,0%).

El diagnóstico se estableció mediante la realización de biopsia cutánea en todos los casos. La tumoración se localizaba en la dermis y la hipodermis en el 32,3%, en la dermis exclusivamente en el 48,8%, y sólo en la hipodermis en el 19,4%. Sólo en el 6,5% de los casos el tumor infiltraba la epidermis. La ulceración histológica estaba presente en el 9,7% de los casos. Desde el punto de vista histológico, la inmensa mayoría de las lesiones (96,8%) eran sugestivas de metástasis de adenocarcinoma (figura 46) y el caso restante (1 de 31) de carcinoma epidermoide. Con respecto al grado de diferenciación, la mayoría de los tumores fueron moderadamente diferenciados (61,3%),



Estudio descriptivo clínico-histopatológico de las metástasis cutáneas de neoplasias viscerales

mientras que el 12,9% eran bien diferenciados y el 25,8% pobremente diferenciados. En la mayoría de los casos el infiltrado inflamatorio estaba ausente o era escaso, siendo moderado-intenso en el 19,4% de los casos. El angiotropismo o la invasión vascular y la necrosis no se observaron en ningún caso. Sí se describía desmoplasia en el 16,1%. En más de la mitad de las MC las figuras de mitosis se describían como escasas (64,5%) y en las restantes como frecuentes (25,8%) y en una minoría como muy abundantes (9,7%).

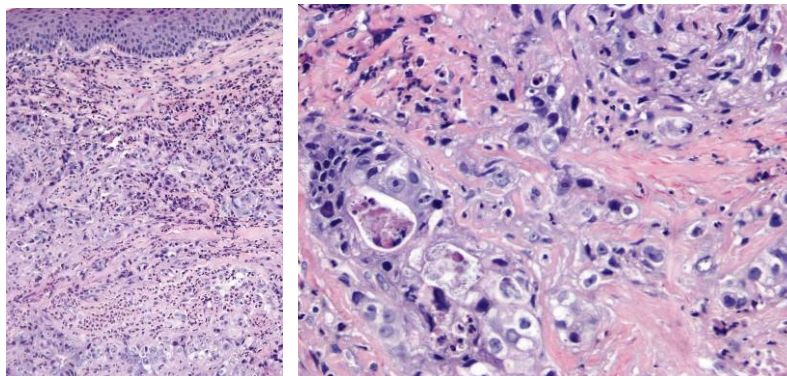


Figura 46. Metástasis de un adenocarcinoma de recto. Área de infiltración dérmica por un adenocarcinoma pobremente diferenciado. Histológicamente se halla una infiltración de la dermis por una tumoración constituida por luces glandulares irregulares conformadas por células de citoplasmas amplios y eosinófilos y núcleos marcadamente pleomórficos con nucleolos prominentes y frecuentes figuras de mitosis. Se observan amplias áreas de necrosis de la dermis. La epidermis no muestra alteraciones en ninguna de sus capas, encontrándose en puntos ulcerada. HE, X10, X20.

Sólo en 1 de los 31 casos se realizaron técnicas de inmunohistoquímica, que demostraron que las células neoplásicas eran positivas para CK20, Ca19.9 y CEA y negativas para CK7 y CA125.

La supervivencia media de los pacientes a los 2 años fue del 22,5% (7 de 31), mientras que el 77,5% de los pacientes fallecieron antes de los 2 años desde el



Estudio descriptivo clínico-histopatológico de las metástasis cutáneas de neoplasias viscerales

diagnóstico de las MC. La supervivencia media de los pacientes que vivieron menos de 2 años desde el diagnóstico de las MC fue de 7,6 meses, con una desviación típica de 6,92 meses. La mayoría de los pacientes que sobrevivieron (6 de 7) presentaron nuevas MC tras el diagnóstico de las metástasis, tanto cutáneas como viscerales. Dichas lesiones cutáneas se localizaron en el abdomen (4 de 7) y la región genital (3 de 7).

III.6. Metástasis de neoplasias de origen vesical.

Se han recogido 7 casos, 4 en el primer periodo de estudio (1990-1999) y 3 en el segundo (2000-2009), destacando que todos los casos se presentaron en varones.

La edad media fue de 69 años, y la mediana de 71 años, con una desviación típica de 7,76 años. El tiempo de evolución medio del tumor primario fue de 3,14 años, con una desviación típica de 2,85. El tiempo de evolución medio de las lesiones en el momento de consultar fue de 2 meses.

El tiempo medio entre la aparición de sucesivas MC, en los casos en que se dieron, fue de un año entre la primera y la segunda metástasis.

En todos los casos se conocía la neoplasia de forma previa a la aparición de las MC, siendo en un caso el diagnóstico de la MC simultáneo al de la neoplasia vesical. La gran mayoría presentaban ya otras metástasis ganglionares o viscerales cuando se diagnosticaron las MC, el 87,5%



Estudio descriptivo clínico-histopatológico de las metástasis cutáneas de neoplasias viscerales

viscerales y la inmensa mayoría (93,5%) ganglionares. Con respecto a la estadificación tumoral, 6 de los 7 casos aparecieron en estadio IV (85,7%) y el restante en estadio III.



Figura 4 7. Metástasis cutáneas de origen vesical. Se observan dos nódulos infiltrados eritematosos en la raíz nasal, parcialmente ulcerado y en la frente, correspondientes al mismo paciente.

Las lesiones cutáneas metastásicas de origen vesical eran referidas como dolorosas o asintomáticas en un número similar de pacientes, 3 de 7 y 4 de 7 respectivamente. En 6 de los 7 casos estas lesiones eran nódulos y en el caso restante una placa. Sólo el 7% presentó ulceración clínica. Destaca el hallazgo de una metástasis en coraza. Con respecto al número de lesiones, en 3 de los casos se presentaron como lesiones únicas, en 3 con más de 5, y en el caso restante entre 2 y 5. Más de la mitad de las lesiones correspondientes a MC de origen vesical (57,1%) se localizaron en la región genital, seguidas de las localizadas en el abdomen (28,6%), el tórax (14,3%), la cabeza y el cuello (14,3%) (figura 47). No se observó ningún caso en los miembros superiores, los miembros inferiores ni el cuero cabelludo. Más de la mitad (57,1%) de las



Estudio descriptivo clínico-histopatológico de las metástasis cutáneas de neoplasias viscerales

lesiones se localizaron en la misma región anatómica que el tumor primario. La inmensa mayoría de las metástasis de origen vesical afectaron únicamente a un área corporal (85,7%).

El diagnóstico se estableció mediante la realización de biopsia cutánea en todos los casos. En la mayoría, la tumoración se localizó en la dermis (71,4%) y en los casos restantes en la dermis y la hipodermis. En ningún caso se describió afectación hipodérmica exclusiva. Sólo en el 14,3% de los casos el tumor infiltraba la epidermis, y la ulceración histológica estaba presente en el 12,9% de los casos. Desde el punto de vista histológico, la mayoría de las lesiones fueron sugestivas de carcinomas indiferenciados (42,9%) y los casos restantes fueron catalogados como metástasis de carcinoma urotelial (57,1%). Con respecto al grado de diferenciación, más de la mitad de los tumores fueron pobremente diferenciados (57,1%), mientras que los casos restantes (42,9%) eran moderadamente diferenciados. En la mayoría de los casos el infiltrado inflamatorio estaba ausente o era escaso, siendo moderado-intenso en el 14,3% de los casos. El angiotropismo o la invasión vascular se observaron en casi la mitad de los casos (42,9%), y la desmoplasia en el 42,9%. La necrosis no se objetivó en ninguno. En más de la mitad de las MC las figuras de mitosis se describían como escasas (57,1%) y en las restantes como frecuentes (28,6%) o como muy abundantes (14,3%).



Estudio descriptivo clínico-histopatológico de las metástasis cutáneas de neoplasias viscerales

Sólo en 1 de los 7 casos se realizaron técnicas de inmunohistoquímica, que demostraron que las células tumorales eran positivas para CK7, CK8, CK18, CK19, CEA y EMA, y negativas para PSA, CK20, TTF1 y p63.

La supervivencia media a los 2 años fue tan sólo del 14,2% (sólo 1 de 7), mientras que la mayoría de los pacientes (6 de 7) fallecieron antes de los 2 años desde el diagnóstico de las MC. La supervivencia media de los pacientes que vivieron menos de 2 años desde el diagnóstico de las MC fue de 3,5 meses, con una desviación típica de 2,38 meses. La mitad de los pacientes presentaron nuevas metástasis tras el diagnóstico de las MC (50%). El único paciente que sobrevivieron más de 2 años presentó nuevas metástasis tanto cutáneas (localizadas en abdomen) como viscerales.

III.7. Metástasis cutáneas proceden tes de neoplasias de origen desconocido.

Se han recogido un total de 20 casos de MC procedentes carcinomas de COD, 10 en el primer periodo de estudio (1990-1999) y 10 en el segundo (2000-2009), presentándose 11 de ellos (55,0%) en varones y 9 (45%) en mujeres.

La edad media de los pacientes fue de 69,2 años, y coincidió casi con la mediana (69 años), con una desviación típica de 13,71 años. El tiempo de evolución medio de las lesiones cutáneas en el momento de consultar fue de 4,5 meses.



Estudio descriptivo clínico-histopatológico de las metástasis cutáneas de neoplasias viscerales

En el 80% de los pacientes la piel fue la manifestación inicial del COD, presentándose tras el diagnóstico de otras metástasis en 1 caso y de forma simultánea a otras metástasis viscerales en 2 casos. Más de la mitad de los casos de COD (65,0%) presentaban ya otras metástasis ganglionares o viscerales en el momento del diagnóstico de las MC (81,7%), más de la mitad (65,0%) viscerales y la mitad (50,0 %) ganglionares.

Las lesiones cutáneas de origen metastásico eran referidas como dolorosas o asintomáticas en un número similar de pacientes, 55% y 45%, respectivamente. El 90% se describían como nódulos y el 10% restante como placas. Con respecto a las formas clínicas peculiares de presentación, destaca la presencia de una metástasis en coraza, 2 nódulos umbilicales y un caso de metástasis erisipeloides. Sólo un 5% de los casos presentó ulceración clínica. En casi la mitad de los casos (45,0%) las MC de COD se presentaron como lesiones únicas, en el 25,0% se observaron entre 2 y 5 lesiones y el 30,0% más de 5 lesiones. La mayoría de las metástasis de COD afectaron únicamente a un área corporal (72,2%).

El 27,8% de las lesiones metastásicas de carcinomas de origen desconocido se localizaron en la cabeza y el cuello, la mayoría de ellas en el cuero cabelludo (20% del total), el 50% en el tórax, el 35% en el abdomen, el 10% en los miembros superiores, y el 5% en los inferiores. Ninguna lesión se localizó en el área anogenital.



Estudio descriptivo clínico-histopatológico de las metástasis cutáneas de neoplasias viscerales

El diagnóstico se estableció mediante la realización de biopsia cutánea en todos los casos. La tumoración se localizaba en la dermis y la hipodermis en el 40%, en la dermis exclusivamente en el 50%, y sólo en la hipodermis en el 10%. En el 5% de los casos el tumor infiltraba la epidermis, mientras que la ulceración histológica estaba presente en el 20% de los casos. Desde el punto de vista histológico, la mayoría de las lesiones eran sugestivas de metástasis de adenocarcinoma (75%) y los casos restantes fueron catalogados como carcinomas indiferenciados (25%). Con respecto al grado de diferenciación, algo más de la mitad de los tumores fueron moderadamente diferenciados (55%), mientras que el 40,6% eran pobremente diferenciados y sólo el 5% se describían como bien diferenciados (figuras 48 y 49).

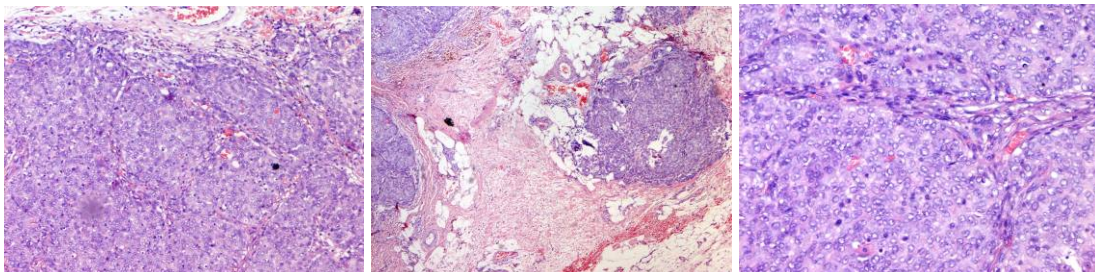


Figura 48. Área de invasión por un carcinoma pobremente diferenciado de probable estirpe glandular correspondiente a una metástasis cutánea en la pared torácica. Se observa una proliferación de células tumorales de estirpe epitelial, que crecen formando nidos sólidos y amplios cordones, observándose en áreas estructuras similares a incipientes luces glandulares. Las células que los constituyen muestran núcleos ovalados o redondeados con cromatina periférica, en las que se identifica nucleolo, con presencia de citoplasmas eosinófilos mal definidos y abundantes figuras de mitosis. Entre dichos nidos de células tumorales se observa un estroma de carácter fibroso denso. HE, X10, X4, X20.

En la mayoría de los casos el infiltrado inflamatorio estaba ausente o era escaso, siendo moderado-intenso en el 25%. El angiotropismo o la invasión vascular se observaron en el 15% de los casos, la necrosis en el 20% los casos, y la desmoplasia en el 15%. En más de la mitad de las MC las figuras



Estudio descriptivo clínico-histopatológico de las metástasis cutáneas de neoplasias viscerales

de mitosis se describían como escasas (55%) y en las restantes como frecuentes (40%) y sólo en una minoría como muy abundantes (5%).

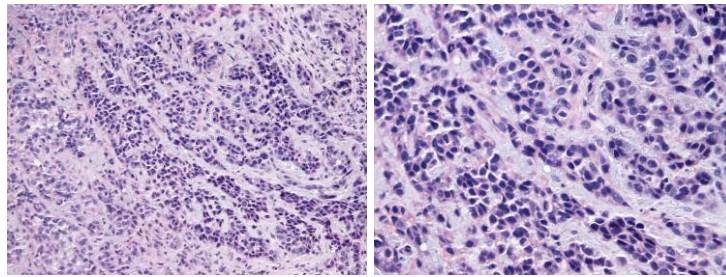


Figura 49. Metástasis dérmica de un COD en el cuero cabelludo. Se aprecia en la dermis superficial y profunda un infiltrado neoplásico por células que muestran citoplasmas amplios y eosinófilos y núcleos redondeados u ovalados con moderado pleomorfismo. Estas células crecen en la dermis superficial y profunda formando nidos y áreas tumorales sólidas. La epidermis no mostraba alteraciones en ninguna de sus capas. HE, X10, X20.

En 6 de los casos se realizaron técnicas de inmunohistoquímica. Los resultados obtenidos se resumen en la figura 50.

La supervivencia media a los 2 años fue tan sólo del 5% (1 de 20), mientras que el 95% de los pacientes fallecieron antes de los 2 años desde el diagnóstico de las MC. La supervivencia media de los pacientes que vivieron menos de 2 años desde el diagnóstico de las MC fue de 5,06 meses, con una desviación típica de 5,54. El único paciente que sobrevivieron más de 2 años presentó nuevas metástasis tanto cutáneas, como viscerales.



Estudio descriptivo clínico-histopatológico de las metástasis cutáneas de neoplasias viscerales

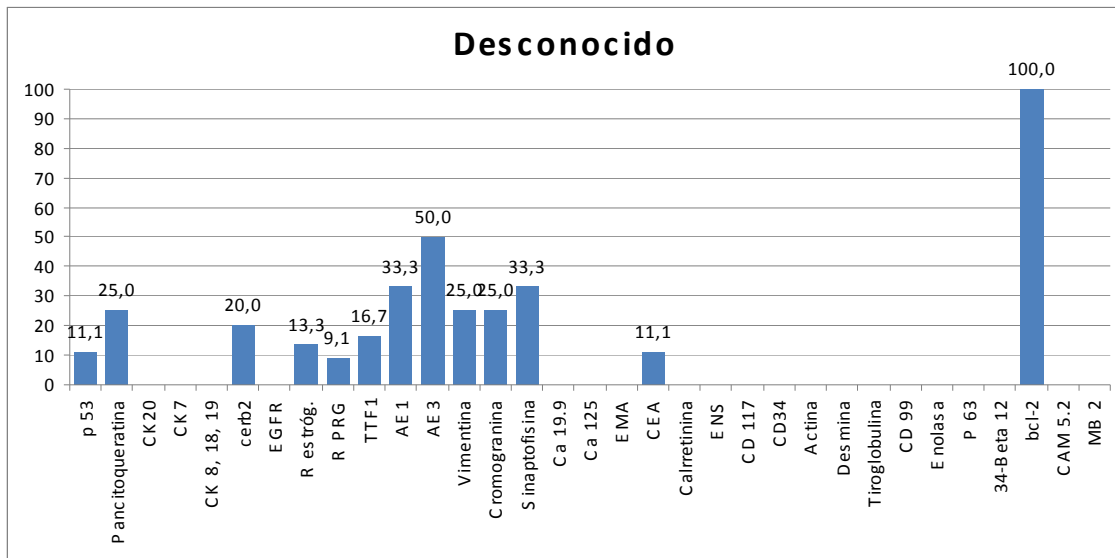


Figura 5 0. Hallazgos i nmunohistoquímicos en las me tástasis cu táneas de origen desconocido. Se muestra el porcentaje de casos positivos con respecto al total de casos en los que se realizó el estudio de cada marcador.

III.8. Metástasis cutáneas de carcinomas epidermoides de

cabeza y cuello.

Se han recogido un total de 21 casos de metástasis cutáneas procedentes de CECC, 16 (76,2%) en el primer periodo de estudio (1990-1999) y 5 (23,8%) en el segundo (2000-2009). La mayoría de ellos, 18 casos, se presentaron en varones (85,7%) y sólo 3 correspondían a mujeres (14,3%).

La mayoría de los casos correspondían a carcinomas epidermoides de laringe (12), seguidos en orden de frecuencia, por los originados en la lengua (5), la glándula parótida (3), y el cavum (1).



Estudio descriptivo clínico-histopatológico de las metástasis cutáneas de neoplasias viscerales

La edad media de los pacientes fue de 61,7 años, y la mediana de 61 años, con una desviación típica de 12,20 años. El tiempo de evolución medio del tumor primario fue de 1,72 años, con una desviación típica de 2,16. El tiempo de evolución medio de las lesiones en el momento de consultar fue de 1,5 meses.

El tiempo medio entre la aparición de las sucesivas MC, en los casos en que se dieron, fue de un año entre la primera y la segunda metástasis.

En la gran mayoría de los casos se conocía la neoplasia de forma previa a la aparición de las MC (95,2%). Las lesiones cutáneas precedieron al diagnóstico del tumor de origen en tan sólo un caso, y aparecieron de modo sincrónico en otros 2, mientras que en la gran mayoría (85,7%), fueron posteriores. Casi todos los casos habían presentado otras metástasis ganglionares o viscerales cuando se diagnosticaron las MC (90,5%), algo más de la mitad viscerales (52,4%) y todos ganglionares.

Las lesiones cutáneas metastásicas fueron dolorosas en el 57% de los pacientes frente al 42,9% en los que fueron asintomáticas. 20 de los 21 casos se presentaron como nódulos y el caso restante como una placa. Sólo en un 3% se observó ulceración clínica.

Con respecto al número de lesiones cutáneas metastásicas simultáneas, lo más frecuente fue encontrar tanto lesiones únicas (38,1%), como entre 2 y 5 lesiones (38,1%), siendo menos frecuente presentar más de 5 (23,8%).



Estudio descriptivo clínico-histopatológico de las metástasis cutáneas de neoplasias viscerales

La mayoría de las lesiones cutáneas metastásicas procedentes de CECC, se localizaron en la cabeza o el cuello (85,7%), sin describirse afectación del cuero cabelludo en ningún caso. El resto de los casos afectaron al tórax (19%), sin observarse ninguna lesión en otras localizaciones anatómicas. La inmensa mayoría de las metástasis de CECC afectaron únicamente a un área corporal (95,2%).

El diagnóstico se estableció mediante la realización de biopsia cutánea en la mayoría de los casos (95,2%) y mediante PAAF en el 4,8% restante. La tumoración se localizaba en la dermis y la hipodermis en el 57,9%, en la dermis exclusivamente en el 36,8% y sólo en la hipodermis en el 5,3%. En el 10,5% de los casos el tumor infiltraba la epidermis, al igual que la ulceración histológica (10,5%). Desde el punto de vista histológico, la mayoría de las lesiones eran sugestivas de metástasis de carcinoma epidermoide (70%) (figura 51) y los casos restantes fueron catalogados como carcinomas indiferenciados (30%). Con respecto al grado de diferenciación fue variable: el 42,1% fueron pobremente diferenciados, el 31,6% moderadamente diferenciados y el 26,3% bien diferenciados. En la mayoría de los casos el infiltrado inflamatorio estaba ausente o era escaso, siendo moderado-intenso en el 21,1% de los casos. El angiotropismo o la invasión vascular se observaron en el 10,5% de los casos, la necrosis en el 10,5%, y la desmoplasia en el 10,5%. En la mayoría de las MC las figuras de mitosis se describían como escasas (84,2%) y en las restantes como frecuentes (15,8%).



Estudio descriptivo clínico-histopatológico de las metástasis cutáneas de neoplasias viscerales

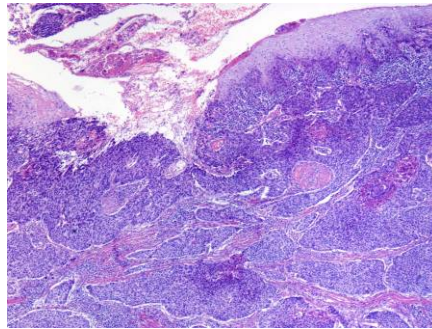


Figura 51. Metástasis cutánea cervical de un carcinoma epidermoide de la región amigdalina. Histológicamente corresponde a una toma que se encuentra tapizada en superficie por un epitelio pavimentoso. En la dermis se observa la presencia de una neoplasia epitelial de estirpe pavimentosa, constituida por nidos sólidos de células poligonales de citoplasma abundante eosinófilo y núcleos centrales polimorfos e hiper cromáticos. Se aprecian de forma focal perlas córneas y queratinización individual de las células neoplásicas. HE, X10,

Sólo en 2 de los 21 casos se realizaron técnicas de inmunohistoquímica. En uno de ellos las células neoplásicas fueron positivas para CK y negativas para S100 y HMB, y en el otro, negativas para EMA y CEA, y positivas para CAM5.2.

La supervivencia media a los 2 años fue tan sólo del 9,5% (2 de 21). La supervivencia media de los pacientes que fallecieron antes de los 2 años, fue de 5,78 meses, con una desviación típica de 5,56. Los 2 pacientes que sobrevivieron presentaron nuevas metástasis, uno de ellos MC (con localización en la cabeza y el cuello, y el tórax) y el otro metástasis viscerales.



Estudio descriptivo clínico-histopatológico de las metástasis cutáneas de neoplasias viscerales

III.9. Metástasis cutáneas procedentes de neoplasias tiroideas.

Se han recogido 2 casos de MC originadas en neoplasias tiroideas, uno en el primer periodo de estudio (1990-1999) y el otro en el segundo (2000-2009).

En el primer caso, el tumor de origen correspondía a un carcinoma indiferenciado de tiroides mientras que el segundo se trataba de un carcinoma folicular. Los 2 casos aparecieron en mujeres. La edad de las pacientes fue de 55 y 78 años respectivamente.

En los 2 casos no se conocía la neoplasia tiroidea de forma previa a la aparición de las MC, es decir las MC precedieron al diagnóstico de tumor primario.

En el estudio de extensión tras el diagnóstico de las MC, en ambos casos se objetivaron metástasis ganglionares y viscerales. La estadificación del cáncer de tiroides correspondía, por lo tanto, a un estadio IV.

Las lesiones cutáneas de origen metastásico eran referidas como asintomáticas por las 2 pacientes.

Las MC de origen tiroideo se presentaron como nódulos sin ulceración clínica, en el primer caso se objetivó una única lesión en el tórax, y en el segundo 2 nódulos que se localizaron en la región de la cabeza y el cuello, concretamente en el cuero cabelludo (figura 52). Es decir en el segundo caso las metástasis se localizaron en la misma región corporal que el tumor primario, mientras que en



Estudio descriptivo clínico-histopatológico de las metástasis cutáneas de neoplasias viscerales

el primero lo hizo en un área distinta. La dos metástasis de origen tiroideo afectaron únicamente a un área corporal.



Figura 52. Metástasis de carcinoma folicular de tiroides. Nódulos violáceos con telangiectasias superficiales en el cuero cabelludo.

El diagnóstico se estableció mediante la realización de biopsia cutánea en los 2 casos. La localización del tumor correspondió a la hipodermis exclusivamente en el primer caso, mientras que en el segundo ocupaba sólo la dermis. En ninguno de los casos el tumor infiltraba ni ulceraba la epidermis. Desde el punto de vista histológico, las MC fueron compatibles con carcinoma indiferenciado en el primer caso y con carcinoma folicular moderadamente diferenciado en el segundo. En ambos, el infiltrado inflamatorio estaba ausente, al igual que la necrosis y la desmoplasia. El angiotropismo y la invasión vascular se observaron en la metástasis del carcinoma indiferenciado. Las figuras de mitosis se describían como escasas en la metástasis del carcinoma folicular y como muy abundantes en la procedente del carcinoma indiferenciado.



Estudio descriptivo clínico-histopatológico de las metástasis cutáneas de neoplasias viscerales

Sólo en la metástasis procedente del carcinoma folicular de tiroides se realizaron técnicas de inmunohistoquímica. Se objetivó positividad para tiroglobulina y TTF, y negatividad para S-100, sinaptofisina, progesterona, estrógenos, CK20, CEA y cromogranina.

La supervivencia de las pacientes fue menor a 2 años desde el diagnóstico de las MC en ambas, concretamente de 1 y 23 meses respectivamente. En el segundo caso aparecieron nuevas MC a los 12 meses del diagnóstico de las primeras, y en la misma localización que las previas.

III.10. Metástasis cutáneas procedentes de neoplasias prostáticas.

Se han observado 2 casos de MC de origen prostático, ambos en el primer periodo de estudio (1990-1999). Las edades de los pacientes fueron de 63 y 71 años, respectivamente.

En los 2 casos el diagnóstico de las MC fue posterior al de la neoplasia prostática. El tiempo transcurrido entre el diagnóstico del tumor primario y el de las MC fue de 4 y 2 años, respectivamente.

Ambos habían presentado ya otras metástasis ganglionares y viscerales antes del diagnóstico de las MC, y la estadificación tumoral del carcinoma prostático en ambos pacientes correspondía a un estadio IV.



Estudio descriptivo clínico-histopatológico de las metástasis cutáneas de neoplasias viscerales

Las lesiones cutáneas de origen metastásico eran referidas como asintomáticas por los 2 pacientes y afectaron únicamente a un área corporal. Las lesiones elementales se describían como nódulos no ulcerados en ambos. Las MC se presentaron como una lesión única en el primer caso y múltiple (más de 5 lesiones) en el segundo, localizándose en la cabeza, concretamente en el labio superior en el primer paciente y en el abdomen en el segundo (figura 53). Así pues sólo el segundo caso se localizó en la misma área corporal que el tumor primario.



Figura 53. Metástasis de origen prostático localizadas en el abdomen. Se muestran múltiples nódulos eritematovioláceos, localizados en el abdomen, correspondientes al segundo paciente.

El diagnóstico se estableció mediante la realización de biopsia cutánea en ambos. La tumoración se localizaba en la dermis exclusivamente en los 2 casos. Ninguna de las MC infiltraba la epidermis ni presentaba ulceración histológica. Desde el punto de vista histológico, las lesiones eran sugestivas de metástasis de adenocarcinoma en ambos, moderadamente diferenciado el primero y pobremente diferenciado el segundo (figura 54). En los 2, el infiltrado



Estudio descriptivo clínico-histopatológico de las metástasis cutáneas de neoplasias viscerales

inflamatorio estaba ausente o era escaso, como ocurría con el angiotropismo, la invasión vascular, la necrosis y la desmoplasia, y las figuras de mitosis se describían como frecuentes. En ninguno de los casos se realizaron técnicas de inmunohistoquímica.

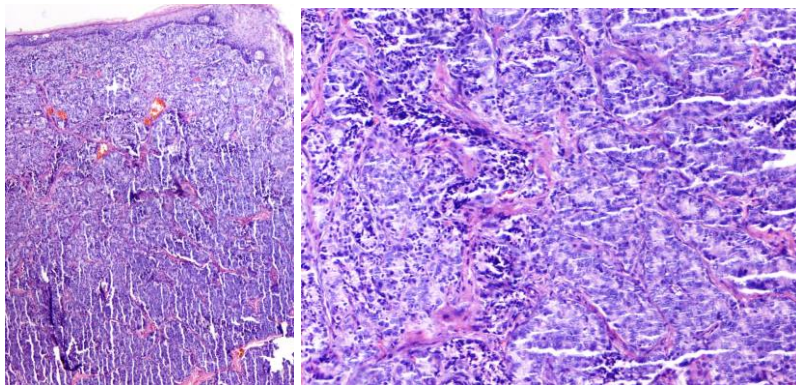


Figura 54. Área de infiltración por un adenocarcinoma de origen prostático en el labio superior. Histológicamente, se observa un epitelio pavimentoso observándose en el estroma subyacente el crecimiento de una neoplasia de estirpe epitelial que presenta células con marcada atipia nuclear y frecuentes figuras mitóticas. Dicha neoplasia crece formando glándulas. HE, X4, X10.

La supervivencia de los pacientes fue menor a 2 años desde el diagnóstico de las MC, de tan sólo 8 y 1 meses, respectivamente.

III.11. Metástasis cutáneas procedentes de neoplasias esofágicas.

Se han recogido 5 casos de MC de origen esofágico, 3 en el primer periodo (1990-1999) y 2 en el segundo (2000-2009). Todos ellos correspondientes a varones, con una edad media de 63 años, y un rango de 50 a 66 años (tabla 8).



Estudio descriptivo clínico-histopatológico de las metástasis cutáneas de neoplasias viscerales

Caso	P	Edad	Sexo	Neoplasia esofágica	Estadio	Localización	T.evolución (años)	Supervivencia (meses)
1	I	66	Varón	Conocida	III	Abdomen	1	2
2	I	59	Varón	Conocida	IV	Tórax	1	15
3	I	66	Varón	Desconocida	IV	Tórax	-	1
4	II	64	Varón	Conocida	IV	Abdomen	1	2
5	II	60	Varón	Conocida	IV	Cuero cabelludo	2	1

Tabla 8. Resumen de los casos de metástasis cutáneas de neoplasias esofágicas
T.evolución: tiempo de evolución; P: periodo de estudio.

En sólo 1 de los 5 casos el diagnóstico de las MC fue previo al de la neoplasia esofágica, presentándose tras dicho diagnóstico en los otros 4. El tiempo de evolución del tumor primario en el momento del diagnóstico de las MC, en los 4 casos en que era conocido, fue menor a un año en 3 casos, y de entre 1 y 2 años en otro. Todos los pacientes presentaban ya otras metástasis ganglionares o viscerales en el momento del diagnóstico de las MC, 4 de los 5 metástasis viscerales y todos ellos ganglionares.

Las lesiones cutáneas de origen metastásico eran referidas como dolorosas por 1 de los 4 pacientes y como asintomáticas en los 4 restantes. Todas las lesiones metastásicas se describían como nódulos y ninguno presentó ulceración clínica. 4 de los 5 casos de MC de origen esofágico se presentaron como lesiones únicas, mientras que 1 de las 5 lo hizo como lesiones múltiples (entre 2 y 5 lesiones). Todas las MC afectaron únicamente a un área corporal.

El diagnóstico se estableció mediante la realización de biopsia cutánea en todos los casos. La tumoración se localizaba en la dermis y la hipodermis en 4



Estudio descriptivo clínico-histopatológico de las metástasis cutáneas de neoplasias viscerales

de los 5 casos y sólo en la hipodermis en el restante. Sólo en 1 de los 5, el tumor infiltraba la epidermis. La ulceración histológica estaba ausente en todos los casos. Desde el punto de vista histológico, todas las lesiones eran sugestivas de infiltración por un carcinoma epidermoide. Con respecto al grado de diferenciación, 1 de los 5 fue moderadamente diferenciado, mientras que la mayoría (4 de 5) eran pobremente diferenciados (figura 55). En todos, el infiltrado inflamatorio estaba ausente o era escaso, al igual que el angiotropismo y la invasión vascular. La necrosis se objetivo en 1 caso. Destaca la presencia de desmoplasia en 4 de los 5 casos. En 1 de las 5 MC estudiadas las figuras de mitosis se describían como escasas, en 2 de las 5 como frecuentes y en los 2 restantes como muy abundantes. En ninguno de los casos se realizaron técnicas de inmunohistoquímica.

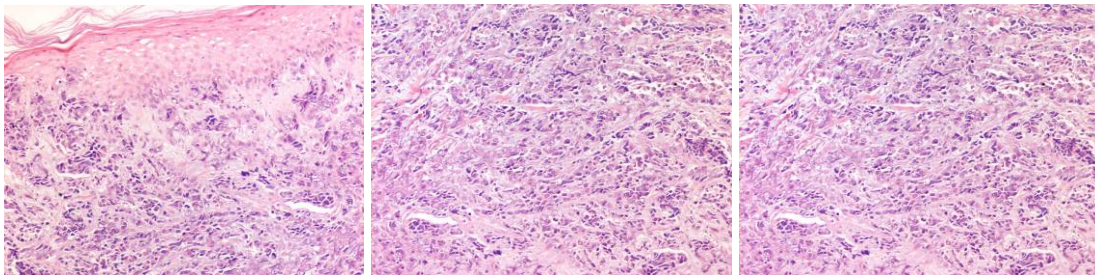


Figura 55. Metástasis de un carcinoma epidermoide de e sófago e n l tóra x. Área de invasión dérmica por un carcinoma pobremente diferenciado. Histológicamente la dermis se encuentra masivamente colonizada por una proliferación neoplásica de estirpe epitelial que crece adoptando un patrón difuso infiltrando en forma de nidos y cordones, entre los que se aprecian marcados fenómenos de fibrosis. Las células muestran citoplasmas escasos y núcleos marcadamente pleomorfos con nucleolo evidente y numerosas figuras de mitosis. La lesión contacta con la epidermis llegando a infiltrarla en algunos puntos. No se observan fenómenos de queratinización. HE, X10, X20, X20



Estudio descriptivo clínico-histopatológico de las metástasis cutáneas de neoplasias viscerales

La supervivencia de todos los pacientes desde el diagnóstico de las MC fue menor a 2 años, con un rango de entre 1 y 15 meses, y una mediana de 2 meses.

III.12- Metástasis cutáneas de neoplasias pancreáticas.

Se han recogido 2 casos de MC de origen pancreático, uno en cada uno de los periodos de estudio (1990-1999 y 2000-2009), correspondiendo ambos a varones. Las edades de los pacientes fueron de 72 y 68 años.

En el segundo de los casos, el diagnóstico de la MC precedió al del tumor de origen, mientras que en el primer paciente fue posterior. El tiempo de evolución del tumor primario en éste último, fue de 1 año.

En el momento del diagnóstico de las MC se objetivaron metástasis ganglionares en los 2 casos, y además viscerales (hepáticas) en el segundo de ellos.

Las lesiones cutáneas de origen metastásico eran referidas como asintomáticas por los 2 pacientes. En ambos, las lesiones se describían como nódulos únicos no ulcerados. Destaca la presencia de una metástasis por implante iatrogénico, localizada junto a un drenaje quirúrgico en el primer paciente. Las 2 metástasis de origen pancreático afectaron únicamente a un área corporal, y se localizaron en el primer caso en el tórax y en el segundo en la cabeza, en particular en la región retroauricular izquierda.



Estudio descriptivo clínico-histopatológico de las metástasis cutáneas de neoplasias viscerales

El diagnóstico se estableció mediante la realización de biopsia cutánea en los 2 casos. La tumoración se localizaba en la dermis y la hipodermis en el primer caso y en la dermis exclusivamente en el segundo. En ninguno de ellos se objetivó infiltración de la epidermis, ulceración histológica, angiotropismo, invasión vascular ni necrosis. En la MC que asentaba sobre la región del drenaje quirúrgico se evidenció desmoplasia. Desde el punto de vista histológico, ambas lesiones se catalogaron como metástasis de adenocarcinoma. Con respecto al grado de diferenciación, el primero fue pobremente diferenciado, y el segundo moderadamente diferenciado (figura 56). En ambos el infiltrado inflamatorio estaba ausente y las figuras de mitosis eran escasas.

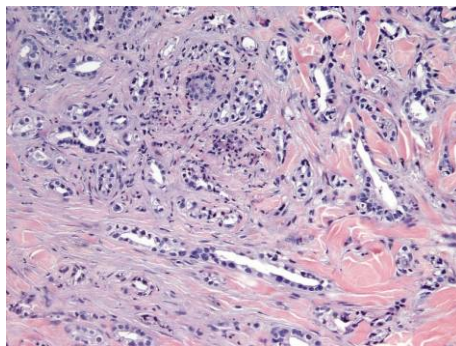


Figura 56. Metástasis retroauricular izquierda de origen pancreático. Área de infiltración dérmica por un adenocarcinoma de moderado grado de diferenciación. Histológicamente se observa la infiltración por una neoplasia de estirpe epitelial, que crece formando glándulas tapizadas por un epitelio cúbico, de citoplasma amplio y núcleo redondeado, con nucleolo visible. De forma ocasional se aprecian figuras de mitosis. HE, X10.

Sólo en el segundo de los casos se realizaron técnicas de inmunohistoquímica, que demostraron una positividad para CK7 y una negatividad para CK20 y CA19.9.



Estudio descriptivo clínico-histopatológico de las metástasis cutáneas de neoplasias viscerales

Ambos pacientes fallecieron antes de los 2 años desde el diagnóstico de las MC, a los 8 y 6 meses, respectivamente.

III.13. Metástasis cutáneas procedentes de neoplasias renales.

Se han recogido 4 casos de MC de origen renal, 1 en el primer periodo de estudio (1990-1999) y 3 en el segundo (2000-2009), correspondientes a una mujer y a 3 varones. La edad media de los pacientes fue de 63,75 años, con un rango de 61 a 84 años (tabla 9).

En 1 de los 4 casos la piel fue la manifestación inicial de la neoplasia renal, presentándose tras el diagnóstico del tumor primario en los 3 restantes. En todos los casos se objetivaron otras metástasis, tanto ganglionares como viscerales, en el momento del diagnóstico de las MC.

El tiempo de evolución medio del tumor primario, en los casos que éste era conocido, fue de 1 año en 2 de los casos y de 7 en el otro.

Las lesiones cutáneas de origen metastásico eran referidas como dolorosas por 2 de los 4 pacientes y como asintomáticas por los otros 2. En 3 de los 4, las lesiones elementales se describían como nódulos y en 1 de los 4 como una placa. En la mitad, 2 de los 4 casos, se observó ulceración clínica. Todas las MC de origen renal se presentaron como lesiones únicas y afectaron sólo a un área corporal. La localización fue variable en los 4 pacientes, situándose en el



Estudio descriptivo clínico-histopatológico de las metástasis cutáneas de neoplasias viscerales

cuero cabelludo, el abdomen, los miembros superiores y el tórax respectivamente.

N	Periodo	Edad	Sexo	Neoplasia renal	Estadio	Localización de MC	T.evolución (años)	Supervivencia (meses)
1	II	84	Varón	Desconocida	IV	Cuero cabelludo	-	2
2	II	57	Varón	Conocida	IV	Abdomen	1	23
3	II	58	Varón	Conocida	IV	Miembros superiores	1	3
4	I	61	Mujer	Conocida	IV	Tórax	7	>24

Tabla 9. Resumen de los casos de metástasis cutáneas de neoplasias viscerales.
T.evolución: tiempo de evolución.

El diagnóstico se estableció mediante la realización de biopsia cutánea en todos los casos. La tumoración se localizaba en la dermis y la hipodermis en todas las lesiones estudiadas. La ulceración histológica, así como la infiltración de la epidermis estaban presentes en la mitad de los casos. Desde el punto de vista histológico, todas las lesiones eran sugestivas de metástasis de adenocarcinoma, 3 de las 4 moderadamente diferenciados, y el restante bien diferenciado (figura 57). En todos, el infiltrado inflamatorio estaba ausente o era escaso. El angiotropismo, la invasión vascular, y la necrosis no se observaron en ninguno de los casos, y la desmoplasia sólo estaba presente en 1 de los 4. En todas las MC, las figuras de mitosis se describían como escasas. Sólo en uno de los casos se realizaron técnicas de inmunohistoquímica, que objetivaron positividad para AE3 y negatividad para AE1.



Estudio descriptivo clínico-histopatológico de las metástasis cutáneas de neoplasias viscerales

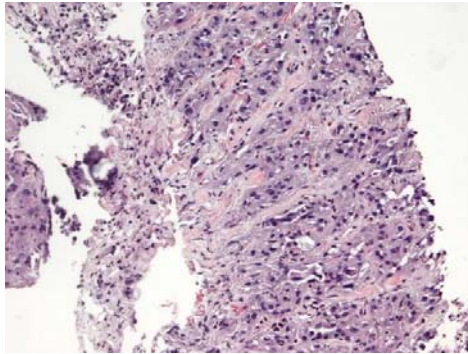


Figura 57. Área de infiltración por un adenocarcinoma renal en la región estéril. Histológicamente se corresponde con un tejido fibrovascularizado con escasas células epiteliales neoplásicas de citoplasmas amplios y eosinófilos y núcleos pleomórficos, que tienden a formar luces glandulares mal definidas. HE, X10.

El análisis de supervivencia a los 2 años reveló que 3 de los 4 pacientes fallecieron antes de los 2 años tras el diagnóstico de las MC, con supervivencias de 3, 23 y 3 meses respectivamente. El único paciente que sobrevivió más de 2 años presentó nuevas metástasis tanto cutáneas y como viscerales. Dichas lesiones cutáneas metastásicas se presentaron al año y a los 3 años, del diagnóstico de las primeras y se localizaron en el abdomen.

III.14. Metástasis cutáneas procedentes de hepatocarcinomas.

Se han recogido 2 casos de MC procedentes de hepatocarcinomas, ambos en el primer periodo de estudio (1990-1999), correspondientes a 2 varones.

Las edades de los pacientes en el momento del diagnóstico de las metástasis en la piel eran de 68 y 54 años, y el tiempo de evolución del tumor primario,



Estudio descriptivo clínico-histopatológico de las metástasis cutáneas de neoplasias viscerales

que era conocido en ambos, de 4 y 1 años respectivamente. Las MC se presentaron tras el diagnóstico de otras metástasis en ambos, ganglionares en los 2 casos y viscerales en uno, correspondiendo, a estadios tumorales III y IV, respectivamente.

Las lesiones cutáneas de origen metastásico eran referidas como asintomáticas por los 2 pacientes y se describían como nódulos múltiples no ulcerados, observándose entre 2 y 5 lesiones cutáneas en uno y más de 5 en el otro. En el primer paciente, las metástasis de origen hepático afectaron únicamente a un área corporal, el tórax, mientras que en el segundo se afectaron 2 áreas simultáneamente, la cabeza (cuero cabelludo) y el tórax.

El diagnóstico se estableció mediante la realización de biopsia cutánea en ambos. La tumoración se localizaba en la dermis exclusivamente en el primero, y en la dermis y la hipodermis en el segundo. Ninguna de las tumoraciones infiltraba la epidermis ni presentaba ulceración histológica. Desde el punto de vista histológico, las lesiones eran sugestivas de metástasis de adenocarcinoma moderadamente diferenciado y pobremente diferenciado respectivamente. En ambos, el infiltrado inflamatorio estaba ausente o era escaso, así como el angiotropismo, la invasión vascular, la necrosis y la desmoplasia. Las figuras de mitosis se describían como frecuentes en el primer caso y como escasas en el segundo.



Estudio descriptivo clínico-histopatológico de las metástasis cutáneas de neoplasias viscerales

Solo en el primer caso se realizaron técnicas de inmunohistoquímica, que evidenciaron que las células neoplásicas eran positivas para citoqueratinas de bajo peso molecular (CAM 5.2) y negativas para vimentina y alfa-fetoproteína.

La supervivencia de los 2 pacientes fue menor de 2 años, y coincidió en ser de 3 meses.

III.15. Metástasis cutáneas de origen óseo.

Se han recogido 4 casos de MC de neoplasias de origen óseo, 3 en el primer periodo de estudio (1990-1999) y 1 en el segundo (2000-2009). 3 de los 4 casos se presentaron en mujeres.

El rango de edad en el momento de presentación de las metástasis en la piel osciló entre 17 y 51 años con una mediana de 19 años (tabla 10).

N	P	Edad	Sexo	Neoplasia ósea	Tumor primario	Estadio	Localización de MC	T.evolución (años) TP	Supervivencia (meses)
1	II	20	Mujer	Conocida	Sarcoma Ewing	IV	Cabeza	11	2
2	I	17	Mujer	Conocida	Sarcoma Ewing	III	Miembros inferiores	2	23
3	I	51	Varón	Desconocida	Condrosarcoma	IV	Cabeza y cuello	-	3
4	I	18	Mujer	Conocida	Sarcoma Ewing	III	Genitales	1	>24

Tabla 10. Resumen de los caso de metástasis cutáneas de neoplasias óseas. P: periodo; T.evolución: tiempo de evolución; TP: tumor primario.



Estudio descriptivo clínico-histopatológico de las metástasis cutáneas de neoplasias viscerales

En uno de los casos el diagnóstico de la lesión cutánea metastásica precedió al del tumor primario. En el momento del diagnóstico de las MC se demostró la presencia de otras metástasis en los 4 pacientes, ganglionares en todos ellos y viscerales en 2. El tiempo de evolución del tumor primario en los 3 casos en que era conocido fue de 1, 2 y 11 años, respectivamente.

Las lesiones cutáneas de origen metastásico eran referidas como dolorosas por la mayoría de los pacientes (3 de 4), y como asintomáticas por el restante. Las lesiones elementales se describían como nódulos en la mayoría (3 de 4) y en el otro de ellos como una placa, estando la ulceración clínica ausente en todos ellos. En la mitad de los casos las MC de origen óseo se presentaron como lesiones únicas, en 1 de los 4 se observaron entre 2 y 5 lesiones y en otro más de 5. Todas las MC afectaban únicamente a un área corporal en el momento del diagnóstico.

El diagnóstico se estableció mediante la realización de biopsia cutánea en todos los casos. La tumoración se localizaba en la dermis y la hipodermis en las 4 lesiones estudiadas. En ninguna de ellas, el tumor infiltraba la epidermis, aunque la ulceración histológica estaba presente en la mitad de los casos. Desde el punto de vista histológico, 3 de las lesiones eran sugestivas de metástasis de sarcoma, y una de condrosarcoma (figura 58), la mayoría de ellos (3 de 4) pobremente diferenciados y uno moderadamente diferenciado. En los 4 casos el infiltrado inflamatorio estaba ausente o era escaso, al igual que el angiotropismo, la invasión vascular y la desmoplasia. La necrosis se objetivó en



Estudio descriptivo clínico-histopatológico de las metástasis cutáneas de neoplasias viscerales

1 de las 4 lesiones. En todas las MC las figuras de mitosis se describían como escasas.

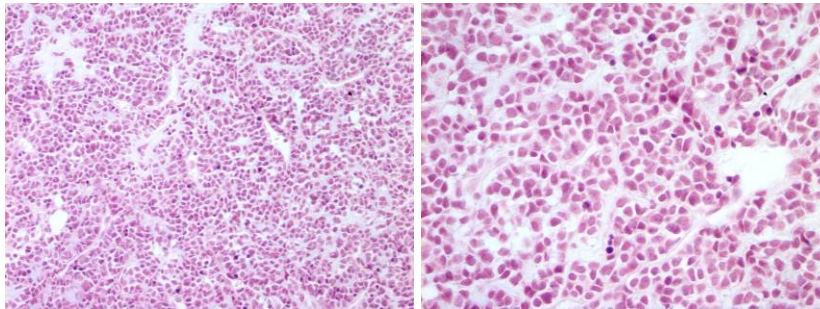


Figura 58. Metástasis dérmica por un condrosarcoma mesenquimal en la región temporal. Histológicamente se observa una intensa infiltración por células de talla pequeña, núcleo hiper cromático y escaso citoplasma. Ocasionalmente, existen signos de diferenciación condroide uni-bicelular. HE, X10, X20.

En 2 de los casos, que correspondían a MC de sarcoma de Ewing se realizaron técnicas de inmunohistoquímica. Se demostró la positividad para vimentina, enolasa, CD99, S100 y EMA, y la negatividad para AE1 Y AE3.

El estudio de la supervivencia a los 2 años desde el diagnóstico de las MC, puso de manifiesto que la mayoría de los pacientes (3 de 4) fallecieron antes de ese periodo, con supervivencias de 2, 6 y 9 meses, respectivamente. El único paciente que sobrevivió más de 2 años presentó nuevas metástasis tanto cutáneas como viscerales. Dichas MC se localizaron en la misma área corporal que las iniciales (genitales), encontrándose 4 episodios posteriores de MC sucesivas, con intervalos de un año entre unas y otras.



III.16. Metástasis cutáneas de neoplasias musculares.

Se han recogido 2 casos de MC de origen muscular, ambos en el primer periodo de estudio (1990-1999) y en mujeres. En el primer caso el tumor de origen correspondía a un leiomiosarcoma localizado en el muslo izquierdo y en el segundo a un rhabdomioma embrionario pararectal.

La edad de las pacientes en el momento del diagnóstico de las MC fue de 58 y 18 años, respectivamente. El tiempo de evolución del tumor primario era de 2 años, en el primer caso y menor a 1 año en el segundo. Las 2 pacientes habían presentado otras metástasis ganglionares de forma previa, y el primer caso además metástasis viscerales, correspondiendo la estadificación de los tumores primarios a estadios IV y III respectivamente.

Las lesiones cutáneas de origen metastásico eran referidas como dolorosas por las pacientes, y se describían como nódulos múltiples, con más de 5 lesiones en ambas. En el primer caso las MC afectaron a 2 áreas corporales, localizándose las lesiones en la cabeza y el tórax, y en el segundo caso en la región genital. Por tanto sólo en la segunda paciente las metástasis se localizaron en la misma región corporal que el tumor primario.

El diagnóstico se estableció mediante la realización de biopsia cutánea en los 2 casos. Las tumoraciones se localizaban en la dermis y la hipodermis sin infiltrar la epidermis, aunque la ulceración histológica estaba presente en el segundo caso. Desde el punto de vista histológico, las lesiones eran sugestivas de metástasis de sarcoma, el primero de alto grado y el segundo de bajo grado



Estudio descriptivo clínico-histopatológico de las metástasis cutáneas de neoplasias viscerales

(figuras 59 y 60). El infiltrado inflamatorio estaba ausente o era escaso, como ocurría con el angiotropismo, la invasión vascular y la desmoplasia. La necrosis fue un hallazgo en el primer caso. Las figuras de mitosis se describían como frecuentes en los 2.

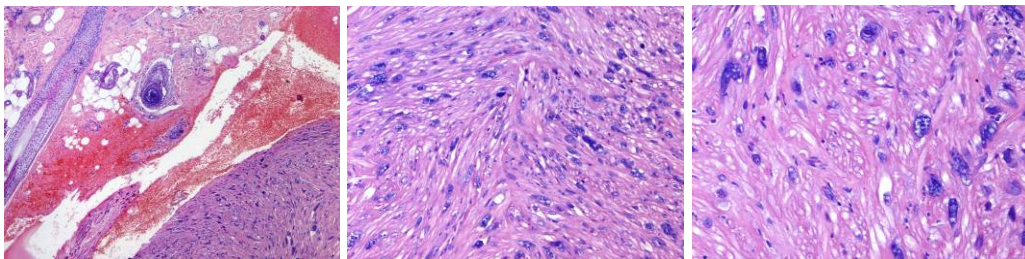


Figura 59. Metástasis en el cuero cabelludo de un leiomiosarcoma originado en la pierna. Se observa una proliferación de células fusiformes, de citoplasma eosinófilo, con núcleos grandes, dispuestas en fascículos irregulares. HE, X4, X20, X40.

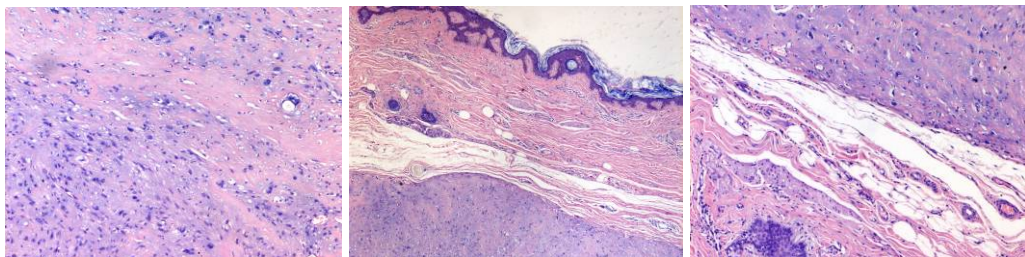


Figura 60. Leiomiosarcoma de bajo grado de malignidad con frecuentes elementos gigantocelulares. Histológicamente está constituido por una proliferación sarcomatosa con frecuentes elementos de aspecto anaplásico pero con una tasa de mitosis reducida y con zonas de hialinización en su centro. La epidermis no muestra alteraciones. HE, X10, X4, X10.

Sólo en el segundo caso se realizaron técnicas de inmunohistoquímica, que pusieron de manifiesto una tinción positiva citoplásmica para la actina, la mioglobina y de forma focal y aislada para la desmina, en las células tumorales.



Estudio descriptivo clínico-histopatológico de las metástasis cutáneas de neoplasias viscerales

La supervivencia de la primera paciente fue de 18 meses. La segunda paciente, que sobrevivió más de 2 años, presentó nuevas metástasis tanto cutáneas como viscerales. Presentó 5 nuevas recidivas cutáneas, en la misma localización, con intervalos menores a un año, falleciendo a los 4 años del diagnóstico de las MC.

III.17. Metástasis de tumores originados en la vesícula y vías biliares.

Se han reunido 4 casos de MC de origen biliar, 3 de colangiocarcinomas y 1 de carcinoma de vesícula biliar.

Encontramos 2 casos en el primer periodo de estudio (1990-1999) y otros 2 en el segundo (2000-2009). 3 de ellos se presentaron en mujeres y 1 en un varón (tabla 11).

La edad media fue de 65,7 años, y coincidió casi exactamente con la mediana (65 años), con un rango de 60 a 73 años. El tiempo de evolución medio del tumor primario, en los casos en que éste se conocía de forma previa, fue de 2 años, con un rango de 1 a 3 años.

En la mayoría de los casos (3 de 4), las metástasis se presentaron tras el diagnóstico del tumor primario, destacando que en uno de los casos fueron la manifestación inicial.



Estudio descriptivo clínico-histopatológico de las metástasis cutáneas de neoplasias viscerales

Caso	Periodo	Edad	Sexo	Ca. biliar conocido	Estadio	Localización de MC	T.evolución (años) TP	Super-vivencia
1	II	60	Mujer	Sí	IV	Cuero cabelludo	1	1 mes
2	II	73	Mujer	Sí	IV	Abdomen,	1	2 meses
3	I	61	Mujer	Sí	IV	Miembros inferiores	3	7 meses
4	I	69	Varón	No	IV	Abdomen	-	5 meses

Tabla 11. Resumen de los casos de metástasis cutáneas de neoplasias biliares. T.evolución: tiempo de evolución; TP: tumor primario.

En el momento de presentación de las MC todos los casos ya presentaban otras metástasis, tanto ganglionares como viscerales.

Las lesiones cutáneas de origen metastásico eran referidas como dolorosas por todos los pacientes, y se describían como nódulos. En 3 de los 4 casos las MC de origen biliar se presentaron como lesiones únicas, y en el restante como lesiones múltiples (entre 2 y 5 lesiones). Destaca la presencia de un caso de implante iatrogénico, que se presentó sobre la cicatriz de una esfinterotomía biliar, y además fue el único caso que presentó ulceración clínica (caso 2 de la tabla 11). Todas las lesiones cutáneas afectaron únicamente a un área corporal. Las localizaciones correspondieron al abdomen en 3 de los 4 casos, situándose por tanto en la misma región corporal que el tumor primario en la mayoría de los casos, a diferencia del caso restante que se ubicó en el cuero cabelludo.

El diagnóstico se estableció mediante la realización de biopsia cutánea en 3 de los 4 casos y mediante PAAF y biopsia en 1. La tumoración se localizaba en la dermis y la hipodermis en 3 de los 4 y en la dermis exclusivamente en 1. Sólo



Estudio descriptivo clínico-histopatológico de las metástasis cutáneas de neoplasias viscerales

en 1 de los casos el tumor infiltraba la epidermis. La ulceración histológica estaba presente en un caso, el mismo en el que se evidenció ulceración clínica. Desde el punto de vista histológico, todas las lesiones eran sugestivas de metástasis de adenocarcinoma. Con respecto al grado de diferenciación, algo más de la mitad de los tumores fueron bien diferenciados (55%), mientras que la otra mitad eran pobremente diferenciados (figuras 61 y 62). En todos los casos el infiltrado inflamatorio estaba ausente o era escaso. El angiotropismo y la invasión vascular no se observaron en ningún caso. La necrosis se describía en 1 de los 4, y la desmoplasia en 2 de los 4. En 3 de los 4 las figuras de mitosis se describían como escasas y en el restante como muy abundantes. Sólo en uno de los casos se realizaron técnicas de inmunohistoquímica que mostraron positividad para Ca19.9 en las células tumorales

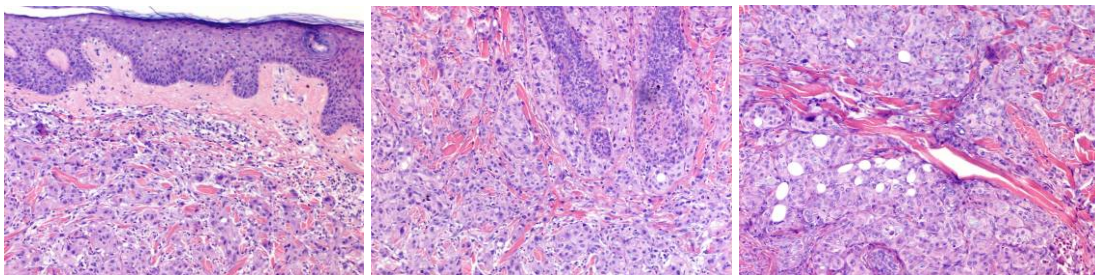


Figura 61. Metástasis de un colangiocarcinoma en el cuero cabelludo. Se aprecia una colonización masiva por una neoplasia de estirpe epitelial, que crece formando cordones, nidos y luces glandulares que contienen un material mucoso. Dicha neoplasia infiltra la hipodermis y la dermis papilar y reticular, quedando en la proximidad de la epidermis. HE, X10.



Estudio descriptivo clínico-histopatológico de las metástasis cutáneas de neoplasias viscerales

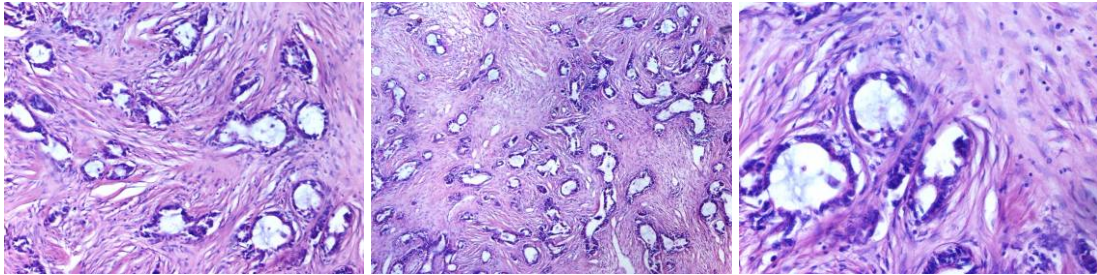


Figura 62. Metástasis cutánea de un adenocarcinoma de vesícula biliar bien diferenciado. Histológicamente la tumoración corresponde a una proliferación epitelial maligna, de estirpe glandular, bien diferenciada, constituida por elementos glandulares de talla variable, que están incluidos en un estroma que presenta una marcada reacción desmoplásica con áreas de calcificación distrófica. HE, X10, X4, X20.

La supervivencia de todos los pacientes fue inferior a los 2 años desde el diagnóstico de las MC, con una mediana de 3,5 meses, y un rango de 1 a 7 meses.

III.18. Metástasis cutáneas de neoplasias de origen uterino.

Se han encontrado 5 casos de mujeres con MC de origen uterino, 4 en el primer periodo y 11 en el segundo (tabla 12).

La edad media de las pacientes fue de 63,4 años, y coincidió casi con la mediana (64 años).

En los 5 casos las MC se presentaron tras el diagnóstico del tumor de origen. El tiempo de evolución medio del tumor primario fue variable con un rango de 1 a 7 años. Todas las neoplasias habían producido metástasis ganglionares, y la mayoría (4 de 5) metástasis viscerales en el momento de diseminarse a la piel.



Estudio descriptivo clínico-histopatológico de las metástasis cutáneas de neoplasias viscerales

Caso	Periodo	Edad	Neoplasia uterina	Estadio	T.ev olución (años) TP	Supervivencia
1	I	66	Adenocarcinoma endometrial	III	5	> 2 años
2	I	64	Leiomiomasarcoma uterino	IV	7	> 2 años
3	I	52	Leiomiomasarcoma uterino	IV	1	10 meses
4	II	62	Leiomiomasarcoma uterino	IV	1	> 2 años
5	I	73	Adenocarcinoma endometrial	IV	1	4 meses

Tabla 12. Resumen de los casos de metástasis cutáneas de neoplasias uterinas.
T.ev olución: tiempo de evolución; TP: tumor primario.

Las lesiones cutáneas de origen metastásico eran referidas como dolorosas por 2 de las 5 pacientes y como asintomáticas por las 2 restantes. Todas las lesiones cutáneas se describían como nódulos. En 2 de los 5 casos las MC de origen uterino se presentaron como lesiones únicas, en otros 2 se observaron entre 2 y 5 lesiones y en el caso restante más de 5 lesiones. La localización más frecuente de las lesiones cutáneas metastásicas fue el abdomen, en 4 de los 5 (casos 1, 3, 4 y 5), localizándose además en el tórax en uno de ellos. El caso restante presentó lesiones nodulares múltiples en el cuero cabelludo y el tórax (caso 2). Destaca la presencia de un nódulo umbilical (caso 5) y un caso de implante iatrogénico sobre una cicatriz quirúrgica (caso 4). Sólo un caso presentó ulceración clínica (caso 5). La mayoría de las metástasis (3 de 5) afectaron únicamente a un área corporal.

El diagnóstico se estableció mediante la realización de biopsia cutánea en 4 de los 5 casos, y mediante PAAF en 1 de los 5 (caso 5). La tumoración se



Estudio descriptivo clínico-histopatológico de las metástasis cutáneas de neoplasias viscerales

localizaba en la dermis y la hipodermis en 2 de los 4 casos en los que se pudo estudiar por disponer de biopsia, y sólo en la hipodermis en los otros 2. En ninguno de los casos el tumor infiltraba ni ulceraba la epidermis. Desde el punto de vista histológico, las lesiones eran sugestivas de metástasis de adenocarcinoma en 2 de los 5, y de leiomioma en 3 de 5. Con respecto al grado de diferenciación, el adenocarcinoma estudiado mediante biopsia cutánea fue moderadamente diferenciado, mientras que 2 de los leiomiomas fueron de alto grado (casos 3 y 4) y el restante de bajo grado (caso 2) (figuras 63 y 64).

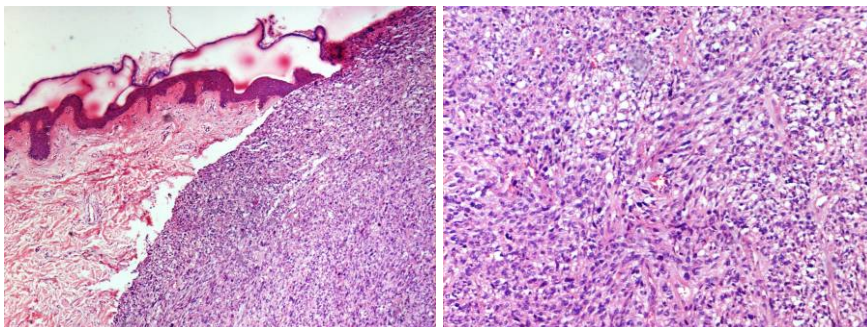


Figura 63. Metástasis abdominal de un leiomioma uterino de alto grado de malignidad. Histológicamente se trata de un área de invasión cutánea por un sarcoma de alto grado. HE, X10, X20.

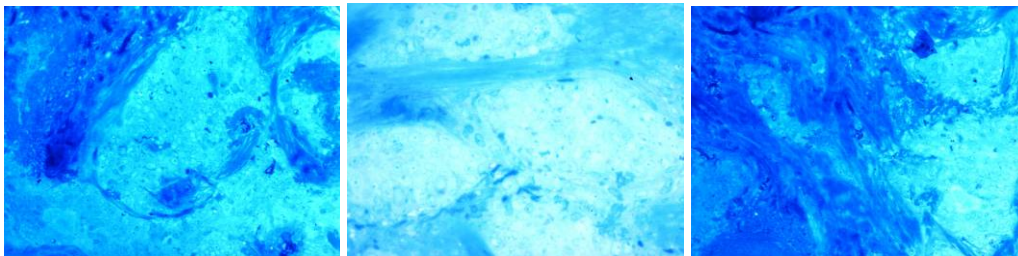


Figura 64. Metástasis umbilical de un adenocarcinoma endometrial pobremente diferenciado. Imagen de una PAAF, mostrando extendidos densamente celulares. HE, X4, X20, X40.



Estudio descriptivo clínico-histopatológico de las metástasis cutáneas de neoplasias viscerales

El infiltrado inflamatorio estaba ausente o era escaso, en todos los casos. El angiotropismo, la invasión vascular y la necrosis no se objetivaron en los casos estudiados. Sólo en un caso, el que se presentó como un nódulo umbilical, se describía la desmoplasia. En casi todos los casos las figuras de mitosis se describían como escasas, salvo en un caso (caso 4) en el que eran muy abundantes (5%).

Sólo en uno de los casos, correspondiente a un leiomiosarcoma (caso 4) se realizaron técnicas de inmunohistoquímica. Con dichas técnicas las células neoplásicas resultaron positivas para la actina, la miosina, y p-63, con negatividad para CD117 c-kit.

La supervivencia desde el diagnóstico de las MC fue superior a 2 años en 3 de las 5 pacientes. En las 2 en que era menor a 2 años, fue de 10 y 4 meses respectivamente. 2 de las pacientes (casos 2 y 3) presentaron nuevas MC en el periodo de estudio que, en ambos casos, se localizaron en el tórax, y se presentaron con un intervalo desde el diagnóstico de la primera MC de 3 y 2 años, respectivamente

III.19. Metástasis cutáneas de neoplasias originadas en el intestino delgado.

Se ha encontrado un único caso de MC procedente de un adenocarcinoma intestinal, localizado en el ileon, que se presentó en una mujer en el primer periodo de estudio (1990-1999). La edad de la paciente era 58 años.



Estudio descriptivo clínico-histopatológico de las metástasis cutáneas de neoplasias viscerales

El tiempo de evolución del tumor primario, que se conocía de forma previa al diagnóstico de la MC, fue de 1 año.

En el momento del diagnóstico, la paciente ya presentaba otras metástasis, tanto ganglionares como viscerales. La lesión cutánea de origen metastásico era referida como asintomática y se describía como un nódulo único, no ulcerado, localizado en el abdomen.

El diagnóstico se estableció mediante la realización de PAAF. Desde el punto de vista histológico, la lesión era sugestiva de metástasis de adenocarcinoma. No se realizaron técnicas de inmunohistoquímica.

La supervivencia de la pacientes tras el diagnóstico de la MC fue de 1 mes.

III.20. Metástasis cutáneas de neuroblastoma.

Se ha recogido sólo un caso de una MC procedente de un neuroblastoma paravertebral. El caso se presentó en el primer periodo de estudio, en una lactante mujer de 3 meses de edad.

El tumor de origen fue diagnosticado en el periodo neonatal, y en el momento del diagnóstico de la diseminación cutánea, ya se habían demostrado otras metástasis tanto viscerales como ganglionares.



Estudio descriptivo clínico-histopatológico de las metástasis cutáneas de neoplasias viscerales

La lesión cutánea metastásica se presentó, como un nódulo único, sin ulceración clínica, aparentemente asintomático, y localizado en el tórax, en la misma área corporal que el tumor primario.

El diagnóstico se estableció mediante la realización de biopsia cutánea. La tumoración se localizaba en la dermis exclusivamente sin infiltrar ni ulcerar la epidermis.

Desde el punto de vista histológico, la lesión fue diagnosticada como metástasis de neuroblastoma, pobremente diferenciado. Se describía la presencia de un infiltrado inflamatorio moderado-intenso. El angiotropismo, la invasión vascular, la necrosis, la ulceración y la desmoplasia estaban ausentes. Las figuras de mitosis se describían como muy abundantes.

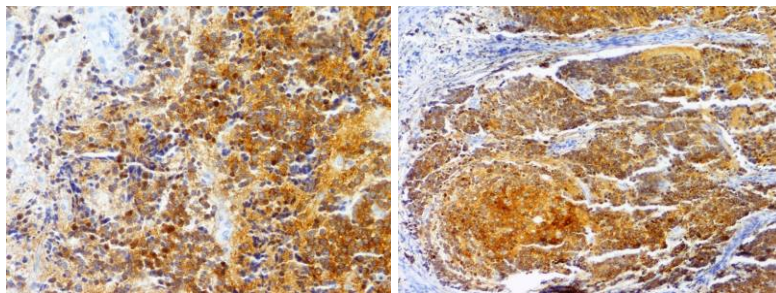


Figura 65. Área de infiltración dérmica e hipodérmica por un neuroblas toma. Histológicamente corresponde a una infiltración de la dermis media profunda y la hipodermis por una neoplasia maligna que crece en sábana poblada por células de aspecto indiferenciado, con una elevada actividad mitótica. Se muestra la tinción inmunohistoquímica con la que las células tumorales se tiñen de manera positiva para cromogranina. Cromogranina, X20, X10.

Con las técnicas de inmunohistoquímica las células neoplásicas resultaron intensamente positivas para cromogranina (figura 65), sinaptofisina y ENS, siendo el índice de proliferación celular (ki67) mayor al 90%.



Estudio descriptivo clínico-histopatológico de las metástasis cutáneas de neoplasias viscerales

La supervivencia de la paciente fue mayor a 2 años tras el diagnóstico de la MC.

IV. Resultados agrupados según la localización de las metástasis cutáneas.

IV.1. Metástasis cutáneas localizadas en la cabeza y el cuello.

Se han recogido un total de 67 casos de MC localizadas en la cabeza y el cuello, 38 en el primer periodo de estudio (56,7%) y 29 (43,3%) en el segundo, de las que 36 casos (53,7%) se dieron en varones y 31 en mujeres (46,3%). La edad media de los pacientes fue de 60,3 años casi coincidente con la mediana (60,0), con una desviación típica de 12,8, y un rango de 20 a 86 años.



Figura 66. Metástasis cutánea en el cuero cabelludo procedente de un adenocarcinoma ductal mamario. Se observa una placa ulcerada, con una costra hemorrágica central.

En la mayoría, 50 de 67 (74,6%), se conocía la neoplasia primaria de forma previa a la presentación de las metástasis en la piel. El tiempo de evolución medio del tumor de origen fue de 3,52 años, con una desviación típica de 5,57



Estudio descriptivo clínico-histopatológico de las metástasis cutáneas de neoplasias viscerales

años, y un rango de 1 a 37 años. El origen más frecuente fueron los CECC que representaron 18 de los 67 casos (26,9%), seguido de las neoplasias pulmonares en 14 casos (20,9%), adenocarcinoma de mama en 9 casos (13,4%), neoplasias gástricas en 5 casos (7,5%), COD en otros 5 casos, carcinoma colorrectal en 3 casos (4,5%) y carcinoma de tiroides en 2 casos (3%), encontrando otros casos aislados de neoplasias de diverso origen como se reflejan en la tabla 13.

Origen N	Origen	n
Mama	Próstata	1
Pulmón	Hígado	1
Ovario	Óseo	1
Gástrico	Músculo	1
Colorrectal	Desconocido	5
Páncreas	Carcinoma de cabeza y cuello	18
Tiroides	Vesícula biliar y vías biliares	1
Renal	Endometrio	1
Vejiga urinaria	Total	67
Esófago		

Tabla 13. Metástasis cutáneas localizadas en el cuero cabelludo, muestran do las neoplasias de origen. n: número de casos. Destacamos en negrita los orígenes más frecuentes.



Estudio descriptivo clínico-histopatológico de las metástasis cutáneas de neoplasias viscerales

En la mayoría de los pacientes, 48 de 67 (71,6%) las MC se presentaron de forma posterior al diagnóstico del tumor primario, mientras que en 13 pacientes (19,4%), precedieron al diagnóstico del tumor primario, realizándose un diagnóstico simultáneo en 6 casos (9%).

La gran mayoría de los pacientes, 59 de 67 (88,1%), presentaban ya otras metástasis en el momento del diagnóstico de las metástasis en la piel, casi todos (61 de 67) ganglionares (91%) y casi tres cuartas partes viscerales, 49 de 67 (73,1%). En cuanto a la estadificación, la mayoría de las neoplasias se encontraban en estadio IV (70,1%), seguidas en orden de frecuencia de las que estaban en estadio II (16,4%), y de una minoría en estadios I (6%) y III (3,0%), antes de detectarse la diseminación cutánea.

Las lesiones eran referidas como dolorosas por la mitad de los pacientes y como asintomáticas por la otra mitad. Las lesiones elementales se describían como nódulos en la mayoría de los casos, 59 de 67 (88,1%), seguidas de las que lo hacían como placas (5,5%), pápulas (4,0%) y máculas (2,5%). La ulceración clínica de las lesiones metastásicas fue un hallazgo poco frecuente, sólo presente en 8 casos (11,9%). En más de la mitad de los pacientes las metástasis en la cabeza y el cuello fueron lesiones únicas (55,2%), encontrando entre 2 y 5 lesiones en el 26,9%, y más de 5 en el 17,9%. Destaca el hecho de que casi la mitad de las lesiones en esta localización, se situaron en el cuero cabelludo (43,3%). En los casos en los que coexistieron con MC en otras localizaciones, el 13,4% se localizaron en el tórax, el 6% en el abdomen,



Estudio descriptivo clínico-histopatológico de las metástasis cutáneas de neoplasias viscerales

el 4,8% en los miembros superiores, el 6,7% en los miembros inferiores, y el 9% en los genitales. Destaca la presentación simultánea, en otras localizaciones de MC zosteriformes en 2 pacientes, de metástasis en coraza en 3, de 1 nódulo umbilical, 3 lesiones sobre cicatrices y un caso de implante iatrogénico de infiltración metastásica sobre una traqueostomía en un paciente con un CECC. No obstante, las lesiones metastásicas afectaron exclusivamente a un área corporal en la mayoría de los casos (82,1%).

Resulta llamativo que en más de la mitad de los casos (58, 2%), las metástasis se localizaran en un área corporal distinta a la del tumor primario.



Figura 67. Metástasis cutáneas de origen vesical . Se observan dos nódulos eritematosos en la raíz nasal y en la frente.

El diagnóstico se realizó mediante biopsia cutánea en 64 de los 67 pacientes (95,5%), y mediante PAAF en los 3 restantes. En más de la mitad de los casos (52,2%) la tumoración metastásica se localizó en la dermis y la hipodermis, en el 35,8% sólo en la dermis y en el 7,5% sólo en la hipodermis. En 5 de los 67 casos (7,5%) había infiltración y ulceración de la epidermis. Desde el punto de vista histológico casi la mitad (49,3%), de las lesiones metastásicas eran adenocarcinomas, una cuarta parte (25,4%) carcinomas epidermoides, otra



Estudio descriptivo clínico-histopatológico de las metástasis cutáneas de neoplasias viscerales

cuarta parte (26,4%) carcinomas indiferenciados y el 4,5% sarcomas. Con respecto al grado de diferenciación el 44,8% de las lesiones se catalogaron como pobremente diferenciadas o de alto grado, el 37,3% como moderadamente diferenciadas y sólo el 13,4% como bien diferenciadas o de bajo grado. El infiltrado inflamatorio fue moderado o intenso en el 17,9% de los casos, y ausente o escaso en el resto. La angiogénesis se objetivó en el 4,5% de los casos, el angiotropismo en el 6%, la necrosis en el 9% y la desmoplasia en el 14,9%. Las mitosis se describieron como escasas en la mayoría de los pacientes (74,6%), como frecuentes en el 16,4% y como muy abundantes en tan sólo el 4,5%.

Sólo en el 29,9% de los casos se realizaron estudios de inmunohistoquímica.

Con respecto al estudio de la supervivencia a 2 años, sólo el 20,9% de los pacientes sobrevivieron a este periodo. En los pacientes que sobrevivieron menos de 2 años, la supervivencia media desde el diagnóstico de las metástasis en la piel fue de 5,79 meses, con una desviación típica de 6,47 meses. Un 19,4% de los pacientes que vivieron más de 2 años desde el diagnóstico de las MC presentaron nuevas metástasis, un 17,9% cutáneas y un 16,4% viscerales. El número de metástasis sucesivas estudiadas fue de 2 en 5 pacientes (7,5%) y de 3 o más en otros 3 pacientes (4,5%). El tiempo medio entre la aparición de éstas fue de 1,29 años entre la primera y la segunda MC y de 1 año entre la segunda y la tercera y sucesivas.



IV.2. Metástasis cutáneas localizadas en el tórax.

Se han recogido un total de 154 casos de MC localizadas en el tórax, 96 (62,3%) en el primer periodo de estudio (1990-1999) y 58 (37,7%) en el segundo (2000-2009), de las que 110 casos (71,4%) se dieron en mujeres y 44 (28,6%) en varones. La edad media de los pacientes fue de 60,5 años casi coincidente con la mediana (60,0), con una desviación típica de 15,06, y un rango de 1 a 95 años.

En la mayoría, 114 de 154 (74%), se conocía la neoplasia primaria de forma previa a la presentación de las metástasis en la piel. El tiempo de evolución medio del tumor de origen fue de 4,06 años, con una desviación típica de 4,84 años, y un rango de 1 a 28 años. El origen más frecuente fue el adenocarcinoma de mama que representó 93 de los 154 casos, es decir más de la mitad (60,4%), seguido de las neoplasias pulmonares en 23 casos (14,9%), carcinomas de origen desconocido en otros 10 casos (6,5%), neoplasias gástricas en 6 casos (3,9%), carcinomas colorrectales en 3 casos (1,9%), CECC en 4 (2,6%) y ováricos en otros 4 casos (2,6%), encontrando otros casos menos frecuentes y aislados de neoplasias de diverso origen como se reflejan en la figura 68.

En la mayoría de los pacientes, 110 de 154 (71,5%) las metástasis cutáneas se presentaron de forma posterior al diagnóstico del tumor primario, mientras que en 25 pacientes (16,2%), precedieron al diagnóstico del tumor primario, realizándose un diagnóstico simultáneo en 19 casos (12,3%).



Estudio descriptivo clínico-histopatológico de las metástasis cutáneas de neoplasias viscerales

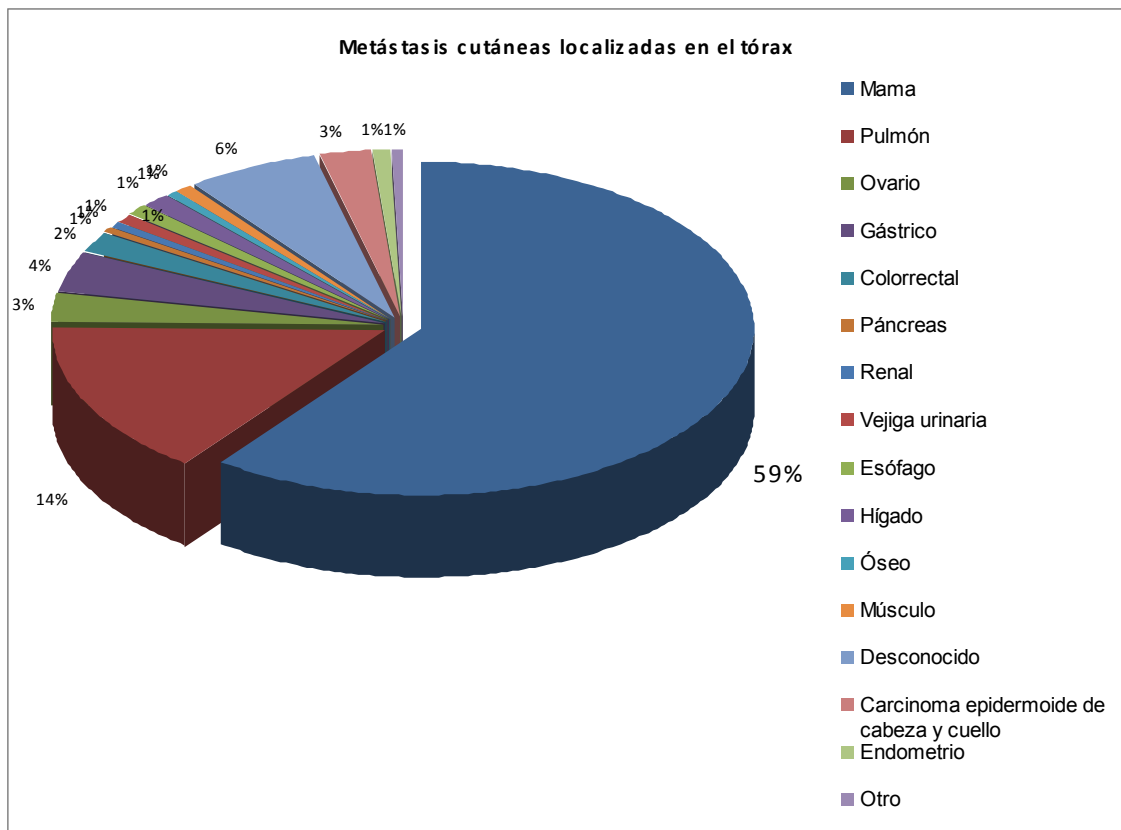


Figura 68. Metástasis cutáneas localizadas en el tórax resumidas en función del origen del tumor primario.

La gran mayoría de los pacientes, 134 de 154 (87%), presentaban ya otras metástasis en el momento del diagnóstico de las metástasis en la piel, casi todos (125 de 154) ganglionares (81,1%) y más de la mitad viscerales 91 de 154 (58,4%). En cuanto a la estadificación, la mayoría de las neoplasias se encontraban en estadio IV (58,4%), seguidas en orden de frecuencia de las que estaban en estadio III (25%), y de una minoría en estadios I (7,8%) y II (7,8%).



Estudio descriptivo clínico-histopatológico de las metástasis cutáneas de neoplasias viscerales

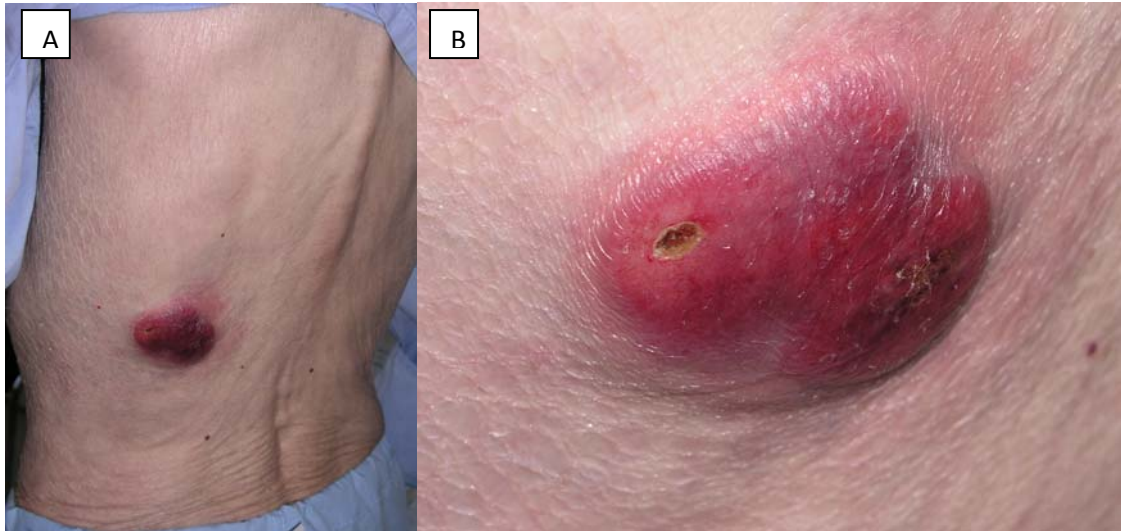


Figura 69. A: Metástasis cutánea localizada en el tórax posterior de un varón, procedente de un carcinoma epidermoide de la ringe. B: Imagen de detalle donde se aprecia un área de ulceración.

Las lesiones eran referidas como asintomáticas por más de la mitad de los pacientes, 99 de 154 (64,3%) y como dolorosas por los 55 pacientes restantes (35,7%). Las lesiones elementales se describían como nódulos en la mayoría de los casos, 132 de 154 (86,1%), seguidas de las que lo hacían como placas (11,1%) (figura 70), y pápulas (3,2%). La ulceración clínica de las lesiones metastásicas (figura 69) fue un hallazgo presente en 35 de los 154 casos (22,7%). En casi la mitad de los pacientes las metástasis en el tórax fueron lesiones únicas (40,3%), casi igual a la presentación con más de 5 lesiones en el 40,9% y entre 2 y 5 en el 18,8%. En los casos en los que coexistieron con MC en otras localizaciones, el 5,8% se localizaron en la cabeza y el cuello (4% del total en el cuero cabelludo), el 9,7% en el abdomen, el 3,2% en los miembros superiores, el 2,6% en los miembros inferiores, y el 2,6% en los genitales. Destaca la presentación simultánea de MC zosteriformes en 9



Estudio descriptivo clínico-histopatológico de las metástasis cutáneas de neoplasias viscerales

pacientes, de metástasis en coraza en 7, de 1 nódulo umbilical, 35 lesiones sobre cicatrices quirúrgicas y 2 casos de implantes iatrogénico, sobre orificios de drenajes quirúrgicos.

En la mayoría de los casos (75,7%) las lesiones cutáneas metastásicas se localizaron en la misma área corporal que el tumor primario mientras que en el 13,9% lo hicieron en un área corporal distinta a la de éste, situándose simultáneamente en ambas en el 10,4% restante. Las lesiones afectaron exclusivamente a un área corporal en la mayoría de los casos (83%).



Figura 70. Metástasis cutánea de origen ovárico localizada en el tórax anterior. Se observa una placa eritematoviolácea.

El diagnóstico se realizó mediante biopsia cutánea en 151 de los 154 pacientes (98,1%), y mediante PAAF en los 3 restantes. En casi la mitad de los casos (46,7%) la tumoración metastásica se localizó en la dermis y la hipodermis, y casi en la otra mitad (46%) sólo en la dermis y en el 7,1% restante sólo en la hipodermis. Únicamente en 7 de los 154 casos (4,5%) había infiltración de la epidermis, mientras que la ulceración de la misma estaba presente en 16 (10,7%).



Estudio descriptivo clínico-histopatológico de las metástasis cutáneas de neoplasias viscerales

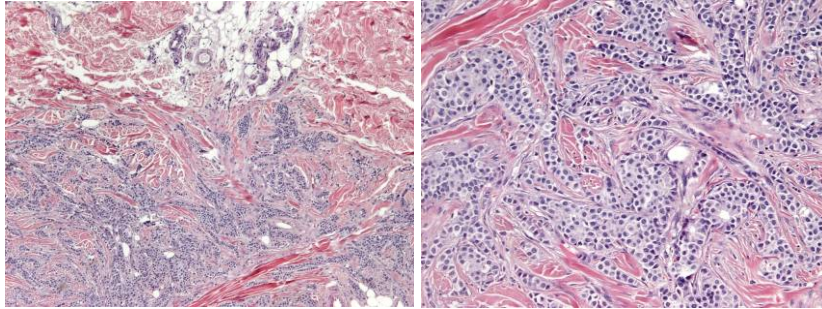


Figura 71. Infiltración dérmica e hipodérmica por carcinoma de origen mamario, en la espalda. Histológicamente, se observa en la dermis e hipodermis un infiltrado difuso neoplásico constituido por células epiteliales de citoplasmas amplios y eosinófilos y núcleos pleomórficos con frecuentes figuras de mitosis y nucleolos prominentes. Dichas células, crecen formando nidos sólidos y frecuentes hileras celulares. Se observan muy escasas luces glandulares mal definidas. HE, X4, X10.

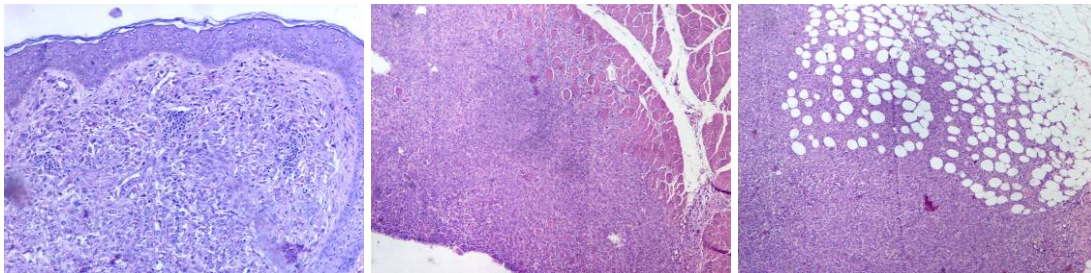


Figura 72. Área de infiltración en la zona supraclavicular por una neoplasia epitelial de alto grado de malignidad y pobremente diferenciada. Se evidencia una epidermis preservada y a nivel hipodérmico una intensa infiltración a expensas de una neoplasia que crece en sabana, con células grandes de citoplasma poligonal, eosinófilos y núcleos hipertróficos con abundantes mitosis y que infiltra los haces musculares subyacentes. HE, X10, X10.

Desde el punto de vista histológico, casi la mitad (49,3%), de las lesiones metastásicas eran adenocarcinomas, con menor proporción de otras histologías: carcinomas epidermoides (5,2%), carcinomas indiferenciados (12,3%), sarcomas (2%) y otras histologías en el 1,3% restante (figuras 71 y 72). Con respecto al grado de diferenciación el 46,4% de las lesiones se catalogaron como pobremente diferenciadas o de alto grado, el 45,7% como moderadamente diferenciadas y sólo el 7,9% como bien diferenciadas o de



Estudio descriptivo clínico-histopatológico de las metástasis cutáneas de neoplasias viscerales

bajo grado. El infiltrado inflamatorio fue moderado o intenso en el 14,8% de los casos, y ausente o escaso en el resto (85,2%). El angiotropismo se objetivó en la quinta parte de los casos (20%), la angiogénesis en el 2,7%, la necrosis en el 10,7% y la desmoplasia en el 26%. Las mitosis se describieron como escasas en más de la mitad de los pacientes (64,7%), como frecuentes en el 23,3% y como muy abundantes en tan sólo el 11,3%.

Con respecto al estudio de supervivencia a 2 años, el 39,1% de los pacientes sobrevivieron a este periodo. En los pacientes que vivieron menos de 2 años, la supervivencia media desde el diagnóstico de las metástasis en la piel fue de 6,1 meses, con una desviación típica de 5,8 meses. Un 70,5% de los pacientes que vivieron más de 2 años desde el diagnóstico de las MC presentaron nuevas metástasis, un 63,9% cutáneas y un 36,1% viscerales. El número de metástasis sucesivas estudiadas fue de 2 en 14 pacientes (9,2%) y de 3 o más en otros 2 pacientes (1,4%). El tiempo medio de aparición de las MC fue de 1,56 años entre la primera y la segunda y de 1 año entre la segunda y la tercera y sucesivas.

IV.3. Metástasis cutáneas localizadas en el abdomen.

Se han recogido un total de 56 casos de MC localizadas en el abdomen, 25 (44,6%) en el primer periodo de estudio (1990-1999) y 31 (55,4%) en el segundo (2000-2009), de las que 29 casos (51,8%) se dieron en mujeres y 27



Estudio descriptivo clínico-histopatológico de las metástasis cutáneas de neoplasias viscerales

(48,2%) en varones. La edad media de los pacientes fue de 65,7 años, con una desviación típica de 12,2, y un rango de 41 a 90 años.



Figura 73. Metástasis de un adenocarcinoma gástrico. Se aprecia un nódulo eritematoso único localizado en el abdomen de un varón.

En la mayoría, 40 de 56 (71,4%), se conocía la neoplasia primaria de forma previa a la presentación de las metástasis en la piel. El tiempo de evolución medio del tumor de origen, en los casos en que éste era conocido, fue de 1,9 años, con una desviación típica de 1,46 años, y un rango de 1 a 8 años. El origen más frecuente fueron los carcinomas colorrectales en 17 casos (30,4%), seguido de las neoplasias pulmonares en 7 casos (12,5%), carcinomas de origen desconocido en otros 7 casos (12,5%), neoplasias gástricas (figura 73) en otros 7 casos (12,5%), encontrando casos menos frecuentes y aislados de neoplasias de diverso origen como se reflejan en la figura 74.

En más de la mitad de los pacientes, 37 de 56 (66,1%) las MC se presentaron de forma posterior al diagnóstico del tumor primario, mientras que en 10 pacientes (17,9%), precedieron al diagnóstico del tumor primario, realizándose un diagnóstico simultáneo en 9 casos (16,1%).



Estudio descriptivo clínico-histopatológico de las metástasis cutáneas de neoplasias viscerales

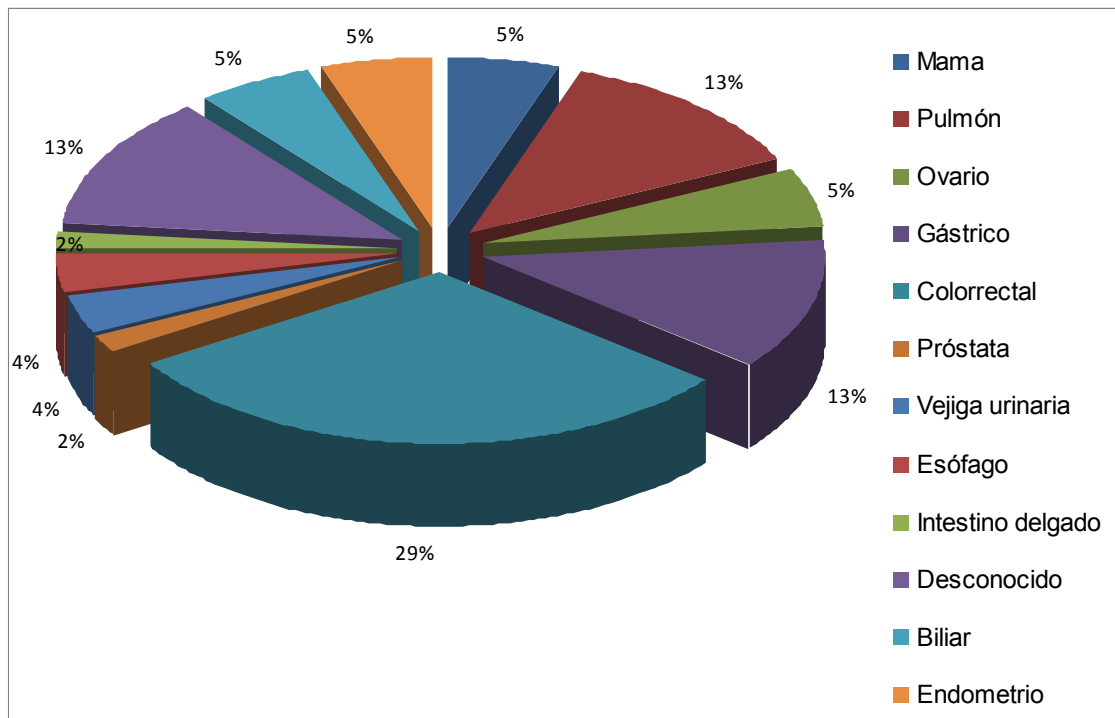


Figura 74. Metástasis cutáneas localizadas en el abdomen resumidas en función del origen del tumor primario.

La gran mayoría de los pacientes, 46 de 56 (85,2%), presentaban ya otras metástasis en el momento del diagnóstico de las metástasis en la piel, casi todos ganglionares (84,9%) y el 79,2% viscerales. En cuanto a la estadificación, la mayoría de las neoplasias se encontraban en estadio IV (83,3%), seguidas en orden de frecuencia de las que estaban en estadio III (9,3%), y de una minoría en estadios II (5,6%) y I (1,9%).

Las lesiones eran referidas como asintomáticas por más de la mitad de los pacientes (70,4%) y como dolorosas por los restantes (29,6%). Las lesiones elementales se describían como nódulos en la mayoría de los casos, 132 de 154 (81,8%), seguidas de las que lo hacían como placas (9,1%), pápulas



Estudio descriptivo clínico-histopatológico de las metástasis cutáneas de neoplasias viscerales

(5,4%) y máculas (3,6%). La ulceración clínica de las lesiones metastásicas fue un hallazgo presente en 15 de los 56 casos (26,8%). En casi la mitad de los pacientes las MC localizadas en el abdomen fueron lesiones únicas (41,1%), casi igual a la presentación con más de 5 lesiones en el 42,9% y entre 2 y 5 en el 16,1%. En los casos en los que coexistieron con MC en otras localizaciones, el 7,1% se localizaron en la cabeza y el cuello (3,6% del total en el cuero cabelludo), el 27,3% en el tórax, el 3,6% en los miembros superiores, el 5,4% en los miembros inferiores, y el 7,1% en el área genital. Destaca la presentación simultánea de metástasis cutáneas zosteriformes en 3 pacientes, de metástasis en coraza en 2, 11 nódulos umbilicales, 4 lesiones sobre cicatrices y 2 casos de implantes iatrogénicos, correspondientes a orificios de drenaje quirúrgico.

En más de la mitad de los casos (64,0%) las lesiones cutáneas metastásicas se localizaron en la misma región corporal que el tumor primario mientras que en el 16,0% lo hicieron en un área corporal distinta a la de éste, localizándose simultáneamente en ambas en el 20,0% restante. Las lesiones afectaron exclusivamente a un área corporal en la mayoría de los casos (74,5%).

El diagnóstico se realizó mediante biopsia cutánea en 54 de los 56 pacientes (96,4%), y mediante PAAF en los 2 restantes. En casi la mitad de los casos (46,4%) la tumoración metastásica se localizó en la dermis y la hipodermis, en el 35,7% sólo en la dermis y en el 14,3% restante sólo en la hipodermis. Únicamente en 5 de los 54 casos en los que se realizó biopsia (9,3%), había infiltración de la epidermis, mientras que la ulceración de la misma estaba



Estudio descriptivo clínico-histopatológico de las metástasis cutáneas de neoplasias viscerales

presente en el 14,8%. Desde el punto de vista histológico más de tres cuartas partes (78,6%) de las lesiones metastásicas eran adenocarcinomas, con menor proporción de otras histologías: carcinomas epidermoides (5%), carcinomas indiferenciados (12,5%), y sarcomas (1,8%). Con respecto al grado de diferenciación el 51,9% de las lesiones se catalogaron como pobremente diferenciadas o de alto grado, el 40,7% como moderadamente diferenciadas y sólo el 7,4% como bien diferenciadas o de bajo grado (figura 76).

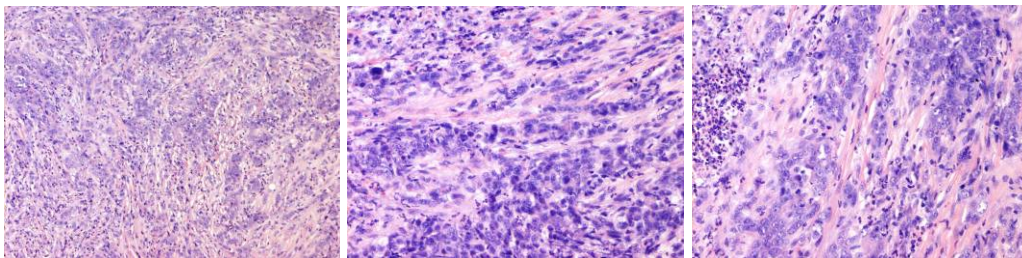


Figura 76. Metástasis cutánea localizada en la pared abdominal procedente de un carcinoma pobremente diferenciado de esófago. Área de infiltración por carcinoma pobremente diferenciado. Histológicamente se aprecia un parénquima fibroadiposo masivamente infiltrado por células grandes de citoplasma eosinófilo y núcleos pleomorfos con nucleolo prominente, que se disponen en nidos en general de pequeño tamaño y cordones. En algunas áreas esta proliferación muestra imágenes de abscesificación y necrosis. HE, X10, X20, X20.

El infiltrado inflamatorio fue moderado o intenso en el 16,7% de los casos, y ausente o escaso en el resto (83,3%). El angiotropismo se objetivó en el 5,6% de los casos, la angiogénesis en el 3,7%, la necrosis en el 14,8% y la desmoplasia en el 24,1%. Las mitosis se describieron como escasas en más de la mitad de los pacientes (53,7%), como frecuentes en el 29,6% y como muy abundantes en el 16,7%.

Sólo en el 20,4% de los casos se realizaron estudios de inmunohistoquímica.



Estudio descriptivo clínico-histopatológico de las metástasis cutáneas de neoplasias viscerales

Con respecto al estudio de la supervivencia a 2 años, sólo el 16,7% de los pacientes sobrevivieron a este periodo. En los pacientes que vivieron menos de 2 años, la supervivencia media desde el diagnóstico de las metástasis en la piel fue de 5,2 meses, con una desviación típica de 1,46 meses. Un 75% de los pacientes que vivieron más de 2 años desde el diagnóstico de las MC presentaron nuevas metástasis, un 53,8% cutáneas y un 76,9% viscerales. El número de metástasis sucesivas estudiadas fue de 2 en 6 pacientes (10,9%). El tiempo medio de aparición de metástasis sucesivas fue de un año.

IV.4. Metástasis cutáneas localizadas en los miembros superiores.

Se han recogido un total de 10 casos de MC localizadas en los miembros superiores, 3 en el primer periodo de estudio (30%) y 7 (70%) en el segundo, de las que 3 casos se dieron en mujeres y 7 en varones. La edad media de los pacientes fue de 62,5 años coincidente con la mediana, con una desviación típica de 13,8 y un rango de 40 a 81 años.

En 6 de los 10 pacientes, se conocía la neoplasia primaria de forma previa a la presentación de las metástasis en la piel. El tiempo de evolución medio del tumor de origen fue de 4,4 años, con una mediana de 1 y una desviación típica de 7,05 años, y un rango de 1 a 17 años. Los orígenes más frecuentes fueron los carcinomas de mama en 3 casos y las neoplasias pulmonares en otros 3,



Estudio descriptivo clínico-histopatológico de las metástasis cutáneas de neoplasias viscerales

seguidos de los COD en 2 casos, encontrando otros casos menos frecuentes y aislados de neoplasias de diverso origen como se reflejan en la figura 76.

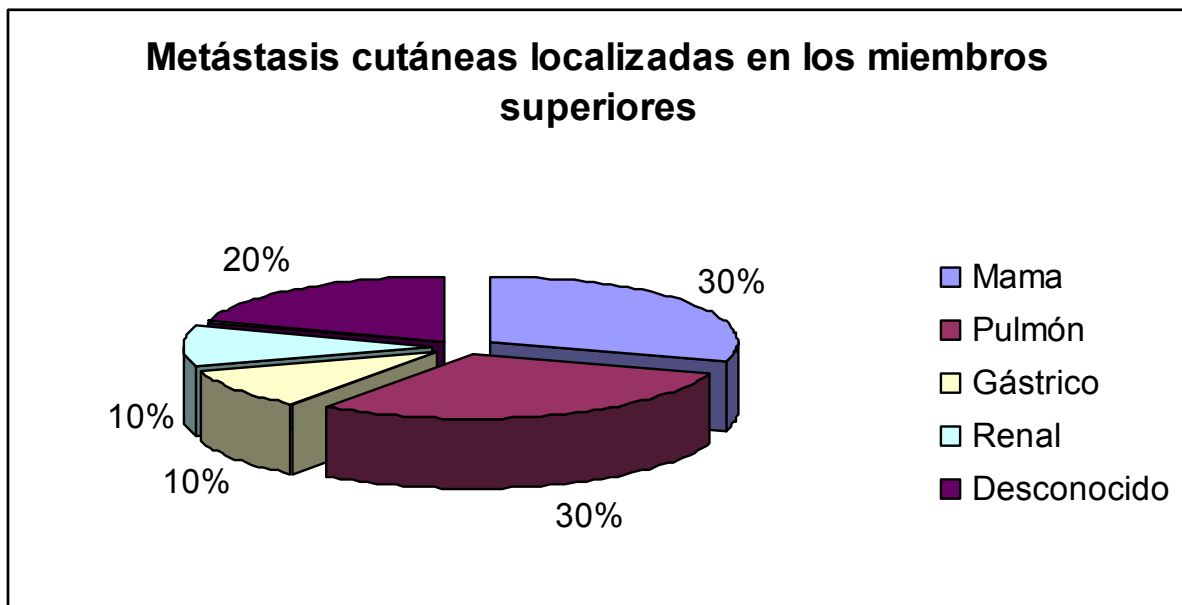


Figura. Metástasis cutáneas localizadas en los miembros superiores resumidas en función del origen del tumor primario.

En 6 de los 10 pacientes, las MC se presentaron de forma posterior al diagnóstico del tumor primario, mientras que en los 4 pacientes restantes precedieron al diagnóstico del tumor primario.

Todos los pacientes, presentaban ya otras metástasis en el momento del diagnóstico de las metástasis en la piel, casi todos ganglionares (80%) y el 70% viscerales. En cuanto a la estadificación tumoral en el momento previo al diagnóstico de las MC, la mayoría de las neoplasias se encontraban en estadio



Estudio descriptivo clínico-histopatológico de las metástasis cutáneas de neoplasias viscerales

IV (70%), seguidas en orden de frecuencia de las que estaban en estadio II (20%), y en estadio III (10%).



Figura 77. Metástasis subungueal de un adenocarcinoma pulmonar. Se aprecia un nódulo rojizo y friable en el primer dedo de la mano derecha.

Las lesiones eran referidas como asintomáticas por más de la mitad de los pacientes (60%) y como dolorosas por los restantes (40%). Las lesiones elementales se describían como nódulos (figura 77) en la mayoría de los casos, 9 de 10, y como placas en el restante. La ulceración clínica de las lesiones metastásicas fue un hallazgo presente en 2 de los 10 casos. En casi la mitad de los pacientes las MC en los miembros superiores fueron lesiones únicas (40%) o múltiples con más de 5 lesiones (40%) y entre 2 y 5 en el 20% restante. En los casos en los que coexistieron con MC en otras localizaciones, el 50% se localizaron en el tórax, el 20% en el abdomen y el 10% en los miembros inferiores. Destaca la presentación simultánea de una MC en coraza. En ninguno de los casos las lesiones cutáneas metastásicas se localizaron en



Estudio descriptivo clínico-histopatológico de las metástasis cutáneas de neoplasias viscerales

la misma región corporal que el tumor primario, encontrándose en un área corporal distinta a la del tumor primario en 6 pacientes, y simultáneamente en ambas en los 4 restantes. Las lesiones afectaron exclusivamente a un área corporal en la mitad de los casos y a más de una en la otra mitad.

El diagnóstico se realizó mediante biopsia cutánea en todos los casos. En 4 de los 10, la tumoración metastásica se localizó en la dermis y la hipodermis, en otros 4 sólo en la dermis y en los 2 restantes sólo en la hipodermis. En ningún caso se objetivó infiltración de la epidermis, y la ulceración de la misma estaba presente sólo en 1 de los 10. Desde el punto de vista histológico la mayoría de las lesiones metastásicas eran adenocarcinomas (8 de 10), con menor proporción de otras histologías: un carcinoma epidermoide y un carcinoma indiferenciado. Con respecto al grado de diferenciación, la mayoría se describían como neoplasias moderadamente diferenciadas (7 de 10), 2 de las 10 lesiones se catalogaron como pobremente diferenciadas y la restante como bien diferenciada. El infiltrado inflamatorio fue moderado o intenso en 8 de los 10 casos, y ausente o escaso en 2. El angiotropismo se objetivó en 1 de los 10 casos, al igual que la angiogénesis (1 de 10), y la desmoplasia (1 de 10), siendo más frecuente la necrosis, observada en 4 de los 10 casos. Las mitosis se describieron como escasas en más de la mitad de los pacientes (70%), como frecuentes en el 20% y como muy abundantes en tan sólo el 10%.

Con respecto al estudio de la supervivencia a 2 años, sólo 2 de los 10 pacientes sobrevivieron a este periodo. En los pacientes que vivieron menos de 2 años, la supervivencia media desde el diagnóstico de las metástasis en la piel



Estudio descriptivo clínico-histopatológico de las metástasis cutáneas de neoplasias viscerales

fue de 7 meses, con una desviación típica de 8,67 meses, y una mediana de 4 meses. Los 2 pacientes que vivieron más de 2 años desde el diagnóstico de las MC presentaron nuevas metástasis, tanto cutáneas como viscerales.

IV.5. Metástasis cutáneas localizadas en los miembros inferiores.

Se han encontrado 14 casos de MC localizadas en los miembros inferiores, 8 (57,1%) en el primer periodo de estudio (1990-1999) y 6 (42,9%) en el segundo (2000-2009), de las que 10 casos (71,4%) se dieron en mujeres y 4 (28,6%) en varones. La edad media de los pacientes fue de 60,5 años, casi coincidente con la mediana (60,0), con una desviación típica de 15,06, y un rango de 1 a 95 años.

En la mayoría, 12 de los 14 (85,7%), se conocía la neoplasia primaria de forma previa a la presentación de las metástasis en la piel. El tiempo de evolución medio del tumor de origen fue de 4,06 años, con una desviación típica de 4,84 años, y un rango de 1 a 28 años. El origen más frecuente fueron los carcinomas de mama en 6 de los 14 casos, seguido de las neoplasias colorrectales en 2 de los 14 casos y de la vejiga urinaria en otros 2 casos, encontrando otros casos menos frecuentes y aislados de neoplasias de diverso origen como se reflejan en la figura 78.



Estudio descriptivo clínico-histopatológico de las metástasis cutáneas de neoplasias viscerales

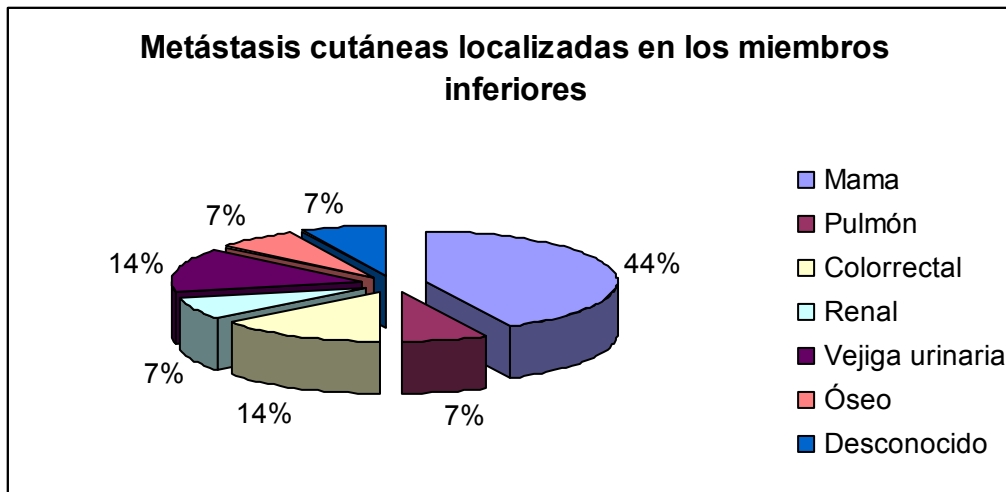


Figura 78. Metástasis cutáneas localizadas en los miembros inferiores resumidas en función del origen del tumor primario.

En la mayoría de los pacientes, 11 de 14 (78,6%) las MC se presentaron de forma posterior al diagnóstico del tumor primario, mientras que en un paciente (7,1%), precedieron a dicho diagnóstico, realizándose un diagnóstico simultáneo en 2 casos (14,3%).

La gran mayoría de los pacientes, 13 de 14 (92,9%), presentaban ya otras metástasis en el momento del diagnóstico de las metástasis en la piel, casi todos ganglionares (13 de 14) y el 71,4% (10 de 14) viscerales.

En cuanto a la estadificación, la mayoría de las neoplasias se encontraban en estadio IV (71,4%), seguidas en orden de frecuencia de las que estaban en estadio III (21,4%), y de único paciente en estadio II (7,1%).

Las lesiones eran referidas como asintomáticas por la mayoría de los pacientes, 12 de 14 (85,7%) y como dolorosas por los 2 restantes (14,3%). Las



Estudio descriptivo clínico-histopatológico de las metástasis cutáneas de neoplasias viscerales

lesiones elementales se describían como nódulos en casi todos los casos, 13 de 14 (92,9%), y como una placa en el caso restante (7,1%). La ulceración clínica de las lesiones metastásicas fue un hallazgo presente sólo en 1 de los 14 casos. En 6 de los 14 pacientes la metástasis en los miembros inferiores fueron lesiones únicas (42,9%), igual a la presentación con más de 5 lesiones en el 42,9% y entre 2 y 5 en el 14,3%. En los casos en los que coexistieron con MC en otras localizaciones, el 28,6% se situaron en el tórax, el 21,4% en el abdomen, el 7,1% en los miembros superiores, el 5,4% en los miembros inferiores, y el 21,4% en el área genital. Destaca la presentación simultánea un caso de metástasis en coraza y otro de un implante iatrogénico.

En más de la mitad de los casos (53,8%) las lesiones cutáneas metastásicas se localizaron en un área corporal distinta a la del tumor primario, coincidiendo el área corporal con la del tumor primario sólo en 15,4%, mientras que en los pacientes restantes (30,8%) lo hicieron localizándose simultáneamente tanto en el mismo área de la neoplasia de origen como en otra. Las lesiones afectaron exclusivamente a un área corporal en la mitad de los casos (7 de 14) y a más de una en la otra mitad.

El diagnóstico histopatológico se realizó mediante biopsia cutánea en todos los pacientes. En la mayoría de los casos, 10 de 14 (71,4%) la tumoración metastásica se localizó en la dermis y la hipodermis, en el 21,4% sólo en la dermis y en el 7,1% restante sólo en la hipodermis. Únicamente en 1 de los 14 casos (7,1%) había infiltración de la epidermis, mientras que la ulceración de la misma estaba presente en 2 (14,3%).



Estudio descriptivo clínico-histopatológico de las metástasis cutáneas de neoplasias viscerales

Desde el punto de vista histológico, la mayoría de las lesiones metastásicas, 11 de 14 (78,6%), eran adenocarcinomas, con 2 casos de carcinomas indiferenciados (14,3%), y uno de sarcoma (7,1%). Con respecto al grado de diferenciación el 50% de las lesiones se catalogaron como pobremente diferenciadas o de alto grado, el 42,9% como moderadamente diferenciadas y sólo el 7,1% como bien diferenciadas o de bajo grado. El infiltrado inflamatorio fue moderado o intenso en el 14,3% de los casos, y ausente o escaso en el resto (85,7%). El angiotropismo se objetivó en un solo caso de los 14, la necrosis en 3 de los 14 (21,4%) y la desmoplasia en 4 (28,6%), mientras que la angiogénesis estaba ausente. Las mitosis se describieron como escasas en más de la mitad de los pacientes (57,1%), como frecuentes en el 14,3% y como muy abundantes en el 21,4%.

Con respecto al estudio de la supervivencia a 2 años, sólo el 28,6% de los pacientes sobrevivieron a este periodo. En los pacientes que vivieron menos de 2 años, la supervivencia media desde el diagnóstico de las metástasis en la piel fue de 6,1 meses, con una desviación típica de 5,8 meses.

Un 83,3% de los pacientes que vivieron más de 2 años desde el diagnóstico de las MC presentaron nuevas metástasis, un 50% cutáneas y un 83,3% viscerales. El número de metástasis sucesivas estudiadas fue de 2 en 2 pacientes (23,1%). El tiempo medio de aparición de metástasis fue de 1,56 años entre la primera y la segunda MC.



Estudio descriptivo clínico-histopatológico de las metástasis cutáneas de neoplasias viscerales

IV.6. Metástasis cutáneas localizadas en la región anogenital.

Se han reunido 19 casos de MC localizadas en la región anogenital, 12 (63,2%) en el primer periodo de estudio (1990-1999) y 7 (36,8%) en el segundo (2000-2009), de las que 8 casos (42,1%) se presentaron en mujeres y 11 (57,9%) en varones. La edad media de los pacientes fue de 63,6 años y la mediana de 69 años, con una desviación típica de 15,4, y un rango de 18 a 83 años.

En la mayoría, 17 de 19 (89,5%), se conocía la neoplasia primaria de forma previa a la presentación de las metástasis en la piel. El tiempo de evolución medio del tumor de origen, en los casos en que éste era conocido, fue de 2 años, con una desviación típica de 1,45 años, y un rango de 1 a 5 años. El origen más frecuente fueron los carcinomas colorrectales en 12 de los 19 casos (63,2%), seguido de las neoplasias originados en la vejiga urinaria en 4 de los 19 casos (21,1%), encontrando otros casos menos frecuentes y aislados de neoplasias de diverso origen como se reflejan en la figura 79.

En la mayoría de los pacientes, 15 de 19 (78,9%) las MC se presentaron de forma posterior al diagnóstico del tumor primario, realizándose un diagnóstico simultáneo en los 4 casos restantes. En ningún caso la infiltración cutánea metastásica precedió al diagnóstico del tumor primario.



Estudio descriptivo clínico-histopatológico de las metástasis cutáneas de neoplasias viscerales

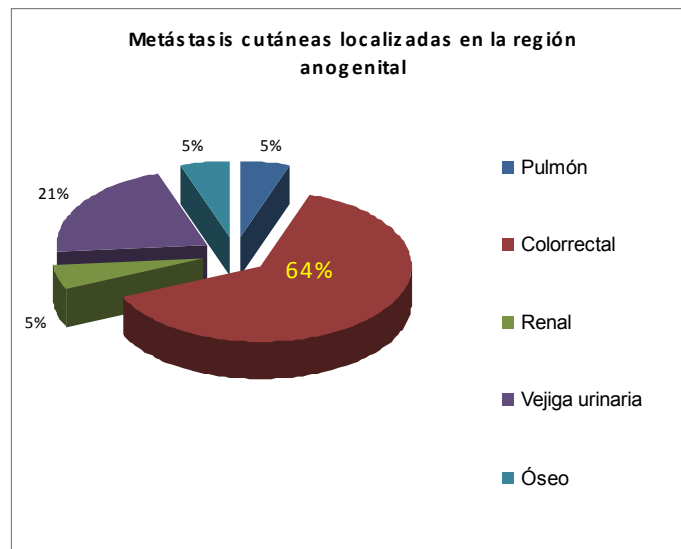


Figura 79. Metástasis cutáneas localizadas en la región anogenital resumidas en función del origen del tumor primario.

Casi todos los pacientes, 18 de 19 (94,7%), presentaban ya otras metástasis en el momento del diagnóstico de las metástasis en la piel, todos ganglionares (100%) y el 73,7% viscerales. En cuanto a la estadificación del tumor de origen, la mayoría de las neoplasias se encontraban en estadio IV (73,7%), seguidas en orden de frecuencia de las que estaban en estadio III (21%), y de una minoría en estadio II (5,3%).

Las MC eran referidas como asintomáticas por algo más de la mitad de los pacientes (52,6%) y como dolorosas por los restantes (47,4%). Las lesiones cutáneas elementales se describían como nódulos en la mayoría de los casos, 15 de 19, seguidas de las que lo hacían como placas (2 de 19) y pápulas (2 de 19). La ulceración clínica de las lesiones metastásicas fue un hallazgo común, presente en 8 de los 19 casos (42,1%). Sólo en 3 de los 19 pacientes las



Estudio descriptivo clínico-histopatológico de las metástasis cutáneas de neoplasias viscerales

metástasis en la región anogenital fueron lesiones únicas (15,8%), siendo lo más frecuente la presentación con más de 5 lesiones (figura 80) en el 52,6% y entre 2 y 5 lesiones en el 31,6%. En los casos en los que coexistieron con MC en otras localizaciones, en 4 de los 19 pacientes (21,1%) se localizaron en el tórax, en el 21,1% en el abdomen, y en 3 de los 19 pacientes (15,8%) los miembros inferiores. Destaca la presentación simultánea de metástasis en coraza en 2 pacientes y un caso de lesiones metastásicas sobre cicatriz quirúrgica.



Figura 80. Metástasis de un carcinoma urotelial vesical. Se aprecian pápulas, placas y nódulos infiltrados, localizados en pubis, escroto, pene, hipogastrio y muslo I.

En más de la mitad de los casos (73,7%) las lesiones cutáneas metastásicas se localizaron en la misma región corporal que el tumor primario, mientras que en el 10,5% lo hicieron en un área corporal distinta a la del tumor primario, localizándose simultáneamente en ambas en el 15,8% restante. Las lesiones afectaron exclusivamente a un área corporal en la mayoría de los casos (78,9%).

El diagnóstico se realizó mediante biopsia cutánea en los 19 pacientes. En casi



Estudio descriptivo clínico-histopatológico de las metástasis cutáneas de neoplasias viscerales

la mitad de los casos (47,4%) la tumoración metastásica se localizó en la dermis y la hipodermis, en el 36,8% sólo en la dermis y en el 15,8% restante sólo en la hipodermis. Únicamente en 1 de los 19 casos (5,3%) había infiltración de la epidermis, mientras que la ulceración de la misma estaba presente en el 26,3%. Desde el punto de vista histológico la mayoría de las infiltraciones metastásicas (73,7%), eran adenocarcinomas, con menor proporción de otras histologías: carcinomas epidermoides (10,5%) y carcinomas indiferenciados (10,5%). Con respecto al grado de diferenciación, más de la mitad de las lesiones (57,9%) se catalogaron como moderadamente diferenciadas, el 31,6% como pobremente diferenciadas y sólo el 10,5% como bien diferenciadas.

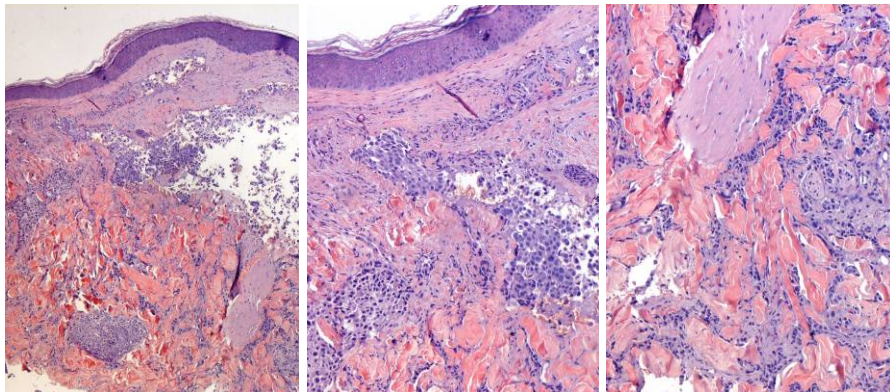


Figura 81. I nfiltración d érmica y vascular e xtensa (linfangitis carcinom atosa) por u n carcinoma pobremente diferenciado de origen urotelial. Histológicamente, la epidermis no muestra alteraciones histológicas en ninguna de sus capas. Se observan nidos celulares neoplásicos constituidos por células de citoplasmas amplios, mal delimitado y eosinófilos con núcleos hiper cromáticos, de cromatina densa y pleomórficos, que crecen en el interior de los vasos linfáticos de la dermis reticular superficial y profunda y de manera intersticial en la dermis. HE, X4, X10, X10.

El infiltrado inflamatorio fue moderado o intenso en el 10,5% de los casos, y ausente o escaso en el resto (89,5%). El angiotropismo se objetivó en el 21,1%



Estudio descriptivo clínico-histopatológico de las metástasis cutáneas de neoplasias viscerales

de los casos (figura 81), la necrosis en el 15,8% y la desmoplasia en el 14,1%. Las mitosis se describieron como escasas en el 42,1% de los pacientes, como frecuentes en el 36,8% y como muy abundantes en tan sólo el 21,1%.

Con respecto al estudio de la supervivencia a 2 años, sólo el 22,2% de los pacientes sobrevivieron a este periodo. En los pacientes que vivieron menos de 2 años, la supervivencia media desde el diagnóstico de las metástasis en la piel fue de 5,67 meses, con una desviación típica de 5,2 y una mediana de 4,5 meses.

El 80% de los pacientes que vivieron más de 2 años desde el diagnóstico de las MC presentaron nuevas metástasis, tanto cutáneas como viscerales. El número de MC sucesivas estudiadas fue de 2, en 2 pacientes (10,5%) y de 3 o más en otros 4 (15,8%). El tiempo medio de aparición de MC fue de 1 año entre la primera y la segunda, de 1 año entre la segunda y la tercera y de 2 años entre la tercera y la cuarta metástasis estudiada.

V. Estudio de los subtipos peculiares de metástasis cutáneas.

Hemos definido como subtipos peculiares de MC los siguientes: metástasis zosteriforme, metástasis en coraza, nódulo umbilical, metástasis erisipeloide, metástasis sobre cicatriz quirúrgica e implante iatrogénico. Hemos encontrado un total de 80 metástasis que se incluyen en estos subtipos: 11 metástasis zosteriformes, 13 metástasis en coraza, 11 nódulos umbilicales, 4 metástasis



Estudio descriptivo clínico-histopatológico de las metástasis cutáneas de neoplasias viscerales

erisipeloides, 36 metástasis sobre cicatriz y 5 implantes iatrogénicos. Su distribución en los periodos de estudio se refleja en la tabla 14.

Tabla 14. Distribución de los distintos subtipos de metástasis cutáneas en función del periodo de estudio en el que se presentaron.

Subtipo de metástasis	Periodo de estudio	Frecuencia	Porcentaje
Zosteriforme	I	5	45,5
	II	6	54,5
	Total	<u>11</u>	100,0
En coraza	I	8	61,5
	II	5	38,5
	Total	<u>13</u>	100,0
Nódulo umbilical	I	4	36,4
	II	7	63,6
	Total	<u>11</u>	100,0
Erisipeloide	II	<u>4</u>	100,0
Cicatriz	I	25	69,4
	II	11	30,6
	Total	<u>36</u>	100,0
Implante iatrogénico	I	2	40,0
	II	3	60,0
	Total	<u>5</u>	100,0

Periodo I: 1990-1999; Periodo II: 2000-2009.



Estudio descriptivo clínico-histopatológico de las metástasis cutáneas de neoplasias viscerales

En la distribución por sexos destaca un predominio femenino en todos los casos de metástasis cutáneas peculiares (tabla 15).

Tabla 15. Distribución por sexos en los distintos subtipos de metástasis cutáneas

Subtipo de metástasis	Sexo F	recuencia	Porcentaje
Zosteriforme	Mujer	10	90,9
	Varón	1	9,1
	Total	11	100,0
En coraza	Mujer	9	69,2
	Varón	4	30,8
	Total	13	100,0
Nódulo umbilical	Mujer	8	72,7
	Varón	3	27,3
	Total	11	100,0
Erisipeloide	Mujer	4	100,0
Cicatriz	Mujer	31	86,1
	Varón	5	13,9
	Total	36	100,0
Implante iatrogénico/ Otra	Mujer	3	60,0
	Varón	2	40,0
	Total	5	100,0

Al valorar el origen del tumor primario en los diversos subtipos peculiares de MC, destaca que las neoplasias de origen mamario son la causa más frecuente de metástasis zosteriformes, erisipeloides, en coraza, sobre cicatriz y por implante iatrogénico, mientras que los nódulos umbilicales procedían de



Estudio descriptivo clínico-histopatológico de las metástasis cutáneas de neoplasias viscerales

neoplasias de origen pulmonar, gástrico y ovárico, con igual frecuencia (tabla 16).

Tabla 16. Origen del tumor primario en los subtipos peculiares de metástasis cutáneas.

Subtipo de metástasis	Origen	n	%	Subtipo de metástasis	Origen	n	%	
Zosteriforme	Mama	7	63,6	Erisipeloide	Mama	3	75,0	
	Ovario	2	18,2		Desconocido	1	25,0	
	Gástrico	1	9,1		Total	4	100,0	
	Colorrectal	1	9,1		Cicatriz	Mama	28	77,8
	Total	11	100,0			Gástrico	1	2,8
En coraza	Mama	5	38,5	Colorrectal		3	8,3	
	Pulmón	1	7,7	Carcinoma epidermoide de cabeza y cuello		3	8,3	
	Gástrico	2	15,4	Vesícula biliar y vías biliares		1	2,8	
	Colorrectal	1	7,7	Total	36	100,0		
	Vejiga urinaria	1	7,7	Implante iatrogénico/ Otra	Mama	2	40,0	
	Esófago	1	7,7		Colorrectal	1	20,0	
	Desconocido	1	7,7		Páncreas	1	20,0	
	Vesícula biliar y vías biliares	1	7,7		Carcinoma epidermoide de cabeza y cuello	1	20,0	
	Total	13	100,0		Total	5	100,0	



Estudio descriptivo clínico-histopatológico de las metástasis cutáneas de neoplasias viscerales

Nódulo umbilical	Pulmón	2	18,2
	Ovario	2	18,2
	Gástrico	2	18,2
	Colorrectal	1	9,1
	Desconocido	2	18,2
	Endometrio	2	18,2
	Total	11	100

La mayoría de los casos de metástasis cutáneas peculiares, correspondieron a adenocarcinomas con mucha menor frecuencia de otras histologías (tabla 17).

Tabla 17. Histología de las metástasis cutáneas peculiares.

Subtipo de metástasis	Histología	Frecuencia	Porcentaje
Zosteriforme	Adenocarcinoma	9	81,8
	Carcinoma indiferenciado	2	18,2
	Total	11	100,0
En coraza	Adenocarcinoma	9	69,2
	Carcinoma epidermoide	1	7,7
	Carcinoma indiferenciado	2	15,4
	Otro	1	7,7
	Total	13	100,0
Nódulo umbilical	Adenocarcinoma	10	90,9
	Carcinoma indiferenciado	1	9,1
	Total	11	100,0



Estudio descriptivo clínico-histopatológico de las metástasis cutáneas de neoplasias viscerales

Erisipeloide	Adenocarcinoma	4	100,0
Cicatriz	Adenocarcinoma	33	91,7
	Carcinoma epidermoide	3	8,3
	Total	36	100,0
Implante iatrogénico/ Otra	Adenocarcinoma	4	80,0
	Carcinoma epidermoide	1	20,0
	Total	5	100,0

V.1. Metástasis cutáneas zosteriformes.

Se han reunido un total de 11 metástasis zosteriformes, 5 en el primer periodo de estudio (1990-1999) y 6 en el segundo (2000-2009), de los que la gran mayoría, 10 de los 11 (90,9%) eran mujeres (figura 82). La edad media de los pacientes fue de 62,5 años, con una desviación típica de 15,08 y una mediana de 67, siendo todos los pacientes adultos, con un rango de 35 a 80 años.



Figura 82. Metástasis zosteriforme, precedente de un adenocarcinoma ductal de mama. Pápulas infiltradas, agrupadas en racimo y confluentes, algunas ulceradas con distribución metamérica torácica.



Estudio descriptivo clínico-histopatológico de las metástasis cutáneas de neoplasias viscerales

En la mayoría de los casos, 9 de 11 (81,8%), la neoplasia de origen se conocía de forma previa al diagnóstico del tumor de origen. El tiempo medio de evolución del tumor primario, en los casos en que éste era conocido, fue de 2 años, con una desviación típica de 3,07, una mediana de 2,0 y un rango de 1 a 10 años. El origen más frecuente de las metástasis zosteriformes fue el carcinoma de mama en 7 de los 11 casos, seguido por las neoplasias ováricas en 2 de los 11 casos, 1 caso de origen gástrico y otro colorrectal.

En 9 de los 11 casos (81,8%) la infiltración cutánea se diagnosticó de forma posterior al tumor de origen, mientras que en 1 caso el diagnóstico fue simultáneo y en otro el de las MC precedió al de la neoplasia primaria. La mayoría de los tumores (9 de 11) habían producido ya otras metástasis en el momento del diagnóstico de las cutáneas, 9 de los 11 ganglionares y 8 de los 11 viscerales. Con respecto a la estadificación tumoral, previa al diagnóstico de las MC, más de la mitad de los pacientes, 7 de 11 (63,6%) se encontraban en estadio IV, seguido de 2 en estadio I (18,2%), con un caso en estadio II y el último en estadio III.

En 7 de los 11 pacientes (63,6%) las lesiones cutáneas eran referidas como dolorosas, y en los 4 casos restantes como asintomáticas. La descripción de las lesiones cutáneas elementales correspondía a nódulos en la mayoría de los casos, 7 de 11 (72,7%) y a pápulas en los 3 restantes. Sólo en 3 de los 11 casos (27,3%) había ulceración clínica. En todos los pacientes había más de 5 lesiones cutáneas.



Estudio descriptivo clínico-histopatológico de las metástasis cutáneas de neoplasias viscerales

La mayoría de las metástasis zosteriformes se localizaron en el tórax (9 de 11), seguido del abdomen que se afectó en 3 de los 11 pacientes. En 2 casos existían además otras metástasis que se encontraban en el área de la cabeza y el cuello, concretamente en el cuero cabelludo. Más de la mitad de las metástasis zosteriformes, 7 de 11 (63,6%), se localizaron en la misma área corporal que el tumor de origen, mientras que en 2 casos lo hicieron en una región corporal distinta y en los 2 restantes tanto en la misma como en otra. En la mayoría de los casos, 8 de 11, las MC sólo afectaron un área corporal.

El diagnóstico de las metástasis zosteriformes fue mediante la realización de biopsia cutánea en todos los casos. En 6 de los 11 casos la infiltración tumoral afectaba sólo a la dermis y en los 5 casos restantes tanto a la dermis como a la hipodermis, con infiltración de la epidermis y ulceración sólo en 1 caso. La histología de las metástasis fue de adenocarcinoma en la mayoría de los casos, 9 de 11 (81,8%), y de carcinoma indiferenciado en los 2 restantes. Al revisar el grado de diferenciación más de la mitad de las lesiones estudiadas, 6 de 11 (54,5%) se describían como pobremente diferenciadas, 4 como moderadamente diferenciadas (36,4%) y sólo 1 como bien diferenciada (9,1%).

El infiltrado inflamatorio fue moderado o intenso en 3 de los 11 casos (27,3%). La angiogénesis y el angiotropismo se evidenciaron en 1 paciente de los 11 (9,1%), la necrosis en 2 (18,2%) y la desmoplasia en 5 (45,5%). Las mitosis se describían como escasas en la mayoría de los casos, 8 de 11 (72,7%), como frecuentes en 2 (18,2%) y como muy abundantes en 1 (9,1%).



Estudio descriptivo clínico-histopatológico de las metástasis cutáneas de neoplasias viscerales

En 5 de los 11 casos (45,5%) se realizaron técnicas de inmunohistoquímica.

El estudio de supervivencia a los 2 años de los pacientes con metástasis zosteriformes reveló que 5 de los 11 pacientes fallecieron antes de los 2 años y otros 6 sobrevivieron. La supervivencia media de los pacientes que vivieron menos de 2 años fue de 4,2 meses, con una desviación típica de 4,97, una mediana de 2,00 meses, y un rango de 1 a 13 meses. Todos los que sobrevivieron más de 2 años presentaron nuevas MC y la mayoría (4 de los 5) viscerales. El tiempo medio entre las sucesivas MC fue de 1 año.

V.2. Metástasis cutáneas en coraza.

Se han encontrado 13 pacientes con metástasis en coraza, 8 en el primer periodo de estudio (1990-1999) y 5 en el segundo (2000-2009), de los que la mayoría, 9 de los 13 (69,2%) eran mujeres y 4 varones (30,8%). La edad media de los pacientes fue de 61,5 años, con una desviación típica de 11,4 y una mediana de 63,5, siendo todos los pacientes adultos, con un rango de 39 a 73 años.

En la mayoría de los casos (76,9%), la neoplasia de origen se conocía de forma previa al diagnóstico del tumor de origen. El tiempo medio de evolución del tumor primario, en estos casos, fue de 2,60 años, con una desviación típica de 2,07, una mediana de 2,0 y un rango de 1 a 6 años. En 9 de los 13 casos (69,2%) la infiltración cutánea se diagnosticó de forma posterior al tumor de



Estudio descriptivo clínico-histopatológico de las metástasis cutáneas de neoplasias viscerales

origen, mientras que en un caso el diagnóstico fue simultáneo y en otros 3 (23,1%) el de las MC precedió al de la neoplasia primaria.

El origen más frecuente de las metástasis en coraza fue el carcinoma de mama en 5 de los 13 pacientes (38,5%), seguido por las neoplasias gástricas en 2 de los 13 casos (15,4%), con casos únicos de origen pulmonar, colorrectal, esofágico, de un COD, y otro de un carcinoma de la vejiga urinaria.

La mayoría de los tumores, 12 de 13 (92,3%) habían producido ya otras metástasis en el momento del diagnóstico de las cutáneas, 11 de los 13 (84,6%) ganglionares y 9 de los 13 (69,3%) viscerales. Con respecto a la estadificación del tumor primario, más de la mitad de los casos, 9 de 13 (69,2%) estaban en estadio IV, seguido de 3 en estadio III (23,1%), y un caso en estadio II (7,7%).

En la mayoría de los pacientes, 12 de 13 (92,3%) las lesiones cutáneas eran referidas como asintomáticas, y sólo en el caso restante como dolorosas. La descripción de las lesiones cutáneas elementales correspondía a placas en todos los casos, presentándose además nódulos en 2 y pápulas en 1. En más de la mitad de los casos, 7 de los 13 (53,8%), había ulceración clínica (figura 83). En 5 de los 13 pacientes (38,5%) las lesiones cutáneas eran únicas, en otros 5 se describían como más de 5 lesiones independientes y en los 3 restantes, entre 2 y 5 placas. Todas las metástasis en coraza se localizaron en el tórax, con afectación adicional del abdomen en 2 de los 13 pacientes, de los miembros superiores en 1, de los miembros inferiores en otro, y por último del



Estudio descriptivo clínico-histopatológico de las metástasis cutáneas de neoplasias viscerales

área genital en un caso. En 3 casos existían además otras metástasis que se encontraban en el área de la cabeza y el cuello, 2 de ellas concretamente en el cuero cabelludo. Más de la mitad de las metástasis en coraza, 8 de 13 (61,5%), se localizaron en el mismo área corporal que el tumor de origen, mientras que en 2 casos lo hicieron en una región corporal distinta y en los 2 restantes tanto en la misma como en otra. En la mayoría de los casos, 11 de 13 (84,6%), las MC sólo afectaron un área corporal.



Figura 83. Metástasis en coraza de un adenocarcinoma ductal mamario. Se observan placas eritematosas con importantes áreas de ulceración.

El diagnóstico de las metástasis en coraza fue mediante la realización de biopsia cutánea en todos los casos. En 6 de los 13 casos la infiltración tumoral afectaba tanto a la dermis como a la hipodermis, en 5 (38,5%) sólo a la dermis y en los 2 restantes sólo a la hipodermis. La infiltración de la epidermis no se objetivó en ningún caso y la ulceración sólo en 1. La histología de las metástasis fue de adenocarcinoma en más de la mitad de los casos, 9 de 13 (69,2%), de carcinoma indiferenciado los 3 restantes. Al valorar el grado de diferenciación histológica más de la mitad de las lesiones estudiadas, 7 de 13



Estudio descriptivo clínico-histopatológico de las metástasis cutáneas de neoplasias viscerales

(53,8%) se describían como moderadamente diferenciadas, 4 como pobremente diferenciadas (30,8%) y sólo 2 como bien diferenciada (15,4%).

El infiltrado inflamatorio fue moderado o intenso en 2 de los 13 casos (15,4%). La angiogénesis se encontró sólo en 1 caso, mientras que el angiotropismo y la invasión vascular se dieron en 3 de los 13 casos (23,1%), la necrosis en 2 (15,4%) y la desmoplasia en 7 (53,8%). Las mitosis se describían como escasas en la mayoría de los casos, 8 de 11 (72,7%), como frecuentes en 2 (18,2%) y como muy abundantes en 1 (9,1%).

El estudio de supervivencia a los 2 años de los pacientes con metástasis en coraza reveló que 10 de los 13 (76,9%) pacientes fallecieron antes de los 2 años, y sólo 3 sobrevivieron. La supervivencia media de los pacientes que vivieron menos de 2 años fue de 5,1 meses, con una desviación típica de 2,85, una mediana de 4,00 meses, y un rango de 2 a 9 meses. Todos los que sobrevivieron más de 2 años presentaron nuevas metástasis, tanto cutáneas como viscerales. El tiempo medio entre las sucesivas metástasis cutáneas fue de 1,20 años.

V.3. Metástasis cutáneas umbilicales es (nódulo de la hermana

María José).

Se han reunido un total de 11 metástasis umbilicales, 4 en el primer periodo de estudio (1990-1999) y 7 en el segundo (2000-2009), de los que la gran



Estudio descriptivo clínico-histopatológico de las metástasis cutáneas de neoplasias viscerales

mayoría, 8 de los 11 (72,7%) eran mujeres. La edad media de los pacientes fue de 68,1 años, con una desviación típica de 12,35 y una mediana de 70 años, siendo todos los pacientes adultos, con un rango de 47 a 86 años.

En la mayoría de los casos, 8 de 11 (72,7%), la neoplasia de origen se conocía de forma previa al diagnóstico del tumor de origen. El tiempo medio de evolución del tumor primario, en esos casos, fue de 1,7 años, con una desviación típica de 1,3, una mediana de 1 y un rango de 1 a 5 años. El origen de las metástasis umbilicales fue muy variable, encontrando 2 casos precedentes de neoplasias ováricas, 2 de endometrio, 2 gástricas, 2 pulmonares, 2 de carcinomas de origen desconocido y 1 colorrectal. En 7 de los 11 casos (63,6%) la infiltración cutánea se diagnosticó de forma posterior al tumor de origen, mientras que en un caso el diagnóstico fue simultáneo (9,1%) y en otros 3 (27,3%) el de las MC precedió al de la neoplasia primaria. La mayoría de los tumores (9 de 11) habían producido ya otras metástasis en el momento del diagnóstico de las lesiones cutáneas metastásicas, 8 de los 11 ganglionares y 7 de los 11 viscerales. Con respecto a la estadificación tumoral, la mayoría de los pacientes, 8 de 11 (72,8%) estaban en estadio IV, seguido de 3 en estadio II (27,2%).

En 7 de los 11 pacientes (63,6%) las lesiones cutáneas eran referidas como dolorosas, y en los 4 casos restantes como asintomáticas. La descripción de las lesiones cutáneas elementales correspondía a nódulos en la mayoría de los casos, 9 de 11 (81,8%) y a máculas en los 2 restantes. En 5 de los 11 casos



Estudio descriptivo clínico-histopatológico de las metástasis cutáneas de neoplasias viscerales

(45,5%) había ulceración clínica. Las lesiones cutáneas eran únicas en casi la mitad de los pacientes, 5 de 11 (45,5%), encontrando entre 2 y 5 lesiones en 4 casos (36,4%), y más de 5 sólo en 2 (18,2%).

Además de la localización en el abdomen de las metástasis umbilicales, los pacientes presentaron otras lesiones metastásicas que se localizaron en la cabeza en un caso y en el tórax en otro.

La mayoría de las metástasis umbilicales, 8 de 11 (72,7%), se localizaron en la misma región corporal que el tumor de origen, mientras que en 1 caso lo hicieron en una región corporal distinta y en el restante tanto en la misma como en otra. En la mayoría de los casos, 8 de 11 (72,7%), las MC sólo afectaron a un área corporal.

El diagnóstico de las metástasis cutáneas umbilicales fue mediante la realización de biopsia cutánea en 10 de los 11 casos, y mediante PAAF en el restante. En el 54,5% de los casos la infiltración tumoral afectaba sólo a la dermis y en el otro 45,5%, tanto a la dermis como a la hipodermis, con infiltración de la epidermis y ulceración de la misma en 3 casos. La histología de las metástasis fue de adenocarcinoma en la mayoría de los casos, 10 de 11 (90,9%), y de carcinoma indiferenciado en el restante. Al revisar el grado de diferenciación, más de la mitad de las lesiones estudiadas (69,2%) se describían como moderadamente diferenciadas, y las demás como pobremente diferenciadas (figuras 84 y 85).



Estudio descriptivo clínico-histopatológico de las metástasis cutáneas de neoplasias viscerales

El infiltrado inflamatorio fue moderado o intenso en 3 de los 11 casos (27,3%). La angiogénesis y el angiotropismo no se observaron en ningún caso, la necrosis en 2 y la desmoplasia en 3. Las mitosis se describían como escasas en 5 casos, como frecuentes en 3 y como muy abundantes en 2.

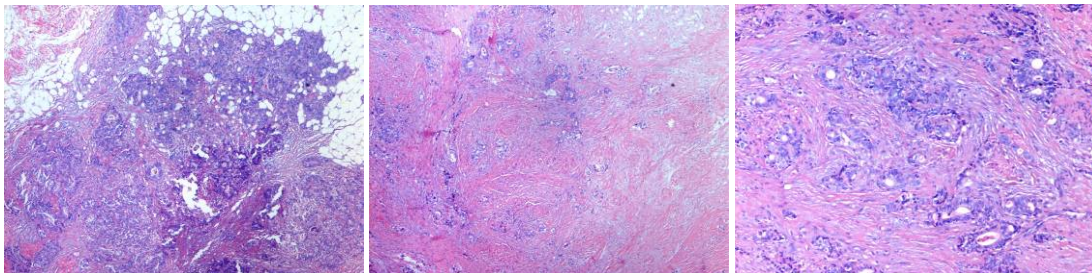


Figura 84. Metástasis umbilical de un adenocarcinoma gástrico. Histológicamente se aprecia un área de infiltración por un adenocarcinoma de bajo grado de diferenciación histológica, con un estroma conectivo fibroso de variable grado de celularidad y colagenización, con focos de necrosis tisular infiltrados por una proliferación epitelial que crece formando pequeñas luces glandulares irregulares y algunos cordones sólidos. HE, X4, X4, X10.

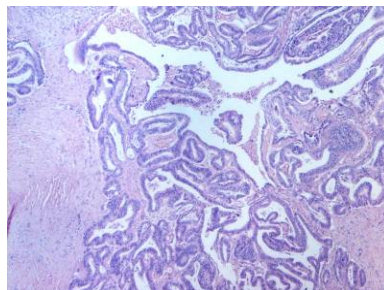


Figura 85. Metástasis umbilical de un adenocarcinoma de endometrio. Histológicamente se observa una neoformación epitelial maligna de arquitectura glandular revestida por células cilíndricas con marcadas atipias nucleares y citoplasmas eosinófilos que infiltran con respuesta desmoplásica periférica. HE, X4

El estudio de supervivencia a los 2 años de los pacientes con metástasis umbilicales reveló que 9 de los 11 pacientes (81,8%) fallecieron antes de los 2 años desde el diagnóstico de las MC, y sólo 2 (18,2%) sobrevivieron a este periodo. La supervivencia media de los pacientes que sobrevivieron menos de



Estudio descriptivo clínico-histopatológico de las metástasis cutáneas de neoplasias viscerales

2 años fue de 3,5 meses, con una desviación típica de 2,8, una mediana de 2,5 meses, y un rango de 1 a 10 meses. Los 2 pacientes que sobrevivieron más de 2 años presentaron nuevas metástasis, uno de ellos cutáneas y ambos viscerales. El tiempo medio entre las sucesivas MC fue de un año.

V.4. Metástasis cutáneas erisipeloides.

Se han reunido 4 casos de MC erisipeloides, todos en el segundo periodo de estudio (2000-2009), de los todos eran mujeres. La edad media de las pacientes fue de 62,7 años, con una desviación típica de 15,3 y una mediana de 64,5, siendo todas las pacientes adultas, con un rango de 44 a 78 años.

En la mayoría de los casos, 3 de los 4, la neoplasia de origen se conocía de forma previa al diagnóstico del tumor de origen. En ellos, el tiempo medio de evolución del tumor primario era de 3,3 años, con una desviación típica de 3,2 una mediana de 2,0 y un rango de 1 a 7 años. El origen más frecuente fue el carcinoma de mama en 3 de los 4 casos, con 1 caso de COD.

En 3 de los 4 casos la infiltración cutánea se diagnosticó de forma posterior al tumor de origen, mientras que en el caso restante el diagnóstico fue simultáneo. La mayoría de los tumores (3 de 4) habían producido ya otras metástasis en el momento del diagnóstico de las MC, 3 de los 4 ganglionares y 2 de los 4 viscerales. Con respecto a la estadificación tumoral, la mitad de los



Estudio descriptivo clínico-histopatológico de las metástasis cutáneas de neoplasias viscerales

casos, 2 de 4 estaban en estadio IV, con un caso en estadio I y otro en estadio III.

En todas las pacientes las lesiones cutáneas eran referidas como dolorosas. La descripción de las lesiones cutáneas elementales correspondía a placas únicas no ulceradas en los 4 casos. Todas las metástasis erisipeloides se localizaron en el tórax. En un caso existían además otras metástasis que se encontraban en el área de la cabeza y el cuello, sin afectar al cuero cabelludo. En 2 de las 4 pacientes se localizaron en la misma región corporal que el tumor de origen, mientras que en 1 caso lo hicieron además en un área corporal distinta. Lógicamente, no se pudo analizar este dato en el caso del COD. En la mayoría de los casos, 3 de 4, las MC sólo afectaron a un área corporal.



Figura 86. Metástasis erisipeloides sobre la cicatriz quirúrgica de una mastectomía.

El diagnóstico de las metástasis erisipeloides se confirmó mediante la realización de biopsia cutánea en todos los casos. En 3 de los 4 casos la infiltración tumoral afectaba sólo a la dermis y en el caso restante tanto a la dermis como a la hipodermis, sin infiltración de la epidermis ni producir



Estudio descriptivo clínico-histopatológico de las metástasis cutáneas de neoplasias viscerales

ulceración de la misma en ningún caso. La histología de las metástasis fue de adenocarcinoma en todos los casos. Al revisar el grado de diferenciación, 3 de las 4 lesiones estudiadas se describían como moderadamente diferenciadas y 1 como pobremente diferenciada. El infiltrado inflamatorio se describía como escaso o ausente en todas las biopsias estudiadas. La angiogénesis se observó en 1 caso y el angiotropismo y la invasión vascular se evidenciaron en 3 de las 4 biopsias. La necrosis y la desmoplasia no se objetivaron. Las mitosis se describían como escasas en la mayoría de los casos, 3 de 4 (72,7%), y como frecuentes en el restante. En 3 de los 4 casos se realizaron técnicas de inmunohistoquímica.

El estudio de supervivencia a los 2 años de los pacientes con metástasis erisipeloides reveló que 3 de las 4 pacientes fallecieron antes de los 2 años desde el diagnóstico de las MC, y sólo 1 sobrevivió. La supervivencia media de los pacientes que vivieron menos de 2 años fue de 13,3 meses, con una desviación típica de 11,5 meses, una mediana de 15 meses, y un rango de 1 a 23 meses. La paciente que sobrevivió más de 2 años presentó nuevas metástasis tanto cutáneas como viscerales.

V.5. Metástasis cutáneas sobre cicatriz quirúrgica

Se han reunido un total de 36 MC que se presentaron sobre cicatrices quirúrgicas previas, 25 en el primer periodo de estudio (1990-1999) y 11 en el



Estudio descriptivo clínico-histopatológico de las metástasis cutáneas de neoplasias viscerales

segundo (2000-2009), de los que la gran mayoría, 31 de los 36 (86,1%) eran mujeres. La edad media de los pacientes fue de 59,5 años, con una desviación típica de 16,93 y una mediana de 61, con un rango de 1 a 83 años.

En todos los casos la neoplasia de origen se conocía de forma previa al diagnóstico del tumor de origen. El tiempo medio de evolución del tumor primario fue de 3,8 años, con una desviación típica de 3,95, una mediana de 2,0 y un rango de 1 a 18 años. El origen más frecuente fue el carcinoma de mama en 35 de los 36 casos, localizándose las MC sobre la cicatriz de la mastectomía previa en 34 de ellos. En la paciente restante las MC de origen mamario, que fueron múltiples (más de 5), se localizaron sobre la cicatriz quirúrgica secundaria a la intervención para la colocación de una prótesis de cadera, 4 años después del diagnóstico de la neoplasia primaria, que en ese momento estaba en estadio IV. Se observó también un caso de origen gástrico, sobre la cicatriz quirúrgica de la laparotomía previa.

En todos, la infiltración cutánea se diagnosticó de forma posterior al tumor de origen. La mayoría de los tumores (77,1%) habían producido ya otras metástasis en el momento del diagnóstico de las MC, el 77,8% ganglionares y el 27,8% viscerales. Con respecto a la estadificación tumoral, casi la mitad de los casos (45,7%) estaban en estadio III, seguido de un 25,7% en estadio IV, un 17,1% en estadio I y un 11,4% en estadio II.

En 28 de los 36 pacientes (77,8%) las lesiones cutáneas eran referidas como asintomáticas, y en los 8 casos restantes como dolorosas. La descripción de



Estudio descriptivo clínico-histopatológico de las metástasis cutáneas de neoplasias viscerales

las lesiones cutáneas elementales correspondía a nódulos en la mayoría de los casos, 35 de 36 (87,2%) y a pápulas el restante. En 8 de los 36 casos (22,2%) había ulceración clínica. En más de la mitad de los pacientes (52,8%), 19 de 36, las lesiones cutáneas eran únicas, en 8 (22,2%) había más de 5 lesiones cutáneas y en 9 (25%) entre 2 y 5.

Casi todas las metástasis sobre cicatriz, 34 de 36, se localizaron en el tórax, salvo el caso de origen gástrico en el que lo hicieron en el abdomen, y el localizado sobre la cicatriz de la prótesis de cadera, que lo hizo en dicha localización. En uno de los pacientes se presentaron además lesiones metastásicas en el área de la cabeza y el cuello, ninguna de ellas en el cuero cabelludo. Casi todas las lesiones 35 de 36, se localizaron en la misma área corporal que el tumor de origen, mientras que en un caso lo hicieron además en una región corporal distinta (cabeza y cuello). En la mayoría de los casos, 35 de 36, las MC sólo afectaron a un área corporal.

El diagnóstico de confirmación de las metástasis sobre cicatriz fue mediante la realización de biopsia cutánea en todos los casos. En 15 de los 36, la infiltración tumoral afectaba sólo a la dermis y en otros 20 casos tanto a la dermis como a la hipodermis, con infiltración de la epidermis en 4 y ulceración de la misma en 5. La histología de las metástasis fue de adenocarcinoma en la mayoría, 33 de 38 (91,7%), y de carcinoma indiferenciado en los 3 restantes. Al revisar el grado de diferenciación más de la mitad de las lesiones estudiadas, 20 de 36 (55,6%) se describían como moderadamente diferenciadas, 12



Estudio descriptivo clínico-histopatológico de las metástasis cutáneas de neoplasias viscerales

(33,3%), como pobremente diferenciadas y sólo 4 (11,1%) como bien diferenciada (9,1%).

El infiltrado inflamatorio estaba ausente o era escaso en la mayoría (83,3%), y fue moderado o intenso en el resto 27,3%). La angiogénesis no se observó pero sí el angiotropismo en 10 e los 36 paciente (27,8%), la necrosis en 1 (2,8%) y la desmoplasia en 12 (33,3%). Las mitosis se describían como escasas en la mayoría de los casos, 24 de 36 (66,7%), como frecuentes en 7 (19,4%) y como muy abundantes en 4 (11,1%).

El estudio de supervivencia a los 2 años de los pacientes con metástasis sobre cicatriz quirúrgica reveló que más de la mitad de los pacientes, 23 de los 36 (65,7%) sobrevivieron a este periodo. La supervivencia media de los pacientes que vivieron menos de 2 años fue de 10 meses, con una desviación típica de 7,2, una mediana de 10 meses, y un rango de 1 a 22 meses. De los que sobrevivieron más de 2 años, el 56% presentó nuevas metástasis, cutáneas el 56% y viscerales el 52%. El tiempo medio entre las sucesivas MC fue de 2 años.

V.6. Metástasis cutáneas secundarias a un implante iatrogénico.

Se han reunido 5 casos de MC secundarias a un implante iatrogénico, que se presentaron sobre una traqueostomía, 3 casos de drenajes quirúrgicos y una



Estudio descriptivo clínico-histopatológico de las metástasis cutáneas de neoplasias viscerales

colostomía. De ellos, 2 casos se presentaron en el primer periodo de estudio (1990-1999) y 3 en el segundo (2000-2009). 3 de los pacientes eran mujeres y los 2 restantes varones. La edad media de los pacientes fue de 72,4 años, con una desviación típica de 6,2 y una mediana de 72, siendo todos los pacientes adultos, con un rango de 64 a 79 años.

En todos los casos la neoplasia de origen se conocía de forma previa al diagnóstico del tumor de origen. El tiempo medio de evolución del tumor primario fue de 2,4 años, con una desviación típica de 1,94, una mediana de 1,0 y un rango de 1 a 5 años. El origen más frecuente de las metástasis producidas mediante implante iatrogénico fue el carcinoma de mama en 2 casos de de los 5 casos (40%), sobre drenajes quirúrgicos. Además encontramos casos aislados de neoplasias de origen colorrectal (colostomía), pancreático (drenaje) y CECC (traqueostomía).

En todos los pacientes la infiltración cutánea se diagnosticó de forma posterior al tumor de origen. En el 100% de los casos, ya se habían observado otras metástasis en el momento del diagnóstico de las cutáneas, ganglionares en todos y viscerales en 3. Con respecto a la estadificación tumoral, 2 de los 5 estaban en estadio IV, seguido de 2 en estadio II (18,2%), y 1 en estadio III, previamente al diagnóstico de las MC.

En 4 de los 5 pacientes las lesiones cutáneas eran referidas como asintomáticas, y sólo en 1 como dolorosas. La descripción de las lesiones cutáneas elementales correspondía a nódulos en la mayoría de los casos, 4 de



Estudio descriptivo clínico-histopatológico de las metástasis cutáneas de neoplasias viscerales

5 y el restante se presentó en forma de placa. En ninguno de los casos se describía ulceración clínica. En 3 de los 5 pacientes había más de 5 lesiones cutáneas, en 1 de 2 a 5 y en el otro, una única lesión. La mayoría de las lesiones cutáneas infiltrativas se localizaron en el abdomen (2 de 5) o en el tórax (2 de 5), con una lesión en el área de la cabeza y el cuello, respetando el cuero cabelludo. Todas las metástasis iatrogénicas se localizaron en la misma área corporal que el tumor de origen, y afectaron sólo a un área corporal.

La obtención de la muestra para el diagnóstico histopatológico de las MC fue mediante biopsia cutánea en todos los casos. En 4 de los 5, la infiltración tumoral afectaba sólo a la dermis y en el caso restante tanto a la dermis como a la hipodermis, sin infiltración de la epidermis ni ulceración de la misma. La histología de las metástasis fue de adenocarcinoma en 4 de los 5 casos, y de carcinoma epidermoide en el restante. Al valorar el grado de diferenciación más de la mitad de las lesiones estudiadas, 3 de 5 se describían como pobremente diferenciadas y las otras 2 como moderadamente diferenciadas (figuras 87 y 88). El infiltrado inflamatorio fue moderado o intenso en 2 de los 5 casos. La angiogénesis, el angiotropismo, la necrosis y la desmoplasia no se evidenciaron en ninguna de las biopsias estudiadas. Las mitosis se describían como escasas en la mayoría de los casos, 4 de 5, y como muy abundantes en el restante.



Estudio descriptivo clínico-histopatológico de las metástasis cutáneas de neoplasias viscerales

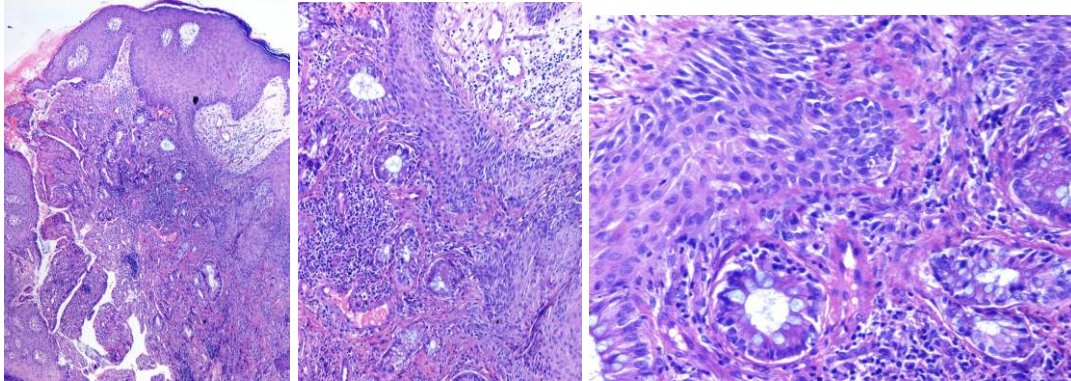


Figura 87. Colonización dérmica por adenocarcinoma de mediano grado de madurez correspondiente a un nódulo periclostómico procedente de un adenocarcinoma de recto. Histológicamente, a nivel de la dermis muestra colonización por una neoplasia epitelial de estirpe glandular conformada por estructuras acinares de talla uniforme que aparecen tapizadas por un epitelio cuboidal, de citoplasma basófilo amplio con núcleos vesiculosos y presencia de nucleolos. HE, X4, X10, X20.

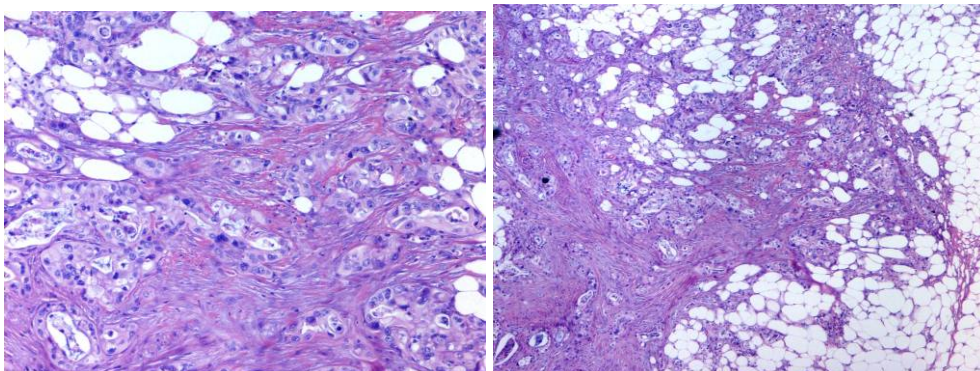


Figura 88. Nódulo en el orificio de un drenaje quirúrgico. Área de infiltración dérmica profunda e hipodérmica por un adenocarcinoma mucosecretor de páncreas con áreas pobremente diferenciadas y fenómenos de desmoplasia estromal asociada. HE, X20, X10.

El estudio de supervivencia a los 2 años reveló que 4 de los 5 pacientes fallecieron antes de los 2 años. La supervivencia media de los pacientes que vivieron menos de 2 años fue de 16 meses, con una desviación típica de 11,26, una mediana de 22 meses, y un rango de 3 a 23 meses.



Estudio descriptivo clínico-histopatológico de las metástasis cutáneas de neoplasias viscerales

VI. Estudio de supervivencia de los pacientes con metástasis cutáneas.

VI.1. Análisis de datos en función de la supervivencia a los 2 años.

En el estudio de supervivencia a 2 años de los pacientes, desde el momento del diagnóstico de las MC, observamos que 84 de los 281 pacientes (29,89%) sobrevivieron más de 2 años. De los que vivieron menos de 2 años, la media y la mediana de supervivencia fueron de 6,07 y 4,00 meses, respectivamente.

En el primer periodo de estudio (1990-1999), la supervivencia a los 2 años fue discretamente mayor que en el segundo (2000-2009), del 33,72% (57 de 169), y 24,10% (27 de 112), respectivamente ($p=0,06$).

Objetivamos una mayor supervivencia en las mujeres que en los hombres (tabla 18), con diferencias estadísticamente significativas ($p<0,0001$).

Tabla 18. Supervivencia a los 2 años en función del sexo de los pacientes con metástasis cutáneas.

Supervivencia a los 2 años			Frecuencia	Porcentaje
Sí	Válidos	Mujer	74	88,1
		Varón	10	11,9
		Total	84	100,0
No	Válidos	Mujer	89	47,8
		Varón	97	52,2
		Total	186	100,0

No se apreciaron diferencias entre la edad media de los pacientes y su supervivencia. La edad de los que sobrevivieron más de 2 años, fue muy



Estudio descriptivo clínico-histopatológico de las metástasis cutáneas de neoplasias viscerales

similar a la de los que fallecieron antes de dicho periodo, con medias 61,18 y 62,25 años, y medianas de 65 y 61 años, respectivamente.

En la inmensa mayoría de los pacientes que vivieron más de los 2 años, 76 de 84 (90,5%), la neoplasia de origen era conocida, y sólo en 8 (9,5%) no lo era. El tiempo de evolución de las lesiones cutáneas en el momento de consultar fue menor en los pacientes con supervivencia mayor a 2 años (1 mes frente a 4,8 meses de media). El tiempo entre las metástasis sucesivas, fue similar en ambos casos, 1 y 1,5 años respectivamente.

Con respecto a la neoplasia de origen de las lesiones metastásicas, en los 84 pacientes que vivieron más de 2 años, el carcinoma de mama fue el más frecuente (72,6%), seguido del colorrectal (8,3%), el de endometrio (3,6%), el carcinoma epidermoide de cabeza y cuello (2,4%), el gástrico (2,4%), el ovárico (2,4%), con casos aislados de otros orígenes (óseo, renal, tiroideo, vesical, pulmonar, y el COD) (figura 89). Entre los pacientes con supervivencia menor a 2 años, los órganos de procedencia más frecuentes fueron la mama (21,5%) y el pulmón (21,5%), seguidos del colorrectal (12,4%), CECC (9,7%), desconocido (9,7%), gástrico (7%), vejiga (2,7%), esófago (2,7%), biliar (2,2%), óseo (1,6%), riñón (1,6%), ovario (1,6%), páncreas (1,1%), próstata (1,1%), hígado (1,1%), endometrio (1,1%), y casos aislados (0,5%) de tiroides, músculo e intestino delgado. Las diferencias de supervivencia en función del tumor de origen se resumen en la figura 90. Estas diferencias resultaron estadísticamente significativas tanto al comparar todos los orígenes entre sí,



Estudio descriptivo clínico-histopatológico de las metástasis cutáneas de neoplasias viscerales

como al comparar la supervivencia de los pacientes con cáncer de mama con el resto ($p < 0,0001$).



Figura 8 9. Porcentaje de pacientes que sobrevivieron más de 2 años desde el diagnóstico de las metástasis cutáneas, en función del origen del tumor primario.

La supervivencia en función del momento del diagnóstico de las MC con respecto al del tumor primario fue variable. Así, en la inmensa mayoría de los pacientes que vivieron más de 2 años (86,9%), el diagnóstico de las lesiones metastásicas fue posterior al de la neoplasia de origen, siendo simultáneo en el 7,1% y previo en el 6%. Sin embargo, cuando la supervivencia fue menor a 2 años, en el 22,6% las metástasis precedieron al diagnóstico de la neoplasia, en el 11,8% el diagnóstico fue simultáneo, y en el 65,6% posterior.



Estudio descriptivo clínico-histopatológico de las metástasis cutáneas de neoplasias viscerales

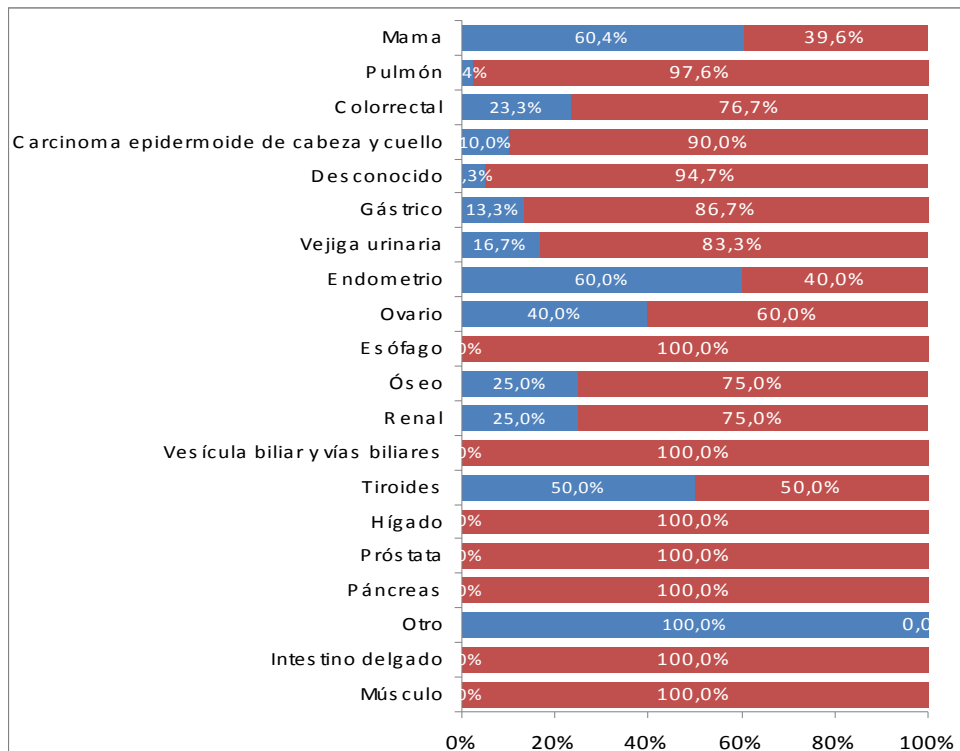


Figura 90. Supervivencia de los pacientes en función del tumor de origen. El porcentaje de los pacientes que sobrevivieron a los 2 años se muestra en azul y el de los que no lo hicieron en rojo.

Con respecto a la presencia de otras metástasis en el momento del diagnóstico de la diseminación cutánea, su prevalencia fue menor en los pacientes con supervivencia mayor a 2 años (79,5%, frente a 92,3%), con significación estadística ($p=0,003$). También hubo diferencias estadísticamente significativas ($p<0,0001$) al valorar la presencia de metástasis viscerales, entre ambos grupos (42,2% frente a 77,5%). Las diferencias con respecto a la presencia o no de metástasis ganglionares fueron menores (79,5% frente a 89%), con una p de 0,05.



Estudio descriptivo clínico-histopatológico de las metástasis cutáneas de neoplasias viscerales

Al valorar la estadificación tumoral en el momento del diagnóstico de las MC, se objetivan diferencias en la supervivencia de los pacientes en función de ésta. En los casos con supervivencia mayor a 2 años el 42,2% de los pacientes estaba en estadio IV, el 34,9% en estadio III, el 9,6% en estadio II y el 13,3% en estadio I, mientras que en los pacientes con supervivencia inferior a 2 años, los porcentajes fueron de 77,3%, 15,5%, 5% y 2,2% respectivamente. Estas diferencias de supervivencia, según la estadificación del tumor de origen fueron estadísticamente significativas ($p < 0,0001$).

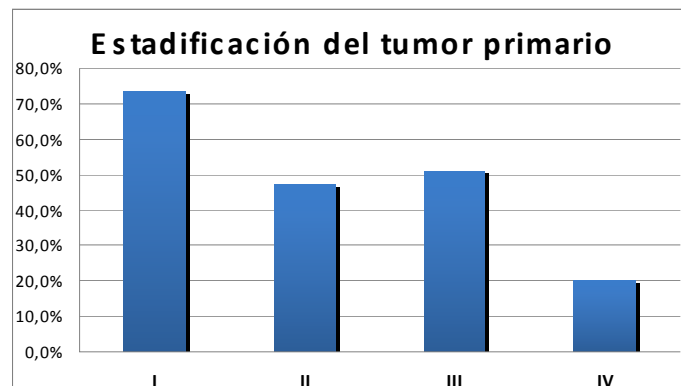


Figura. Porcentaje de pacientes con supervivencia mayor a 2 años, en función de la estadificación tumoral.

Con respecto a la sintomatología referida por los pacientes, fue similar en los 2 grupos, siendo las lesiones asintomáticas en el 66,7% de los pacientes que vivieron más de 2 años, y en el 58,2% de los que no superaron dicho periodo, y dolorosas en el resto. Las lesiones elementales más frecuentes en ambos grupos fueron los nódulos, en el 85,5% y el 88,3% respectivamente. Sin embargo la ulceración fue algo más frecuente en los casos con menor supervivencia, 25,3% frente a 16,7%.



Estudio descriptivo clínico-histopatológico de las metástasis cutáneas de neoplasias viscerales

El estudio de la supervivencia en función de los subtipos peculiares de MC se resume en la figura 92. Destaca una mayor supervivencia de los casos de MC sobre cicatriz quirúrgica, y una menor supervivencia, en los casos de implante iatrogénico de otra etiología, metástasis umbilicales y en coraza.

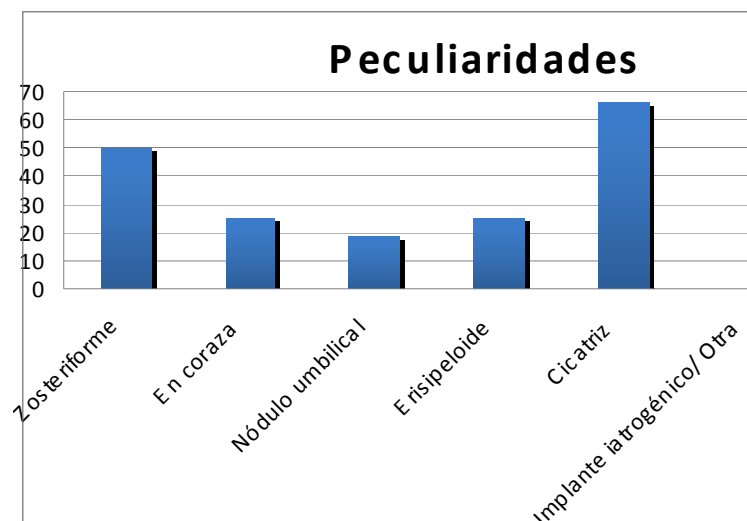


Figura 92. Subtipos peculiares de metástasis cutáneas en los pacientes con supervivencia mayor a 2 años.

Al comparar la supervivencia en función de la región corporal afectada por las lesiones metastásicas se observaron algunas diferencias (figura 93). Entre los pacientes con supervivencia menor a 2 años, se objetivó una mayor frecuencia de metástasis localizadas en la cabeza y el cuello, con respecto a los que sobrevivieron a dicho periodo (27,2% frente a 16,7%) ($p < 0.05$), así como en el cuero cabelludo (13,1% frente a 9,7%), en el abdomen (24,2% frente a 10,7%) ($p < 0.05$), en los miembros superiores (4,3% frente a 2,4%), y en el área genital



Estudio descriptivo clínico-histopatológico de las metástasis cutáneas de neoplasias viscerales

(7,5% frente a 4,8%), mientras que en los pacientes con mayor supervivencia, las lesiones afectaron con mayor frecuencia al tórax (70,2% frente a 50,3%) ($p < 0.05$) y a los miembros inferiores (4,8% frente a 3,3%).

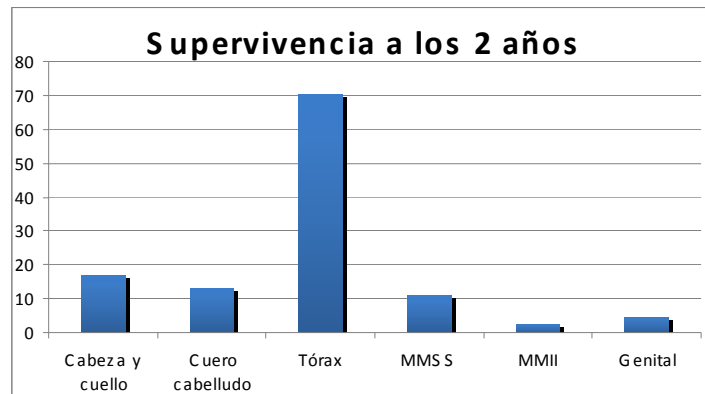


Figura 93. Localización de las metástasis cutáneas en los pacientes con supervivencia mayor a 2 años.

Las MC se ubicaron en la misma región corporal que el tumor primario en el 78,6% de los pacientes que sobrevivieron más de 2 años, y sólo en el 14,3% de los que vivieron menos ($p < 0.05$).

El número de lesiones cutáneas metastásicas fue similar en ambos grupos de pacientes, así como el número de áreas corporales afectadas, que fue predominantemente una en la mayoría (88,1 y 86,8% respectivamente).

En lo que respecta al diagnóstico, en casi todos los casos se realizó mediante biopsia cutánea tanto en los que sobrevivieron más de 2 años, como en los que no (97,6% y 97,3%).



Estudio descriptivo clínico-histopatológico de las metástasis cutáneas de neoplasias viscerales

La localización en la hipodermis exclusivamente del infiltrado tumoral (metástasis subcutáneas) fue el doble de frecuente en los pacientes con menor supervivencia, con resultados similares en la localización dérmica y menor frecuencia en la dermohipodérmica (tabla 19). También hubo más frecuencia de infiltración de la epidermis (7,2% frente a 4,8%), ulceración (14% frente a 9,5%), angiogénesis (3,2% frente a 2,4%) y necrosis (12,9% frente a 8,3%) en las formas con peor evolución. La presencia de angiotropismo fue similar en ambos grupos (13,4% y 13,9%). La desmoplasia fue sin embargo más frecuente en los pacientes con mayor supervivencia (35,4% frente a 17,2%) ($p=0,001$).

Tabla 19. Localización histológica de las lesiones cutáneas metastásicas en función de la supervivencia a 2 años.

			Localización			Total
			Sólo dermis	Dermis e hipodermis	Sólo hipodermis	Sólo dermis
Supervivencia a los 2 años	Sí	Recuento	33	45	4	82
		% Localización	30,3%	34,4%	18,2%	31,3%
	No	Recuento	76	86	18	180
		% Localización	69,7%	65,6%	81,8%	68,7%
Total		Recuento	109	131	22	262
		% Localización	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%

Al revisar la histología de las metástasis, es destacable la mayor proporción de adenocarcinomas entre los casos con mejor pronóstico (90,5% frente a 66,5%), mientras que los carcinomas epidermoides (14,1% frente a 1,2%) y los carcinomas indiferenciados (15,2% frente a 3,6%) fueron más frecuentes en los pacientes con menores supervivencias. Estas diferencias fueron



Estudio descriptivo clínico-histopatológico de las metástasis cutáneas de neoplasias viscerales

estadísticamente significativas ($p < 0,0001$). Entre los sarcomas hubo menos diferencias, con una frecuencia del 3,6% entre los pacientes con supervivencia mayor a 2 años y 2,7% en de menor.

También se observaron diferencias de supervivencia entre los pacientes, según el grado de diferenciación de las lesiones metastásicas, que resultaron estadísticamente significativas ($p = 0,003$), con peor pronóstico en los tumores pobremente diferenciados y mejor en los bien diferenciados (tabla 20).

Tabla 20. Supervivencia de los p acientes con metástasis cutáneas en función del grado de diferenciación tumoral de las lesiones metastásicas.

			Grado de diferenciación			Total Bien diferencia do/ bajo grado
			Bien diferenciado/ bajo grado	Moderadamen te diferenciado	Pobremente diferenciado/ alto grado	
Supervivencia a los 2 años	Sí	Recuento	12	45	25	82
		% de Grado de diferenciación	46,2%	36,9%	21,7%	31,2%
	No	Recuento	14	77	90	181
		% de Grado de diferenciación	53,8%	63,1%	78,3%	68,8%
Total	Recuento	26	122	115	263	
	% de Grado de diferenciación	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%	

El número de mitosis descritas fue similar en ambos grupos. Se definían como escasas en más de la mitad en ambos grupos.

La técnicas inmunohistoquímicas se realizaron en un mayor porcentaje de los pacientes que fallecieron antes de los 2 años (25,8%), que en los que vivieron más (19,5%).



Estudio descriptivo clínico-histopatológico de las metástasis cutáneas de neoplasias viscerales

En la tabla 21 resumimos las diferencias encontradas entre los pacientes con supervivencias mayores y menores a 2 años, destacando si resultaron ser estadísticamente significativas.

Tabla 21. Variables relacionadas con la supervivencia, en pacientes con supervivencias mayores y menores a 2 años. Se indican los porcentajes en cada caso y si las diferencias encontradas son estadísticamente significativas, mostrando el valor de la significación estadística (p).

Variables	Supervivencia > 2 años				Supervivencia < 2 años				Significación estadística (p)
Sexo	Mujeres (45,4%)				Varones (90,7%)				p<0,0001
Edad	Media 61,18 años		Mediana 65 años		Media 62,25 años		Mediana 61 años		p>0,05
Origen conocido	Sí (90,5%)				No				p<0,001
Origen	Carcinoma de mama (72,6%), colorrectal (8,3%), endometrio (3,6%), epidermoide de cabeza y cuello (2,4%), el gástrico (2,4%), el ovárico (2,4%),				Carcinoma mama (21,5%), pulmón (21,5%), colorrectal (12,4%), CECC (9,7%), COD, (9,7%), gástrico (7%)				p<0,0001
Presentación	Previa 6%	Simultánea 7,1%	Posterior 86,9%		Previa 22,6%	Simultánea 11,8%	Posterior 65,6%		p<0,0001
Otras metástasis	79,5%				92,3%				P= 0,003
Metástasis ganglionares	42,2%				77,5%				p<0,0001
Metástasis viscerales	79,5%				89%				p=0,05
Estadificación tumor primario	I 13,3%	II 9,6%	III 34,9%	IV 42,2%	I 2,2%	II 5%	III 15,5%	IV 77,3%	p<0,0001
Localización	Tórax (70,2%), miembros inferiores (4,8%)				Cuero cabelludo (13,1%), abdomen (24,2%), miembros superiores (4,3%), y área genital (7,5%)				p<0,05
Situación	En misma región corporal que tumor primario (78,6%)				En región corporal distinta al tumor primario (85,7%)				p<0,05
Hallazgos histopatológicos	Desmoplasia*				Ulceración y infiltración de la epidermis, localización hipodérmica, angiogénesis, necrosis.				*p= 0,001
Histología	Adenocarcinoma 90,5%	Carcinoma epidermoide 1,2%	Carcinoma indiferenciado 15,2%		Adenocarcinoma 66,5%	Carcinoma epidermoide 14,1%	Carcinoma indiferenciado a 3,6%		p>0,05

Curvas de supervivencia.

Para el cálculo de las curvas de supervivencia por el método de Kaplan-Meier, se ha contado el tiempo de seguimiento en meses desde el diagnóstico de las



Estudio descriptivo clínico-histopatológico de las metástasis cutáneas de neoplasias viscerales

MC, hasta la muerte de los pacientes, en los casos que mueren antes de los 2 años, y 24 meses en los pacientes que sobreviven a ese periodo de tiempo.

Curva de supervivencia para el total de pacientes.

Para el total de pacientes, la probabilidad de sobrevivir va disminuyendo progresivamente a lo largo del tiempo (figura 94), de modo que a los 12 meses del diagnóstico de las MC, aproximadamente la mitad de los pacientes sobreviven, siendo la proporción acumulada de pacientes que sobreviven a los 12 meses de 0,61, con un error típico de 0,4. A los 24 meses esta proporción disminuye considerablemente, siendo de 0,11, con un error típico de 0,3. La mediana de supervivencia es de 8 meses, siendo el intervalo de confianza al 95% (4,53-11,46).

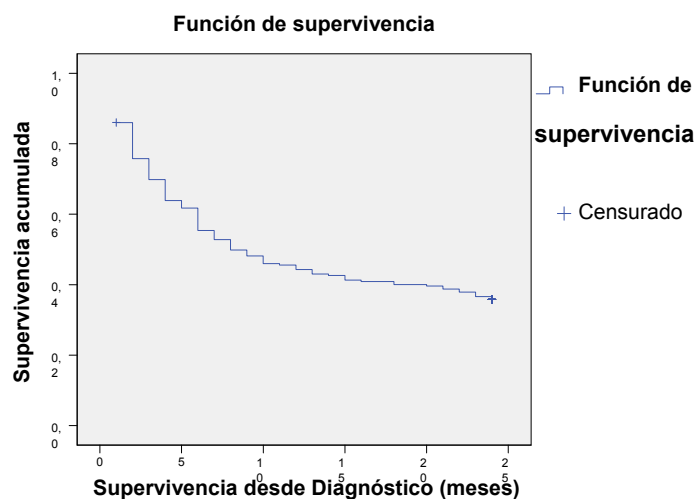


Figura 94. Gráfico de la función de supervivencia. En el eje de abscisas se coloca el tiempo de supervivencia en meses desde el diagnóstico, y en el de ordenadas el porcentaje de pacientes que sobreviven.



Estudio descriptivo clínico-histopatológico de las metástasis cutáneas de neoplasias viscerales

Curva de supervivencia en función del origen del tumor primario.

Se han realizado curvas de supervivencia para cada tumor de origen (figura 95), con el fin de comparar dicha supervivencia entre ellos. Cuando las curvas de supervivencia no se cruzan, implica que las diferencias son estadísticamente significativas.

Funciones de supervivencia

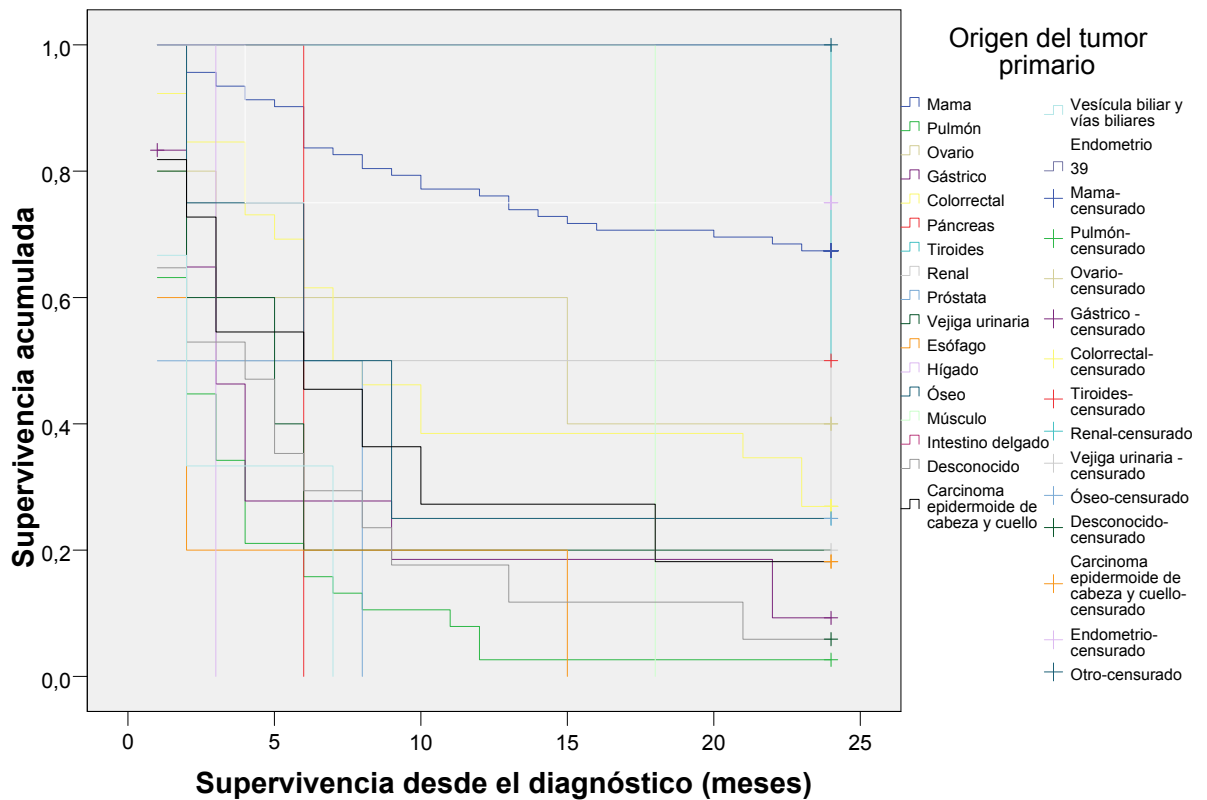


Figura 95. Gráfico de supervivencia en función del origen del tumor primario. En el eje de abscisas se coloca el tiempo de supervivencia en meses desde el diagnóstico, y en el de ordenadas el porcentaje de pacientes que sobreviven. En el caso del origen del tumor primario, aparece una línea para cada origen.



Estudio descriptivo clínico-histopatológico de las metástasis cutáneas de neoplasias viscerales

Hemos realizado una segunda gráfica (figura 96), incluyendo sólo los orígenes con más de 10 casos.

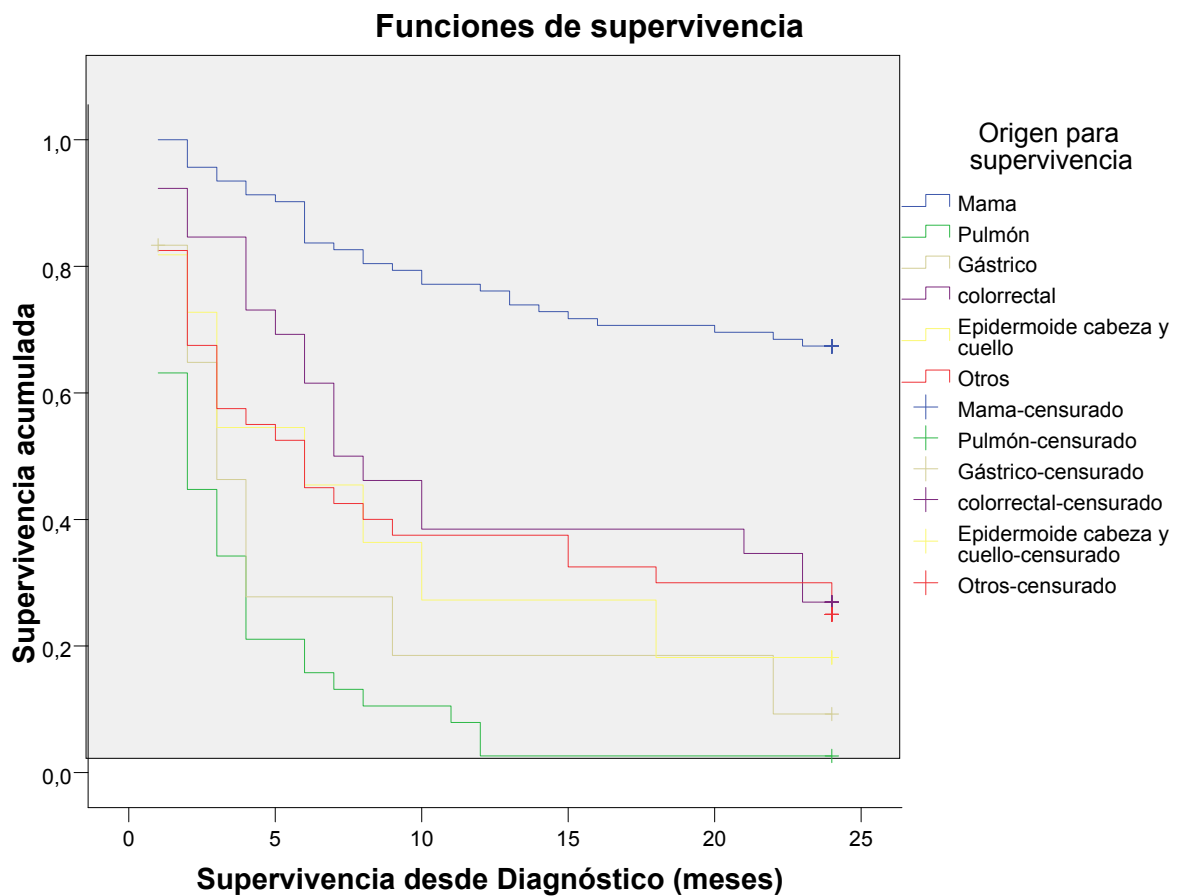


Figura 96. Gráfico de la función de supervivencia en función del origen del tumor primario. Se muestra la supervivencia a los 2 años según el origen, en tumores con más de 10 casos.

Se observa que la única curva que no se cruza con el resto, es la de la supervivencia correspondiente a los pacientes con MC de origen mamario. Destaca la mayor supervivencia cuando el origen es mamario o colorrectal, y



Estudio descriptivo clínico-histopatológico de las metástasis cutáneas de neoplasias viscerales

una mayor mortalidad en los casos de origen pulmonar y gástrico. Así la proporción acumulada que sobrevive a los 12 meses es de 0,76 con un error típico de 0,44, en el caso de las MC de origen mamario, y de 0,26 con un error típico de 0,26, en la MC de origen pulmonar. En los casos de origen colorrectal, a los 10 meses las supervivencias acumuladas son de 0,38 con un error típico de 0,09, y en los procedentes de neoplasias de cabeza y cuello de 0,27 con un error típico de 0,13. En los casos de origen gástrico a los 9 meses la supervivencia acumulada es de 0,18 con un error típico de 0,11, mientras que en los demás orígenes en ese periodo, es de 0,37, con un error típico de 0,77. Las medianas de supervivencia se reflejan en la tabla 22, y las comparaciones por pares en función del origen, en los casos más frecuentes en la 23.

Tabla 22. Datos estadísticos de supervivencia en función del origen de las metástasis cutáneas los orígenes mayoritarios, con sus respectivos intervalos de confianza.

Origen para supervivencia	Mediana			
	Estimación	Error típico	Intervalo de confianza al 95%	
	Límite inferior	Límite superior	Límite inferior	Límite superior
Mama
Pulmón	20,000	0,438	1,142	2,858
Gástrico	30,000	0,812	1,408	4,592
Colorrectal	70,000	1,700	3,669	10,331
Epidermoides de cabeza y cuello	60,000	2,477	1,145	10,855
Otros	60,000	1,573	2,917	9,083
Global	10,0001	2,185	5,718	14,282



Estudio descriptivo clínico-histopatológico de las metástasis cutáneas de neoplasias viscerales

Tabla 23. Comparación por pares por el método de Log Rank (Mantel-Cox).

Origen para supervivencia	Mama		Pulmón		Gástrico	
	Chi-cuadrado	Sig.	Chi-cuadrado	Sig.	Chi-cuadrado	Sig.
Mama			102,893	0,000	34,152	0,000
Pulmón	102,893	0,000			1,696	,193
Gástrico	34,152	0,000	1,696	,193		
colorrectal	17,504	0,000	17,827	0,000	4,045	,044
Epidermoide cabeza y cuello	18,717	0,000	4,363	,037	,385	,535
Otros	29,734	0,000	12,926	0,000	1,377	,241
Origen para supervivencia	Colorrectal		Epidermoide cabeza y cuello		Otros	
	Chi-cuadrado	Sig.	Chi-cuadrado	Sig.	Chi-cuadrado	Sig.
Mama	17,504	0,000	18,717	0,000	29,734	0,000
Pulmón	17,827	0,000	4,363	,037	12,926	0,000
Gástrico	4,045	0,044	0,385	,535	1,377	0,241
colorrectal			0,871	,351	,460	0,498
Epidermoide cabeza y cuello	0,871	0,351			0,112	0,738
Otros	0,460	0,498	0,112	0,738		

Se destacan en negrita los resultados estadísticamente significativos.

Cuando realizamos la comparación exclusivamente entre las MC de origen mamario y el resto de orígenes en conjunto, se aprecian mayores diferencias (figura 97). Así a los 12 meses, la proporción acumulada de pacientes con MC de origen mamario que sobrevive es de 0,76, con un error típico de 0,44, mientras que en lo demás casos agrupados es 0,24, con un error típico de 0,03.



Estudio descriptivo clínico-histopatológico de las metástasis cutáneas de neoplasias viscerales

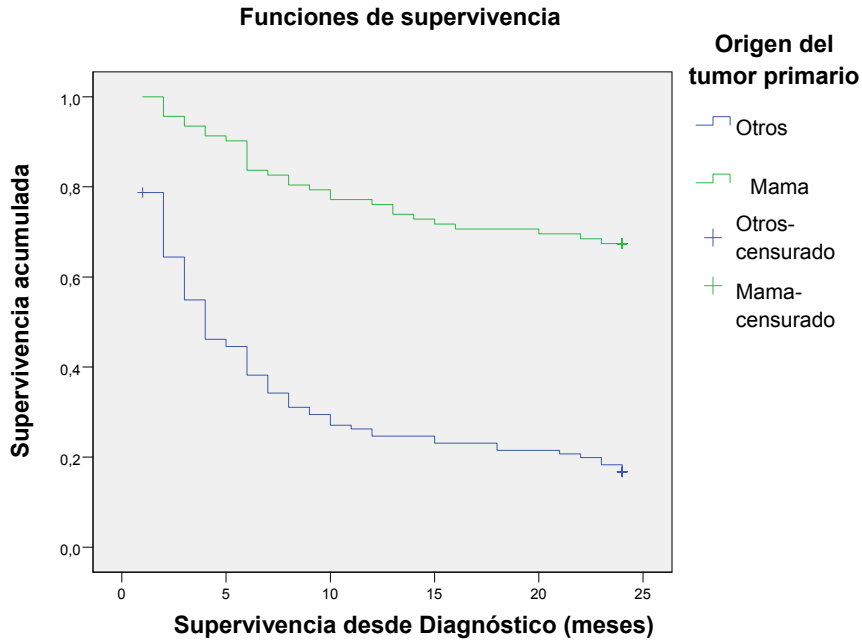


Figura 97. Gráfico de la función de supervivencia en función del origen del tumor primario a los 2 años comparando las metástasis procedentes de carcinomas de mama de otros orígenes.

Tabla 24. Medianas del tiempo de supervivencia comparando los casos con metástasis cutáneas de origen mamario con el resto de orígenes.

Origen del tumor primario	Mediana			
	Estimación	Error típico	Intervalo de confianza al 95%	
	Límite inferior	Límite superior	Límite inferior	Límite superior
Otros	40,000	,670	2,687	5,313
Mama
Global	10,0001	2,185	5,718	14,282



Estudio descriptivo clínico-histopatológico de las metástasis cutáneas de neoplasias viscerales

Mediante el método de comparación por pares de Log Rank (Mantel-Cox), se evidencia que estas diferencias son estadísticamente significativas, con una significación estadística menor de 0,0001. Las medianas de supervivencia y los correspondientes intervalos de confianza se muestran en la tabla 24.

Curva de supervivencia en función del sexo de los pacientes.

Al valorar las diferencias de supervivencia en función del sexo (figura 98), se obtiene que la supervivencia media de las mujeres es de 15,75 meses mientras que las de los varones es de 6,92 meses, siendo la global de 12,40 meses. Con la comparación por pares de Log Rank (Mantel-Cox), se obtiene que las diferencias de supervivencia en función del sexo, son estadísticamente significativas, con una significación estadística menor de 0,0001.

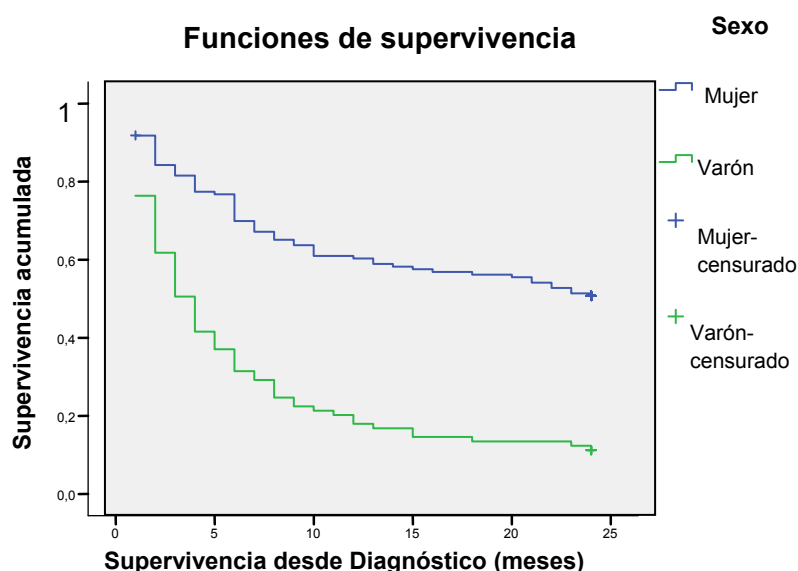


Figura 98. Gráfico de la función de supervivencia en función del sexo de los pacientes a los 2 años.

*Estudio descriptivo clínico-histopatológico de las metástasis cutáneas de neoplasias viscerales***Curva de supervivencia en función de la edad de los pacientes.**

Cuando estudiamos las diferencias de supervivencia en función de la edad de los pacientes tomamos como referencia para el punto de corte, los 40 años. De este modo las medianas de supervivencia fue de 12, 00 meses en menores de 40 años, mientras que en pacientes con 40 o más años fue de 8, 00 meses, siendo la mediana de supervivencia global de 9 meses, con errores típicos de 12,12, 1,58 y 1,72, respectivamente.

En la figura 99 se observa que las gráficas de supervivencia en ambos supuestos son bastante coincidentes. La comparación por pares de Log Rank (Mantel-Cox), confirma que no existen diferencias significativas.

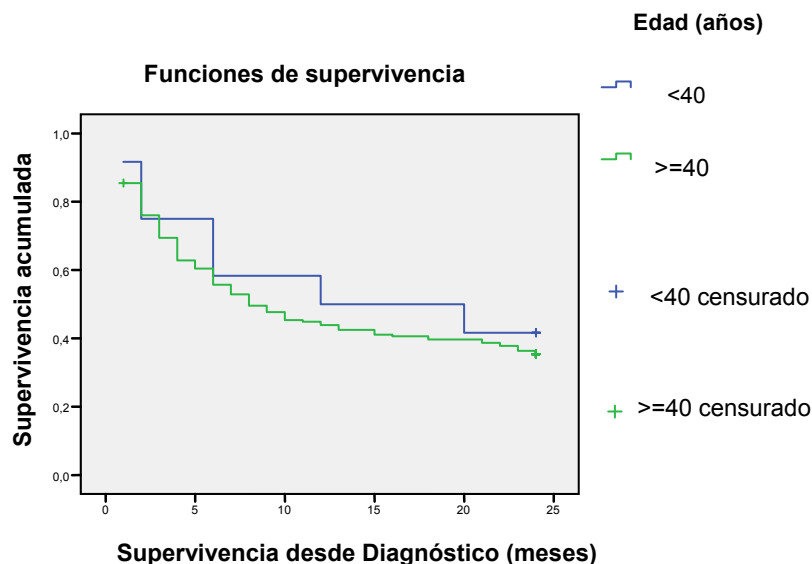


Figura 99. Gráfico de la función de supervivencia en función de la edad de los pacientes a los 2 años, tomando la edad de 40 años como punto de corte.



Estudio descriptivo clínico-histopatológico de las metástasis cutáneas de neoplasias viscerales

Curva de supervivencia en función del conocimiento previo del tumor primario en el momento del diagnóstico de las MC.

Cuando estudiamos las diferencias de supervivencia en función de si el tumor primario era o no previamente conocido, cuando se diagnosticaron las primeras MC, vemos que se aprecian diferencias importantes en las gráficas de supervivencia, que no se cruzan en ningún punto (figura 100).

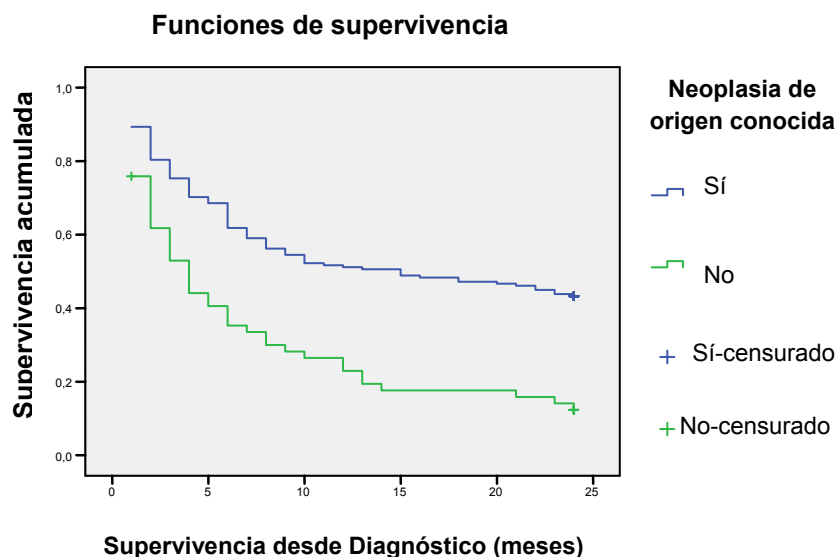


Figura 100. Gráfico de la función de supervivencia en función de si en el momento del diagnóstico de las MC el tumor de origen era o no conocido.

La supervivencia a los 2 años de los pacientes en los que se conocía previamente el tumor de origen es del 43%, mientras que en los pacientes en los que las MC, se manifestaron de forma previa al diagnóstico de la neoplasia primaria, disminuye al 13,8%, siendo la supervivencia global del 36,0%. De este modo, a los 12 meses la proporción acumulada de pacientes que



Estudio descriptivo clínico-histopatológico de las metástasis cutáneas de neoplasias viscerales

sobreviven es 0,51 con un error típico de 0,37 en los pacientes con neoplasia conocida, y de menos de la mitad de ésta, 0,23, con un error típico de 0,56 en los pacientes en los que las MC se presentaron sin haberse diagnosticado previamente el tumor de origen. Las medianas e intervalos de confianza se muestran en la tabla 25. Con las comparaciones por pares por el método de Log Rank (Mantel-Cox), se confirma que las diferencias son estadísticamente significativas con una significación menor de 0,0001.

Tabla 25. Datos estadísticos de supervivencia en función de si la neoplasia de origen de las metástasis cutáneas era o no previamente conocida.

Neoplasia visceral previa conocida	Mediana			
	Estimación	Error típico	Intervalo de confianza al 95%	
	Límite inferior	Límite superior	Límite inferior	Límite superior
Sí	150,000	4,668	5,850	24,150
No	40,000	,745	2,539	5,461
Global	80,000	1,767	4,536	11,464

Curva de supervivencia en función del momento del diagnóstico de las metástasis cutáneas con respecto al del tumor primario.

Cuando estudiamos las curvas de supervivencia en función del momento del diagnóstico de las metástasis cutáneas con respecto al del tumor primario, apreciamos que la curva que representa los casos en los que el diagnóstico de las MC es posterior al del tumor primario, se encuentra por encima de las que



Estudio descriptivo clínico-histopatológico de las metástasis cutáneas de neoplasias viscerales

representan el diagnóstico simultáneo y posterior de éstas, sin cruzarse con ellas (figura 101). Las medianas de supervivencia y los intervalos de confianza se resumen en la tabla 26.

Tabla 26. Datos estadísticos de supervivencia en función de si la neoplasia del momento de aparición de las metástasis cutáneas en función del diagnóstico del tumor primario.

Manifestación respecto al tumor primario	Mediana			
	Estimación	Error típico	Intervalo de confianza al 95%	
	Límite inferior	Límite superior	Límite inferior	Límite superior
Previo	40,000	1,245	1,559	6,441
Simultáneo	40,000	2,041	0,000	8,001
Posterior	130,000	4,828	3,537	22,463
Global	80,000	1,767	4,536	11,464

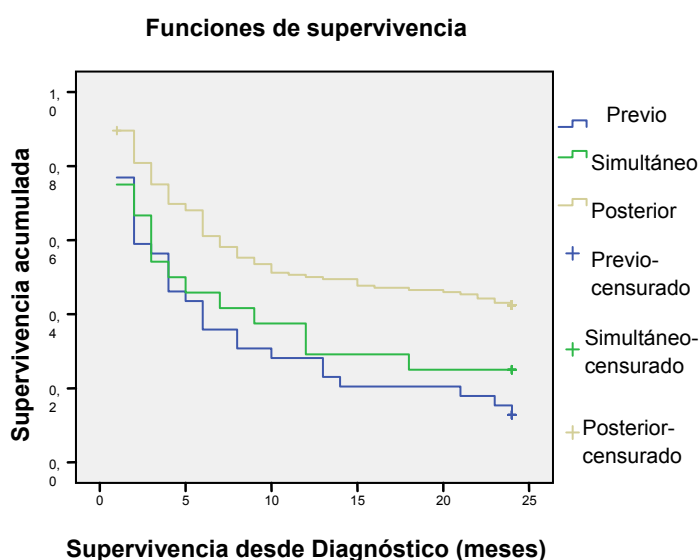


Figura 101. Gráfico de la función de supervivencia en función del momento del diagnóstico de las metástasis cutáneas con respecto al del tumor primario.



Estudio descriptivo clínico-histopatológico de las metástasis cutáneas de neoplasias viscerales

Con el método de comparación por pares de Log Rank (Mantel-Cox) se demuestra que existen diferencias estadísticamente significativas entre la supervivencia de los casos en los que el diagnóstico es posterior, y los casos en los que éste es simultáneo o previo, con una significación de 0,0001.

Curva de supervivencia en función de la estadificación tumoral en el momento del diagnóstico de las metástasis cutáneas.

Cuando valoramos la supervivencia de los pacientes en función de la estadificación tumoral en el momento del diagnóstico de de las MC, destaca el peor pronóstico de los pacientes en estadio IV con respecto a los demás (figura 102).

La supervivencia media de los pacientes en estadio IV fue de 0,71, con un error típico de 3,60, mientras que la supervivencia global fue de 1,8 con un error típico de 5,4.

En la comparación por pares con el método de Log Rank (Mantel-Cox) se confirma que existen diferencias significativas entre los pacientes en estadio IV y los pacientes en estadio, III, II y I, con una significación estadística menor de 0,0001. Sin embargo no se observan diferencias entre los demás estadios.



Estudio descriptivo clínico-histopatológico de las metástasis cutáneas de neoplasias viscerales

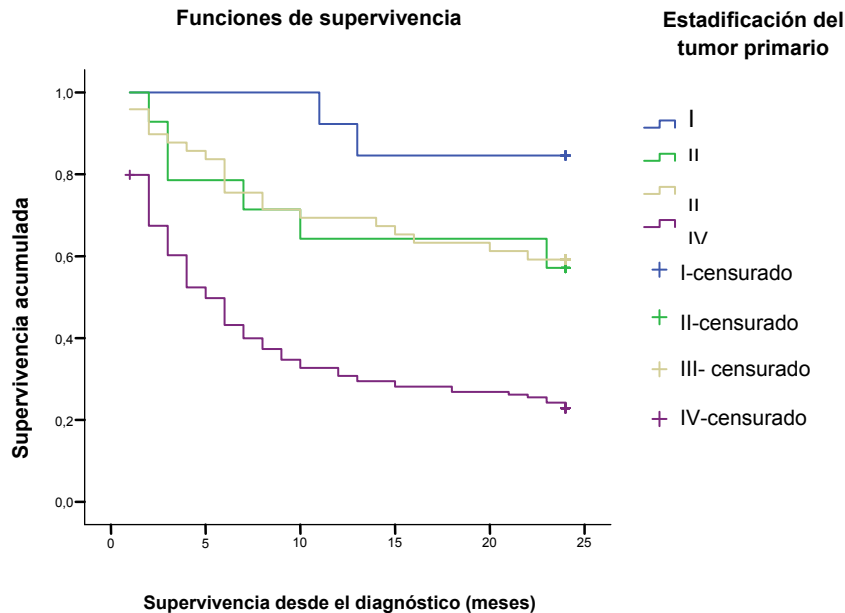


Figura 10 2. Gráfico o de la función de supervivencia en función de la estadificación tumoral en el momento previo al diagnóstico de las metástasis cutáneas.

Curva de supervivencia en función del tipo histológico de las MC.

Al observar las curvas de supervivencia en función del tipo histológico de las MC, se observa que la curva que más casos reúne y tiene mayor supervivencia es la de los adenocarcinomas, solapándose con la curva de los sarcomas, que reúne pocos casos (figura 103). Las medianas de supervivencia e intervalos de confianza se reflejan en la tabla 27.

El estudio de comparación por pares de Log Rank (Mantel-Cox) demuestra que existen diferencias estadísticamente significativas entre la supervivencia de los pacientes con MC que histológicamente se corresponden con adenocarcinomas y la de los casos de carcinomas epidermoides y carcinomas



Estudio descriptivo clínico-histopatológico de las metástasis cutáneas de neoplasias viscerales

indiferenciados, al igual que entre los casos de sarcoma con estos dos últimos, con significación estadística menor de 0,0001.

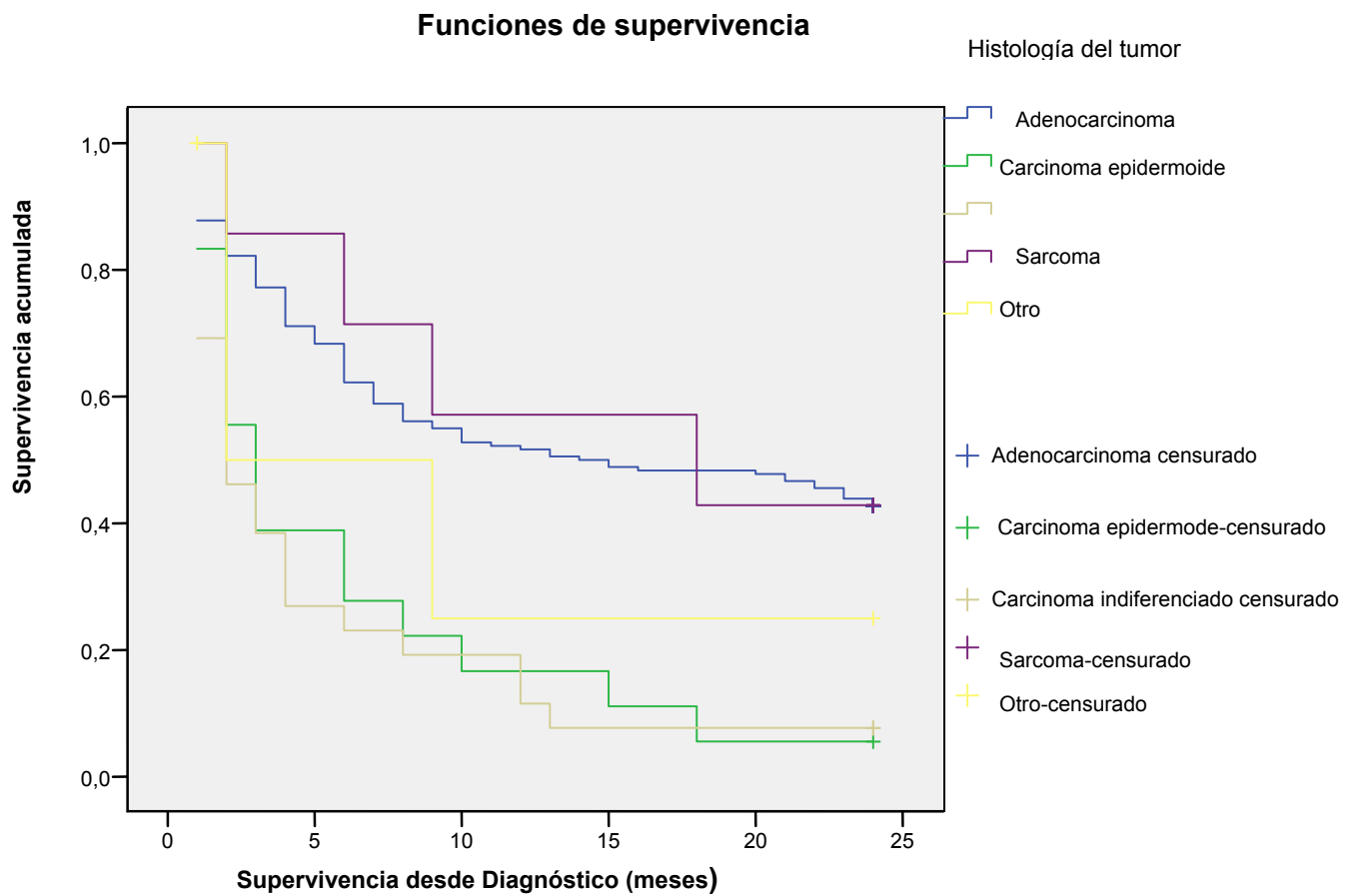


Figura 103. Gráfico de la función de supervivencia en función de la histología de las metástasis cutáneas.



Estudio descriptivo clínico-histopatológico de las metástasis cutáneas de neoplasias viscerales

Tabla 27. Medianas de supervivencia en función del tipo histológico de las metástasis cutáneas

Histología del tumor	Mediana			
	Estimación	Error típico	Intervalo de confianza al 95%	
	Límite inferior	Límite superior	Límite inferior	Límite superior
Adenocarcinoma	140,000	4,696	4,796	23,204
Carcinoma epidermoide	30,000	0,689	1,649	4,351
Carcinoma indiferenciado	20,000	0,635	0,754	3,246
Sarcoma	180,000	11,784	0,000	41,096
Otro	20,000	.	.	.
Global	80,000	1,767	4,536	11,464

VII- Factores pronósticos en los pacientes con metástasis cutáneas

Con el objetivo de valorar qué variables influyen de forma independiente en la supervivencia de los pacientes con metástasis cutáneas, hemos realizado una regresión de Cox, estudiando los factores, que tras el estudio anterior de supervivencia intuíamos que podrían tener un peso específico.

En dicho análisis, hemos obtenido que los factores que intervienen en el pronóstico a 2 años, una vez que se ajustan por el resto de las variables, son los siguientes:



Estudio descriptivo clínico-histopatológico de las metástasis cutáneas de neoplasias viscerales

- El origen de las metástasis cutáneas.
 - Cuando la neoplasia de origen no corresponde a un carcinoma de mama, la probabilidad de morir a los 2 años aumenta 3,16 veces, con un intervalo de confianza de (1,74-5,76), siendo la significación estadística menor a 0,0001.

- El sexo.
 - Cuando el paciente es varón la probabilidad de fallecer a los 2 años es 1,58 veces mayor, con un intervalo de confianza al 95% (1,02-2,45), y una significación estadística de 0,039.

- La estadificación tumoral previa en el momento del diagnóstico de las MC.
 - Cuando el estadio tumoral del paciente ya es IV, antes del diagnóstico de las MC, la probabilidad de fallecer a los 2 años aumenta 1,86 veces con respecto a los demás estadios, con un intervalo de confianza al 95% (1,11- 3,11), siendo la significación estadística 0,018.

- El grado de diferenciación histológico de las MC.
 - Cuando el tumor metastásico es pobremente diferenciado, la probabilidad de fallecer a los 2 años aumenta 2,17 veces, con respecto a los casos en que es bien diferenciado, con un intervalo de confianza (1,11-4,28), siendo la significación estadística 0,024.



Estudio descriptivo clínico-histopatológico de las metástasis cutáneas de neoplasias viscerales

Discusión.

Hemos comparado nuestros resultados con los de otros estudios realizados, tanto a nivel nacional como internacional, realizando búsquedas exhaustivas en Pubmed, Teseo y Google.

I. Resultados globales.

Número de casos.

En nuestra serie hemos reunido **356 MC** de tumores viscerales con confirmación histopatológica, pertenecientes a **281 pacientes**, en un periodo de 20 años.

Revisando las series nacionales desde 1990 encontramos las siguientes:

- Aparicio S y cols. (Madrid, 2000). Recogen **25** casos de MC en un periodo de 6 años (1993-1999)¹²⁸,
- Román Curto C. (Salamanca, 1996). Se trata de una tesis doctoral que reúne **207** casos (excluyendo los casos de MC de melanoma y de enfermedad de Paget).
- Fernandez-Flores A. (León, 2010). Reúne 78 biopsias de **69** pacientes, en un periodo de 13 años, incluyendo MC de melanoma y de neoplasias hematológicas¹²⁹.



Estudio descriptivo clínico-histopatológico de las metástasis cutáneas de neoplasias viscerales

Las series internacionales de MC más largas encontradas desde 1990 son las siguientes:

- Lokingbill y cols. (Pensilvania, 1997): **343** pacientes (excluyendo las MC de melanoma) en un periodo de 10 años ¹.
- Lokingbill y cols. (Pensilvania, 1990) **367** en un periodo de 10 años (desde 1976) ¹³.
- Schoenlaub y cols. (Estrasburgo, Francia, 2001): **169** pacientes (excluyendo las MC de melanoma) en un periodo de estudio de 46 años (1950-1996)⁹⁵ .
- Hu y cols. (Taiwan, 2008): **141** casos en un periodo de 20 años (1986–2006) ²².
- López y cols. (México, 2009). **40** casos (incluyendo infiltraciones leucémicas), en un periodo de 27 años, desde Marzo de 1979 hasta Junio de 2006¹³⁰ .
- Itin y Tomaschett (Suiza, 2000): **37** casos (incluyendo MC de neoplasias hematológicas) de 1998 a 2003¹³¹ .
- Hernández-Bazán y cols. (Perú, 2010): Reúnen **51** casos (incluyendo MC de neoplasias hematológicas).

Por lo tanto nuestra serie sería la más larga publicada desde 1990, de las que tenemos constancia a nivel nacional, y la tercera a nivel internacional.



Estudio descriptivo clínico-histopatológico de las metástasis cutáneas de neoplasias viscerales

Sexo.

En nuestra serie observamos un predominio femenino (60,9%), al igual que en la mayoría de las series, que puede ser debido a que las MC de origen mamario se encuentran entre las más frecuentes, en todas las series que recogen casos hombres y mujeres.

Edad.

La media de edad de nuestros pacientes es de 61,82 años, muy similar a la de otros estudios como, por ejemplo los recientemente publicados por Hu y cols. (60,8 años) o en nuestro medio por Aparicio y cols (62,9 años). En la serie de Fernández-Flores se especifica también que la mayoría de los pacientes estudiados con MC tenían edades comprendidas entre los 60 y los 80 años.

Momento de presentación con respecto al tumor primario.

La manifestación de las MC fue posterior al diagnóstico de la neoplasia de origen en la mayoría de los casos (72,4%), previa en el 16,8% y simultánea en el 10,8%. En la serie de Hu, las metástasis cutáneas representan el primer indicio de malignidad en un porcentaje similar, el 13,5% de los casos, similar en otras series. Sin embargo en algunas series, como la de Román Curto, este porcentaje era mayor (36,6%), lo que probablemente se relacione con el hecho de que reúne un alto número de metástasis de COD, y además incluye casos de enfermedad de Paget.



Estudio descriptivo clínico-histopatológico de las metástasis cutáneas de neoplasias viscerales

En nuestro estudio las MC precedieron al diagnóstico del tumor primario más frecuentemente en los varones (37,6%), que en las mujeres (17,6%), al igual que en las series publicadas^{1,9}.

El tiempo transcurrido entre el diagnóstico del tumor primario y la aparición de MC fue muy variable con un rango de 1 a 17 años, una media de 3,62 años y una mediana de 2 años. En la serie de Hu y cols., este intervalo fue similar, pues varió entre menos de 1 mes y 10 años (media, 27,9 meses).

Número de lesiones cutáneas.

El número de lesiones cutáneas simultáneas fue variable, objetivándose una lesión única en casi la mitad de los casos (46,6%), más de 5 lesiones en el 31,7% y entre 2 y 5 lesiones en el 21,7%. Este porcentaje es muy similar a los datos disponibles en nuestro medio. Así, en la serie de Aparicio y cols. referían un 52% de casos de metástasis múltiples.

Origen.

El origen más frecuente de las MC en nuestra serie fue el cáncer de mama (37,0%), seguido por el pulmonar (14,6%) el colorrectal (11,0%), el CECC (8%), COD (7%) y gástrico (6%). Estos resultados se superponen casi completamente con los encontrados recientemente por Hu y cols en pacientes asiáticos: mama (36,2%), pulmonar (16%), colorrectal (11,3%), mucosa oral (7,8%), gástrico (7,1%) y COD (6,4%). También coinciden con estudios



Estudio descriptivo clínico-histopatológico de las metástasis cutáneas de neoplasias viscerales

realizados en poblaciones caucásicas. Por lo tanto, aunque los tumores primarios más frecuentes encontradas en asiáticos y caucásicos son diferentes, los orígenes de la metástasis en la piel son similares entre estos dos grupos étnicos. En informes anteriores se ha sugerido que la frecuencia relativa de las MC de diferentes órganos internos es paralela a la incidencia global de los diversos tumores malignos primarios. Sin embargo ciertos tipos de cáncer que se ven comúnmente en Taiwan, tales como el carcinoma hepatocelular (que tiene una mayor incidencia que cáncer de mama o de pulmón)¹³², el carcinoma de vejiga y uréter, el carcinoma nasofaríngeo y el cáncer cervical, rara vez se observaron como fuente de las MC en la serie de Hu y cols. Por lo tanto, la propensión de los diferentes tumores que metastatizan en la piel puede variar, y las frecuencias de las metástasis cutáneas no coinciden exactamente con la incidencia de los tumores primarios. Estos resultados indican que el riesgo de metástasis en la piel depende en gran medida de las características de las células tumorales, que es similar entre los diferentes grupos étnicos. Los mecanismos que predisponen a ciertas enfermedades malignas internas a metastatizar en la piel rara vez se han discutido en la literatura científica. Paget describió por primera vez la hipótesis del "suelo-semilla" que indica que los tumores preferentemente metástatizan en los órganos con un entorno intrínsecamente favorable¹³³. Es posible que la piel pueda proporcionar un entorno favorable para la colonización y la supervivencia de sólo ciertos tipos de células neoplásicas. Además, la interacción entre las células tumorales y ciertos factores secretados por las células de la dermis y la epidermis pueden



Estudio descriptivo clínico-histopatológico de las metástasis cutáneas de neoplasias viscerales

jugar un papel crucial en los mecanismos de señalización de la piel con las células metastásicas. Recientemente, las quimiocinas y sus receptores han demostrado estar involucrados en la tumorigénesis y las metástasis. El receptor de quimiocinas CCR10 ha demostrado estar involucrado en las MC de melanoma y puede mediar en la supervivencia de las células de este tumor en la piel^{134, 135}, y los queratinocitos epidérmicos constitutivamente producen el CCR10-ligando CCL27/CTACK.^{136, 137} No obstante, se requieren estudios adicionales para determinar si la señalización a través de la vía CTACK/CCR10 juega un papel en la capacidad preferencial de ciertos tipos de cánceres internos a metastatizar en sitios cutáneos específicos.

Además la alta incidencia de MC procedentes de la mama es llamativa en todas las series. Debido a que los anejos cutáneos y los conductos lactíferos (de los que se originan la mayoría de los cánceres de mama) tienen el mismo origen embrionario, es decir, ectodermo, la dermis puede proporcionar un entorno favorable para la supervivencia y la colonización de las células del carcinoma de mama metastásico. Esto puede explicar la mayor tasa de metástasis cutáneas de adenocarcinoma de mama en comparación con los adenocarcinoma de otros orígenes (que proceden del endodermo).

Origen de las MC en función del sexo.

En nuestro estudio, en las mujeres, la distribución según el origen de las MC es la siguiente: mama (60,6%), colorrectal (9,4%), gástrico (5,9%), COD (5,3%), ovario (3,5%), endometrio (2,9%), pulmón (2,9%), cavidad oral (1,8%). En



Estudio descriptivo clínico-histopatológico de las metástasis cutáneas de neoplasias viscerales

varones, en cambio la distribución es: pulmón (32,9%), colorrectal (13,5%), CECC (16,4%), COD (10%), vejiga (6,4%), mama (0,9%), esófago (4,5%), páncreas (0,8%), gástrico (5,5%), hígado (0,8%).

En otros estudios, los resultados son similares, pues si se excluyen los casos de MC de melanoma, el cáncer de mama es la causa más frecuente en mujeres¹³⁸ y el de pulmón en varones¹³⁹. Así, en la serie de Hu y cols, los resultados son muy similares a los nuestros: en mujeres la distribución es la siguiente: mama (70%), ovario (3,3%), cavidad oral (2,3%), pulmón (2%), y colorrectal (1,3%), y en varones en cambio es: pulmón (11,8%), colorrectal (11%), cavidad oral (2,3%), mama (2,4%), esófago (2,4%), páncreas (0,8%), estómago (0,8%), hígado (0,8%).

Origen de las MC en función de la edad.

En nuestro estudio, en los varones menores de 40 años, sólo se observó un caso de MC, procedente de una neoplasia pulmonar. En pacientes con 40 o más años los orígenes más frecuentes fueron los tumores malignos pulmonares, colorrectales y carcinomas de origen desconocido. En las mujeres, en ambos grupos de edad, la causa más frecuente de MC fue el cáncer de mama, seguido en menores de 40 años por las neoplasias de origen óseo, ovárico, un caso procedente de un neuroblastoma y otro de origen pulmonar, y en pacientes con 40 o más años por los de origen colorrectal, gástrico y desconocido.



Estudio descriptivo clínico-histopatológico de las metástasis cutáneas de neoplasias viscerales

En otros estudios, excluyendo el melanoma, los resultados son similares. En los hombres menores de 40 años, las fuentes más frecuentes de MC (en orden decreciente de frecuencia) son el cáncer de colon y el cáncer de pulmón. En los hombres mayores de 40 años, las fuentes más comunes de MC (en orden decreciente de frecuencia) son el cáncer de pulmón, cáncer de colon, el carcinoma de células escamosas de la cavidad oral. En las mujeres menores de 40 años, las fuentes más comunes de MC son el cáncer de mama, el carcinoma de colon y cáncer de ovario. En las mujeres mayores de 40 años, son el carcinoma de mama, carcinoma de colon, cáncer de pulmón, y el carcinoma de ovario.

II. Análisis por periodos de estudio.

Encontramos una mayor proporción de casos en el primer periodo de tiempo, siendo esta diferencia estadísticamente significativa ($p < 0.001$). No obstante, no hemos conseguido obtener el dato del número total de pacientes con neoplasias malignas o con enfermedad metastásica en dichos periodos, por lo que no hemos podido calcular la incidencia relativa que nos permita poder comparar dichos resultados.

Resulta llamativo que encontramos una mayor presencia de metástasis ganglionares y sobre todo viscerales en el segundo periodo (88% y 73,1% frente a 84,9% 62% respectivamente) ($p < 0,05$), así como una menor concordancia entre el área corporal en la que se localizaron las MC con respecto el tumor de origen. Ambas localizaciones coincidieron en el 73,6% de



Estudio descriptivo clínico-histopatológico de las metástasis cutáneas de neoplasias viscerales

los casos del primer periodo a diferencia del 55,3% en el segundo periodo ($p=0,001$). Además cuando valoramos el grado de diferenciación de las lesiones en ambos periodos, se objetivó que en el primero lo más frecuente fue que las lesiones fueran moderadamente diferenciadas mientras que en el segundo, pobremente diferenciadas y de alto grado.

Con todos estos datos, que en nuestro estudio se asocian a un peor pronóstico no resulta extraño que la supervivencia a 2 años fuera menor en el segundo periodo de estudio (25,5%), que en el segundo (34,8%). No obstante, en los paciente que vivieron más de 2 años, la incidencia de nuevas metástasis fue mayor en el primer periodo (82,8%) que en el segundo (62,5%), tanto de MC (70,7% frente s 54,5%), como de metástasis viscerales (74,1% frente a 53,1%).

Recientes estudio indican un aumento reciente de la tasa de incidencia de las MC en el contexto de las neoplasias viscerales. Esto se puede explicar, no por una mayor incidencia real sino por un aumento de los casos diagnosticados. Los estudios clásicos de autopsias presentan una menor incidencia, con tasas de 1 a 5,3% que podrían subestimar la frecuencia real, posiblemente porque estos exámenes post mortem sean incompletos, existan micrometástasis no detectables, o las lesiones se hayan extirpado quirúrgicamente o hayan respondido a tratamientos oncológicos de forma previa¹⁴⁰. No hemos encontrado estudios que apoyen un peor pronóstico en el momento actual de los pacientes con MC. Las diferencias encontradas en nuestra serie podrían



Estudio descriptivo clínico-histopatológico de las metástasis cutáneas de neoplasias viscerales

obedecer, a que la incidencia relativa de MC de origen mamario es mayor en el primer periodo de estudio.

III. Resultados agrupados según el origen del tumor primario.

III. 1. Metástasis de neoplasias de origen mamario.

En nuestra serie, hemos reunido un total de 104 casos de MC de origen mamario. De todos los casos, sólo encontramos un caso en un varón, pues se trata de hallazgos poco frecuentes, publicados generalmente como casos individuales¹⁴¹.

La edad media de nuestros pacientes fue de 61,7 años. La inmensa mayoría de las lesiones (89,4%) se localizó en el tórax, con pocos casos en otras localizaciones: el 8,7% en la cabeza o el cuello, la mayoría de éstos (6,7% del total) en el cuero cabelludo. En la mayoría de los casos se conocía la neoplasia de forma previa a la aparición de las MC (86,5%), y las MC precedieron al diagnóstico de tumor primario en 10 casos y fueron simultáneos en 6 casos. Esto se correlaciona con lo descrito en estudios previos¹⁴².

En nuestros casos, el intervalo de tiempo medio entre el diagnóstico del tumor primario y las metástasis cutáneas fue de 5,6 años, con una desviación típica de 6,4, mayor a los datos recogidos en la serie de Hu y cols. en la que fue de 47,2 meses para el cáncer de mama (rango, de 1 mes a 10 años).

En nuestra serie, la mayoría de los casos de cáncer de mama habían presentado otras metástasis ganglionares o viscerales antes del diagnóstico de



Estudio descriptivo clínico-histopatológico de las metástasis cutáneas de neoplasias viscerales

las MC (81,7%), un 46,2% viscerales y un 81,7% ganglionares. Sin embargo en la serie de Lookingbill la piel fue el primer signo de enfermedad extranodal en el doble de pacientes (80,6)%, lo que parece debido a que el 20,9% de sus casos correspondían a enfermedad de Paget.

En la mayoría de nuestros pacientes, las MC se localizaron en la misma región anatómica que el tumor primario (81, 7%), con lesiones simultáneas en otra área corporal en el 11,6%. En la serie de Lookingbill y cols. También la mayoría (87,27%) de las MC de mama eran metástasis locales (figura 104).



Figura 104. Metástasis cutánea local por adenocarcinomas ductal de mama.

Tanto en nuestra serie (84,5%) como en las publicadas (46,8-78,1%), las lesiones elementales más frecuentes son los nódulos, generalmente asintomáticos, tanto únicos como múltiples, y ocasionalmente ulcerados. Además observamos algunas manifestaciones peculiares de MC: 7 casos de metástasis zosteriformes (6,7%), 5 en coraza (4,8%), 3 erisipeloides (2,8). Esto se asemeja a lo recogido en las distintas series¹⁴²: metástasis zosteriformes (3,6%), 5 en coraza (4%), 3 erisipeloides (6,3%), aunque en nuestra serie no



Estudio descriptivo clínico-histopatológico de las metástasis cutáneas de neoplasias viscerales

hemos encontrado otras formas peculiares de metástasis cutáneas descritas en la literatura, probablemente porque no se reflejaron dichos diagnósticos en la historia clínica^{143, 144}. Mordenti y cols. estudiaron 164 casos de metástasis cutáneas de carcinomas de mama¹⁴⁵. Las características clínicas incluían pápulas y/o nódulos en 131 (80%), porcentaje similar al que hemos observado. No obstante, sus datos difieren con respecto a las formas peculiares de MC carcinoma telangiectásico en 19 (11,2%), carcinoma erisipeloides en 5 (3%), el carcinoma en coraza en 5 (3%), alopecia neoplásica en 3 (2%) y el patrón zosteriforme en un (0,8%). Las lesiones metastásicas se localizaron en el sitio de la mastectomía en 50 pacientes y en otros lugares en la cara anterior de la pared torácica en 75, y el cuero cabelludo de 5. Destaca, a diferencia de en nuestra serie, y de otras publicada, que estas lesiones cutáneas no ocurrieron como primer signo de la enfermedad en ningún paciente^{146, 147}.

El estudio histopatológico, no revela diferencias relevantes con descripciones previas. Sólo en el 17,8% de los nuestros casos se realizaron técnicas de inmunohistoquímica. Destaca que en la mayoría de los casos en los que se realizaron dichas técnicas, las células tumorales fueron positivas para los receptores de estrógenos, los receptores de progesterona, el receptor del factor de crecimiento epidérmico (EGFR), y el c-erbB2, como está descrito, aunque no hemos encontrado positividad para CK7 (no realizado). Recientes estudios han destacado que la amplificación del oncogen c-erbB-2 se observa en el 20-30% de los carcinomas de mama invasivos, y se correlaciona con factores predictivos de mal pronóstico (gran tamaño tumoral, subtipo histológico



Estudio descriptivo clínico-histopatológico de las metástasis cutáneas de neoplasias viscerales

agresivo, presencia de diseminación hematógena, pobre respuesta a la quimioterapia y a la hormonoterapia)^{148, 149}.

Hemos encontrado que la supervivencia media a los 2 años, desde el diagnóstico de las MC fue del 60,4%. Estos datos son muy similares a los de la serie de Hu y cols, que describen una supervivencia del 79% al año y del 52% a los 3 años. En la serie de Lookingbill se presenta una supervivencia media de 31 meses desde el diagnóstico de las MC.

III.2. Metástasis cutáneas de origen pulmonar.

Hemos recogido un total de 41 casos de MC de origen pulmonar. Destacamos que son la primera causa de MC en varones, y con cierta frecuencia preceden al diagnóstico del cáncer de pulmón, como ya se recoge en la literatura^{150, 151}. Recientemente Dhambri y cols. han publicado una serie de 12 pacientes con MC de origen pulmonar, en un periodo de 10 años, con la que compararemos nuestros resultados¹⁵².

La mayoría de nuestros casos (87,8%) aparecieron en varones, y la edad media fue de 59,9 años, muy similar a lo que se recoge en la mencionada serie 75%, y 59.83 años respectivamente.

El tiempo de evolución medio del tumor primario antes del diagnóstico de las MC fue de 1,37 años en nuestra serie, y fue menor en la de Dhambri y cols. (de 1 a 7 meses).



Estudio descriptivo clínico-histopatológico de las metástasis cutáneas de neoplasias viscerales

En nuestros pacientes la gran mayoría de las neoplasias pulmonares que metastatizaron en la piel habían presentado otras metástasis ganglionares o viscerales de forma previa (97,6%), un 90,2% viscerales y la mayoría (82,9%) ganglionares. También, en la serie de Dhambri y cols, la mayoría (83%) presentaban metástasis viscerales además de las MC.

Casi todos nuestros casos de MC de origen pulmonar se presentaron como nódulos (92,5%) y todos los de su serie (100%). Destacamos, que uno de nuestros casos se presentó como una metástasis en coraza y 2 como nódulos umbilicales, datos no observados en la serie de Dhambri y cols. Sólo un 7% de las lesiones metastásicas mostraron ulceración clínica en nuestros casos, similar a lo observado en su serie (8,3%).

En más de la mitad de los casos (63,4%) se observó una única lesión, en el 22,0% se presentaron más de 5 lesiones y en el 14,6% de 2 a 5. Esto es muy similar a lo descrito por Dhambri y cols. Las metástasis cutáneas incluyeron lesiones solitarias en siete casos, (58,3%), 2 en un caso (16,5%) y múltiples en otros 4 casos (33,3%).

Encontramos que las MC precedieron al diagnóstico del tumor primario en el 29,3% de los casos, fueron simultáneas en el 26,8%, y posteriores en el 43,9%. Los porcentajes en la serie de Dhambri y cols fueron: 16,6%, 50% y 33,3% respectivamente, destacando que encontraron un mayor porcentaje de casos sincrónicos.



Estudio descriptivo clínico-histopatológico de las metástasis cutáneas de neoplasias viscerales

De nuestros casos, más de la mitad de las lesiones correspondientes a MC de origen pulmonar (56,1%) se localizaron en el tórax, y más de un tercio (34,1%) en la cabeza o el cuello, muchas de ellas (19,5% del total) en el cuero cabelludo y un 17,10% en el abdomen. En la serie de Dhambri y cols. se localizaron también más frecuentemente en el tórax (41,66%) y en la espalda (33,33%), seguidos por el abdomen en el 25% y las extremidades superiores o inferiores en el 16,66%. Destaca que no encontraron ningún caso en el cuero cabelludo, que representa la segunda localización en frecuencia en nuestra serie. Nosotros no encontramos ningún caso localizado en las extremidades, que según otras series suponen una localización infrecuente^{153, 154}

Desde el punto de vista histológico, en nuestra serie las MC fueron más frecuentemente compatibles con adenocarcinoma (41,5%), y carcinomas indiferenciados (41,5%), mientras que el 12,2% lo fueron con epidermoide y los casos restantes (4,9%) con carcinoma de células pequeñas o microcítico. El estudio histológico de la serie de Dhambri y cols. reveló también una mayoría de adenocarcinoma (66,6%), seguido por el carcinoma de células escamosas (16,6%) y el carcinoma de células pequeñas (16,6%).

La supervivencia media a los 2 años fue tan sólo del 2,4% (1 de 40), pues el 97,6% de los pacientes fallecieron antes de los 2 años desde el diagnóstico de las MC. Todos los pacientes de la serie de Dhambri y cols. fallecieron, aunque no especifican en qué periodo de tiempo. Los demás estudios coinciden en señalar que la presencia de metástasis cutáneas en el cáncer de pulmón tiene



Estudio descriptivo clínico-histopatológico de las metástasis cutáneas de neoplasias viscerales

muy mal pronóstico^{155, 156}, y la mediana de supervivencia no excede los 4 meses¹⁵⁷.

III.3. Metástasis cutáneas de neoplasias de origen ovárico.

Las MC de neoplasias ginecológicas son infrecuentes, y ocurren en el 3,5-4% de los pacientes con cáncer de ovario¹⁵⁸. Aún así, hemos reunido 7 casos de MC de origen ovárico, en mujeres con una edad media de 50 años, todas con una enfermedad avanzada en el momento del diagnóstico de las MC, el 85,7% en estadio IV, y los restantes en estadio III. En 2 pacientes las MC precedieron a la neoplasia ovárica y cuando fue posterior, el tiempo de evolución medio del tumor primario fue de 1,3 años. Estos datos son similares a los de otros estudios. Cormio y cols. publicaron una serie de 9 casos de MC de origen ovárico¹⁵⁹. En ella, la edad media es muy similar a la nuestra, 52,8 años, aunque la mayoría de las pacientes estaban en estadio III, cuando apareció la infiltración cutánea. Sólo en 1 de los casos las MC estaban ya presentes en el momento del diagnóstico del cáncer de ovario. El intervalo desde el diagnóstico del tumor primario al de las MC fue similar al nuestro, 23,4 meses, con un rango de 4 a 37.

Con respecto a la manifestación clínica de las MC procedentes de tumores ováricos, destaca que todos los casos se presentaron como nódulos múltiples, la gran mayoría con más de 5 lesiones (85,7%). Más de la mitad (57,1%) se localizaron en el tórax, y casi otra mitad (42,9%) en el abdomen. Se observó afectación de la cabeza o el cuello en un paciente, pero no del cuero cabelludo.



Estudio descriptivo clínico-histopatológico de las metástasis cutáneas de neoplasias viscerales

Destacamos la presencia de 2 casos de metástasis zosteriformes y otros 2 de nódulos umbilicales. En la serie de Cormio y cols. La forma más frecuente de presentación también fueron los nódulos múltiples (6 de 9), La mayoría de las lesiones se presentaron sobre cicatrices quirúrgicas previas, o zonas próximas a las punciones de paracentesis (8 de 9), y en el caso restante se observaban múltiples nódulos en la pared abdominal y el tórax. Describen también un caso de MC umbilical y otra con patrón zosteriforme. Estos hallazgos están respaldados por otros artículos que indican que la forma de presentación habitual son los nódulos múltiples en la mitad inferior del abdomen y el tórax anterior, y que con frecuencia asientan sobre cicatrices de laparotomía, trócares de laparoscopia, o cicatrices de drenajes quirúrgicos¹⁶⁰. Esto es debido a que la vía de diseminación intraperitoneal es la más frecuente, aunque se han observado casos por vías hematógica y linfática. No obstante se ha observado lesiones en otras localizaciones, como la vulva, los muslos¹⁶¹ y las mamas¹⁶². La localización umbilical de las MC de cáncer de ovario está bien descrita, como otro ejemplo del nódulo de la hermana María José¹⁶³.

La localización histológica del infiltrado tumoral correspondió en más de la mitad de los casos (57,1%) a la dermis y la hipodermis. En el 28,6% se localizó en la dermis exclusivamente y en el 14,3% sólo la hipodermis. La localización más frecuente descrita corresponde a la dermis, siendo excepcional la localización hipodérmica exclusiva, aunque hay algún caso descrito¹⁶⁴.



Estudio descriptivo clínico-histopatológico de las metástasis cutáneas de neoplasias viscerales

Desde el punto de vista histológico, la mayoría de las lesiones eran sugestivas de metástasis de adenocarcinoma (85,7%) y los casos restantes fueron catalogados como carcinomas indiferenciados (14,3%). Con respecto al grado de diferenciación, la mayoría de los tumores fueron pobremente diferenciados (71,4%), un porcentaje muy similar al obtenido por Cormio y cols. (78%).

La supervivencia media a los 2 años fue del 40%, y la de los pacientes que vivieron menos de 2 años desde el diagnóstico de las MC fue de 4,6 meses. En la serie de Cormio y cols. la supervivencia media fue de 4 meses, con un rango de 2 a 65.

III.4. Metástasis cutáneas de origen gástrico.

En nuestra serie se incluyen 16 casos de MC procedentes de neoplasias gástricas. La incidencia fue algo mayor en mujeres (62,5%), siendo la edad media de los pacientes de 63,69 años y la mediana de 70 años, algo mayor que en la serie de Hu y cols (61,9 años).

El tiempo de evolución medio del el cáncer gástrico hasta la producción de MC fue de 2,69 años, en nuestra serie y mayor en la serie de Hu y cols., 19,8 meses (rango de 7 meses a 4 años).

En la mayoría de los casos se conocía la neoplasia de forma previa a la aparición de las MC (81,3%), lo que coincide con lo reflejado en la literatura.



Estudio descriptivo clínico-histopatológico de las metástasis cutáneas de neoplasias viscerales

La mayoría de las MC se ubicaron en el abdomen (43,8%), seguidas de las que lo hicieron en el en el tórax (37,5%), en la cabeza o el cuello (31,3%), en el cuero cabelludo (12,5% del total) y en los miembros superiores (6,3%). Esto lo apoyan todos los estudios previos, que coinciden en señalar al abdomen como la localización más frecuente, incluido el ombligo¹⁶⁵. En nuestro estudio se describen 2 casos de nódulos umbilicales, además de 2 MC en coraza¹⁶⁶, y 1 de metástasis zosteriforme¹⁶⁷. Además reflejamos la aparición de un caso de MC sobre una cicatriz quirúrgica previa. En la literatura se han presentado casos aislados de estas entidades, así como casos sobre cicatrices de gastrostomía¹⁶⁸.

La supervivencia media a los 2 años fue tan sólo del 12%, y la de los pacientes que vivieron menos de 2 años desde el diagnóstico de las MC fue de 4,73 meses. Estos datos coinciden con el mal pronóstico de las MC en el cáncer gástrico recogido en la literatura.

III.5. Metástasis cutáneas de origen colorrectal.

Hemos reunido 31 casos de MC de origen colorrectal. La distribución por sexos fue casi equitativa con 16 casos en mujeres y 15 en varones y la edad media fue de 67,14 años. En la serie de Hu y cols, la media de edad fue algo menor: 62,1 años.



Estudio descriptivo clínico-histopatológico de las metástasis cutáneas de neoplasias viscerales

El intervalo desde el diagnóstico del tumor primario al de las MC fue de 2,07 años, algo mayor que en la serie de Hu y cols. donde fue de 16,5 meses (rango de 9 meses a 3 años).

En la mayoría de los casos se conocía la neoplasia de forma previa a la aparición de las MC (87,1%). Esto coincide con los datos de la serie de Lookingbill y cols. en la que sólo en 4 de sus 18 casos, las MC fueron la forma de presentación del carcinoma colorrectal.

Más de dos tercios de las lesiones correspondieron a nódulos (82,8%), que fueron con más frecuencia múltiples (63,4%) que lesiones únicas, como se recoge en la literatura¹⁶⁹, seguidos por un 10% que se presentaron como placas, lo que también ha sido previamente descrito¹⁷⁰.

De nuestros casos, más de la mitad de las lesiones correspondientes a MC de origen colorrectal se localizaron en el abdomen (56,7%) y un 40,0% en la región anogenital. Destaca la presencia de una metástasis zosteriforme, y un nódulo umbilical. Esto corresponde a lo encontrado en la literatura, pues las localizaciones típicas corresponden a la región perineal y la pared abdominal, especialmente en la región umbilical, siendo una causa frecuente de nódulo de la hermana María José^{171, 172}. Además observamos 3 casos sobre cicatriz quirúrgica. Varios estudios indican que la neoplasias colorrectales tienen predilección por metastatizar sobre sitios incisiones previas o de colostomía¹⁷³.

La supervivencia media a los 2 años fue del 22,5%. La supervivencia media de los pacientes que vivieron menos de 2 años desde el diagnóstico de las MC fue



Estudio descriptivo clínico-histopatológico de las metástasis cutáneas de neoplasias viscerales

de 7,6 meses, con una desviación típica de 6,92 meses. No obstante algunos estudios como el de Fyrmpas y cols. han señalado que las MC de origen colorrectal, podrían tener mejor pronóstico que las de otros carcinomas.

III.6. Metástasis de neoplasias originadas en la vejiga urinaria.

La mayoría de las neoplasias malignas vesicales corresponden a carcinomas transicionales. Las MC derivadas de ellos son extremadamente raras, y con frecuencia corresponden a implantes iatrogénicos de células tumorales^{174, 175} o son resultado de la diseminación por vía hematógica con una incidencia del 1% al 2% y sólo unos pocos casos han sido publicados en la literatura¹⁷⁶. En nuestra serie hemos observado 6 casos de MC origen vesical. Todos los casos se presentaron en varones, con una mediana de edad media de 71 años, similar a los casos comunicados¹⁷⁷,

En todos nuestros casos se conocía la neoplasia vesical de forma previa a la aparición de las MC siendo en un caso el diagnóstico de la MC simultáneo al de la neoplasia vesical. En la literatura, también es más frecuente su aparición posterior¹⁷⁸.

El tiempo de evolución medio del tumor primario fue de 3,14 años en el momento del diagnóstico de las MC. La gran mayoría habían presentado otras metástasis ganglionares o viscerales antes del diagnóstico de las MC, el 87,5% viscerales y la inmensa mayoría (93,5%) ganglionares. Esto concuerda con los



Estudio descriptivo clínico-histopatológico de las metástasis cutáneas de neoplasias viscerales

datos publicados que indican que las MC procedentes de carcinoma urotelial de vejiga son una manifestación tardía de la enfermedad¹⁷⁹.

Con respecto a la manifestación clínica de las MC, en 6 de los 7 casos estas lesiones eran nódulos y el caso restante una placa. Con respecto al número de lesiones en 3 de los casos se presentaron como lesiones únicas, en 3 con más de 5, y en el caso restante entre 2 y 5. Más de la mitad de las lesiones correspondientes a MC de origen vesical (57,1%) se localizaron en la región genital, seguidas de las localizadas en el abdomen (28,6%), el tórax (14,3%), la cabeza y el cuello (14,3%). No se observó ningún caso en los miembros superiores, miembros inferiores ni el cuero cabelludo. Más de la mitad (57,1%) de las lesiones se localizaron en la misma región anatómica que el tumor primario. La inmensa mayoría de las metástasis de origen vesical afectaron únicamente un área corporal (85,7%). Destaca que uno de los casos se presentó como una metástasis en coraza.

Nuestras observaciones se corresponden con lo descrito en la literatura, pues se recoge que estas MC con mayor frecuencia corresponden a nódulos, asintomáticos o dolorosos, únicos o múltiples, que se localizan en el tórax y el abdomen, estando en estrecha proximidad con la vejiga, lo que ocurre en la mayoría de los casos¹⁸⁰. No obstante, nosotros hemos encontrado un caso con localización en el cuero cabelludo. Hemos observado casos publicados de presentaciones peculiares como metástasis erisipeloides¹⁸¹, zosteriformes¹⁸²,



Estudio descriptivo clínico-histopatológico de las metástasis cutáneas de neoplasias viscerales

simulando quistes epidérmicos¹⁸³, pero no hemos encontrado ningún caso de MC en coraza.

Desde el punto de vista histológico, la mayoría de las lesiones fueron sugestivas de carcinomas indiferenciados (42,9%) y los casos restantes fueron catalogados como metástasis de carcinoma urotelial (57,1%). En los casos publicados encontramos tanto MC histológicamente bien diferenciadas, con una disposición que recuerda al epitelio transicional, como metástasis indiferenciadas, incluso con áreas de diferenciación escamosa¹⁸⁴.

La supervivencia media a los 2 años fue tan sólo del 14,2%. La supervivencia media de los pacientes que vivieron menos de 2 años desde el diagnóstico de las MC fue de 3,5 meses. Según los datos comunicados, la mayoría de los pacientes mueren pocos meses después del diagnóstico de las MC¹⁸⁵, aunque en una publicación aislada se informa de una supervivencia prolongada, libre de enfermedad, de 23 años tras una MC de origen vesical¹⁸⁶.

III.7. Metástasis cutáneas de neoplasias de origen desconocido.

El COD es un fenómeno enigmático que se encuentra en el 5% -10% de todos los pacientes con diagnóstico reciente de cáncer y se define como metástasis histológicamente confirmadas en la ausencia de un tumor primario identificable, a pesar de la exploración con un abordaje diagnóstico estandarizado^{187, 188}. Las



Estudio descriptivo clínico-histopatológico de las metástasis cutáneas de neoplasias viscerales

características de esta entidad clínica son la latencia del tumor primario, las metástasis sistémicas precoces y generalmente, la resistencia al tratamiento¹⁸⁹.

En nuestra serie contamos con un total de 20 casos de MC procedentes COD, distribuidos por igual en los periodos de estudio, 11 en varones y 9 en mujeres, con una edad media de 69,2 años. La distribución equitativa en ambos periodos es un dato destacable, pues implica que con las nuevas tecnologías disponibles en los últimos 10 años, no se ha conseguido descifrar el origen de dichos casos. Sin embargo, en otras series, en nuestro medio, como la de Román Curto, sí se observó que la mayoría de los casos de COD se concentraban al principio del estudio, y a diferencia de en nuestra serie, tenían predominio masculino ($p < 0,01$).

Actualmente hay un consenso sobre la estrategia diagnóstica el COD, que debe ser limitada y conservadora. Debe constar de una historia clínica y un examen físico minucioso, exámenes de laboratorio completos, radiografía de tórax, TAC de abdomen y pelvis, PET y mamografías en la mujer. La TAC sólo identifica el 10-35 % de los COD, pero generalmente nos ayuda ya que pone de manifiesto otros focos metastásicos^{190, 191}.

En el 80% de nuestros pacientes, la piel fue la manifestación inicial del COD. Esto supone un porcentaje elevado, comparado con otros estudios como el de Lookingbill, en el que ocurrió en un 60% de los casos de COD. Más de la mitad de los casos de COD (65,0%) presentaban ya otras metástasis ganglionares o viscerales antes del diagnóstico de las MC (81,7%), lo que es típico del COD,



Estudio descriptivo clínico-histopatológico de las metástasis cutáneas de neoplasias viscerales

como se ha comentado. El 90% de las MC de COD se describían como nódulos, sobre todo múltiples (55%). No obstante, la mayoría afectaron únicamente a un área corporal (72,2%). Esto concuerda con lo descrito previamente.

Con respecto a la localización de las MC de COD, el 27,8% se localizaron en la cabeza y el cuello, la mayoría de ellas en el cuero cabelludo (20% del total), el 50% en el tórax, el 35% en el abdomen, el 10% en los miembros superiores, y el 5% en los inferiores. Ninguna lesión se localizó en el área genital.

Algunos estudios indican que los COD suelen proceder de un tumor primario en el tórax, el abdomen o la próstata¹⁹², lo que encajaría bastante con la localización de nuestras MC. Además los cánceres de pulmón y páncreas¹⁹³ son los primarios que más comúnmente se presentan inicialmente como COD¹⁹⁴. También hay informes de metástasis precoces de tumores malignos como el carcinoma de células renales y neoplasias malignas de pulmón, en las que sitio primario permanece oculto debido a la involución o el tamaño pequeño tumor¹⁹⁵. No obstante, el origen primario es identificado en tan sólo un 27 % de los casos antes del fallecimiento del paciente, en el 57 % en la autopsia y en el 16 % restante no se logra encontrar el origen primario ni aún mediante exámenes post mortem¹⁹⁶.

Con respecto a las formas clínicas peculiares de presentación, destaca la presencia de una metástasis en coraza, 2 nódulos umbilicales y un caso de



Estudio descriptivo clínico-histopatológico de las metástasis cutáneas de neoplasias viscerales

metástasis erisipeloides. Hemos encontrado muy pocos casos MC de COD en la región umbilical¹⁹⁷, MC en coraza y erisipeloides¹⁹⁸.

Desde el punto de vista histológico, la mayoría de las lesiones eran sugestivas de metástasis de adenocarcinoma (75%) y los casos restantes fueron catalogados como carcinomas indiferenciados (25%). El 40,6% del total se describían como pobremente diferenciados. Esto se corresponde con la frecuencia de los subtipos histológicos de COD descritos en otros estudios como el de Veness y cols. (tabla 28)¹⁹⁹.

Tabla 28 . Subtipos histológicos de cáncer de origen desconocido en el estudio de Veness y cols.

Porcentaje	
Neoplasias pobremente diferenciadas	5
Carcinoma de células escamosas	5
Adenocarcinomas bien o moderadamente diferenciados	60
Carcinomas y adenocarcinomas pobremente diferenciados	30

En 6 de los casos se realizaron técnicas de inmunohistoquímica, que no pudieron discernir el origen tumoral. Azoulay y cols., estudiaron 44 MC, sin apoyarse en ningún dato clínico, basándose exclusivamente en el estudio morfológico e inmunohistoquímico, y sólo llegaron al diagnóstico del tumor de origen en el 44% de los casos, remarcando que las técnicas de inmunohistoquímica son poco eficientes en la ausencia de datos clínicos, pero deben utilizarse en el caso de tumores pobremente diferenciados²⁰⁰.



Estudio descriptivo clínico-histopatológico de las metástasis cutáneas de neoplasias viscerales

La supervivencia a los 2 años fue tan sólo del 5% (1 de 20), siendo la supervivencia media de 5,06 meses. El único paciente que sobrevivió más de 2 años presentó nuevas metástasis tanto cutáneas y como viscerales. Esto implica un pronóstico infausto, respaldado por otros casos publicados, que indican una supervivencia media en estos casos de 3-4 meses.

III.8. Metástasis cutáneas de carcinomas epidermoides de cabeza y cuello.

Hemos recogido un total de 21 casos de MC procedentes de CECC, la mayoría de ellos, 18 casos, se presentaron en varones (85,7%). La mayoría correspondían a carcinomas epidermoides de laringe (12), seguidos en orden de frecuencia, por los originados en la lengua (5), la glándula parótida (3), y el cavum (1). La edad media de los pacientes fue de 61,7 años, con una desviación típica de 12,2 años y el tiempo de evolución medio del tumor primario fue de 1,72 años. En la gran mayoría de los casos se conocía la neoplasia de forma previa a la aparición de las MC (95,2%) y casi todos habían presentado otras metástasis ganglionares o viscerales antes del diagnóstico de las MC (90,5%), algo más de la mitad viscerales (52,4%) y todos ganglionares.

Esto se corresponde bastante con lo descrito en la literatura, pues este tipo de MC, son más frecuentes en varones con historia oncológica previa conocida, y suelen ser habitualmente el resultado de la extensión directa de la neoplasia de origen^{201, 202}. En una serie de 12 pacientes con MC de CECC publicada por Kmucha y cols. los pacientes tenía edades comprendidas entre 36 y 79 años, y



Estudio descriptivo clínico-histopatológico de las metástasis cutáneas de neoplasias viscerales

9 de los 12 eran varones. Destacamos en nuestros pacientes, la mayor presencia de enfermedad metastásica en el momento de presentación de las MC, a diferencia de en la serie comentada, pues en ella, 7 de los 12 tenían metástasis ganglionares, pero ninguno presentaba metástasis viscerales. No obstante lo encontrado en su serie es excepcional. Veraldi y cols. señalaron la rareza de las metástasis cutáneas de origen laríngeo, y la mayor probabilidad de que estas lesiones metastatizaran en el pulmón, el hueso, el hígado, el mediastino y el cerebro antes que en la piel²⁰³.

En la serie de Kmucha y cols. los orígenes fueron: laringe (4), lengua (2), úvula, vestíbulo nasal, paladar, faringe y en 2 casos no se llegó a determinar²⁰⁴. Por tanto los orígenes más frecuentes fueron la laringe y la lengua, al igual que en nuestros pacientes. Una revisión de la literatura reveló sólo 12 casos de MC de carcinomas epidermoides de laringe en variadas localizaciones incluyendo el cuero cabelludo, las mejillas, los labios, el lóbulo de la oreja, el pezón, la axila, el tórax, la espalda, los brazos y los dedos^{205, 206}.

Las lesiones cutáneas metastásicas fueron dolorosas en el 57% de los casos y casi todas (20 de los 21) se presentaron como nódulos. Lo más frecuente fue encontrar tanto lesiones únicas (38,1%), como entre 2 y 5 lesiones (38,1%), siendo algo menos frecuente presentar más de 5 lesiones (23,8%). La mayoría de las lesiones cutáneas metastásicas procedentes de CECC, se localizaron en la cabeza o el cuello (85,7%), sin describirse afectación del cuero cabelludo en ningún caso. En el resto de los casos afectaron al tórax (19%).



Estudio descriptivo clínico-histopatológico de las metástasis cutáneas de neoplasias viscerales

En la serie de Kmucha y cols. 9 de los 12 casos presentaron nódulos múltiples. Resulta llamativo que la mayoría de estas lesiones se localizan sobre piel con daño actínico, lo que hace que, en ocasiones, pueda ser complicado el diagnóstico diferencial con tumores cutáneos primarios.

La supervivencia a los 2 años fue tan sólo del 9,5% (2 de 21), y la de los pacientes que vivieron menos de 2 años desde el diagnóstico de las MC fue de 5,78 meses. En la serie de Kmucha, todos los pacientes fallecieron antes de los 2 años, entre 1 y 23 meses, con un supervivencia media de 3,86 meses. Lever afirma que la esperanza de vida media es de aproximadamente 3 meses después de que las MC se hacen clínicamente evidentes en las neoplasias de la cabeza y el cuello²⁰⁷.

III.9. Metástasis cutáneas procedentes de neoplasias tiroideas.

Las MC de origen tiroideo son raras con pocos casos descritos en la literatura. Nosotros hemos encontrado 2 casos de MC procedentes de neoplasias tiroideas, uno de un carcinoma folicular y otro de un carcinoma indiferenciado, en 2 mujeres de 55 y 78 años respectivamente.

Dahal y cols. Revisaron una serie de 6 pacientes valorados en la Clínica Mayo con este diagnóstico en un periodo de 26 años, y los casos publicados en la literatura inglesa desde 1963 a 1996 (37 casos en un periodo de 30 años), reuniendo un total de 43 casos de MC de origen tiroideo. Observaron que el



Estudio descriptivo clínico-histopatológico de las metástasis cutáneas de neoplasias viscerales

origen más común era el carcinoma papilar (41%), seguido del folicular (28%), el anaplásico (15%) y el carcinoma medular de tiroides (15%)²⁰⁸. La edad media de sus 6 pacientes fue de 49 años, con un rango de 33 a 64, siendo nuestra segunda paciente mayor que sus casos, incluido su único caso de MC de carcinoma indiferenciado (51 años).

Destaca que en los 2 casos las MC precedieron al diagnóstico del tumor primario, aunque en el estudio de extensión, en ambos casos se objetivaron metástasis ganglionares y viscerales. Esto es excepcional, pues en la serie revisada por Dahal y cols., esto ocurría sólo en 1 de los 43 pacientes, siendo posterior al de la neoplasia tiroidea en la mayoría, con un intervalo medio de 4,3 años desde el diagnóstico del tumor primario, y fue simultáneo en 5. También, como en nuestros 2 casos, en todos los pacientes estudiados por Dahal, las MC se asociaron con enfermedad coexistente visceral u ósea.

Las MC se describían como nódulos, con una única lesión en el tórax en un caso y 2 nódulos localizados en el cuero cabelludo en el otro. En la serie de Dahal, la localización más frecuente de estas MC fue el cuero cabelludo (64%), como observamos en uno de nuestros casos y posteriormente se han descrito otros casos en esta ubicación²⁰⁹. También hay MC descritas en otras localizaciones, incluido el tórax como en nuestro otro caso (aunque como MC erisipeloides y asociada a MC cervicales)²¹⁰, la cara^{211, 212}, el escroto y la barbilla²¹³ y el hombro²¹⁴.



Estudio descriptivo clínico-histopatológico de las metástasis cutáneas de neoplasias viscerales

La supervivencia de nuestras pacientes fue menor a 2 años desde el diagnóstico de las MC en las 2 pacientes, concretamente de 1 y 23 meses respectivamente. Esto es bastante similar a los resultados observados por Dahl que informan de una supervivencia media después del diagnóstico de las metástasis cutáneas de 19 meses (rango entre 1 mes y 7 años).

III.10. Metástasis cutáneas procedentes de neoplasias prostáticas.

Las MC de origen prostático son extremadamente raras y suponen menos del 1% todas las MC en varones. Aún así, hemos reunido 2 casos, en 2 varones de 63 y 71 años. En ellos el diagnóstico de las MC fue posterior al de la neoplasia prostática. El tiempo transcurrido entre el diagnóstico del tumor primario y el de las MC fue de 4 y 2 años. Ambos habían presentado ya otras metástasis ganglionares y viscerales antes del diagnóstico de las MC. Con respecto a la clínica, las lesiones cutáneas eran nódulos, único y localizado en la cabeza, concretamente en el labio superior en uno y múltiple (más de 5 lesiones) y en el abdomen en el segundo. La literatura refleja que habitualmente las MC de origen prostático se presentan como el segundo caso comentado, a modo de nódulos violáceos múltiples que suelen localizarse en la pared del abdomen, la cara anterior de los muslos, y la región periumbilical. Se han descrito otras formas atípicas de presentación como una lesión morfeiforme en el tórax, o simulando otras lesiones como una proliferación vascular²¹⁵, un quiste epidermoide en el cuero cabelludo²¹⁶ o un carcinoma inflamatorio de mama²¹⁷.



Estudio descriptivo clínico-histopatológico de las metástasis cutáneas de neoplasias viscerales

También hemos encontrado un caso, muy antiguo, descrito con patrón zosteriforme²¹⁸. Además hay un caso con afectación facial como en nuestro paciente, pero en este caso simulando un lipoma²¹⁹.

La supervivencia de los pacientes fue menor a 2 años desde el diagnóstico de las MC, de tan sólo 8 y 1 meses, respectivamente. No obstante, en la literatura se refleja que la supervivencia de los pacientes con MC de origen prostático es mayor a la de los casos originados en el riñón o la vejiga.

III.11. Metástasis cutáneas procedentes de neoplasias esofágicas.

Las MC de origen esofágico son muy raras, según se recoge en la literatura²²⁰. Se han recogido 5 casos de MC de origen esofágico, todos ellos correspondientes a varones, con una edad media de 63 años, y un rango de 50 a 66 años. En sólo 1 de los 5 casos el diagnóstico de las MC fue previo al de la neoplasia esofágica, presentándose tras dicho diagnóstico en los otros 4. Ambas situaciones se han descrito previamente en la literatura²²¹. El tiempo de evolución del tumor primario en el momento del diagnóstico de las MC, en los 4 casos en los que era conocido, fue menor a un año en 3 casos, y de entre 1 y 2 años en el otro. Todos los pacientes presentaban ya otras metástasis ganglionares o viscerales en el momento del diagnóstico de las MC, 4 de los 5 metástasis viscerales y todos ellos ganglionares. Esto no muestra diferencias con respecto a los casos publicados²²².



Estudio descriptivo clínico-histopatológico de las metástasis cutáneas de neoplasias viscerales

Las lesiones cutáneas de origen metastásico eran referidas como dolorosas por 1 de los 4 pacientes y como asintomáticas en los 4 restantes. Todas las lesiones metastásicas se describían como nódulo. 4 de los 5 casos de MC de origen esofágico se presentaron como lesiones únicas, mientras que 1 de las 5 lo hizo como lesiones múltiples (entre 2 y 5 lesiones). Todas las MC afectaron únicamente a un área corporal. Se localizaron más frecuentemente en el tórax (2 casos) y en el abdomen (2 casos), con un caso localizado en el cuero cabelludo. En la literatura, estas lesiones también se han descrito como nódulos asintomáticos, raramente dolorosos, aunque en ocasiones múltiples, localizados en el tronco²²³, la cara²²⁴, el cuero cabelludo²²⁵, los dedos de las manos²²⁶ y el ombligo²²⁷.

Desde el punto de vista histológico, todas las lesiones de nuestra serie eran sugestivas de infiltración por un carcinoma epidermoide. Esto resulta interesante, dado que la mayoría de los casos descritos en la literatura corresponden a adenocarcinomas, aunque éstos sólo suponen el 30% de todos los tumores malignos del esófago. No obstante, el carcinoma epidermoide de esófago es el más frecuente en el tercio superior del mismo, y se caracteriza por una alta tasa de mortalidad²²⁸. Por eso, no es de extrañar que la supervivencia de todos los pacientes de nuestro estudio, fuera menor a 2 años desde el diagnóstico de las MC, con un rango de entre 1 y 15 meses, y una mediana de 2 meses.



Estudio descriptivo clínico-histopatológico de las metástasis cutáneas de neoplasias viscerales

III.12. Metástasis cutáneas de neoplasias pancreáticas.

Las MC de neoplasias pancreáticas son muy raras y representan menos del 1% de todos los tumores malignos gastrointestinales capaces de originar MC. Nosotros hemos recogido 2 casos de MC de origen pancreático, correspondiendo ambos a varones. Las edades de los pacientes fueron de 72 y 68 años.

En uno de los casos, el diagnóstico de la MC precedió al del tumor de origen. Esto está recogido en la literatura^{229, 230}. En el momento del diagnóstico de las MC, se objetivaron metástasis ganglionares en los 2 casos, y además viscerales (hepáticas) en el segundo de los casos. En ambos, las lesiones se describían como nódulos únicos no ulcerados. Destaca la presencia de una metástasis por implante iatrogénico, localizada junto a un drenaje quirúrgico en el primer caso. Las metástasis se localizaron en el primer caso en el tórax y en el segundo en la cabeza, en particular en la región retroauricular izquierda. Esto contrasta con la localización más frecuente recogida en la literatura que suele ser la región umbilical. Otras localizaciones descritas incluyen la espalda, MMSS²³¹, glúteos²³², axila y tórax²³³.

La supervivencia fue menor a 2 años. Ambos pacientes fallecieron a los 8 y 6 meses el diagnóstico de las MC, respectivamente. Estos datos se adaptan a lo descrito previamente.



Estudio descriptivo clínico-histopatológico de las metástasis cutáneas de neoplasias viscerales

III.13. Metástasis cutáneas procedentes de neoplasias renales.

Las MC de origen renal son raras. Aproximadamente el 30% de las neoplasias renales presentan enfermedad metastásica, pero sólo el 8% MC²³⁴. Hemos encontrado 4 casos de MC de origen renal. La edad media de nuestros pacientes fue de 63,75 años, con un rango de 61 a 84 años. En 1 de los 4 casos la piel fue la manifestación inicial de la neoplasia renal. En todos los casos se objetivaron otras metástasis, tanto ganglionares como viscerales, en el momento del diagnóstico de las MC. El tiempo de evolución medio del tumor primario, en los casos que éste era conocido, fue de 1 año en 2 de los casos y de 7 en el restante. Las lesiones elementales se describían como nódulos y 1 de los 4 como placa, y todas las lesiones eran únicas y afectaron sólo un área corporal.

Los estudios publicados indican que las MC de origen renal suelen presentarse como lesiones únicas nodulares, o en ocasiones como placas, como en nuestros casos²³⁵, en ocasiones precediendo al diagnóstico del tumor renal, como en uno de nuestros casos²³⁶. Destaca su coloración rojiza, purpúrica, en ocasiones marrón o negruzca debido a su gran vascularización, lo que hace que puedan confundirse con granulomas piógenos, lesiones de sarcoma de Kaposi u otras neoplasias vasculares²³⁷. El periodo de latencia desde el diagnóstico del tumor renal a la diseminación a la piel es variable desde meses a años²³⁸.



Estudio descriptivo clínico-histopatológico de las metástasis cutáneas de neoplasias viscerales

La localización de las MC en nuestros casos fue variable en los 4 pacientes, situándose en el cuero cabelludo, el abdomen, los miembros superiores y el tórax respectivamente. Se ha destacado que la cabeza, y concretamente el cuero cabelludo es una localización preferente de las MC de neoplasias renales, como hemos observado en 1 de los 4 casos, aunque hay casos descritos en los miembros superiores, el tórax, el cuello y sobre cicatrices previas de nefrectomía^{239, 240}. Hay también casos atípicos de presentación descritos, como un caso descrito localizado en la cara simulando un absceso²⁴¹ y un caso de una gran placa ocupando el abdomen y la raíz de los miembros inferiores, con nódulos múltiples por toda la superficie corporal²⁴².

El análisis de supervivencia a los 2 años reveló que 3 de los 4 pacientes fallecieron antes de los 2 años tras el diagnóstico de las MC, con supervivencias de 3, 23 y 3 meses respectivamente. Esto concuerda con las descripciones previas que indican que el pronóstico de los pacientes con MC de origen renal es pobre, y suele oscilar entre los 6 y los 9 meses²⁴³.

III.14. Metástasis cutáneas procedentes de hepatocarcinomas.

Hemos recogido 2 casos de MC procedentes de hepatocarcinomas, ambos en varones. Estas MC son muy infrecuentes, suponiendo sólo 0,2-2,7% de todas las MC²⁴⁴. En ambos casos, su presentación fue posterior al diagnóstico del hepatocarcinoma, aunque en la literatura también existen casos descritos de MC como forma de presentación del cáncer hepatocelular^{245, 246}.



Estudio descriptivo clínico-histopatológico de las metástasis cutáneas de neoplasias viscerales

En nuestros pacientes, las lesiones cutáneas de origen metastásico se describían como nódulos múltiples no ulcerados, y mientras que en el primer paciente afectaron únicamente a un área corporal, el tórax, en el segundo ocuparon 2 áreas simultáneamente, la cabeza (cuero cabelludo) y el tórax. Estas localizaciones son las más frecuentemente descritas²⁴⁷.

La supervivencia de los 2 pacientes fue menor de 2 años, y coincidió en ser de 3 meses, lo que refleja el mal pronóstico y la corta supervivencia respaldada por estudios previos²⁴⁸.

III.15. Metástasis cutáneas de origen óseo.

Se han recogido un total de 4 casos de MC procedentes de neoplasias de origen óseo. 3 de ellos procedían de un Sarcoma Ewing, mientras que el otro de un condrosarcoma.

Metástasis cutáneas de condrosarcoma.

El único caso de MC de condrosarcoma, se presentó en un varón de 51 años, destacando que fue la primera manifestación del tumor de origen, aunque el estudio de extensión reveló otras metástasis en el momento del diagnóstico (estadio IV). La presentación fue con múltiples nódulos en la cabeza y el cuello.

El condrosarcoma es el segundo tumor más frecuente del hueso, y suele ocurrir entre los 30 y los 60 años, siendo más frecuente en varones, como en nuestro caso. Las MC de dicho tumor suelen localizarse en la cabeza, como en



Estudio descriptivo clínico-histopatológico de las metástasis cutáneas de neoplasias viscerales

nuestro caso, o en el muñón de amputación tras el tratamiento quirúrgico, y más raramente en la zona distal de las extremidades²⁴⁹.

La supervivencia del paciente fue de 9 meses desde el diagnóstico de las MC, lo que se corresponde con el mal pronóstico señalado por los estudios previos²⁵⁰.

Metástasis cutáneas de sarcoma de Ewing.

El sarcoma de Ewing es una neoplasia ósea maligna que afecta fundamentalmente a niños y adultos jóvenes. Aunque tiene un comportamiento agresivo, y un gran potencial metastásico, las MC son muy infrecuentes²⁵¹. 3 de nuestras MC procedían de un sarcoma de Ewing. Los 3 casos se dieron en mujeres jóvenes, entre 17 y 20 años. Tras el diagnóstico del tumor primario, con un intervalo de 1 a 11 años. En uno de los casos las lesiones se localizaron en la cabeza y el cuello, invadiendo todo el pabellón auricular, la piel retroauricular, el conducto auditivo externo y el hueso temporal, la segunda se localizó en la pierna ipsilateral al tumor, y la tercera se situó en la región anogenital. 2 casos se encontraban en estadio IV, y el otro, en el que la MC fue más precoz (antes desde año del diagnóstico del tumor primario) en estadio III.

Las lesiones elementales se describían como nódulos en 2 de las 3 y una placa en la restante. En 2 de los 3 casos fueron lesiones únicas y en otro múltiples.

Las descripciones previas, que son muy escasas, indican que las MC del sarcoma de Ewing suelen aparecer como masas situadas sobre la extremidad



Estudio descriptivo clínico-histopatológico de las metástasis cutáneas de neoplasias viscerales

afecta, como uno de nuestros casos, tanto dérmicas como subcutáneas, en ocasiones con vesículas hemorrágicas, o simulando granulomas piógenos. Los nódulos solitarios a distancia, como en 2 de nuestros casos también se han descrito²⁵².

La tumoración se localizaba en la dermis y la hipodermis en todas las lesiones estudiadas. En 2 de los casos se realizaron técnicas de inmunohistoquímica, que demostraron que las células tumorales eran positivas para vimentina y enolasa neuronal específica (ENS), lo se corresponde con lo descrito en la literatura²⁵³.

El estudio de la supervivencia a los 2 años desde el diagnóstico de las MC, puso de manifiesto que la mayoría de los pacientes (2 de 3) fallecieron. Sólo la paciente que estaba en estadio III, antes del diagnóstico de la MC sobrevivió más de 2 años, falleciendo las otras 2 a los 2 y 23 meses del diagnóstico. La única paciente que sobrevivió más de 2 años presentó nuevas metástasis tanto cutáneas como viscerales. Dichas MC se localizaron en el mismo área corporal que las iniciales (genitales), encontrándose 4 episodios posteriores de MC sucesivas, con intervalos de un año entre unas y otras. Esto queda respaldado por la literatura, donde se indica que el sarcoma de Ewing tiene un comportamiento biológico muy agresivo, con frecuentes recidivas locales y un gran potencial metastásico, aunque raramente metastatiza en la piel, y cuando lo hace suele implicar un pronóstico ominoso.



Estudio descriptivo clínico-histopatológico de las metástasis cutáneas de neoplasias viscerales

III.16. Metástasis cutáneas de neoplasias musculares

Se han recogido 5 casos de MC de origen muscular, todos en mujeres, uno de ellos correspondiente a un rhabdomioma y los demás a leiomiomas.

Metástasis cutáneas de leiomioma

Hemos encontrado 4 casos de MC de leiomioma, todos en mujeres. Uno de ellos, correspondía a un leiomioma, localizado en el muslo izquierdo y los otros 3 a leiomiomas uterinos. La edad media de las pacientes fue de 58,2 años. Las MC se presentaron tras el diagnóstico del tumor primario en todos los casos, con un intervalo de entre 1 y 7 años, y en presencia de otras metástasis ganglionares y viscerales (estadio IV) en todas.

El leiomioma es una neoplasia maligna infrecuente originada en el músculo liso, que supone menos del 10 % de todos los sarcomas de tejidos blandos, y su incidencia anual es de menos de 2 por millón²⁵⁴. Suelen originarse en el útero²⁵⁵, el espacio retroperitoneal, el estómago, los grandes vasos y la piel, aunque se han descrito también en otras localizaciones como el mesenterio²⁵⁶ y el intestino delgado²⁵⁷. Las MC de este origen son muy raras²⁵⁸, con menos de 15 casos publicados^{259, 260}.

Con respecto a los hallazgos clínicos, las lesiones cutáneas de origen metastásico eran referidas como nódulos múltiples, en todos los casos. El caso originado en el muslo metastatizó en la cabeza y el tórax, y los 3 de origen uterino en el abdomen, el tórax y el abdomen y el cuero cabelludo,



Estudio descriptivo clínico-histopatológico de las metástasis cutáneas de neoplasias viscerales

respectivamente. Esto se correlaciona con los casos publicados, dado que la mayoría son lesiones múltiples, con muy pocos casos de lesiones únicas²⁶¹, habiéndose descrito las localizaciones encontradas en nuestro estudio, siendo el cuero cabelludo y la espalda las más frecuentes²⁶², con casos atípicos como un caso de nódulo umbilical y otro localizado en la nalga²⁶³.

Histológicamente, nuestros casos fueron infiltraciones por leiomiomas, 2 de alto grado y 2 de bajo grado. Destacamos que 2 de los casos de MC de leiomioma uterino correspondieron a metástasis exclusivamente subcutáneas, lo que es excepcional en este tipo de MC, pues hay muy pocos casos recogidos en la literatura.

La supervivencia a los 2 años fue del 75%, falleciendo la paciente que no sobrevivió a este periodo a los 18 meses. Destacamos que en todos los casos de origen uterino la supervivencia fue mayor a 2 años. No obstante, la supervivencia estimada en la literatura, en estos casos, es menor al 20% a los 5 años²⁶⁴.

Metástasis cutáneas DE rhabdomioma

Uno de los casos de nuestra serie correspondió a MC de un rhabdomioma embrionario pararrectal. Apareció en un varón de 18 años de edad

El rhabdomioma es un tumor maligno mesenquimal infrecuente que muestra diferenciación a músculo estriado, soliendo originarse en la cabeza, el cuello o el tracto genitourinario²⁶⁵, ²⁶⁶. Las MC de este tumor son excepcionales



Estudio descriptivo clínico-histopatológico de las metástasis cutáneas de neoplasias viscerales

con menos de 20 casos descritos en la literatura²⁶⁷. Una revisión reciente de la literatura indica que las MC de rhabdomiosarcoma se producen principalmente en los niños, y sólo se han notificado 2 casos en adultos²⁶⁸.

Nuestro caso de MC de rhabdomiosarcoma se presentó 1 año después del diagnóstico del tumor primario, cuando el paciente ya había presentado otras metástasis ganglionares, aunque no viscerales (estadio III). Las lesiones cutáneas de origen metastásico eran referidas como dolorosas por el paciente, y se describían como nódulos múltiples, con más de 5 lesiones, que se localizaron en la región anogenital.

En la literatura, también describen estas MC como múltiples, en la mayoría de los casos, con localizaciones variadas: cabeza, cara, labio, cuello, tórax, extremidades, así como formas diseminadas^{269, 270} con 2 casos congénitos que se manifestaron como “*blueberry muffin baby*”^{271, 272}. Generalmente las MC aparecen tras el diagnóstico del tumor de origen aunque no es raro que sean la primera manifestación^{273, 274}. No hemos encontrado ningún caso de MC de rhabdomiosarcoma en la localización descrita en nuestro paciente.

Desde el punto de vista histológico, la biopsia era sugestiva de metástasis de sarcoma de alto grado. Las técnicas de inmunohistoquímica, pusieron de manifiesto una tinción positiva citoplásmica para la actina, la mioglobina y de forma focal y aislada para la desmina en las células tumorales. Esto concuerda con los datos recogidos en la literatura, salvo en el caso de la desmina, que suele ser expresada por las células tumorales²⁷⁵.



Estudio descriptivo clínico-histopatológico de las metástasis cutáneas de neoplasias viscerales

Nuestra paciente sobrevivió más de 2 años, pero presentó nuevas metástasis tanto cutáneas, como viscerales. Concretamente, presentó 5 nuevas recidivas cutáneas, en la misma localización, con intervalos menores a un año, falleciendo a los 4 años del diagnóstico de las MC. Esto se corresponde con los datos publicados que indican una supervivencia global a los 5 años del 20% al 30% en pacientes con rhabdomiocarcinoma y metástasis a distancia²⁷⁶.

III.17. Metástasis de tumores originados en la vesícula y vías biliares

Se han reunido 4 casos de MC de origen biliar, 3 procedentes de colangiocarcinoma, y uno de un carcinoma de vesícula biliar. En la literatura se comenta que las MC de colangiocarcinoma son extremadamente raras con menos de 30 casos publicados²⁷⁷

3 de los nuestros 4 casos se presentaron en mujeres y 1 en un varón. La edad media fue de 65,7 años, y coincidió casi exactamente con la mediana (65 años), con un rango de 60 a 73 años.

El tiempo de evolución medio del tumor primario, en los casos en que éste se conocía de forma previa, fue de 2 años, con un rango de 1 a 3 años. En la mayoría de los casos (3 de 4), las metástasis se presentaron tras el diagnóstico del tumor primario, destacando que en uno de los casos fueron la manifestación inicial. Esto concuerda con los datos recogidos en la literatura. Se indica que las MC en estos casos suelen ocurrir tras múltiples procedimientos invasivos como cirugías, drenajes biliares o cuadros de inflamación mantenida, como ocurre en la colangitis esclerosante.



Estudio descriptivo clínico-histopatológico de las metástasis cutáneas de neoplasias viscerales

Las lesiones cutáneas se describían como nódulos en todos, en 3 de los 4 únicos, y en el restante como múltiples (entre 2 y 5 lesiones). Destaca la presencia de un caso de implante iatrogénico, que se presentó sobre la cicatriz de una esfinterotomía biliar, y además fue el único caso que presentó ulceración clínica. Todas de las lesiones cutáneas afectaron únicamente a un área corporal. Las localizaciones correspondieron al abdomen en 3 de los 4 casos, situándose por tanto en la misma región corporal que el tumor primario en la mayoría de los casos, a diferencia del caso restante que se ubicó en el cuero cabelludo. Esto concuerda perfectamente con las publicaciones previas que indican, que si bien las MC de colangiocarcinoma se localizan típicamente en la pared abdominal, sobre todo en las áreas de implantación de los drenajes percutáneos²⁷⁸, una proporción destacable lo hace el cuero cabelludo y el cuello²⁷⁹.

La supervivencia de todos los pacientes fue inferior a los 2 años desde el diagnóstico de las MC, con una mediana de 3,5 meses, y un rango de 1 a 7 meses, lo que se relaciona con el hecho de asociarse a neoplasias muy avanzadas²⁸⁰.

III.18. Metástasis de neoplasias de origen endometrial.

Las MC procedentes de carcinoma endometrial son un hallazgo raro y suelen ocurrir como un hallazgo tardío²⁸¹. Hemos reunido 2 casos de mujeres con MC de dicho origen, con edades de 73 y 66 años respectivamente. Como está



Estudio descriptivo clínico-histopatológico de las metástasis cutáneas de neoplasias viscerales

descrito, nuestras MC se presentaron tras el diagnóstico del tumor de origen, con un intervalo de 1 y 5 años respectivamente, y en presencia de enfermedad diseminada (ambos casos con metástasis ganglionares y el segundo caso también pulmonares y hepáticas).

Desde el punto de vista clínico las lesiones eran nódulos múltiples, localizados en el abdomen, ambos en la región umbilical y un caso de implante iatrogénico sobre una cicatriz quirúrgica. Sólo un caso presentó ulceración clínica.

Nuestros hallazgos se corresponden con los descritos previamente en la literatura, pues las MC de origen endometrial suelen describirse como nódulos, tanto únicos como múltiples. Se han observado en múltiples localizaciones, incluido un caso en el cuero cabelludo²⁸², la piel nasal²⁸³, las extremidades inferiores²⁸⁴, y sobre cicatrices de laparotomía. También hay algún caso descrito en la región umbilical, como en nuestras pacientes²⁸⁵ y con patrón zosteriforme²⁸⁶.

Desde el punto de vista histológico, las lesiones eran sugestivas de metástasis de adenocarcinoma endometrial en ambas, que es el hallazgo más frecuentemente referido²⁸⁷.

En el estudio de supervivencia objetivamos que la primera paciente falleció a los 4 meses del diagnóstico de las MC, mientras que la segunda sobrevivió más de 2 años. En la literatura se recogen varios casos de pacientes con supervivencias prolongadas tras la aparición de MC de origen endometrial^{288, 289}.



Estudio descriptivo clínico-histopatológico de las metástasis cutáneas de neoplasias viscerales

III.19. Metástasis de neoplasias originadas en el intestino delgado.

Se ha recogido un único caso de MC procedente de un adenocarcinoma intestinal, localizado en el ileon, en una mujer de 58 años, con un intervalo de 1 año desde el diagnóstico del tumor de origen. En el momento del diagnóstico de las MC, se objetivaron metástasis ganglionares y viscerales. La lesión era un nódulo único, no ulcerado, localizado en el abdomen. El diagnóstico se estableció mediante la realización de PAAF. Desde el punto de vista histológico, la lesión era sugestiva de metástasis de adenocarcinoma.

Las MC originadas en el intestino delgado son excepcionales, de hecho tras una exhaustiva búsqueda bibliográfica sólo hemos encontrado un caso, de 1977 en japonés sin resumen disponible²⁹⁰. Es posible que en algunas de las series previamente descritas se hayan agrupado con las gástricas, pues indican MC de origen gastrointestinal, pero no se especifica.

La supervivencia de los pacientes tras el diagnóstico de la MC fue de 1 mes, lo que se corresponde con la alta mortalidad de neoplasias intestinales en estadio IV.

III.20. Metástasis cutáneas de neuroblastoma.

Hemos encontrado un caso de una MC procedente de un neuroblastoma paravertebral en una lactante mujer de 3 meses de edad. El tumor de origen fue diagnosticado en el periodo neonatal, y en el momento del diagnóstico de la



Estudio descriptivo clínico-histopatológico de las metástasis cutáneas de neoplasias viscerales

diseminación cutánea, ya se habían demostrado otras metástasis tanto viscerales como ganglionares.

La literatura informa de que el neuroblastoma es el tumor maligno neonatal más frecuente, siendo la edad media del diagnóstico los 22 meses de edad, y el cuarto más frecuente en la infancia después de la leucemia, el linfoma y los tumores del sistema nervioso central²⁹¹.

La lesión cutánea metastásica se presentó, como un nódulo único, sin ulceración clínica, aparentemente asintomático, y localizado en el tórax, en la misma área corporal que el tumor primario. Esto corresponde con la forma habitual de presentación descrita, siendo un nódulo dérmico o subcutáneo la forma de presentación en el 63% de los casos de MC de neuroblastomas. Aunque en nuestro caso la MC fuera posterior al diagnóstico del tumor primario, ésta puede ser la forma de presentación hasta en un tercio de los casos²⁹². También se han descrito formas generalizadas con lesiones múltiples a modo de nódulos subcutáneos negro-azulados, siendo una de las causas del cuadro conocido como *“blueberry muffin baby”*²⁹³. Un signo típico descrito de estas lesiones es el blanqueamiento central y la aparición de un halo eritematoso durante varios minutos u horas tras la palpación, que se ha relacionado con la liberación de catecolaminas por la lesión cutánea^{294, 295}.

Histológicamente nuestro caso fue informado como metástasis de neuroblastoma, pobremente diferenciado, siendo las células neoplásicas positivas en el estudio inmunohistoquímico para cromogranina, sinaptofisina y



Estudio descriptivo clínico-histopatológico de las metástasis cutáneas de neoplasias viscerales

enolasa neuronal específica, con un índice de proliferación celular (ki67) mayor al 90%. Esto es el hallazgo típico en este tipo de neoplasia²⁹⁶.

La supervivencia de la paciente fue mayor a 2 años tras el diagnóstico de la MC. Resulta interesante, que el pronóstico de los recién nacidos, con neuroblastoma en estadio IV, es relativamente bueno. Los infiltrados tumorales pueden regresar o madurar hacia ganglioneuromas benignos²⁹⁷.

IV. Localización de las metástasis cutáneas

VI.1. Metástasis cutáneas localizadas en la cabeza y el cuello.

Hemos reunido 67 casos de MC localizadas en la cabeza y el cuello, lo que supone el 23% del total de las MC en nuestro estudio. El origen más frecuente fueron, los CECC (18 casos), seguidos por los originados en el pulmón (14), la mama (9), el estómago (5), los COD (5), y los de origen colorrectal (3), y el tiroides (2). Además encontramos casos aislados de MC procedentes de otros órganos: ovario, páncreas, próstata, hígado, hueso, músculo, vesícula biliar y vías biliares, endometrio, riñón, vejiga urinaria, esófago.

Los datos recogidos en la literatura indican que la cara y el cuello, son frecuentes localizaciones de las MC, y alrededor de un 18% de todos los casos de MC asientan allí, lo que supone un porcentaje muy similar al que hemos encontrado. El origen de las MC más frecuente son los tumores de cabeza y cuello, la mama y el pulmón, tal y como hemos observado en nuestro estudio.



Estudio descriptivo clínico-histopatológico de las metástasis cutáneas de neoplasias viscerales

En estudios previos se observan MC en el cuero cabelludo en aproximadamente de 10% de los casos, superponible a nuestro estudio, pero su presencia es a menudo un dato revelador de diseminación. El diagnóstico puede ser engañoso, en casos como la alopecia neoplásica. Destaca, la importante tendencia de algunos cánceres, como el renal, el pulmonar y el de mama, a metastatizar en esta región²⁹⁸.

IV.2. Metástasis cutáneas localizadas en el tórax.

En nuestra serie, 154 MC se localizaron en el tórax siendo el origen más frecuente la mama (93 casos), lo que representa más de la mitad del total de nuestros casos (54,8%, seguida por el pulmón (23), los COD (10), el estómago (6), el ovario (4), los CECC (4), las de origen colorrectal (3), el esófago (2) y el hígado (2). Encontramos casos aislados procedentes del páncreas, el riñón, la vejiga urinaria, el hueso, el músculo y el útero.

Es un dato bien reflejado en la literatura que la mayoría de las MC en todas las series se localizan en el tórax. Esto se debe principalmente a que las procedentes del cáncer de mama, pulmón, colon, y páncreas, que se encuentran entre las más frecuentes, se localizan preferentemente en esta región corporal²⁹⁹.



Estudio descriptivo clínico-histopatológico de las metástasis cutáneas de neoplasias viscerales

IV.3. Metástasis cutáneas localizadas en el abdomen.

Hemos encontrado 56 casos de MC localizadas en el abdomen (19,9% del total). La mayoría era de origen colorrectal (17), seguidas de las procedentes de neoplasias gástricas (7), pulmonares (7), COD (7), mamarias (3), biliares (3), uterinas (3), ováricas (3), vesicales (2), esofágicas (2), prostáticas (1) y del intestino delgado (1).

En las publicaciones revisadas se indica que una cuarta parte de las metástasis, porcentaje muy similar al encontrado por nosotros, asientan a este nivel. Los cánceres primarios más frecuentemente descritos en esta localización, son los hemos encontrado en nuestra serie: tracto gastrointestinal, pulmón, y ovárico³⁰⁰.

IV.4. Metástasis cutáneas localizadas en los miembros superiores.

Las MC localizadas en los miembros superiores fueron poco frecuentes, con sólo 10 casos (3,6%), procedentes sobre todo de neoplasias de mama (3) y pulmón (3) con casos aislados de origen gástrico (1), renal (1) y desconocido (2). Estos hallazgos se corresponden con los informes previos, que indican que los miembros superiores son una localización infrecuente de MC. En la serie de Lookingbill, sólo el 5,8% de los casos (excluyendo los de melanoma), tuvieron esta localización, lo que representa un porcentaje similar al nuestro. Los orígenes encontrados en su serie fueron el cáncer de mama en casi todos (16)



Estudio descriptivo clínico-histopatológico de las metástasis cutáneas de neoplasias viscerales

y el COD en 2, con casos procedentes de neoplasias de otro origen (pulmonar, renal, esofágico, de la cavidad oral, laríngeo y pancreático).

IV.5. Metástasis cutáneas localizadas en los miembros inferiores.

Contamos con 14 casos de MC localizadas en los miembros inferiores (5% del total), la mayoría procedentes de la mama (6), seguidos de los de origen colorrectal (2) y vesical (2), con casos aislados procedentes del pulmón, el riñón, el hueso, y de un COD.

En la serie de Lookingbill, el 5,5% de las MC (excluyendo los casos de melanoma), se situaron en los miembros inferiores, un porcentaje superponible al nuestro. Los orígenes más frecuentes fueron la mama, como en nuestra serie, y el COD, del que nosotros sólo encontramos un caso. Además describían casos aislados de neoplasias pulmonar, ovárica, esofágica y endometrial.

IV.6. Metástasis cutáneas localizadas en la región anogenital.

19 casos de MC se localizaron en la región anogenital (6,8% del total), siendo el origen más frecuente el colorrectal (12), seguido del vesical (4), con casos aislados procedentes del pulmón, el riñón y el hueso.

Destacamos la baja frecuencia de los casos de MC observados en esta localización. En la serie de Lookingbill, sólo 4 de sus 342 MC de origen visceral se presentaron en la región genital, 2 procedentes de COD, 1 colorrectal y el



Estudio descriptivo clínico-histopatológico de las metástasis cutáneas de neoplasias viscerales

otro uterino. No obstante nuestros hallazgos son similares a los observados en otros estudios que llaman la tendencia a la localización en la región genital de las MC ciertas neoplasias, sobre todo las colorrectales³⁰¹.

V. Subtipos peculiares de metástasis cutáneas.

V.1. Metástasis zosteriformes.

El patrón zosteriforme es un tipo muy raro de MC con sólo unos pocos casos notificados³⁰². Muchas de las metástasis con distribución metamérica han sido inicialmente diagnosticadas como un herpes zóster, que es un hallazgo frecuente en los pacientes oncológicos inmunocomprometidos³⁰³.

En nuestra serie encontramos 11 casos de metástasis zosteriformes, 10 de los 11 eran mujeres con una edad media de 62,5 años. En la mayoría, (81,8%) la infiltración cutánea se diagnosticó de forma posterior al tumor de origen, mientras que en 1 caso el diagnóstico fue simultáneo y en otro el de las MC precedió al de la neoplasia primaria. La mayoría de los tumores (9 de 11) habían producido ya otras metástasis en el momento del diagnóstico de las cutáneas.

En una revisión de la literatura, se señala que de 26 casos de MC zosteriformes, 18 se debían a una neoplasia maligna interna, 4 a un carcinoma de células escamosas de la piel, 3 a melanoma y 1 a una neoplasia anexial. Un paciente presentó metástasis herpetiformes 6 meses después de haber sido



Estudio descriptivo clínico-histopatológico de las metástasis cutáneas de neoplasias viscerales

intervenido quirúrgicamente de un adenocarcinoma de recto³⁰⁴. La edad media de los pacientes afectados por metástasis herpetiformes fue de 61 años, con predominio femenino (86%), y en el 12,5% de pacientes las lesiones cutáneas precedieron en su aparición al diagnóstico del tumor primario, lo que es muy similar a lo evidenciado en nuestra serie.

Destacamos que en nuestra serie en más de la mitad de los casos, 7 de los 11 pacientes (63,6%), las lesiones cutáneas eran referidas como dolorosas. El dolor espontáneo simulando un herpes zóster se ha observado en muchos pacientes con metástasis zosteriformes, y muchos de ellos son inicialmente tratados con fármacos antivirales³⁰⁵.

En nuestra serie, la mayoría de las MC se localizaron en el tórax (9 de 11), seguido del abdomen que se afectó en 3 de los 11 pacientes, y el origen más frecuente de las metástasis zosteriformes fue el carcinoma de mama en 7 de los 11 casos, seguido por las neoplasias ováricas en 2 de los 11 casos, un caso de origen gástrico y otro colorrectal. Los datos recogidos en la literatura indican que el tronco es el lugar de asentamiento en el 85% de estas metástasis, como nosotros también hemos confirmado. Los orígenes más frecuentemente descritos son la mama, el pulmón y el ovario³⁰⁶. Nosotros hemos encontrado también un predominio de casos procedentes de carcinomas mamario y un caso de ovario, pero ninguno de pulmón.

El mecanismo exacto por el que se producen las metástasis zosteriformes sigue siendo desconocido, y se han especulado varias teorías en la literatura.



Estudio descriptivo clínico-histopatológico de las metástasis cutáneas de neoplasias viscerales

Se ha informado de que podría ser debido a un fenómeno de Koebner en la localización previa de un herpes zóster ("locus minoris resistentiae" o sitio de menor resistencia), mediante diseminación linfática perineural, propagación a través de los vasos fenestrados del ganglio de la raíz dorsal o, por último, mediante una implantación quirúrgica accidental³⁰⁷.

Con respecto a la histología de las MC, fue de adenocarcinoma en 9 de 11 (81,8%), y de carcinoma indiferenciado en los 2 restantes. En la literatura también se señala que la histología del tumor primario es compatible con adenocarcinoma en la mayoría de los casos.

La supervivencia a los 2 años de nuestros pacientes con metástasis zosteriformes fue del 54,5%. Esto refleja una mayor tasa de supervivencia que en otros estudios, que indican supervivencias medias de 3 meses³⁰⁸.

V.2. Metástasis cutáneas en coraza.

La primera descripción del carcinoma en coraza la realizó Velpeau en 1838, debido a la semejanza de este tipo de infiltración metastásica con una armadura. También se ha llamado carcinoma escirro y paquidermia.

Hemos reunido 13 metástasis en coraza, la mayoría de los pacientes, 9 de los 13 (69,2%) eran mujeres, con una mediana de edad de 63,5 años. Todas las metástasis en coraza se localizaron en el tórax, con afectación adicional del abdomen en 2 de los 13 pacientes, de los miembros superiores en 1, de los



Estudio descriptivo clínico-histopatológico de las metástasis cutáneas de neoplasias viscerales

miembros inferiores en otro, y por último del área genital en 1 caso. Más de la mitad de las metástasis en coraza, 8 de 13 (61,5%), se localizaron en el mismo área corporal que el tumor de origen. En 9 de los 13 casos (69,2%) la infiltración cutánea se diagnosticó de forma posterior al tumor de origen, mientras que en 1 caso el diagnóstico fue simultáneo y en otros 3 (23,1%) las MC precedieron al de la neoplasia primaria.

Según la literatura, el carcinoma en coraza es relativamente raro. En esta condición, la pared torácica, región afectada en todos nuestros pacientes, está ocupada por placas induradas y la piel se infiltra como si como si estuviera cubierta por una armadura, tal y como se ha comentado. Las células neoplásicas difunden por los espacios tisulares o a través de los vasos linfáticos, por ello este tipo de MC suele localizarse cerca del tumor de origen como hemos observado. Por lo general, el carcinoma en coraza aparece en los casos de recurrencia local, sobre todo de cáncer de mama después de la mastectomía³⁰⁹. Raramente puede aparecer como una forma de presentación del carcinoma de mama³¹⁰. Estos hallazgos se corresponden con lo que hemos descrito en nuestra serie.

Destacamos que en más de la mitad de los casos, 7 de los 13 (53,8%) había ulceración clínica. Esta tendencia a la ulceración de carcinoma en coraza se ha descrito previamente³¹¹.

El origen más frecuente de las metástasis en coraza en nuestra serie, fue el carcinoma de mama en 5 de los 13 pacientes (38,5%), seguido por las



Estudio descriptivo clínico-histopatológico de las metástasis cutáneas de neoplasias viscerales

neoplasias gástricas en 2 de los 13 casos (15,4%), con casos únicos de origen pulmonar, colorrectal, esofágico, de un COD, y otro de un carcinoma de la vejiga urinaria. Esto corresponde con lo descrito en la literatura dado que es el cáncer de mama la fuente más frecuente de las MC en coraza³¹². Hemos encontrado casos de origen gástrico³¹³, pulmonar³¹⁴, gastrointestinal³¹⁵, tiroideo³¹⁶.

La histología de las metástasis fue de adenocarcinoma en más de la mitad de los casos, 9 de 13 (69,2%), de carcinoma indiferenciado los 3 restantes, lo que se corresponde con las publicaciones previas.

El estudio de supervivencia a los 2 años de los pacientes con metástasis en coraza reveló que 10 de los 13 (76,9%) pacientes fallecieron antes de los 2 años. La supervivencia media de los pacientes que vivieron menos de 2 años fue de 5,1 meses. Esto se corresponde con la supervivencia media recogida en la literatura de 6,5 meses.

V.3. Metástasis cutáneas umbilicales (nódulo de la hermana María José).

La hermana María José, instrumentista de los hermanos Mayo en Rochester (Estados Unidos), fue la primera en llamar la atención sobre la presencia de nódulos periumbilicales que, a menudo, eran la única señal de la existencia de un cáncer intraabdominal, y predictores de un pronóstico ominoso³¹⁷. En 1949, Hamilton Bailey, utilizó por vez primera el epónimo³¹⁸. Las MC umbilicales son poco frecuentes y representan menos del 10% de los tumores secundarios que afectan a la piel³¹⁹. La revisión de la literatura indica que los nódulos



Estudio descriptivo clínico-histopatológico de las metástasis cutáneas de neoplasias viscerales

umbilicales neoplásicos pueden deberse a un tumor primario en el 38% de los casos, a endometriosis en el 32% y en el 30% son en realidad depósitos secundarios tumorales de un tumor primario a distancia³²⁰.

En nuestra serie contamos con 11 casos de metástasis umbilicales, 8 de los 11 (72,7%) en mujeres, con una edad media de 68,1 años. Los estudios epidemiológicos demuestran este predominio femenino³²¹. Destacamos su presentación clínica como nódulos dolorosos en 7 de los 11 pacientes (63,6%) y ulcerados, en 5 de los 11 casos. Esto se corresponde con la descripción habitual de los nódulos de la hermana María José, que suelen presentarse como protuberancias en la pared abdominal anterior, periumbilicales, con bordes irregulares y una consistencia dura y fibrosa, aunque la superficie puede estar ulcerada, como en nuestros casos, o necrótica.

En 7 de los 11 casos (63,6%) la infiltración cutánea se diagnosticó de forma posterior al tumor de origen, mientras que en 1 caso el diagnóstico fue simultáneo (9,1%) y en otros 3 (27,3%) el de las MC precedió al de la neoplasia primaria. Estos resultados se corresponden con los casos publicados, que indican que hasta en un 40% de los casos son expresión de recidivas de neoplasias previamente conocidas, aunque también hay casos descritos en los que las MC umbilicales son el primer signo de la neoplasia interna³²².

En nuestros casos, la mayoría de las metástasis umbilicales, 8 de 11 (72,7%), se localizaron en la misma región corporal que el tumor de origen, el abdomen. Éste fue muy variado, encontrando 2 casos precedentes de neoplasias



Estudio descriptivo clínico-histopatológico de las metástasis cutáneas de neoplasias viscerales

ováricas, 2 de endometrio, 2 gástricas, 2 pulmonares, 2 de COD y 1 colorrectal. Según la literatura las fuentes más frecuente de las MC umbilicales suelen ser el tracto gastrointestinal (35-65%) y el genitourinario (12-35%). La mayoría tiene por tanto un origen abdominal, como en nuestros casos. En particular: el 52% son de origen digestivo y el 28% de origen ginecológico³²³. El tumor que más frecuentemente metastatiza es el adenocarcinoma gástrico, siguiéndole en frecuencia los de ovario, colon y páncreas, siendo otros orígenes hallazgos casuales, como el carcinoma de vesícula biliar, linfomas, carcinoma de endometrio y otros^{324, 325}. Además, en el 3-6% proceden de neoplasias hematológicas o cánceres de pulmón y de mama^{326, 327}. No obstante, el 15-30% procede de COD³²⁸. Por tanto, nuestros casos corresponden con los datos publicados.

La comprensión completa de los mecanismos por los que estos tumores se disemina hasta el ombligo aún no está clara. Sin embargo, siguiendo criterios anatómicos, hay varias hipótesis propuestas. El anillo umbilical es una cicatriz invaginada en la pared abdominal entre la fascia transversalis y el peritoneo. Después del nacimiento, las estructuras del cordón del feto se transforman en los ligamentos o pliegues peritoneales, que son el ligamento umbilical medio cuya obliteración origina el uraco, el ligamentos medial umbilical (vestigio de las arterias umbilicales), el ligamento redondo (vena umbilical izquierda) y el ligamento falciforme. Además, podemos encontrar un vestigio del conducto vitelino que conecta el ombligo con el íleon. La región umbilical muestra una rica vascularización procedente de la arteria epigástrica inferior, ramas



Estudio descriptivo clínico-histopatológico de las metástasis cutáneas de neoplasias viscerales

profundas de la íliaca circunfleja, y la rama superior epigástrica de la arteria mamaria interna. El drenaje venoso incluye varias ramas anastomóticas, procedentes cranealmente de la vena axilar, a través de la vena mamaria interna, y caudalmente de la vena femoral a través de la vena epigástrica superficial. Además, el ombligo puede estar conectado con el sistema porta, a través de las venas umbilicales. El sistema linfático conecta la región umbilical a los ganglios linfáticos de los territorios axilar, inguinal, y para-aórtico³²⁹. Todos estos sistemas (arterial, venoso y linfático) representan las rutas posibles por los cuales, las células tumorales metastásicas podrían implantarse en la región umbilical. Además, parece que la extensión directa a través del peritoneo es la ruta preferida de los tumores gastrointestinales³³⁰.

La histología de las metástasis fue de adenocarcinoma en la mayoría de los casos, 10 de 11 (90.9%), y de carcinoma indiferenciado en el restante. Eso corresponde con lo previamente publicado, y los diferencia de los tumores primarios del área umbilical, que son más frecuentemente de tipo epidermoide^{331, 332}.

En nuestra serie, el estudio de supervivencia a los 2 años reveló que 9 de los 11 pacientes (81,8%) fallecieron antes de los 2 años desde el diagnóstico de las MC umbilicales. La supervivencia media de los pacientes que sobrevivieron menos de 2 años fue de 3,5 meses. Según los datos publicados, la presencia de metástasis umbilicales indica un mal pronóstico, pues es signo de enfermedad neoplásica avanzada³³³. La supervivencia de estos pacientes sin



Estudio descriptivo clínico-histopatológico de las metástasis cutáneas de neoplasias viscerales

tratamiento, se ha informado que varía entre los 2 y los 11 meses, desde el momento del diagnóstico inicial^{334, 335} muy similar a lo observado en nuestros pacientes.

V.4. Metástasis cutáneas erisipeloides.

Las metástasis cutáneas erisipeloides, también denominadas carcinomas inflamatorios³³⁶ o carcinomas erisipeloides³³⁷, son una manifestación cutánea de la diseminación de un tumor maligno que clínicamente semeja una erisipela o una celulitis. El aspecto clínicamente benigno que presentan, así como su rareza, les confieren un interés especial para su diagnóstico precoz y el pronóstico que esto conlleva. La primera descripción de este subtipo de MC la realizó Hutchinson en 1886.

Se han reunido 4 casos de MC erisipeloides, todos en mujeres, con una edad media de 62,7 años. Se presentaron siguiendo el patrón habitualmente descrito en la literatura, como placas únicas no ulceradas y dolorosas localizadas en el tórax. Así pues, se recoge que las metástasis erisipeloides son más frecuentes en los cánceres con drenaje linfático comprometido, y suelen localizarse en zonas próximas al tumor de origen.

El origen más frecuente en nuestros casos fue el carcinoma de mama (en 3 de los 4), con 1 caso de COD. En 3 de los 4 casos, la infiltración cutánea se diagnosticó de forma posterior al tumor de origen, mientras que en el caso



Estudio descriptivo clínico-histopatológico de las metástasis cutáneas de neoplasias viscerales

restante el diagnóstico fue simultáneo. Esto concuerda con lo descrito, pues la causa más frecuente de las metástasis erisipeloides es el cáncer de mama, que suele estar previamente diagnosticado. También se han descrito en tumores malignos de otro origen como son páncreas³³⁸, recto³³⁹, pulmón³⁴⁰, ovario, amígdalas, estómago³⁴¹, glándula parótida³⁴², colon³⁴³, útero³⁴⁴, tiroides³⁴⁵, vejiga³⁴⁶ y próstata³⁴⁷. Puesto que la frecuencia de estos casos es muy baja, no es fácil tener en cuenta esta posibilidad diagnóstica, sobre todo si se desconoce un proceso tumoral primario.

El estudio de supervivencia a los 2 años de los pacientes con metástasis erisipeloides reveló que 3 de las 4 pacientes fallecieron antes de los 2 años desde el diagnóstico de las MC, siendo su supervivencia media de 13,3 meses. Estos resultados son algo peores que los de estudios previos, que indican que en el cáncer de mama con MC erisipeloides, la media de supervivencia es de 2 años, destacando que no mejora tras la cirugía, puesto que es frecuente la recurrencia cutánea inmediata como consecuencia de la invasión linfática difusa³⁴⁸

V.5. Metástasis cutáneas sobre cicatriz quirúrgica y secundarias a un implante iatrogénico.

En nuestra serie 36 MC se presentaron sobre cicatrices quirúrgicas previas. El origen fue el carcinoma de mama en 35 de los 36 casos, con un caso de origen gástrico. El tiempo medio de evolución del tumor primario fue de 3,8 años, con



Estudio descriptivo clínico-histopatológico de las metástasis cutáneas de neoplasias viscerales

un rango de 1 a 18 años, coincidiendo con el descrito en la literatura, que es de hasta 20 años después del diagnóstico del tumor primario.

Además, contamos con 5 casos de MC secundarias a un implante iatrogénico, que se presentaron sobre una traqueostomía, 3 casos de drenajes quirúrgicos, y una colostomía. El origen más frecuente de las metástasis producidas mediante implante iatrogénico fue el carcinoma de mama en 2 de los 5 casos (40%), con casos aislados de neoplasias de origen colorrectal, pancreático y CECC.

Las MC y subcutáneas sobre cicatrices quirúrgicas son relativamente raras, siendo la causa más frecuente las neoplasias de mama, seguidas de las colorrectales³⁴⁹, con casos aislados de otros orígenes, entre las que destacan las gástricas³⁵⁰, vesicales^{351, 352}, renales³⁵³ y pancreáticas³⁵⁴. El CECC tiene una gran tendencia a producir MC regionales, que se ven favorecidas por estos procedimientos invasivos, como hemos observado en uno de nuestros casos. Los datos recientes de un estudio sobre la laparoscopia para el diagnóstico, estadificación y tratamiento de tumores intraabdominales, realizado en 1650 pacientes demostraron la aparición de MC en el sitio de implantación del trócar en sólo el 0,79% de los pacientes, lo que fue muy similar a las recurrencia sobre las cicatrices de laparotomía (0,86%) de los pacientes en la misma institución. También es bien conocido, que la colocación de drenajes percutáneos en el lecho de la resección representa un vehículo para las células malignas, para la producción de metástasis, como también hemos encontrado.



Estudio descriptivo clínico-histopatológico de las metástasis cutáneas de neoplasias viscerales

Estas MC implican recidivas locales, y se han descrito sobre todo en las cicatrices de mastectomía, como en nuestros casos, o sobre las de resecciones tumorales de otro origen. En muy pocos casos estas MC se han observado sobre cicatrices resultantes de operaciones previas diferentes, por ejemplo, MC de carcinoma colorrectal sobre cicatrices de una prostatectomía y una colecistectomía³⁵⁵. En este contexto, destaca el caso publicado por Uchendu y cols. en el que un tumor de colon se extendió a la cicatriz postoperatoria de una apendicectomía previa, realizada 50 años antes³⁵⁶. Nosotros también hemos encontrado un caso llamativo, en el que las MC procedentes de un cáncer de mama en estadio IV, se ubicaron sobre una cicatriz secundaria a una intervención para la colocación de una prótesis de cadera, 4 años después del diagnóstico del tumor primario.

La localización de las MC sobre las cicatrices puede deberse a que éstas ofrezcan un entorno favorable para acoger y nutrir adecuadamente el tumor, o una mayor densidad vascular y linfática regional que favorezca la diseminación hematogena o linfática. Además, una compatibilidad molecular de las células neoplásicas con las moléculas de adhesión expresadas por los elementos tejido cicatrizal también podría estar implicada. Un factor que favorecería esto, es la presencia de interacciones entre el factor de crecimiento epidérmico (EGF) y su receptor EGFR, pues el ligando presente en el tejido de la cicatriz, puede tener propiedades estimulantes de crecimiento para las células tumorales³⁵⁷. Finalmente, es interesante observar que los traumas del tejido, tales como la manipulación quirúrgica, se han asociado con la localización de



Estudio descriptivo clínico-histopatológico de las metástasis cutáneas de neoplasias viscerales

las metástasis tumorales, en 2 casos diferentes de propagación perineal de adenocarcinoma de recto³⁵⁸.

El estudio de supervivencia a los 2 años de los pacientes con MC sobre cicatriz reveló que más de la mitad de los pacientes, 23 de 36 (65,7%) sobrevivieron a este periodo. La supervivencia media de los pacientes que vivieron menos de 2 años fue de 10 meses. Esta mayor supervivencia parece debida a que la mayoría de los casos procedían de la mama, que como hemos observado tienen mejor pronóstico, y a que en el momento de objetivarse la infiltración cutánea sólo el 25,7% de las pacientes presentaban metástasis a distancia, estando el 45,7% en estadio III, un 17,1% en estadio I y un 11,4% en estadio II. No obstante, en el casos de las demás MC iatrogénicas la supervivencia fue mucho menor, pues 4 de los 5 pacientes fallecieron antes de los 2 años, a pesar de que sólo 2 de los 5 estaban en estadio IV, seguido de 2 en estadio II (18,2%), y 1 en estadio III, previamente al diagnóstico de las MC.

VI. Estudio de supervivencia de los pacientes con metástasis cutáneas.

Factores pronósticos en los pacientes con metástasis cutáneas.

Estudios en relación a la supervivencia de los pacientes con MC han mostrado que la supervivencia varía fundamentalmente en función del origen del tumor primario, siendo mayor en el caso del cáncer de mama. Nosotros hemos



Estudio descriptivo clínico-histopatológico de las metástasis cutáneas de neoplasias viscerales

obtenido además, que cuando el origen es distinto a la mama, los pacientes tienen una probabilidad 3 veces mayor de fallecer antes de los 2 años desde el diagnóstico de las MC.

Destacamos el mejor pronóstico de las mujeres con MC, tras ajustar por el resto de las variables (incluido el origen). En relación a la localización, está descrita una supervivencia media de 29 meses para metástasis locorreregionales y 15,5 meses en caso de metástasis a distancia. Este peor pronóstico, viene explicado por el propio mecanismo fisiopatológico, lo que en nuestro estudio también aparece como estadísticamente significativo. Resulta interesante que los pacientes en estadio IV tienen una probabilidad de morir antes de los 2 años desde el diagnóstico de las MC, casi el doble que en los demás, pero no existen diferencias entre los estadios I, II y III. Además hemos objetivado que las MC pobremente diferenciadas implican el doble de probabilidad de fallecer a los 2 años que las bien o moderadamente diferenciadas, lo que apoya a los estudios previos.



Estudio descriptivo clínico-histopatológico de las metástasis cutáneas de neoplasias viscerales

Conclusiones.

- 1- La incidencia de MC en nuestro medio, es mayor en mujeres (60,9%) y la edad media de los pacientes que las presentan es de 61,8 años.
- 2- Las características de los tumores malignos que metastatizan con mayor frecuencia en la piel son las siguientes:
 - a. El origen más frecuente de las MC es el cáncer de mama (37,0%), seguido de los carcinomas de pulmón (14,6%), colorrectal (11,0%), CECC (8%) y COD (7%).
 - b. Los tumores suelen estar en estadios avanzados, IV (64,4%) y III (21%).
 - c. Las metástasis ganglionares (84,8%) y viscerales (64,8%) suelen estar presentes.
 - d. El tiempo de evolución del tumor primario es muy variable (1 a 17 años), siendo la mediana de 2 años.
- 3- Las características clínicas más frecuentes de las lesiones cutáneas metastásicas fueron:
 - a. La lesión elemental más frecuente es el nódulo (86,5%), no ulcerado (77,6%).
 - b. Es tan frecuente que las MC sean lesiones únicas (46,6%) como múltiples (53,4%).



Estudio descriptivo clínico-histopatológico de las metástasis cutáneas de neoplasias viscerales

- c. Las MC son más frecuentemente asintomáticas (61,7%), aunque en un porcentaje no despreciable de pacientes son dolorosas (38,3%).
 - d. La localización más frecuente de la MC es el tórax (54,8%), seguido del abdomen (19,9%), y la cabeza y el cuello (23%), especialmente el cuero cabelludo (10,3%).
 - e. La manifestación de las MC fue previa al diagnóstico de la neoplasia visceral en el 16,7%, simultánea en el 30%, y posterior en el resto.
- 4- Con respecto a los hallazgos histopatológicos de las MC:
- a. La mayoría de las MC son adenocarcinomas (73,6%), moderada (45,4%) o pobremente diferenciados (45,1%).
 - b. Se sitúan en la dermis y la hipodermis (50,4%) o exclusivamente en la dermis (41,2%), siendo muy poco frecuente la localización hipodérmica exclusiva (8,4%).
 - c. Respetan la epidermis en casi todos los casos (90,4%).
- 5- En cuanto a las diferencias existentes en función de la edad y el sexo de los pacientes:
- a. El análisis por sexos reveló que los tumores primarios que metastatizaron en la piel con mayor frecuencia, fueron el



Estudio descriptivo clínico-histopatológico de las metástasis cutáneas de neoplasias viscerales

carcinoma de mama y el colorrectal en las mujeres, y el cáncer de pulmón, el CECC, y el colorrectal en los varones.

- b. En los varones menores de 40 años, sólo se observó un caso de MC, procedente de una neoplasia pulmonar, mientras que en los pacientes con 40 o más años los orígenes más frecuentes fueron los tumores malignos pulmonares, colorrectales y COD.
- c. En las mujeres, en ambos grupos de edad, la causa más frecuente de MC fue el cáncer de mama, seguido en las menores de 40 años por las neoplasias de origen óseo, ovárico, un caso procedente de un neuroblastoma y otro de origen pulmonar, y en los pacientes con 40 o más años por los de origen colorrectal, gástrico y COD.

6- Las diferencias estadísticamente significativas entre los dos periodos de estudio (1990-1999 y 2000-2009) fueron:

- a. Encontramos más pacientes en el primer periodo (60,1%).
- b. la presencia de metástasis ganglionares y sobre todo viscerales fue mayor en el segundo periodo (88% y 73,1% frente a 84,9% 62% respectivamente).
- c. Con respecto a las peculiaridades observadas, destaca la mayor incidencia de presentación de las MC como nódulos umbilicales, metástasis en coraza y sobre cicatriz quirúrgica en el primer



Estudio descriptivo clínico-histopatológico de las metástasis cutáneas de neoplasias viscerales

periodo y como metástasis zosteriformes y erisipeloides en el segundo periodo.

d. En el primer periodo encontramos una mayor concordancia entre el área corporal en la que se localizaron las MC con respecto al tumor de origen. Ambas localizaciones coincidieron en el 73,6% de los casos del primer periodo a diferencia del 55,3% en el segundo periodo.

e. El estudio de supervivencia a 2 años puso de manifiesto que ésta fue menor en el primer periodo de estudio (25,5%), que en el segundo (34,8%).

7- En el estudio de supervivencia, observamos que un 43,8% de los pacientes sobrevivieron más de 2 años tras el diagnóstico de las MC.

a. De ellos, el 80,9% presentó nuevas metástasis, viscerales (71,4%) o cutáneas (70,2%).

b. La supervivencia media global de los pacientes que fallecieron antes de los 2 años fue de 5,89 meses desde el diagnóstico de la MC.

8- Las variables estudiadas que influyen en la supervivencia de manera estadísticamente significativa son las siguientes:

a. El sexo (el 90,7% de los varones fallecen antes de los 2 años desde el diagnóstico de las MC).



Estudio descriptivo clínico-histopatológico de las metástasis cutáneas de neoplasias viscerales

- b. El origen del tumor primario (el 72,6% de los pacientes con MC de origen mamario viven más de 2 años).
 - c. El momento de presentación de las MC con respecto al tumor primario (en el 86,9% de los pacientes que viven más de 2 años, las MC suceden a la neoplasia de origen).
 - d. La presencia de metástasis ganglionares y viscerales en el momento del diagnóstico de las MC (77,5% y 89% respectivamente, en los casos con supervivencia menor a 2 años).
 - e. Estadificación tumoral en el momento del diagnóstico (estadio IV en el 77,3% de los pacientes que fallecen antes de los 2 años).
 - f. La localización de las MC con respecto al tumor primario (en distinta región corporal en el 85,7% de los que no sobreviven a los 2 años).
 - g. La localización de las MC (en el tórax en el 70,2% de los que viven más de 2 años y en el abdomen (24,2%) y en el cuero cabelludo (13,1%) en los que viven menos.
- 9- Los factores que intervienen en el pronóstico a 2 años, una vez que se ajustan por el resto de las variables son los siguientes:



Estudio descriptivo clínico-histopatológico de las metástasis cutáneas de neoplasias viscerales

- a. El origen de las metástasis cutáneas. Cuando la neoplasia de origen no corresponde a un carcinoma de mama, la probabilidad de morir a los 2 años aumenta 3,16 veces.
- b. El sexo. Cuando el paciente es varón la probabilidad de fallecer a los 2 años es 1,58 veces mayor.
- c. La estadificación tumoral previa en el momento del diagnóstico de las MC. Cuando el estadio tumoral del paciente ya es IV, antes del diagnóstico de las MC, la probabilidad de fallecer a los 2 años aumenta 1,86 veces con respecto a los demás estadios.
- d. El grado de diferenciación histológico de las MC. Cuando el tumor metastásico es pobremente diferenciado, la probabilidad de fallecer a los 2 años aumenta 2,17 veces, con respecto a los casos en que es bien diferenciado.



Estudio descriptivo clínico-histopatológico de las metástasis cutáneas de neoplasias viscerales

Anexo 1: Documento de recogida de datos.

PACIENTE: Apellidos, Nombre	NHC	T. PRIMARIO
------------------------------------	------------	--------------------

A) Hallazgos epidemiológicos y clínicos

1- Número de caso:

2 - Periodo de estudio: 1 2

3- Edad:

4- Sexo: 1 Mujer; 2 Varón

5- Neoplasia visceral previa conocida:

1 sí 2 no

6- Tiempo de evolución de neoplasia visceral desde diagnóstico (años):

7- Tiempo de evolución de lesiones cutáneas en momento del diagnóstico (meses)

8- Origen del tumor primario :

- 1 Mama
- 2 Pulmón
- 3 Ovario
- 4 Gástrico
- 5 Colorrectal
- 6 Páncreas
- 7 Tiroides
- 8 Renal
- 9 Próstata
- 10 Vejiga urinaria
- 11 Esófago
- 12 Hígado
- 13 Óseo
- 14 Músculo
- 15 Intestino delgado
- 16 Desconocido
- 17 Carcinoma epidermoide de cabeza y cuello
- 18 Vesícula biliar y vías biliares
- 19 Endometrio
- 20 Cérvix
- 21 Testículo
- 22 Otro

9- Manifestación:

- 1 Previa al diagnóstico de neoplasia visceral
- 2 Simultánea



Estudio descriptivo clínico-histopatológico de las metástasis cutáneas de neoplasias viscerales

3 Posterior

10- Presencia de otras metástasis en el momento del diagnóstico:

1 sí; 2 no

11- Viscerales: 1 sí; 2 no

12- Ganglionares: 1 sí; 2 no

13- Estadificación tumor primario:

- 1 I
- 2 II
- 3 III
- 4 IV

14- Clínica

- 1 Asintomática
- 2 Dolor
- 3 Prurito

15- Lesión cutánea elemental:

- 1 Nódulo
- 2 Placa
- 3 Mácula
- 4 Pápula

16- Peculiaridades

- 1 Zosteriforme
- 2 En coraza
- 3 Nódulo umbilical
- 4 Erisipeloide
- 5 Implante iatrogénico
- 5 Otra

17- Ulceración clínica

1 sí; 2 no

18- Número de lesiones:

- 1 Única
- 2 De 2-5
- 3 Más de 5

19- Localización:

- 1 Cabeza y cuello
- 2 Tórax
- 3 Abdomen
- 4 MMSS
- 5 MMII

20- Localización en mismo área corporal que tumor primario 1 sí; 2 no

21- Extensión:

- 1 Un área corporal
- 2 Más de 1



Estudio descriptivo clínico-histopatológico de las metástasis cutáneas de neoplasias viscerales

22- Supervivencia desde el diagnóstico de las metástasis cutáneas meses

23- Supervivencia a los dos años del diagnóstico: 1 sí; 2 no

24- Presencia de nuevas metástasis cutáneas a los dos años: 1 sí; 2 no

25- Cutáneas 1 sí; 2 no **26- Viscerales:** 1 sí; 2 no

B) Hallazgos Anatomopatológicos

26- Técnica diagnóstica:

1 Biopsia

2 PAAF

27- Localización:

1 Sólo dermis

2 Dermis e hipodermis

3 Sólo hipodermis

28- Afectación de epidermis (infiltración de la epidermis): 1 sí; 2 no

29- Ulceración histológica 1 sí; 2 no

30- Histología del tumor:

1 Adenocarcinoma

2 Carcinoma epidermoide

3 Carcinoma indiferenciado

4 Sarcoma

5 Otro

31- Grado de diferenciación:

1 Bien diferenciado/ bajo grado

2 Moderadamente diferenciado

3 Pobremente diferenciado/ alto grado

32- Infiltrado inflamatorio:

1 Ausente-escaso

2 Moderado-intenso

33- Angiogénesis: 1 sí; 2 no

34- Angiotropismo-invasión vascular: 1 sí; 2 no

35- Necrosis: 1 sí; 2 no

36- Desmoplasia: 1 sí; 2 no

37- Inmunohistoquímica: Realizada 1 sí; 2 no

38- Figuras de mitosis

1 Ausentes o escasas

2 Frecuentes

3 Muy abundantes



Estudio descriptivo clínico-histopatológico de las metástasis cutáneas de neoplasias viscerales

Agradecimientos.

En primer lugar deseo agradecer a mis padres, su incondicional apoyo, imprescindible para la realización de la presente tesis doctoral.

A los directores de mi tesis, Dr. Ricardo Suárez Fernández, Dr. José Antonio Avilés Izquierdo y Dr. Jesús Millán Núñez-Cortés, la gran confianza depositada en mí y su inestimable colaboración.

Al Servicio de Anatomía Patológica del Hospital Gregorio Marañón, en especial a la Dra. Verónica Parra Blanco, por la orientación y la valiosa ayuda prestada.

Al personal del Archivo del Hospital Gregorio Marañón, por su profesionalidad y eficacia.

Al servicio de Estadística de la Fundación de Investigación del Hospital Gregorio Marañón, en especial a José María Bellón, por su colaboración en el análisis de los datos.

A la Dra. Patricia Navarro Gil, del servicio de Medicina Preventiva del Hospital Gregorio Marañón, por su gran ayuda en el estudio estadístico.

A los integrantes del Servicio de Dermatología del Hospital Gregorio Marañón, por todo su apoyo.



Estudio descriptivo clínico-histopatológico de las metástasis cutáneas de neoplasias viscerales

Referencias bibliográficas.

- ¹ Lookingbill DP, Helm KF. Metastatic tumors. Demis J. *Clinical Dermatology*. Philadelphia, Pa: Lippincott-Raven; 1997:1-7.
- ² Sleeman J P, Nazarenko I, Thiele W. Do all roads lead to Rome? Routes to metastasis development. *Int J Cancer*. 2011; 128: 2511–26.
- ³ Wang W, Goswami S, Sahai E, Wyckoff. JB, Segall JE, Condeelis JS. Tumor cells caught in the act of invading: their strategy for enhanced cell motility. *Trends. Cell Biol*. 2005;15:138–45.
- ⁴ Chopra. R, Seema C, Spinderjeet Gill S, Gurvinder Pal T, Raj Pal Singh P, Harsh M. Cutaneous metastases of internal malignancies. *Indian J Dermatol Venereol Leprol*. 2010;76:125-31.
- ⁵ Gowardhan B, Mathers ME, Feggetter JG. Twenty-three years of disease-free survival following cutaneous metastasis from a primary bladder transitional cell carcinoma. *Int J Urol* 2004; 11: 1031–2.
- ⁶ Sleeman JP. The lymph node as a bridgehead in the metastatic dissemination of tumors. *Recent Results. Cancer Res*. 2000;157: 55–81.
- ⁷ Chambers AF, Groom AC, MacDonald. Dissemination and growth of cancer cells in metastatic sites. *Nat Rev Cancer*. 2002;2: 563–72.
- ⁸ Brenner S, Tamir E, Maharshak N, Shapira J. Cutaneous manifestations of internal malignancies. *Clin Dermatol* 2001;19: 290-7.
- ⁹ Schwartz RA. Cutaneous metastatic disease. *J Am Acad Dermatol* . 1995; 33: 161-82.
- ¹⁰ Roman Curto C, Armijo Moreno M. El proceso metastático (II): diseminación tumoral directa, linfática y hemática. *Actas Dermosifiliogr*. 1999; 90: 277-90.
- ¹¹ Naser AMB, Zaki MS, Brunner M, Wollina V, Zouboulis CC. Cutaneous metastasis in internal malignancy. *Egypt Dermatol Online J*. 2007; 3:1.
- ¹² Marcoval J, Gallego MI, Moreno A. Metástasis cutánea inflamatoria como primer signo de recidiva de carcinoma escamoso de pulmón. *Actas Dermosifiliogr*. 2008;99: 157-9.
- ¹³ 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: 19-26.
- ¹⁴ Brownstein MH, Helwing EB. Patterns of cutaneous metastasis. *Arch Dermatol*. 1972; 105: 862-8.
- ¹⁵ Brownstein MH, Helwig EB. Metastatic tumors of the skin. *Cancer*. 1972; 29: 1298-307.
- ¹⁶ Geiger TR, Peeper DS. Metastasis mechanisms. *Biochim Biophys Acta*. 2009; 1796: 293.
- ¹⁷ Reignold IM. Cutaneous metastases from internal carcinoma. *Cancer*. 1966; 19:162-8.
- ¹⁸ Spencer PS, Helm TN. Skin metastases in cancer patients. *Cutis*. 1987;39:119-21.
- ¹⁹ Thiery JP, Sleeman JP. Complex networks orchestrate epithelial-mesenchymal transitions. *Nat Rev Mol Cell Biol*. 2006; 7:131–42.



Estudio descriptivo clínico-histopatológico de las metástasis cutáneas de neoplasias viscerales

- ²⁰ Coman I, Crisan N, Petrut B, Bungardean C, Cristea T, Crisan D. Hepatic and skin metastases after laparoscopic radical prostatectomy for prostate cancer. *J Gastrointest Liver* . 2007; 16: 333–5.
- ²¹ Gaudy-Marqueste C, Dales JP, Collet-Villette AM, Giob JJ, Astoul P, Richard MA. Cutaneous metastasis of pleural mesothelioma: two cases. *Ann Dermatol Venereol*. 2003;130: 455–9.
- ²² Huh SJ, Liang S, Sharma A, Dong C, Robertson GP. Transiently entrapped circulating tumor cells interact with neutrophils to facilitate lung metastasis development. *Cancer Res*. 2010; 70: 6071–82.
- ²³ Poste G, Fidler IJ. The pathogenesis of cancer metastasis. *Nature*. 1979; 283: 139-46.
- ²⁴ Reuther G, Der C: The ras branch of small GTPases: ras family members don't fall far from the tree. *Curr Opin Cell Biol*. 2000; 12:157-65.
- ²⁵ Guan KL. The mitogen activated protein kinase signal transduction pathway: From the cell surface to the nucleus. *Cell Signal*.1994; 6: 581- 9.
- ²⁶ Bos JL. Ras oncogenes in human cancer: A review. *Cancer Res*. 1989; 49:4682-9.
- ²⁷ Ghobrial IM, Adjei AA. Inhibitors of the ras oncogene as therapeutic targets. *Hematol Oncol Clin North Am*. 2002;16:1065-88.
- ²⁸ Bohle AS, Kalthoff H. Molecular mechanisms of tumor metastasis and angiogenesis. *Langenbecks Arch Surg*. 1999; 384:133.
- ²⁹ Woodhouse EC, Chuaqui RF, Liotta LA. General mechanisms of metastasis. *Cancer*. 1997; 80: 1529.
- ³⁰ Bogenrieder T, Herlyn M. Axis of evil: molecular mechanisms of cancer metastasis. *Oncogene*. 2003; 22: 6524.
- ³¹ Sánchez-García I, *The Crossroads of Oncogenesis and Metastasis*. *N Engl J Med*. 2009; 15: 360:297-9.
- ³² Abrams HL, Spiro R, Goldstein N. Metastases in carcinoma; analyses of 1000 autopsied cases. *Cancer*. 1950; 3: 74-85.
- ³³ Llançapi P, Gutierrez R, Paiva O. Cutaneous metastases. *Clinical pathological review*. *Rev Med Chil*. 1996; 124: 1519.
- ³⁴ 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.
- ³⁵ Krathen RA, Orengo IF, Rosen T. Cutaneous metastases: a metaanalysis of data. *South Med J*. 2003 ;96: 164-7.
- ³⁶ Brownstein MH, Helwig EB. Patterns of cutaneous metastases. *Arch Dermatol* 1972; 105: 862.
- ³⁷ 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: 485.



Estudio descriptivo clínico-histopatológico de las metástasis cutáneas de neoplasias viscerales

- ³⁸ Gómez-Diez S, García-García B, Fernández-García MS, Pérez-Oliva N. Metástasis cutánea por carcinoma pancreático como primera manifestación clínica. *Actas Dermosifiliogr.* 2010; 101:93-5.
- ³⁹ Nicolás-Sánchez FJ, Garreta-Messeque J, Fernández-Cabrera L, Sarrat-Nuevo RM, Nicolás-Sánchez ME et al. Metástasis cutáneas generalizadas como forma de presentación de un adenocarcinoma gástrico. *Actas Dermosifiliogr.* 2007; 98: 213-8.
- ⁴⁰ Bansal R, Naik R. A study of 70 cases of cutaneous metastases from internal carcinoma. *J Indian Med Assoc.* 1998; 96: 10-2.
- ⁴¹ Schwartz RA. Metastatic cancer of the skin. In: *Skin Cancer Recognition and Management.* New York, NY: Springer-Verlag. 1998; 23: 185-93.
- ⁴² Strohl RA. Cutaneous manifestations of malignant disease. *Dermatol Nurs.* 1998;10: 23-5.
- ⁴³ Bevilacqua G, Mariotti S, Castagna M, Marcocci C, Di Coscio GC, Martino E. Cutaneous metastasis of a radiation-associated thyroid medullary carcinoma. *J Endocrinol Invest.* 1984; 7: 653.
- ⁴⁴ Caron P, Moreau-Cabarrot A, Gorguet B, Bazex J. Cutaneous metastasis from follicular carcinoma of the thyroid gland. *Thyroid.* 1993; 3: 235.
- ⁴⁵ Cohen PR. Metastatic tumor to the nail unit: subungueal metastases. *Dermatol Surg.* 2001; 27: 280-93.
- ⁴⁶ Cervigón I, Pérez, C; Bahillo, C; Martínez-Amo, JL, Gargallo AB, López-Barrantes O, et al. Nódulo umbilical. *Actas Dermosifiliogr.* 2006; 97:546-8.
- ⁴⁷ Hager CM, Cohen PR. Cutaneous lesions of metastatic visceral malignancy mimicking pyogenic granuloma. *Cancer Invest.* 1999; 17:385-90.
- ⁴⁸ Yu KJ, Lee HE, Ho HC, Lee JC, Chang JW, Hong HS, et al.. Carcinoma erysipelatoides from squamous cell carcinoma of unknown origin. *Int J Clin Pract.* 2005; 59: 1104–6.
- ⁴⁹ Prabhu S, Pai SB, Handattu S, Kudur MH, Vasanth V. Cutaneous metastases from carcinoma breast: the common and the rare. *Indian J Dermatol Venereol Leprol.* 2009; 75:499–502.
- ⁵⁰ Falagas ME, Vergidis PI. Narrative review: disease that masquerade as infection cellulitis. *Ann Intern Med* 2005;142: 47–55.
- ⁵¹ Arapovi SJ, Simi L. Cutaneous metastases – carcinoma en cuirasse. *Acta Dermatovenerol Croat.* 2002; 10: 167– 70.
- ⁵² Hazelrigg DE, Rudolph AH. Inflammatory metastatic carcinoma. Carcinoma erysipelatoides. *Ach Dermatol.* 1977;113: 69–70.
- ⁵³ Parkes Weber F. Bilateral thoracic zosteroid spreading marginate telangiectasia-probably a variety of “carcinoma erysipelatoides” associated with unilateral mammary carcinoma and better termed “carcinoma telangiectaticum.” *Br J Dermatol Syph.* 1933; 45: 418–23.
- ⁵⁴ Lin JH, Lee JY, Chao SC, Tsao CJ. Telangiectatic metastatic breast carcinoma preceded by en cuirasse metastatic breast carcinoma. *Br J Dermatol.* 2004; 151: 523–4.
- ⁵⁵ Pakula AS, Robinson JK. Recognizing malignant skin changes following breast cancer. *Am Fam Physician.* 1992; 45: 1287–92.



Estudio descriptivo clínico-histopatológico de las metástasis cutáneas de neoplasias viscerales

- ⁵⁶ Savoia P, Fava P, Deboli T, Quaglino P, Bernengo MG. Zosteriform cutaneous metastases: a literature metaanalysis and a clinical report of three melanoma cases. *Dermatol Surg.*, 60 2009; 35: 1355–63.
- ⁵⁷ Torné J, Bonaut B, Sanz C, Martínez C., Torrero MV, Miranda-Romero A et al. Metástasis cutáneas de adenocarcinoma de recto con distribución herpetiforme. *Actas Dermosifiliogr.* 2006; 97:206-7.
- ⁵⁸ Matarasso SL, Rosen T. Zosteriform metastasis: case presentation and review of the literature. *J Dermatol Surg Oncol.* 1988; 14: 774–8.
- ⁵⁹ Williams LR, Levine LJ, Kauh YC. Cutaneous malignancies mimicking herpes zoster. *Int J Dermatol.* 1991; 30: 432– 4.
- ⁶⁰ Hodge SJ, Mackel S, Owen LG. Zosteriform inflammatory metastatic carcinoma. *Int J Dermatol.* 1979; 18: 142–5.
- ⁶¹ Bassioulas K, Nakuci M, Dimou S, Kanellopoulou M, Alexis I. Zosteriform cutaneous metastases from breast adenocarcinoma. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2005; 19: 593–6.
- ⁶² Lin WL, Lin WC, Jung SM, Yang CH, Hong HS. Breast cancer metastasized to the scalp mimicking alopecia areata: alopecia neoplastica. *Breast J.* 2007; 13: 94– 5.
- ⁶³ Scheinfeld N. Review of scalp alopecia due to a clinically unapparent or minimally apparent neoplasm (SACUMAN). *Acta Derm Venereol.* 2006; 86: 387-9.
- ⁶⁴ Conner KB, Cohen PR. Cutaneous metastasis of breast carcinoma presenting as alopecia neoplastica. *South Med J.* 2009; 102: 385–9.
- ⁶⁵ Requena L, Sanguenza M, Sanguenza OP, Kutzner H. Pigmented mammary Paget disease and pigmented epidermotropic metastases from breast carcinoma. *Am J Dermatopathol.* 2002; 24: 189-98.
- ⁶⁶ Cohen P. Metastatic tumors to the nail unit: subungual metastases. *Dermatol Surg.* 2001; 27: 280–93.
- ⁶⁷ Martorell-Calatayud, A., Llombart-Cussac, B., Requena-Caballero, C., Guillén-Barona, C. Dactilitis crónica indolora como hallazgo inicial de un adenocarcinoma pulmonar diseminado. *Actas Dermosifiliogr.* 2009; 100 :727-9.
- ⁶⁸ Charoenkul V, Del Campo A, Derby A, Hodgson WJ, McElhinney AJ. Tumors of the umbilicus. *Mt Sinai J Med.* 1977; 44: 257-62.
- ⁶⁹ James WD, Berger TG, Eiston EM. *Dermal and subcutaneous tumors.* In: *Andrews'disease of the skin.* 10th edition. Philadelphia: Saunders, 2006; 629.
- ⁷⁰ Powell FC, Cooper AJ, Mas.sa MC, Goellner JR, Su WP Sister Mary Joseph's nodule: a clinicopathologic and histologic study. *J Am Acad Dermatol.* 1984; 10:610-5.
- ⁷¹ Resnik KS, Di Leonardo M, Gibbons G. Clinically occult cutaneous metastases. *J Am Acad Dermatol.* 2006; 55:1044–7.
- ⁷² Pak HY, Foster BA, Yokota SB. The significance of cutaneous metastasis from visceral tumors diagnosed by fine-needle aspiration biopsy. *Diagn Cytopathol* 1987; 3:24-9.
- ⁷³ Sharma S, Kotru M, Yadav A, Chugh M, Chawla A, Makhija M. Role of fine-needle aspiration cytology in evaluation of cutaneous metastases. *Diagn Cytopathol.* Dec 2009; 37:876-80.



Estudio descriptivo clínico-histopatológico de las metástasis cutáneas de neoplasias viscerales

- ⁷⁴ Leonard N. Cutaneous metastases: where do they come from and what can they mimic? *Current Diagnostic Pathology*. 2007; 13: 320–30.
- ⁷⁵ Sarya D, Ruth K, Adams-Mc Dowell R et al. Clinicopathologic correlation of cutaneous metastases. Experience from a cancer center. *Arch Dermatol*. 2007; 143: 613–20.
- ⁷⁶ Cohen PR. Skin clues to primary and metastatic malignancy. *Am Fam Phycian* 1995; 51: 1199-204.
- ⁷⁷ Saeed S, Keehn CA, Morgan MB. Cutaneous metastasis: a clinical, pathological, and immunohistochemical appraisal. *J Cutan Pathol*. 2004; 31: 419-30.
- ⁷⁸ Werling RW, Yaziji H, Bacchi CE, Gown AM. CDX2, a highly sensitive and specific marker of adenocarcinomas of intestinal origin: an immunohistochemical survey of 476 primary and metastatic carcinomas. *Am J Surg Pathol*. 2003; 27: 303.
- ⁷⁹ Kanitakis J, Causeret AS, Claudy A, Scoazec JY. Cutaneous metastasis of hepatocellular carcinoma diagnosed with hepatocyte paraffin (Hep Par 1) antibody immunohistochemistry. *J Cutan Pathol*. 2003; 30: 7.
- ⁸⁰ Hussein MRA. Skin metastasis: a pathologist's perspective. *J Cutan Pathol*. 2010; 37: e1–e20.
- ⁸¹ Seve P, Billotey C, Broussolle C, Dumontet C, Mackey JR. The role of 2-deoxy-2-[F-18]fluoro-D-glucose positron emission tomography in disseminated carcinoma of unknown primary site. *Cancer* .2007;109: 292–9.
- ⁸² Neben K, Hubner G, Folprecht G, Jäger D, Krämer A. Metastases in the absence of a primary tumor: advances in the diagnosis and treatment of CUP syndrome. *Dtsch Arztebl Int* 2008; 105: 733–40.
- ⁸³ Borkar S, Pandit-Taskar N. F-18 FDG uptake in cutaneous metastases from breast cancer. *Clin Nucl Med*. 2008; 33: 488–9.
- ⁸⁴ Franzblau MJ, Manwaring M, Plumhof C, Listrom MB, Burgdorf WH. Metastatic breast carcinoma mimicking granular cell tumor. *J Cutan Pathol*. 1989;16:218-22.1
- ⁸⁵ Kubota Y, Koga T, Nakayama J. Cutaneous metastasis from hepatocellular carcinoma resembling pyogenic granuloma. *Clin Exp Dermatol*. 1999;24:78-80.
- ⁸⁶ Peison B. Metastasis of carcinoma of the prostate to the scalp: simulation of large sebaceous cyst. *Arch Dermatol*. 1971;104:301-303.
- ⁸⁷ Kouvaris JR, Plataniotis GA, Floros DG, Sykiotis CA, Trakadas SJ, Vlahos LJ. A benign-looking subcutaneous metastasis from squamous cell cervical carcinoma: a case report and review of the literature. *Int J Gynecol Cancer*. 2000; 10:503-506.
- ⁸⁸ Milchgrub S, Wiley EL. Adrenal carcinoma presenting as a lesion resembling cutaneous angiosarcoma. *Cancer*. 1991;67:3087-3092.
- ⁸⁹ Reichel M, Wheeland RG. Inflammatory carcinoma masquerading as erythema annulare centrifugum. *Acta Derm Venereol*. 1993;73:138-14
- ⁹⁰ Pickard C, Callen JP, Blumenreich M. Metastatic carcinoma of the breast: an unusual presentation mimicking cutaneous vasculitis. *Cancer*. 1987;59:1184-1186.



Estudio descriptivo clínico-histopatológico de las metástasis cutáneas de neoplasias viscerales

- ⁹¹ Segura Huerta A, Pérez-Fidalgo JA, López Tendero P, Gironés Sarrió R, Aparicio Urtasun J. Supervivencia de trece años en una paciente con metástasis cutáneas aisladas de adenocarcinoma gástrico. ¿Ante qué enfermedad nos encontramos? *An Med Interna*. 2003; 20:251-3.
- ⁹² Hamdan A, Dezube BJ, Pantanowitz L. Human immunodeficiency virus-associated lung carcinoma presenting as cutaneous metastases. *Clin Lung Cancer*. 2009; 10: 441– 4.
- ⁹³ Gowardhan B, Mathers ME, Feggetter JG. Twenty-three years of disease-free survival following cutaneous metastasis from a primary bladder transitional cell carcinoma. *Int J Urol* 2004. 11: 1031–2.
- ⁹⁴ Benmously R, Souissi A, Badri T, et al. Cutaneous metastases from internal cancers. *Acta Dermatovenerol Alp Panonica Adriat*. 2008; 17: 167–70.
- ⁹⁵ 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.
- ⁹⁶ Pasricha R, Mohanty PP, Datta NR. Distant cutaneous metastasis after laparoscopic cholecystectomy in a case of unsuspected gallbladder cancer. *Clin Oncol (R Coll Radiol)*. 2004; 16: 502–3.
- ⁹⁷ Braverman IM. Skin manifestations of internal malignancy. *Clin Geriatr Med*. 2002; 18: 1–19.
- ⁹⁸ Lim C, Chan R, Regan W. Renal cell carcinoma with cutaneous metastases. *Australas J Dermatol*. 2005; 46: 158– 60.
- ⁹⁹ Dorairajan LN, Hemal AK, Aron M, et al. Cutaneous metastases in renal cell carcinoma. *Urol Int*. 1999; 63: 164– 7.
- ¹⁰⁰ Hu SC, Chen GS, Wu CS, Chai CY, Chen WT, Lan CC. Rates of cutaneous metastases from different internal malignancies: experience from a Taiwanese medical center. *J Am Acad Dermatol*. 2009; 60: 379-87.
- ¹⁰¹ Marcoval J, Moreno A, Peyri J. Cutaneous infiltration by cancer. *J Am Acad Dermatol*. 2007; 57: 577–80.
- ¹⁰² Mollet TW, Garcia CA, Koester G. Skin metastases from lung cancer. *Dermatol Online J*. 2009; 15: 1.
- ¹⁰³ Vita VT, Hellman S, Rosemberg SA. *Treatment of Metastatic Cancer. Principles and Practice of Oncology*, 6^a ed. Philadelphia, VT Lippincott Williams and Wilkins; 2001; 2100-60.
- ¹⁰⁴ Ambrogi V, Tonini G, Mineo TC. Prolonged survival after extracranial metastasectomy from synchronous resectable lung cancer. *Ann Surg Oncol*. 2001; 8: 663– 6
- ¹⁰⁵ Fruh M, Ruhstaller T, Neuweiler J, Cerny T. Resection of skin metastases from gastric carcinoma with long-term follow-up: an unusual clinical presentation. *Onkologie*. 2005; 28: 38– 40.
- ¹⁰⁶ Ambrogi V, Nofroni I, Tonini G, Mineo TC. Skin metastases in lung cancer: analysis of a 10-year experience. *Oncol Rep*. 2001; 8: 57–61.
- ¹⁰⁷ Gay HA, Cavalieri R, Allison RR, Finley J, Quan WD Jr. Complete response in a cutaneous facial metastatic nodule from renal cell carcinoma after hypofractionated radiotherapy. *Dermatol Online J*. 2007; 13: 6.



Estudio descriptivo clínico-histopatológico de las metástasis cutáneas de neoplasias viscerales

- ¹⁰⁸ Fritz P, Hensley FW, Berns C, Harms W, Wannemacher M. Long-term results of pulsed irradiation of skin metastases from breast cancer. Effectiveness and sequelae. *Strahlenther Onkol.* 2000; 176: 368–76.
- ¹⁰⁹ Leonard R, Hardy J, van Tienhoven G, et al. Randomized, double-blind, placebo-controlled, multicenter trial of 6% miltefosine solution, a topical chemotherapy in cutaneous metastases from breast cancer. *J Clin Oncol.* 2001; 19: 4150–9.
- ¹¹⁰ Azemar M, Djahansouzi S, Jager E, et al. Regression of cutaneous tumor lesions in patients intratumorally injected with a recombinant single-chain antibody-toxin targeted to ErbB2/HER2. *Breast Cancer Res Treat.* 2003; 82: 155–64.
- ¹¹¹ Dehesa LA, Vilar-Alejo, J.; Valerón-Almazán, P.; Carretero, G. Experiencia en el tratamiento de satelitosis y metástasis cutáneas en tránsito de melanoma con interleucina 2 intralesional. *Actas Dermosifiliogr.* 2009; 100: 571-85.
- ¹¹² Lifshitz OH, Berlin JM, Taylor JS, Bergfeld WF. Metastatic gastric adenocarcinoma presenting as an enlarging plaque on the scalp. *Cutis.* 2005; 76: 194–6.
- ¹¹³ Tjalma WA, Watty K. Skin metastases from vulvar cancer: a fatal event. *Gynecol Oncol* 2003; 89: 185–8.
- ¹¹⁴ Nagore E, Botella-Estrada, R; Sanmartín, O, Guillén, C. Imiquimod para el tratamiento de las metástasis cutáneas de melanoma. *Actas Dermosifiliogr.* 2005; 96:549-50.
- ¹¹⁵ Kubota Y, Mir LM, Nakada T, Sasagawa I, Suzuki H, Aoyama N. Successful treatment of metastatic skin lesions with electrochemotherapy. *J Urol.* 1998; 160:1426.
- ¹¹⁶ Gothelf A, Mir LM, Gehl J. Electrochemotherapy: results of cancer treatment using enhanced delivery of bleomycin by electroporation. *Cancer Treat Rev.* 2003; 29: 371– 87.
- ¹¹⁷ Campana LG, Mocellin S, Basso M, et al. Bleomycin-based electrochemotherapy: clinical outcome from a single institution's experience with 52 patients. *Ann Surg Oncol.* 2009; 16: 191–9.
- ¹¹⁸ Rebersek M, Cufer T, Cemazar M, Kranjc S, Sersa G. Electrochemotherapy with cisplatin of cutaneous tumor lesions in breast cancer. *Anticancer Drugs.* 2004; 15: 593– 7.
- ¹¹⁹ Florez A, Roson E, Sanchez-Aguilar D, Peteiro C, Toribio J. Solitary cutaneous metastasis on the buttock: a disclosing sign of pancreatic adenocarcinoma. *Clin Exp Dermatol.* 2000; 25: 201–3.
- ¹²⁰ Rosati G, Rossi A, Germano D, Piccirillo A, De Santis D, Manzione L. Responsiveness of skin metastases to CMF in a patient with urothelial carcinoma of the bladder: a case report. *Tumori.* 2003; 89: 85–7.
- ¹²¹ Massard C, Voigt JJ, Laplanche A, et al. Carcinoma of an unknown primary: are EGF receptor, Her-2/neu, and c-Kit tyrosine kinases potential targets for therapy? *Br J Cancer* 2007; 97: 857–61.
- ¹²² Palmeri S, Lorusso V, Palmeri L, et al. Cisplatin and gemcitabine with either vinorelbine or paclitaxel in the treatment of carcinomas of unknown primary site: results of an Italian multicenter, randomized, phase II study. *Cancer.* 2006; 107: 2898–905.
- ¹²³ Hafner C, Landthaler M, Vogt T. Stroma-targeted palliative tumor therapy with biomodulators. *J Dtsch Dermatol Ges.* 2006; 4: 242–53.



Estudio descriptivo clínico-histopatológico de las metástasis cutáneas de neoplasias viscerales

- ¹²⁴ Borgermann C, Vom Dorp F, Krege S, Rübber H. The management of cutaneous metastases. *Urologe A*. 2007; 46: 56–8.
- ¹²⁵ Pogatzki-Zahn E, Marziniak M, Schneider G, Luger TA, Ständer S. Chronic pruritus: targets, mechanisms and future therapies. *Drug News Perspect*. 2008, 21: 541– 51.
- ¹²⁶ Alexander S. Malignant fungating wounds: managing pain, bleeding and psychosocial issues. *J Wound Care*. 2009, 18: 418–25.
- ¹²⁷ Stephen Haynes J. An overview of caring for those with palliative wounds. *Br J Community Nurs*. 2008;13: 24: 6-8.
- ¹²⁸ Aparicio S, Moreno M, Díez E, Romero N, Rodríguez I, Muñoz E. Metástasis cutáneas de carcinomas internos. Revisión de nuestros casos de 1993-1999 . *Actas Dermosifiliogr* 2000;91:327-31.
- ¹²⁹ Fernandez-Flores A. Cutaneous Metastases: A Study of 78 Biopsies from 69 patients. *Am J Dermatopathol* 2010;32:222–239.
- ¹³⁰ López BO, García L, Orozco R. Metástasis cutáneas: biopsia de piel para el diagnóstico de neoplasias Sistémicas. *Dermatología Rev Mex*. 2009;53:173-7.
- ¹³¹ Itin P, Tomaschett S. Cutaneous metastases from malignancies which do not originate from the skin. An epidemiological study. *Internist (Berl)*. 2009;50:179-86.
- ¹³² Department of Health. Annual Report of Cancer Registry, 2003. Department of Health, Executive Yuan, Taipei, 2003.
- ¹³³ Paget S. The distribution of secondary growths in cancer of the breast. *Lancet*. 1889; 1: 571–573.
- ¹³⁴ Murakami T, Cardones AR, Hwang ST. Chemokine receptors and melanoma metastasis. *J Dermatol Sci* 2004; 36: 71–78.
- ¹³⁵ Kakinuma T, Hwang ST. Chemokines, chemokine receptors, and cancer metastasis. *J Leukoc Biol* 2006; 79: 639–51.
- ¹³⁶ Morales J, Homey B, Vicari AP. CTACK, a skin-associated chemokine that preferentially attracts skin-homing memory T cells. *Proc Natl Acad Sci USA* 1999; 96: 14470–14475.
- ¹³⁷ Homey B, Wang W, Soto H. Cutting edge: the orphan chemokine receptor G protein-coupled receptor-2 (GPR-2, CCR10) binds the skin-associated chemokine CCL27 (CTACK/ALP/ILC). *J Immunol* 2000; 164 : 3465–3470.
- ¹³⁸ Marneros AG, Blanco F, Husain S. Clasificación de cutaneous intravascular breast cancer metastases based on immunolabeling for blood and lymph vessels. *J Am Acad Dermatol*. 2009;60:633-638.
- ¹³⁹ Jemal A, Thomas A, Murray T. Cancer statistics, 2002. *CA Cancer J Clin*. 2002;52:23-47.
- ¹⁴⁰ Nashan D, Meiss F, Braun-Falco m, Reichenberger s. Cutaneous metastases from internal malignancies. *Dermatol Therap*; 2010: 23, 567–80.
- ¹⁴¹ Ai-Ping F, Yue Q, Yan W. A case report of remote cutaneous metastasis from male breast carcinoma. *Int J Dermatol* 2007: 46:738–9.
- ¹⁴² De Giorgi V, Grazzini M, Alfaioli B. Cutaneous manifestations of breast carcinoma. *Dermatol Therapy*. 2010;23:581-9.



Estudio descriptivo clínico-histopatológico de las metástasis cutáneas de neoplasias viscerales

- ¹⁴³ Barnes BE, Mawr B. *Dermatomyositis and malignancy: a review of the literature. Ann Intern Med* 1976; 84:68–76.
- ¹⁴⁴ De Rienzo DP, Barr RJ. *Metaplastic breast carcinoma histologically mimicking cutaneous spindle cell squamous cell carcinoma. Am J Dermatopathol* 2005; 27:250–4.
- ¹⁴⁵ Mordenti C, Peris KM, Concetta Fagnoli, Cerroni L, Chimenti S. *Cutaneous metastatic breast carcinoma. Acta dermatovenerologica* 2000;9: (e - edition).
- ¹⁴⁶ Valencia IC, Colsky A, Berman B. *Multicentric reticulohistiocytosis associated with recurrent breast carcinoma. J Am Acad Dermatol* 1998; 39 (5 Pt 2): 864–6.
- ¹⁴⁷ Brunelli M, Manfrin E, Miller K, et al. *Her-2/neu evaluation in Sister Mary Joseph's nodule from breast carcinoma: a case report and review of the literature. J Cutan Pathol* 2009; 36:702–705.
- ¹⁴⁸ Horiguchi J, Lino Y, Takey H. *Immunohistochemical study on the expression of c-erbB-2 oncoprotein in breast cancer. Oncology. 1994;51:47-51.*
- ¹⁴⁹ Muss HB, Thor AD, Berry DA. *C-erbB2 expression and response to adjuvant therapy in women with node positive early breast cancer. N Engl J Med. 1994;330:1260-6.*
- ¹⁵⁰ Yanagawa H, Hashimoto Y, Bando H. *Intravascular bronchioalveolar tumor with skin metastases. Chest. 1994;105:1882-4.*
- ¹⁵¹ Ferreira L, Hashimoto Y, Luis F, Cabral F. *Lung cancer and cutaneous metastasis. Rev Port Pneumol. 2004;10:475.*
- ¹⁵² S Dhambri, † I Zendah, ‡ A Ayadi-Kaddour, †, * O Adouni, † F El Mezni. *Cutaneous metastasis of lung carcinoma: a retrospective study of 12 cases. J Eur Acad Dermatol Venereol. 2011;25:722–6.*
- ¹⁵³ Wollina U, Graefe T, Konrad H et al. *Cutaneous metastases of internal cancer. Acta Dermatoven APA* 2004; 13: 84–97.
- ¹⁵⁴ Abdel-Naser MB, Zaki MS, Brunner M et al. *Cutaneous metastases in internal malignancies. Egyptian Dermatology Online Journal* 2007; 3: 4.
- ¹⁵⁵ Coslett LM, Katlic MR. *Lung cancer with skin metastasis. Chest* 1990; 97: 757–9.
- ¹⁵⁶ Pushkar A, Khan L, Singh PK, Agarwal A. *Cutaneous metastasis from visceral malignancy: a rare presentation. J Cytol* 2009; 26: 109–10.
- ¹⁵⁷ Hidaka T, Ishii Y, Kitamura S. *Clinical features of skin metastasis from lung cancer. Intern Med* 1996; 35: 459–62.
- ¹⁵⁸ Dauplat J, Hacker NF, Nieberg RK. *Distant metastases in epithelial ovarian carcinoma. Cancer. 1987;60:1561-6.*
- ¹⁵⁹ Cormio G, Capotorto M, Di Vagno G. *Skin metastases in ovarian carcinoma: a report of nine cases and review of the literature. Gynecol Oncol. 2003; 90:682-5.*
- ¹⁶⁰ Leminen A, Lehtovirta P. *Spread of ovarian cancer After laparoscopic surgery: report of eight cases. Gynecol Oncol. 1999;75:387-90.*
- ¹⁶¹ West EA, White SI, Sidky K. *An unusual distribution of cutaneous metastasis of ovarian carcinoma. Clin Exp Dermatol. 2005;30:440-1.*
- ¹⁶² Kristian EU, Phillips AK, Randell A. *Bilateral metastatic inflammatory carcinoma in the breast from primary ovarian cancer. Obstet Gynecol. 1980;55(supl):94s-95s.*



Estudio descriptivo clínico-histopatológico de las metástasis cutáneas de neoplasias viscerales

- ¹⁶³ Galle PC, Jobson VW, Homesley HD. Umbilicus metastasis from gynecologic malignancies: a primary carcinoma of the fallopian tube. *Obstet Gynecol.* 1981;57:531-3.
- ¹⁶⁴ Flam F, Skoog L, Wilking N. Subcutaneous metastasis from an ovarian carcinoma disappeared following tamoxifen therapy. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 1996;64:225-6.
- ¹⁶⁵ Steck WD, Helwing ED. Tumors of the umbilicus. *Cancer.* 1965;18:907-15.
- ¹⁶⁶ López-Tarruela Cobo S, Moreno Antón F, Sastre J. Cuirasse skin metastases secondary to gastric adenocarcinoma. *Clin Transl Oncol.* 2005; 7:213-5.
- ¹⁶⁷ Navarro V, Ramón D, Calduch L. Cutaneous manifestation of gastric adenocarcinoma: an unusual presentation. *Eur J Dermatol.* 2002; 12:85-7.
- ¹⁶⁸ Schiano TD, Pfister D, Harrison L. Neoplastic seeding as a complication of percutaneous endoscopic gastrostomy. *Am J Gastroenterol.* 1994;89:131-3.
- ¹⁶⁹ Kauffman CL, Sina B. Metastatic inflammatory carcinoma of the rectum: tumor spread by three routes. *Am J Dermatopathol.* 1997;19:528-32.
- ¹⁷⁰ Fyrmipas G, Barbetakis N, Efstathiou A. Cutaneous metastases to the face from colon adenocarcinoma. Case report. *Int Semin Surg Oncol.* 2006;3:2.
- ¹⁷¹ Shen Z, Yang X, Chen L. Sister Mary Joseph's nodule as a diagnostic clue to metastatic colon carcinoma. *J Clin Oncol.* 2009; 27:-2.
- ¹⁷² Requena Caballero L, Vázquez López F, Requena Caballero C. Metastatic umbilical cancer-Sister Mary Joseph's nodule: report of two cases. *J Dermatol Surg Oncol.* 1988;14:664-7.
- ¹⁷³ Greenberg HL, Lopez L, Butler DF. Peristomal metastatic adenocarcinoma of the rectum. *Arch Dermatol.* 2006;27:1-2.
- ¹⁷⁴ Miyamoto T, Ikehara A, Araki M et al (2000) Cutaneous metastatic carcinoma of the penis: suspected metastasis implantation from a bladder tumor. *J Urol* 163:1519.
- ¹⁷⁵ Andersen JR, Steven K (1995) Implantation metastasis after laparoscopic biopsy of bladder cancer. *J Urol* 153:1047.
- ¹⁷⁶ Atmaca AL, Akbulut Z, Demirci A, et al. Multiple subcutaneous nodular metastases from transitional cell carcinoma of the bladder. *Pathol Oncol Res* 2007;13:70-2.
- ¹⁷⁷ Akman Y, Cam K, Kavak A. Extensive cutaneous metastases of transitional cell carcinoma of the bladder. *Int J Urol.* 2003;10:102-4.
- ¹⁷⁸ Weston PS, Lim CS, Shalhoub J, Davies AH. Metastatic bladder transitional cell carcinoma presenting as a vascularised cutaneous right arm lesion. *Int J Clin Oncol.* 2011. *Online First*TM.
- ¹⁷⁹ Zirwas MJ, Hunt S, Logan TF (2000) A painful cutaneous nodule as the presentation of metastatic transitional cell carcinoma of the renal pelvis. *J Am Acad Dermatol* 42:867-868.
- ¹⁸⁰ Sgambato A, Bortoli R, Cota C, Matrianni A, Ardigò M. In Vivo Reflectance Confocal Microscopy for Cutaneous Metastasis of Bladder Adenocarcinoma. *Arch Dermatol.* 2009;145:213-4.
- ¹⁸¹ Aloï F, Solaroli C, Paradiso M et al (1998) Inflammatory type cutaneous metastasis of bladder neoplasm: erysipeloid carcinoma. *Minerva Urol Nefrol* 50:205-8.
- ¹⁸² Somani BK, Prita D, Grant S et al (2006) Herpetiform cutaneous metastases from transitional cell carcinoma of the urinary bladder: immunohistochemical analysis. *J Clin Pathol* 59:1331-3.
- ¹⁸³ Block CA, Dahmouh L, Konety BR (2006) Cutaneous metastases from transitional cell carcinoma of the bladder. *Urology* 67:846-7.



Estudio descriptivo clínico-histopatológico de las metástasis cutáneas de neoplasias viscerales

- ¹⁸⁴ Schwart RA, Fleishman JS. Transitional cell carcinoma of the urinary tract presenting with cutaneous metastases. *Arch Dermatol*. 1981; 117:113-5.
- ¹⁸⁵ Mueller TJ, Wu H, Greenberg RE, et al. Cutaneous metastases from genitourinary malignancies. *Urology* 2004;63:1021-6.
- ¹⁸⁶ Gowardhan B, Mathers ME, Feggetter JG. Twenty-Three Years of Disease-Free Survival Following Cutaneous Metastasis From A Primary Bladder Transitional Cell Carcinoma. *International Journal Of Urology*. 2004; 11:1031-2.
- ¹⁸⁷ Briasoulis E, Pavlidis N, Felip E, ESMO Guidelines Working Group. Cancers of unknown primary site: ESMO clinical recommendation for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2008;19 Suppl 2:106-7.
- ¹⁸⁸ Van de Wouw AJ, Jansen RL, Speel EJ, Hillen HF. The unknown biology of the unknown primary tumour: a literature review. *Ann Oncol* 2003; 14:191-6.
- ¹⁸⁹ Pavlidis N, Briasoulis E, Hainsworth J, Greco FA. Diagnostic and therapeutic management of cancer of an unknown primary. *Eur J Cancer* 2003; 39:1990-2005.
- ¹⁹⁰ Levine MN, Drummond MF, Labelle RJ. Cost-effectiveness in the diagnosis and treatment of carcinoma of unknown primary origin. *Can Med Assoc J*. 1985;133:977-87.
- ¹⁹¹ Steckel RJ, Kagan AR. Diagnostic persistence in working metastatic cancer with an unknown primary site. *Radiology*. 1990;134:7.
- ¹⁹² Bowen GM, Chang AE, Lowe L, et al. Solitary melanoma confined to the dermal and/or subcutaneous tissue: evidence for revisiting the staging classification. *Arch Dermatol* 2000; 136:1397-9.
- ¹⁹³ Nystrom JS, Weiner JM, Heffelfinger-Juttner J, Irwin LE, Bateman JR, Wolf RM. Metastatic and histologic presentations in unknown primary cancer: *Semin Oncol*. 1997;4:53-8.
- ¹⁹⁴ Didolkar MS, Fanous N, Elias EG, Moore RH. Metastatic carcinomas from occult primary tumors: A study of 254 patients. *Ann Surg*. 1977;186:625-30.
- ¹⁹⁵ Bhatia S, Ng S, Hodder SC. Metastatic cutaneous head and neck renal cell carcinoma with no known primary: case report. *Br J Oral Maxillofac Surg* 2010; 48:214-5.
- ¹⁹⁶ Mortimer JE, Arquette MA, En Carey CF, Lee HH, Woeltje KF editors. *The Washington Manual of Medical Therapeutics*. 20 th ed. St. Louis, Missouri: Lippincott-Raven; 1999. p. 379-81.
- ¹⁹⁷ Rodríguez JM. Sanz Peláez O, Santana L, Rey A, Suárez Ortega S, et al. *An Med Interna*. 2005; 22: 285-287.
- ¹⁹⁸ Yu KJ, Lee HE, Ho HC. Carcinoma erysipelatoides from squamous cell carcinoma of unknown origin. *Int J Clin Pract*. 2005;59:1104-6.
- ¹⁹⁹ Veness MJ, Sullivan J. Cutaneous metastases from adenocarcinoma of unknown primary. *Australas Radiol*. 1998; 42:225-8.
- ²⁰⁰ Azoulay S, Adem C, Pelletier FLE, Barete2 S, France`s C, et al. Skin metastases from unknown origin: role of immunohistochemistry in the evaluation of cutaneous metastases of carcinoma of unknown origin *J Cutan Pathol* 2005; 32: 561-566
- ²⁰¹ Rubinfeld S, Kaplan G, Holder AA. Distant metastases from head and neck cancer. *AJR*. 1962;87:441-9.
- ²⁰² Gowen GF, deSuto-Nagy G. The incidence and sites of distant metastases in head and neck carcinoma. *Surg Gynecol Obstet*. 1963;116: 603-7.
- ²⁰³ Veraldi S, Cantu II A, Sala F, Schianchi R, Gasparini G. Cutaneous metastases from laryngeal carcinoma. *J Dermatol Surg Oncol*. 1988;14:562-4.
- ²⁰⁴ Kmucha ST, Troxel JM. Dermal metastases in epidermoid carcinoma of the head and neck. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg*. 1993;119:326-30.



Estudio descriptivo clínico-histopatológico de las metástasis cutáneas de neoplasias viscerales

- ²⁰⁵ O'Brien PH, Carlson R, Steubner EA Jr, Staley CT. Distant metastases in epidermoid carcinoma of the head and neck. *Cancer*. 1971;27:304-7.
- ²⁰⁶ Dennington ML, Carter DR, Meyers AD. Distant metastases in head and neck epidermoid cancer. *Laryngoscope*. 1980;90:196-201.
- ²⁰⁷ Lever WF, Schaumberg-Lever G. Metastatic carcinoma and carcinoid. In: *Histopathology of the Skin*. 7th ed. Philadelphia, Pa: JB Lippincott; 1990:651-659.
- ²⁰⁸ Dahl PR, Brodland DG, Goellner JR. Thyroid carcinoma metastatic to the skin: a cutaneous manifestation of a widely disseminated malignancy. *J Am Acad Dermatol*. 1997;36:531-7.
- ²⁰⁹ Quinn TR, Duncan LM, Zembowicz A. Cutaneous metastases from follicular thyroid carcinoma. A report of four cases and a review of the literature. *Am J Dermatopathol*. 2005;27:306-12.
- ²¹⁰ Lee SY, Chang SE, Bae GY. Carcinoma erisipeloides associated with anaplastic thyroid carcinoma. *Clin Exp Dermatol* 2001;26:671-3.
- ²¹¹ Mahalingam M, Bhawan J. Metastatic papillary carcinoma of the thyroid. *J Cutan Pathol*. 2004;31:509-12.
- ²¹² Auty RM. Dermal metastases from a follicular carcinoma of the thyroid. *Arch Dermatol*. 1997;113:675-6.
- ²¹³ Shon W, Ferguson SB, Comfere NI. Metastatic Hürthle cell carcinoma of thyroid presenting as ulcerated scrotum nodules. *Am J Dermatopathol*. 2010;32:392-4.
- ²¹⁴ De Giorgi V, Alfaioli B, Massi D. Solitary cutaneous metastasis as the first sign of relapse of a thyroid carcinoma: a clinical, dermoscopic-pahologic case study. *Dermatol Surg*. 2009;35:523-6.
- ²¹⁵ Reddy S, Bang RH, Contreras ME. Telangiectatic cutaneous metastases from carcinoma of the prostate. *Br J*. 2007; 156:598-600.
- ²¹⁶ Peison B, Metastasis of carcinoma of the prostate to the scalp: simulation of a large sebaceous cyst. *Arch Dermatol*. 1971;104:301-3.
- ²¹⁷ Njiaju UO, Truica CI. Metastatic prostatic adenocarcinoma mimicking inflammatory breast carcinoma: a case report. *Clin Breast Cancer*. 2010;10:3-5.
- ²¹⁸ Bluefarb SM, Walk S, Getch M. Carcinoma of the prostate with zosteriform cutaneous lesions. *AMA Arch Derm*. 1957;76:402-7.
- ²¹⁹ Rttanasirivilai A, Lenzy YM. Cutaneous metastases of prostatic adenocarcinoma a cautionary tale. *J Pathol*. 2011;38:521-4.
- ²²⁰ Smith SP, Grossman K, Rao BK, Koh HK, Cooley TD. Solitary papule of the lip in recurrent gastroesophageal carcinoma: An unusual presentation of cutaneous metastasis. *Arch Dermatol*. 1992;127:558-9.
- ²²¹ 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.
- ²²² Carbia SG, Malah V; Wappner D, Carbia C, Glorio R; Laudí R et al. Metástasis cutánea sobre cicatriz por carcinoma de esófago en acondroplásica: comunicación de un caso diagnosticado por punción aspiración con aguja fina. *Arch. argent. dermatol*;53:119-22 .



Estudio descriptivo clínico-histopatológico de las metástasis cutáneas de neoplasias viscerales

- ²²³ Stein RH, Spencer JM. Painful cutaneous metastases from esophageal carcinoma. *Cutis*. 2002;70:230-2.
- ²²⁴ Fereidooni F, Kovaes K, Aziziz MR. Skin metastasis from an occult esophageal adenocarcinoma. *Can J Gastroenterol*. 2005;19:673-6.
- ²²⁵ Park JM, Kim DS, Oh SH. A case of esophageal adenocarcinoma metatased to the scalp. *Ann Dermatol*. 2009;164-7.
- ²²⁶ Yasaka N, Ando I, Kukita A. An acral inflammatory cutaneous metastasis of esophageal carcinoma. *Br J Dermatol*. 1999;141:938-9.
- ²²⁷ 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.
- ²²⁸ Goldschmid S, Nord HJ. Endoscopic diagnosis and treatment of esophageal cancer. *Gastrointest Endosc Clin N Am*. 1994;4:827-850.
- ²²⁹ Miyara M, Hamanaka Y, Kawabata A. Cutaneous metastases from pancreatic cancer. 1996;20:127-30.
- ²³⁰ Cubilla A, Fizgerd PJ. Pancreas cancer. I. Duct adenocarcinoma, a clinical-pathological study of 380 patients. *Pathol Annu*. 1978;13:241-289.
- ²³¹ Jun DW, Lee OY, Park CK, Cutaneous metastases of pancreatic carcinoma as a first clinical manifestation. *Korean Inter Med*. 2005; 20:260-3.
- ²³² Florez A, Roson E, Sánchez-Aguilar D. Solitary cutaneous metastasis on the buttock: a disclosing sign of pancreatic adenocarcinoma. *Clin Exp Dermatol*. 2000; 25:201-3.
- ²³³ Taniguchi S, Hisa T Hamada T. Cutaneous metastases of pancreatic carcinoma with unusual clinical features. *J Am Acad Dermatol*. 1994;31:877-80.
- ²³⁴ Corgana E, Betti M, Gatta G. Renal Cancer. *Crit Rev Oncol Hematol*. 2007;164:247-62.
- ²³⁵ Soda R, Vidolin AP, Bianchi L, Chimenti S. A 2-year history of an asymptomatic scalp nodule. *Arch. Dermatol*. 2003;139:1497-502.
- ²³⁶ Bartres E, Knox JM, Wolf JE Jr. Metastatic renal cell carcinoma resembling pyogenic granuloma. *Arch Dermatol*. 1978;114:1082-3.
- ²³⁷ Rogow L, Rotman M, Roussis K. Renal metastases simulating Kaposi sarcoma. *Arch Dermatol*. 1975;111:717-9.
- ²³⁸ Lim C, Chan R, Regan W. Renal cell carcinoma with cutaneous metastases. *Austral J Dermatol*. 2005; 46: 158-160.
- ²³⁹ Dorairajan LN, Hemal AK, Aron M. Cutaneous metastases in renal cell carcinoma. *Urol Int*. 1999;63:164-7.
- ²⁴⁰ Al-Kassab BM, Foster ME. Recurrent facial metastasis from renal-cell carcinoma: review of the literature and case report. *J. Oral Maxillofac. Surg*. 1995; 53:74-7.
- ²⁴¹ Porter NA, Anderson HL, Al-Dujaily S. Renal cell carcinoma presenting as a solitary cutaneous facial metastasis: a case report and review of the literature. *Int Sem Surg Oncol*. 2006; 3:27-30.



Estudio descriptivo clínico-histopatológico de las metástasis cutáneas de neoplasias viscerales

- ²⁴² Sheth N, Petrof G, Greenblatt D. Unusual presentation of cutaneous metastases in renal cell carcinoma. *Clin Exp Dermatol*. 2008;33:538-9.
- ²⁴³ Golimbu M, Joshi P, Sperber A, Tessler A, Al-Askari S, Morales P. Renal cell carcinoma: survival and prognostic factors. *Urology* 1986; 27: 291–301
- ²⁴⁴ Gates O. Cutaneous metastases of malignant disease. *Am J Cancer*. 1937;30:718-30.
- ²⁴⁵ Amador A, García-Monforte N, Bejarano N. Cutaneous metastasis from hepatocellular carcinoma as the first clinical sign. *J Hepatobiliary Pancreat Surg*. 2007;14:328-30.
- ²⁴⁶ Coban S, Yüksel O, Köklü S. Atypical presentation of hepatocellular carcinoma: a mass on the left thoracic wall. *BMC Cancer*. 2004;4:89.
- ²⁴⁷ Kubota Y, Yoga T, Nakayama J. Cutaneous metastases from hepatocellular carcinoma resembling pyogenic granuloma. *Clin Exp Dermatol*. 1999;24:156-164..
- ²⁴⁸ Reingold IM, Smith BR. Cutaneous metastases from hepatomas. *Arch Dermatol* 1978; 114:1045-6.
- ²⁴⁹ Ozcanil H, Oruc FM, Aydin AT. Bilateral multiple cutaneous metastases of chondrosarcoma. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2006; 20:893-4.
- ²⁵⁰ Sperling BL, Angel S, Stoncham G. Synovial chondromatosis and chondrosarcoma: a diagnostic dilemma. *Sarcoma*. 2003; 7:69-73.
- ²⁵¹ Izquierdo MJ, Pastor MA, Carrasco L. Cutaneous metastases from Ewing's sarcoma: report of two cases. *Clin Exp Dermatol* 2002;27:123-8.
- ²⁵² Bacci G, Toni A, Avella M et al. Long-term results in 144 localized Ewing's sarcoma patients treated with combined therapy. *Cancer* 1989; 63: 1477–86.
- ²⁵³ Martínez MA, Garcia RN, Galvan JJ. Ewing's sarcoma: histopathological and immunohistochemical study. *Orthopedics*. 2003;26:723-5.
- ²⁵⁴ Hill MA, Mera R, Levine EA. Leiomyosarcoma: a 45-year review at Charity Hospital, New Orleans. *Am Surg* 1998;64:53–60.
- ²⁵⁵ Alessi E, Innocenti M, Sala F. Leiomyosarcoma metastatic to the bone and scalp from a primary neoplasm in the uterus. *Am J Dermatopathol*. 1985;7:471-6.
- ²⁵⁶ Kim JK, Lee WS, Chang SE. Metastatic leiomyosarcoma from a primary neoplasm of the mesenteric. *Int J Dermatol*. 2001;40:527-9.
- ²⁵⁷ Powell FC, Cooper AJ, Massa MC. Leiomyosarcoma of the small intestine metastatic to the umbilicus. *Arch Dermatol*. 1984;120:402-406.
- ²⁵⁸ Pahwa M, Girotra M, Rautela A, Goel K, Taneja S, Abraham RR. Periapillary leiomyosarcoma presenting with cutaneous metastases: a rare entity. *South Med J*. 2010;103:1190-1.
- ²⁵⁹ Vandergriff T, Krathen RA, Orengo I. Cutaneous metastasis of leiomyosarcoma. *Dermatol Surg*. 2007;3:634-7.
- ²⁶⁰ Barbetakis N, Paliouras D, Asteriou C, Samanidis G, Kleontas A et al.. Cutaneous skull metastasis from uterine leiomyosarcoma: a case report. *World J Surg Oncol*. 2009;11:7:45.

*Estudio descriptivo clínico-histopatológico de las metástasis cutáneas de neoplasias viscerales*

- ²⁶¹ Ikari, Y, Haramoto, I, Morita, M. Cutaneous leiomyosarcoma. *J Dermatol* 1992; 19, 99–104.
- ²⁶² McIntosh, GS, Li, AKC, Hobbs, KEF. Late cutaneous and muscular metastases of a uterine leiomyosarcoma after an initial simultaneous presentation with an adenocarcinoma. *Ann Chir Gynaecol* 1983; 72, 229.
- ²⁶³ Landry, MM, Sarma, DP, Boucree, JB. Leiomyosarcoma of the buttock. *J Am Acad Dermatol* 1991; 24, 618–620
- ²⁶⁴ Miyajima K, Oda Y, Oshiro Y, et al. Clinicopathological prognostic factors in soft tissue leiomyosarcoma: a multivariate analysis. *Histopathology* 2002;40:353–9.
- ²⁶⁵ Kaddu S, Beham A, Cerroni L. Cutaneous leiomyosarcoma. *Am J Surg Pathol.* 1997; 21:979-87.
- ²⁶⁶ Weiss S, Goldblum J, Rhabdomyosarcoma. In: Weiss SW, Goldblum JR, eds. *Enzinger & Weiss's Soft Tissue Tumors. 5th ed. Philadelphia, PA: Mosby Elsevier; 2008;595-631.*
- ²⁶⁷ Shimizu S, Yasui C, Minauchi K. Metastatic rhabdomyosarcoma of the skin. *J Am Acad Dermatol.*2008;58:S118-S120.
- ²⁶⁸ Simsir A, Ioffe OB, Henry M. Adult rhabdomyosarcoma with skin metastases: diagnosis by fine needle aspiration biopsy. *Acta Cytol* 2001;45:106-8.
- ²⁶⁹ Ito F, Watanabe Y, Harada T, Horibe K. Cerebral metastases of alveolar rhabdomyosarcoma in an infant with multiple skin nodules. *J Pediatr Hematol Oncol* 1997;19:466-9.
- ²⁷⁰ Rodriguez-Galindo C, Hill DA, Onyekwere O, Pin N, Rao BN, Hoffer FA, et al. Neonatal alveolar rhabdomyosarcoma with skin and brain metastases. *Cancer* 2001;92:1613-20.
- ²⁷¹ Hayashi K, Ohtsuki Y, Takahashi K, Sonobe H, Nakamura S, Kitagawa N, et al. Congenital alveolar rhabdomyosarcoma with multiple skin metastases. Report of a case. *Acta Pathol Jpn* 1988;38:241-8.
- ²⁷² Kitagawa N, Arata J, Ohtsuki Y, Hayashi K, Oomori Y, Tomoda T. Congenital alveolar rhabdomyosarcoma presenting as a blueberry muffin baby. *J Dermatol* 1989;16:409-11.
- ²⁷³ Schmidt D, Fletcher CD, Harms D. Rhabdomyosarcomas with primary presentation in the skin. *Pathol Res Pract* 1993; 189:422-7.
- ²⁷⁴ Ito F, Watanabe Y, Harada T, Horibe K. Cerebral metastases of alveolar rhabdomyosarcoma in an infant with multiple skin nodules. *J Pediatr Hematol Oncol* 1997;19:466-9.
- ²⁷⁵ Bianchi L, Orlandi A, Iraci S. Solid alveolar rhabdomyosarcoma of the hand in adolescence: histologic and ultrastructural study. *Pediatric Dermatol.* 1995;12:343-7.
- ²⁷⁶ Ruyman FB, Grovas AC. Progress in the diagnosis and treatment of rhabdomyosarcoma and related soft tissue sarcomas. *Cancer Invest* 2000;18:223-41.
- ²⁷⁷ West KL, Selim MA, Puri PK. Cutaneous metastatic cholangiocarcinoma: a report of three cases and review of the literature. *J Cutan Pathol.* 2010;37:1230-6.
- ²⁷⁸ Balzani A, Clerico R, Schwartz RA. Cutaneous implantation metastases of cholangiocarcinoma alter transhepatic biliary drainage. *Acta dermatovenereol Croat.* 2005;13:118-21.
- ²⁷⁹ Dogan G, Karicoaoglu Y, Karicoaoglu M. Scalp ulcer as first sign of cholangiocarcinoma. *Am J Dermatol.* 2006;7:387-9.
- ²⁸⁰ Lee WJ, Kim MS, Chang SE. Multiple cutaneous metastases from biliar cholangiocarcinoma. *Clin Exp Dermatol.* 2009;34:e174-5.
- ²⁸¹ Espinos JJ, Garcia-Patos, Guiu XM. Early skin metastasis of endometrial adenocarcinoma: a case report and review of the literature. *Cutis.* 1993;52:109-11.



Estudio descriptivo clínico-histopatológico de las metástasis cutáneas de neoplasias viscerales

- ²⁸² Rasbach D, Hendricks A, Stolzer G. Endometrial adenocarcinoma metastatic to the scalp. *Arch Dermatol.* 1978;114:1708-9.
- ²⁸³ Yavuzer D, Bilici A, Bilge S. Endometrial adenocarcinoma metastatic to nasal skin. *J Otolaryngol Head Neck Surg.* 2010;39:8-11.
- ²⁸⁴ Giardina VN, Morton BF, Potter GK. Metastatic endometrial adenocarcinoma to the skin of a toe. *Am J Dermatopathol.* 1996;18:94-8.
- ²⁸⁵ Patel KS, Watkins RM. Recurrent endometrial adenocarcinoma presenting as an umbilical metastasis (Sister Mary Joseph's nodule). *Br J Clin Pract.* 1992;46:69-70.
- ²⁸⁶ Augustin G, KEKEZ T, Bogdanie B. Abdominal papular zosteriform cutaneous metastases from endometrial adenocarcinoma. *Int J Gynaecol Obstet.* 2010;110:74.
- ²⁸⁷ Debois JM. Endometrial adenocarcinoma metastatic to the scalp. Report of two cases. *Arch Dermatol.* 1982;118:42-3.
- ²⁸⁸ Gücer F, Oz-Puyan F, Yilmaz Ó, Mülayim N, Balkanlı-Kaplan P, Yuce MA. Endometrial carcinoma with laparotomy wound recurrence: complete remission following surgery and chemotherapy consisting of paclitaxel and carboplatin. *Int J Gynecol Cancer.* 2005;15:1195-8.
- ²⁸⁹ Spencer DM, Bigler LR, Wilkin JK, Gams RA. Uterine adenocarcinoma metastatic to the skin responsive to megestrol acetate. *J Dermatol Surg Oncol.* 1994;20:544-7.
- ²⁹⁰ Kanemaru R - Saito T - Nakamura A. Diarrhea, blood stool, edema, dyspnea and cutaneous nodule formation: (primary tumor of the small intestine--myocardial and skin metastasis. *Nippon Rinsho.* 35 Suppl 2:3090-1, 3454-5.
- ²⁹¹ Wesche WA, Khare VK, Chesney TM. Non-hematopoietic cutaneous metastases in children and adolescent: a thirty years experience at St. Jude Children's Research Hospital. *J Cutan Pathol.* 2000;27:485-92.
- ²⁹² De la Luz Orozco-Covarrubias M, Tamayo-Sanchez L, Duran M. Malignant cutaneous tumors in children. Twenty years of experience at a large pediatric hospital. *J Am Acad Dermatol.* 1994;30:243-9.
- ²⁹³ Shown TE, Durfee MF. Blueberry muffin baby: neonatal neuroblastoma with subcutaneous metastases. *J Urol.* 1970;104:193-5.
- ²⁹⁴ Hawthorne HC, Nelson JS, Witzleben CL. Blanching subcutaneous nodules in neonatal neuroblastoma. *J Pediat.* 1970;77:297-300.
- ²⁹⁵ Maher-Wiese VL, Wenner NP, Grant-Kels JM. Metastatic cutaneous lesions in children and adolescents with a case report of metastatic neuroblastoma. *J Am Acad Dermatol.* 1992;26:620-8.
- ²⁹⁶ Kumar M, Gupta P, Chaubey A. The thyroid: an extremely rare primary site of neuroblastoma. *Hum Pathol.* 2006;37:1357-60.
- ²⁹⁷ Lucky AW, McGuire J, Komp DM. Infantile neuroblastoma presenting with cutaneous blanching nodules. *J Am Acad Dermatol.* 1982;6:389-91.
- ²⁹⁸ Viglioglia PA. Metástasis cutáneas de cáncer interno. *Piel.* 1995; 9:117-26.
- ²⁹⁹ Moya J, Lado Jurjo ML, Spelta MG, Fontana MI. Metástasis cutánea en coraza de carcinoma mamario. *Dermatol Argent* 2006; 12:340-1.

*Estudio descriptivo clínico-histopatológico de las metástasis cutáneas de neoplasias viscerales*

- ³⁰⁰ Haughney RVM, Slade RJ, Brain AN. An isolated abdominal wall metastasis of ovarian carcinoma 10 years after primary surgery. *Eur J Gin Oncol* 2001;22:102-3.
- ³⁰¹ Reuter J, Bruckner-Tuderman L, Braun-Falco M. Epidermotropic scrotal metastasis of colorectal cancer. *Int J Colorectal Dis.* 2007;22: 1133-4.
- ³⁰² Kikuchi Y, Matsuyama A, Nomura K. Zosteriform metastático skin cancer: Report of three cases and review of the literature. *Dermatology* 2001;202:336-8.
- ³⁰³ Williams LR, Levine LJ, Kauh YC. Cutaneous malignancies mimicking herpes zoster. *Int J Dermatol* 1991;30:432-4.
- ³⁰⁴ Damin DL, Lazzaron AR, Tarta C, Cartel A, Rosito MA. Massive zosteriform cutaneous metastasis from rectal carcinoma. *Tech Coloproctol.* 2003;7:105-7.
- ³⁰⁵ LeSueur BW, Abraham RJ, DiCaudo DJ, O'Connor WJ. Zosteriform cutaneous metastases. *Int J Dermatol* 2004;43:126-8.
- ³⁰⁶ Le Sueur BW, Abraham RJ, DiCaudo DJ, O'Connor WJ. Zosteriform skin metástasis. *Int J Dermatol.* 2004;43:126-8.
- ³⁰⁷ Rao R, Balachandran C, Rao L. Zosteriform cutaneous metastases: A case report and brief review of literature. *Indian J Dermatol Venereol Leprol* 2010;76:447.
- ³⁰⁸ Bassioukas K, Nakuci M, Dimou S, Kanellopoulou M, Alexis I. Zosteriform cutaneous metastases from breast denocarcinoma. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2005;19:593-6.
- ³⁰⁹ Lakshmi C, Pillai SB, Sharma C, Srinivas CR. Carcinoma en cuirasse of the breast with zosteriform metastasis. *Indian J Dermatol Venereol Leprol* 2010;76:215.
- ³¹⁰ Siddiqui MA, Zaman MN. Primary carcinoma en cuirasse. *J Am Geriatr Soc* 1996;44;221-2.
- ³¹¹ Miyashita M, Inadomi T, Suzuki H. Possible role of mucin inhair loss in alopecia neoplastica. *Eur J Dermatol* 1994 ; 4:434-6.
- ³¹² Manteaux A, Cohen PR, Rapini RP. Zosteriform and epidermotropic metastasis. Report of two cases. *J Dermatol Surg Oncol* 1992;18:97-100.
- ³¹³ López-Tarruella S, Moreno F, Sastre J, López JA, Torres A et al. Cuirasse skin metastases secondary to gastric adenocarcinoma, *Clin Trans Oncol.* 2005. 5:213-5.
- ³¹⁴ Rajasundaram R, Montague R, Lupton E. Carcinoma En Cuirasse of Scrotum—Metastatic Malignancy from A Lung Primary. *Cancer Growth Metastasis* 2009;2 11-2.
- ³¹⁵ Carlesimo M, Rossi A, De Marco G, Narcisi A, Cacchi C et al. Carcinoma en cuirasse of the breast. *Europ J Dermatol.* 2009. 19:289-90.
- ³¹⁶ Park HS, Choi JC, Chun DK, Jang SJ. A Case of Carcinoma en Cuirasse from Thyroid Cancer. *Korean J Dermatol.* 2004.42:214-6.
- ³¹⁷ Salinas F, Martínez L, Egea J, López J. Nódulo de la hermana María José. *Med Clin.* 2007;129:120.
- ³¹⁸ Bailey H. *Physical Signs in Clinical Surgery.* 11ª ed. Baltimore: Williams & Wilkins; 1949.
- ³¹⁹ Steck WD, Helwig EB: Tumors of the umbilicus. *Cancer* 1965, 18:907-15.
- ³²⁰ Barrow MV: Metastatic tumors of the umbilicus. *J Chron Dis* 1966, 19:1113-7.
- ³²¹ Touraud JP, Lentz N, Dutronc Y, Mercier E, Sagot P, Lambert D: Umbilical cutaneous metastasis (or Sister Mary Joseph's nodule) disclosing an ovarian adenocarcinoma. *Gynecol Obstet Fertil* 2000, 28:719-21.
- ³²² Jager RM, Max MH: Umbilical metastatis as the presenting symptom of cecal carcinoma. *J Surg Oncol* 1979, 12:41-45.



Estudio descriptivo clínico-histopatológico de las metástasis cutáneas de neoplasias viscerales

- ³²³ Hodkinson HJ, Kew MC. Sister Joseph's nodule in hepatocellular carcinoma. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2001; 13: 865-7.
- ³²⁴ Cosentini T, Tempesta R, Gentile F, Colavita N. Sister Mary Joseph's nodule secondary to gallbladder carcinoma. *Radiol Med* 2003; 105: 391-4.
- ³²⁵ De la Cruz Mera A, Ortiz Reina S, Merino Royo E, González Morales M, Sánchez López MJ. Nódulo de la hermana María José: Carcinoma umbilical metastásico. *An Med Interna*. 1991; 8: 551-4.
- ³²⁶ Falchi M, Cecchini G, Derchi LE: Umbilical metastasis as first sign of cecal carcinoma in a cirrhotic patient (Sister Mary Joseph nodule). Report of a case. *Radiol Med*. 1999, 98:94-6.
- ³²⁷ Gabriele R, Borghese M, Conte M, Basso L: Sister Mary Joseph's nodule as a first sign of cancer of the cecum: report of a case. *Dis Colon Rectum* 2004, 47:115.
- ³²⁸ Galvan VG: Sister Mary Joseph's nodule. *Ann Intern Med* 1998, 128:410.
- ³²⁹ Majmudar B, Wiskind AK, Croft BN, Dudley AG: The Sister (Mary) Joseph nodule: it's significance in gynaecology. *Gynecol Oncol* 1991, 40:152-159
- ³³⁰ Ching A, Lai CW: Sonography umbilical metastasis (Sister Mary Joseph's nodule): from embryology to imaging. *Abdom Imaging* 2002, 27:746-9.
- ³³¹ Shetty MR. Metastatic tumors of the umbilicus. A review of 1830-1989. *J Surg Oncol* 1990; 45: 212-5.
- ³³² Shetty MR. Metastatic tumors of the umbilicus. A review of 1830-1989. *J Surg Oncol* 1990; 45: 212-5.
- ³³³ Panaro F, Andorno E, Di Domenico S, Morelli N, Bottino G, et al., Ravazzoni F, Casaccia M, Valente U: Sister Joseph's nodule in a liver transplant recipient: Case report and mini-review of literature. *World J Surg Oncol* 2005, 3:4.
- ³³⁴ Khan AJ, Cook B: Metastatic carcinoma of umbilicus. "Sister Mary Joseph's nodule". *Cutis* 1997, 60:297-8.
- ³³⁵ Poncelet C, Bouret JM, Boulaj I, Tsatsaris V, Ferrand J, Mintz JP, Ravina JH: Umbilical metastasis of an endometrial adenocarcinoma: "Sister (Mary) Joseph's nodule". Review of the literature. *J Gynecol Obstet Biol Reprod*. 1996, 25:799-803.
- ³³⁶ Lee BJ, Tannenbaum NE. Inflammatory carcinoma of the breast: a report of twenty-eight cases from the breast clinic of the Memorial Hospital. *Surg Gynecol Obstet* 1924;39:580-95.
- ³³⁷ Rasch C. Carcinoma erysipelatoides. *Br Dermatol Syph* 1931;43:351-4.
- ³³⁸ Edelstein JM. Pancreatic carcinoma with unusual metastasis to the skin and subcutaneous tissue simulating cellulitis. *N Engl J Med* 1950;242:779-81.
- ³³⁹ Reuter MJ, Nomland R. Inflammatory cutaneous metastatic carcinoma. *Wis Med J* 1941;40:196-201.
- ³⁴⁰ Hazelrigg DE, Rudolph AH. Inflammatory metastatic carcinoma: carcinoma erysipelatoides. *Arch Dermatol* 1977;113:69-70.
- ³⁴¹ Acikalin MF, Vardareli E, Tel N, Saricam T, Urer S. Erysipelas-like cutaneous metastasis from gastric signet ring cell carcinoma. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2005.19:642-3.
- ³⁴² Schwartz RA, Rubenstein DJ, Raventos A, Lambert WC. Inflammatory metastático carcinoma of the parotid. *Arch Dermatol* 1984;120:796-7.
- ³⁴³ De Erenchun FR, Vázquez Doval J, Valerdiz S, Serna MJ, Quintanilla E. Inflammatory metastatic carcinoma: a clinical and histopathologic study of three cases. *J Dermatol Surg Oncol* 1991;17:784-7.
- ³⁴⁴ Ingram JT. Carcinoma erysipelatoides and carcinoma telangiectum. *Arch Dermatol* 1958;77:227-31.
- ³⁴⁵ Lee SY, Chang SE, BAe GY, Choi JH, Sung KJ, Moon KC, et al. Carcinoma erisipeloides associated with anaplastic thyroid carcinoma. *Clin Exp Dermatol* 2001;16:671-3.



Estudio descriptivo clínico-histopatológico de las metástasis cutáneas de neoplasias viscerales

- ³⁴⁶ Aloï F, Solaroli C, Paradiso M, Formiconi A. *Metastasi cutanee ad aspetto infiammatorio da carcinoma vescicale: carcinoma erisipelatoide*. *Minerva Urol Nefrol* 1998;50:205-8.
- ³⁴⁷ Cox SE, Ponciano DC. *A spectrum of inflammatory metastasis to skin via lymphatics: three cases of carcinoma erysipeloïdes*. *J Am Acad Dermatol* 1994;30:304-7.
- ³⁴⁸ Kuku I, Kaya E, Sevinc A, Aydogdu I. *Gemcitabine - induced erysipeloid skin*. *J Eur Dermatol Venereol* 2001;16:271-2.
- ³⁴⁹ De la Viuda, S, Magán P, Cabrera A, *Metástasis cutáneas de un carcinoma ductal Infiltrante*. *Form Med Contin Aten Prim*. 2006;13:547
- ³⁵⁰ Kerkeni N, Fazaa B, Ezzine N, Zeglaoui F, Kamoun M et al. *Cutaneous metastasis in an old surgical scar revealing gastric linitis* *Int J Dermatol* 2011, 50, 628–9.
- ³⁵¹ Micali, S., Celia, A., Bove, P., et al. *Tumor seeding in urological laparoscopy: an international survey*. *J Urol* 2004; 171: 2151-4.
- ³⁵² Fong, C. J., Chen, T., Hsieh, D.S., et al. *Possibility of spontaneous seeding of transitional cell carcinoma of the ureter in renal tubules: another mechanism of transitional cell carcinoma dissemination*. *Int J Urol* 2006; 13: 997-9.
- ³⁵³ Sarma DP, Wang JF, McAllister MV, et al. *Possible implantation carcinoma of the scalp following craniotomy for metastatic renal cell carcinoma*. *Dermatol Online J* 2008; 14:20.
- ³⁵⁴ Moncoucy X, Bouché O, Delattre JF, et al. *Metastasis of pancreatic cancer in an old cholecystectomy scar*. *Gastroenterol Clin Biol* 2005; 29: 1182–3.
- ³⁵⁵ Wright PK, Jha MK, Barrett PD, et al. *Colonic adenocarcinoma presenting as a cutaneous metastasis in an old operative scar*. *J Postgrad Med* 2003; 49: 157–8.
- ³⁵⁶ Uchendu I, Hotouras A, Jonalagadda S, Osman K, Mandal A et al. *Colonic cancer invading appendicectomy incision: a case report and literature review*. *Grand Rounds*. 2008;8:35–7.
- ³⁵⁷ 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; 11:22.
- ³⁵⁸ Tan KY, Ho KS, Lai JH, Lim JF, Ooi BS, Tang CL, Eu KW. *Cutaneous and subcutaneous metastases of adenocarcinoma of the colon and rectum*. *Ann Acad Med Singapore* 2006; 35: 585–7.