



ACTAS Derma-Sifiliográficas

Full English text available at
www.actasdermo.org



REVISIÓN

Metástasis cutáneas de origen visceral[☆]

M.C. Fernández-Antón Martínez^{a,*}, V. Parra-Blanco^b, J.A. Avilés Izquierdo^a y R.M. Suárez Fernández^a

^a Servicio de Dermatología, Hospital General Universitario Gregorio Marañón, Madrid, España

^b Servicio de Anatomía Patológica, Hospital General Universitario Gregorio Marañón, Madrid, España

Recibido el 6 de diciembre de 2011; aceptado el 2 de junio de 2012

Disponible en Internet el 30 de julio de 2012

PALABRAS CLAVE

Metástasis cutáneas;
Cascada metastásica;
Nódulo;
Diseminación;
Patrones
metastásicos;
Inmunohistoquímica

KEYWORDS

Cutaneous
metastases;
Metastatic cascade;
Nodule;
Dissemination;
Metastatic pattern;
Immunohistochemistry

Resumen Las metástasis cutáneas son relativamente raras en la práctica clínica. Su diagnóstico requiere un alto índice de sospecha, pues los hallazgos clínicos pueden ser sutiles. Las metástasis cutáneas ponen de manifiesto la presencia de un tumor maligno diseminado y pueden permitir el diagnóstico de neoplasias internas no conocidas, o indicar la diseminación o recurrencia de otras ya diagnosticadas. Su reconocimiento temprano puede llevar a un diagnóstico preciso y rápido, con el consiguiente tratamiento oportuno, aunque en la mayoría de los casos son indicativas de un pronóstico infausto. Algunos tumores tienen predilección por metastatizar en áreas específicas. El reconocimiento de esos patrones es esencial para dirigir la búsqueda del tumor subyacente.

© 2011 Elsevier España, S.L. y AEDV. Todos los derechos reservados.

Cutaneous Metastases of Internal Tumors

Abstract Cutaneous metastases are relatively rare in clinical practice and their diagnosis requires a high index of suspicion because clinical findings can be subtle. These metastases reveal the presence of disseminated malignant disease and can lead to the diagnosis of unsuspected internal tumors or the spread or recurrence of an already diagnosed tumor. Early recognition of cutaneous metastases can facilitate prompt and accurate diagnosis resulting in early treatment; however, they are generally indicative of a poor prognosis. Some tumors have a predilection to metastasize to specific areas. Recognition of these patterns provides essential information that can guide the search for the underlying tumor.

© 2011 Elsevier España, S.L. and AEDV. All rights reserved.

[☆] Esta revisión es una parte de la introducción de la Tesis Doctoral Metástasis cutáneas: estudio descriptivo clínico-histopatológico de las metástasis cutáneas de neoplasias viscerales.

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: carmenfernandezanton@hotmail.com (M.C. Fernández-Antón Martínez).

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 en 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 autosiembra 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 el resultado de la infiltración de la piel por proliferaciones de células procedentes de tumores malignos situados a distancia^{4,5}. 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^{6,7} adecuada es esencial⁸. Su reconocimiento clínico precoz es imprescindible, pues puede 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 pronósticas⁹. Su presencia, a menudo, varía drásticamente la actitud terapéutica, especialmente cuando las metástasis implican la persistencia de una neoplasia en aparente remisión¹⁰, 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/CD117¹¹.

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 conocido¹².

La presentación reciente de varios estudios retrospectivos sobre la aparición de MC en multitud de países refleja el interés internacional que suscita el tema en la actualidad¹³.

Etiopatogenia

Las metástasis surgen cuando las células neoplásicas se desprenden de un tumor primario y se diseminan a otros lugares^{14,15}. El mecanismo de producción de las metástasis es variable, y se han implicado varias vías en su desarrollo^{16,17}. Las vías hematológica 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 actualidad¹⁸. 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 rara vez ocurre^{19,20}.

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 metastatizar²¹. Estas células, a su vez, precisarían poseer ciertas propiedades, como la suspensión celular y un adecuado índice mitótico para sobrevivir²². El desarrollo de un clon metastásico se ve ayudado inicialmente por la activación de oncogenes específicos^{23,24} y la pérdida de genes supresores tumorales^{25,26}. 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 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 difusión²⁷, y posteriormente forma sus propios vasos (angiogénesis)^{28,29}. 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 cáncer³⁰ (fig. 1).

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 más³¹. Suponen un hallazgo infrecuente en la práctica clínica, y su incidencia varía entre el 0,7 y el 9% de los pacientes con neoplasias internas, según las series³².

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 MC³³.

En 2003 un metaanálisis que reunió 1.080 casos de MC, en un total de 20.380 pacientes con cáncer, estimó una tasa de

MC del 5,3%³⁴. 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 MC³⁵.

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 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 neuroblastoma³⁶.

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	Melanoma

Clinica

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 previa³⁷ o simultánea al diagnóstico de un tumor primario³⁸.

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 crecimiento³⁹, que suelen ser redondos u ovalados, móviles y de textura firme o elástica, pudiendo ulcerarse⁴⁰, aunque pueden presentarse como cualquier lesión elemental⁴¹ (**fig. 2**). Generalmente

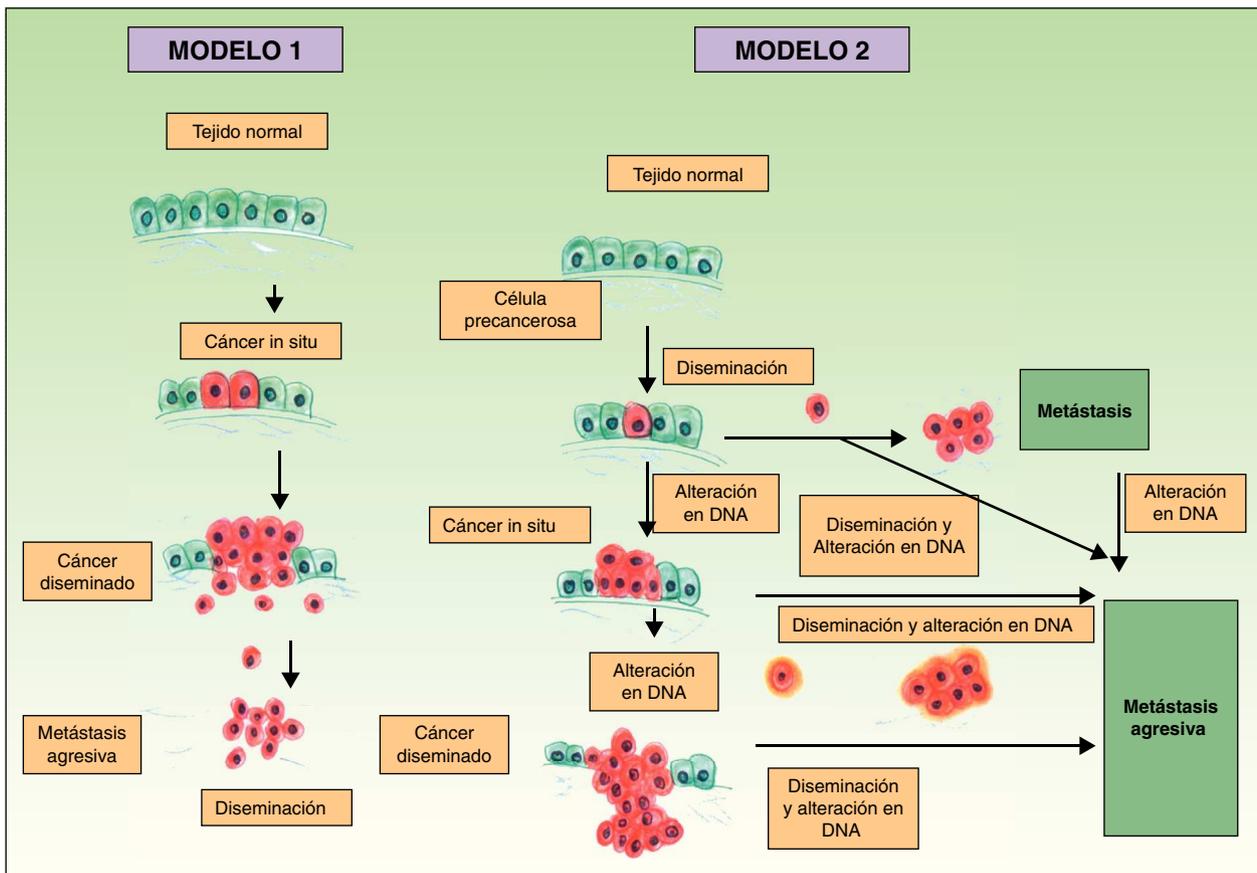


Figura 1 Patogénesis de las metástasis cutáneas. Esquema comparativo del modelo clásico de producción de metástasis y una de las hipótesis más recientemente descritas. Fuente: Sánchez-García I³⁰.

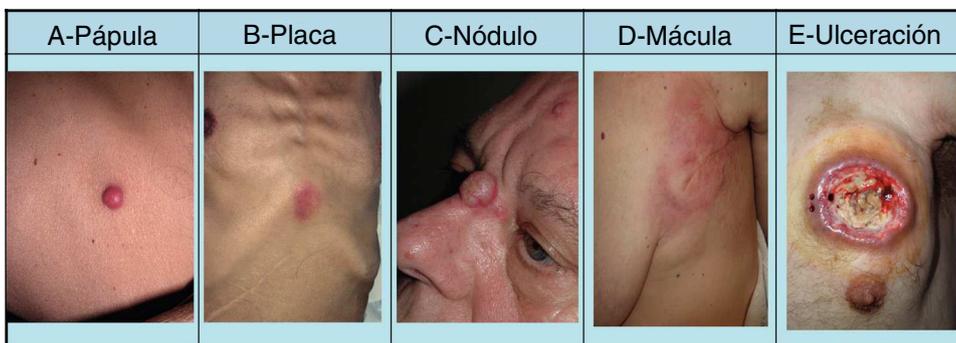


Figura 2 Lesiones cutáneas elementales en la manifestación clínica de las metástasis cutáneas. A. Metástasis de adenocarcinoma gástrico. Pápula de 7 mm en abdomen. B. Metástasis de adenocarcinoma de ovario en forma de placa. C. Metástasis de carcinoma urotelial vesical en forma de nódulo. D. Metástasis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

son del color de la piel, aunque los nódulos metastásicos procedentes de los carcinomas de células renales y tiroideos con frecuencia muestran una coloración rojiza o violácea característica^{42,43} (fig. 3). 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 múltiples⁴⁴, quizás porque en la actualidad 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.



Figura 3 Metástasis de carcinoma folicular de tiroides. Nódulos violáceos con telangiectasias superficiales en el cuero cabelludo.

Los cánceres gastrointestinales (en concreto el carcinoma colorrectal y el gástrico) con frecuencia originan metástasis en el abdomen y la pelvis. Los 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 del hepatocarcinoma con frecuencia se localizan en los dedos, las palmas, las plantas y la espalda y las del gástrico en la cabeza y el cuello⁴⁷. 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 del abdomen, ingle o muslo	Ovario y útero
Pelvis	Colon
Extremidades	Mama, pulmón, renal e intestinal
Espalda	Pulmón



Figura 4 Metástasis cutáneas peculiares. A. Metástasis zosteriforme de un adenocarcinoma ductal de mama. Pápulas infiltradas, agrupadas en racimo y confluentes, algunas ulceradas con distribución metamérica. B. Metástasis umbilical (nódulo de la hermana María José). Múltiples pápulas y nódulos, confluentes, con ulceración en la región umbilical y periumbilical. C. Metástasis alopécica. Placa alopécica en una mujer, correspondiente a una metástasis de adenocarcinoma ductal mamario. D. Metástasis subungueal. Nódulo inflamatorio doloroso, con deformidad en la región de la falange distal, en el segundo dedo de la mano izquierda, correspondiente a una metástasis de carcinoma epidermoide pulmonar.

Formas clínicas peculiares de metástasis cutáneas

Se han descrito multitud de formas clínicas peculiares de MC. El carcinoma erisipeloido 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)^{48,49}. Se presentan como lesiones eritematosas, calientes, sensibles, bien delimitadas, similares a la erisipela⁵⁰. El bloqueo linfático por el infiltrado neoplásico puede originar un linfedema localizado que da una apariencia de piel de naranja⁵⁰. 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 coraza⁵¹ 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 de un tumor mamario primitivo o de metástasis cutáneas de otro origen⁵². 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 leucocitosis⁵³.

El carcinoma telangiectásico, descrito por Weber en 1933⁵⁴ en una paciente con un cáncer de mama metastático, se caracteriza por la aparición de nódulos, pápulas o placas purpúricas⁵⁵ en la pared del tórax, por lo general asociados a una cicatriz posquirúrgica^{56,57}.

Las metástasis zosteriformes o herpetiformes se presentan como papulovesículas, nódulos, o vesiculoampollas que se distribuyen a lo largo de dermatomas^{58,59} simulando la presentación de un herpes zóster^{60,61} (fig. 4). 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 estos a los ganglios de la raíz dorsal^{62,63}.

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 o de mama⁶⁴.

La alopecia neoplásica se define como la pérdida de pelo derivada de la invasión del cuero cabelludo por células tumorales. Puede presentarse como 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 areata⁶⁵ (fig. 4). 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 normales⁶⁶. El cáncer de mama es el tumor maligno primario en el 84% de los pacientes con alopecia neoplásica⁶⁷.

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 suprayacente⁶⁸.

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

tumores glómicos⁶⁹ (fig. 4). Se han descrito casos que se presentan como dactilitis indolora⁷⁰.

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 en la región periumbilical (fig. 4). Aunque el origen específico del tumor primario se desconoce en aproximadamente el 29% de los casos⁷¹, las neoplasias más comunes que metastatizan en el ombligo son las originadas en el estómago, el ovario, la región colorrectal y el páncreas⁷². Como patogénesis de la propagación a la región umbilical se ha propuesto que puede ser tanto por contigüidad como por vía hematogena o linfática⁷³.

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 detectables⁷⁴.

Diagnóstico diferencial

El diagnóstico diferencial de las MC es muy amplio y se plantea, además de con las entidades ya comentadas con otras muchas. En primer lugar con múltiples tumores primariamente cutáneos⁷⁵, tanto benignos (dermatofibroma, granuloma piógeno⁷⁶, quiste epidérmico⁷⁷, tumores anexiales⁷⁸) como malignos (carcinoma basocelular o epidermoide, melanoma, carcinoma de células de Merkel, angiosarcoma⁷⁹), así como con otras dermatosis (eccema, eritema anular centrífugo⁸⁰, eritema multiforme [MC en diana] o vasculitis⁸¹).

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 puede ser útil en determinadas circunstancias^{82,83}. El patrón observado y la apariencia microscópica del tejido a menudo sugieren su origen⁸⁴.

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 solo 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 3 se resumen los resultados y la revisión de la literatura publicados por Sarya et al. en 2007⁸⁵.

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 la dermis o la 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 presentes⁸⁶ (figs. 5 y 6).

Los marcadores inmunohistoquímicos y algunas veces los estudios ultraestructurales son una valiosa herramienta para la determinación del origen de las MC⁸⁷. En la figura 7 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 antígeno de membrana epitelial y el antígeno carcinoembrionario, la cromogranina (tumores neuroendocrinos), el antígeno prostático específico y la fosfatasa ácida (carcinoma de próstata), el factor de transcripción tiroideo (carcinoma de pulmón), proteína del tumor de Wilms para carcinoma de ovario, CDX2⁸⁸ (carcinomas intestinales) y Hep Par1⁸⁹ (carcinoma hepatocelular)⁹⁰. Los inmunofenotipos de las principales neoplasias que pueden metastatizar en la piel se resumen en la tabla 4.

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 tomografía por emisión de positrones (PET) posee un alto número de falsos positivos⁹¹, por lo que la PET-tomografía axial computarizada es más útil⁹². 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 cerebrales⁹³.

Pronóstico

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 primario^{94,95}. Solo del 6,4 al 7,8% de las MC se diagnostican en ausencia de otras metástasis a distancia⁹⁶. No obstante, parece que los avances recientes en las opciones de quimioterapia han aumentado considerablemente la supervivencia⁹⁷.

Se estima que la supervivencia media tras el diagnóstico de las MC es del 50% a los 6 meses. Se han publicado

Tabla 3 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 et al

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 la 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	Glucoproteína asociada a tumores. Se expresa en muchos adenocarcinomas. Útil en cáncer de pulmón vs mesotelioma y tumores anexiales de origen apocrino	Positivo 26/31	Negativa en 18/25, positiva focal en 6/25 y difusamente positiva en un carcinoma mucinoso Positiva en 16/25	Positividad útil en carcinomas metastásicos que son positivos para p63 y CK5/6 Negatividad 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)		
CK5/6	Citoqueratina de tamaño intermedio expresada en la piel, mucosa escamosa, células mioepiteliales de mama, glándulas salivales y próstata Positiva 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

Fuente: Sarya D et al.⁸⁵. CBC: carcinoma basocelular; CEC carcinoma espinocelular.

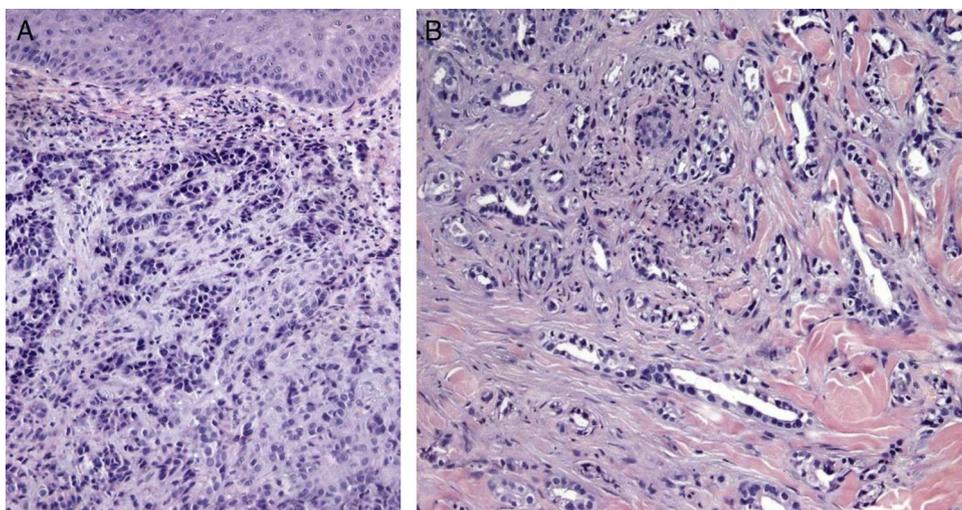


Figura 5 Imágenes histológicas de metástasis cutáneas. A. Metástasis dérmica por carcinoma pobremente diferenciado de origen desconocido. Infiltración de la dermis por cordones y nidos de células epiteloides (H-E x10). B. Metástasis dérmica por adenocarcinoma pancreático moderadamente diferenciado. Luces glandulares tapizadas por una capa de células epiteliales entre los haces colágenos dérmicos (H-E x10).

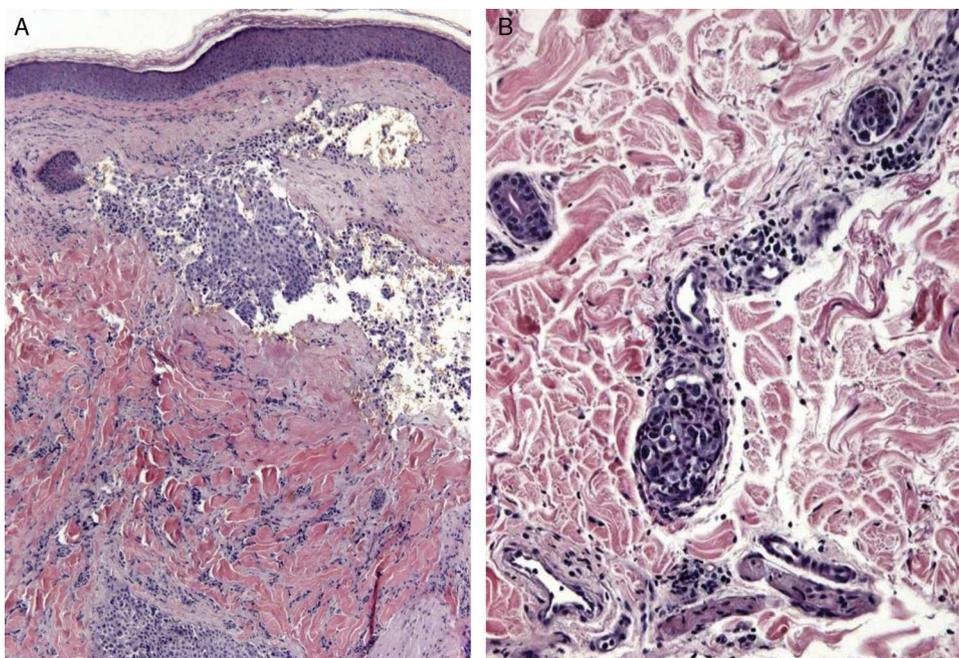


Figura 6 A. Metástasis dérmica por carcinoma de ovario. Vasos sanguíneos en la dermis dilatados y ocupados por células epiteliales atípicas (H-E x20). B. Infiltración dérmica y vascular extensa (linfangitis carcinomatosa) por un carcinoma pobremente diferenciado.

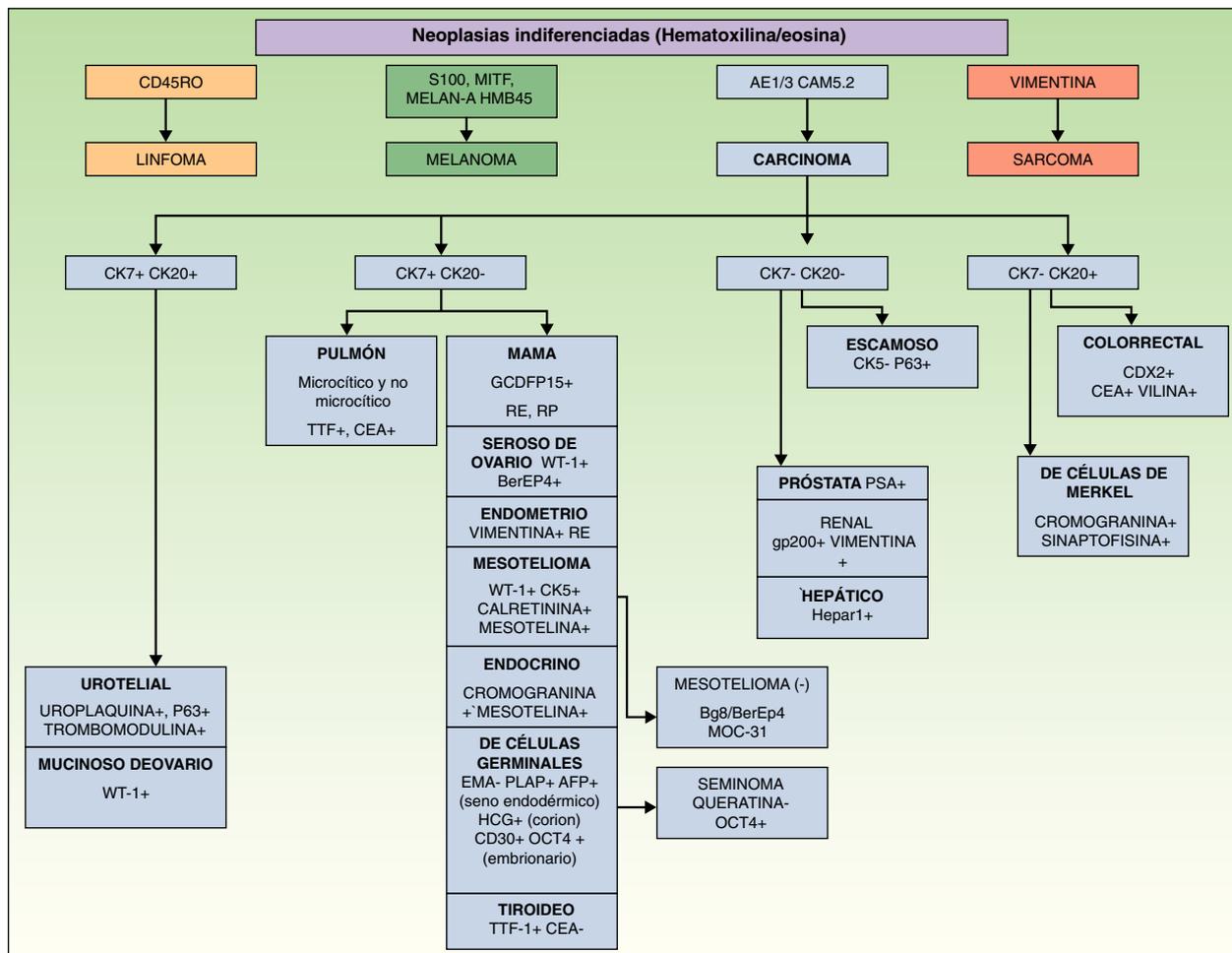


Figura 7 Algoritmo diagnóstico de las metástasis cutáneas indiferenciadas, en función de los marcadores inmunohistoquímicos.

Tabla 4 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 (-), ER (-), Ber-EP4 (+), WT-1 (-), DPC4 (-)
Próstata	CK7 (-), CK20 (-), CAM 5.2 (+), CD5/6 (-), CK17 (-), CEA (-), vimentina (-), TTF-1 (-), ER (-), Ber-EP4 (+), S100 (-), WT-1 (-), DPC4 (-)
Páncreas	CK7 (+), CAM 5.2 (+), vimentina (-), TTF-1 (-), ER (-), Ber-EP4 (+), S100 (-), WT-1 (-), DPC4 (+)
Renal	CK7 (-), CK20 (-), CAM 5.2 (+), CEA (-), TTF-1 (-), Ca-125 (-), ER (-), CD10 (+), WT-1 (-), DPC4 (-)
Neuroendocrino	CK20 (-), CK5/6 (-), Ca-125 (-), ER (-), Ber-EP4 (-), WT-1 (-), DPC4 (-)
Carcinoma de células escamosas	CK7 (-), CK20 (-), CK5/6 (+), CK17 (+), TTF-1 (-), CA19.9 (-), Ca-125 (-), ER (-), Ber-EP4 (-), CD10 (-), S100 (-), WT-1 (-), DPC4 (-)

(+) indica «siempre positivo» y (-) «negativo, con raras excepciones». Ber-EP4: antígeno epitelial humano; CA: antígeno carcinoide; CEA: antígeno carcinoembrionario; CK: citoqueratina; ER: receptor de estrógeno; TTF: factor de transcripción tiroideo; WT-1: proteína del tumor de Wilms.

varios análisis de supervivencia de los pacientes con MC, entre los que destacan los de Benmously et al.⁹⁸ y Schoenlaub et al.⁹⁹. Todos indican una mejor tasa de supervivencia en los casos cáncer de mama, en comparación con otros tipos de cáncer^{100,101}.

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^{102,103}. De 141 pacientes analizados por Hu et al. 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)¹⁰⁴. El cáncer de pulmón es, según algunos estudios, la neoplasia que más rápidamente metastatiza en la piel^{105,106}.

Tratamiento

El abordaje terapéutico de las MC se basa en el adecuado manejo del tumor primario, siempre que sea conocido¹⁰⁷. Dada la diseminación que implica la presencia de MC y que en la mayoría de los casos coexisten con otras lesiones metastásicas, la quimioterapia dirigida al tumor de origen suele ser la única alternativa susceptible de lograr la remisión completa¹⁰⁸. 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 paliativa¹⁰⁹. Se propuso que la cirugía podría aumentar la supervivencia en los casos de MC de cáncer de pulmón¹¹⁰ y gástrico^{111,112}. La radioterapia ha conseguido respuestas completas y la paliación duradera en algunos casos de metástasis de carcinomas de células renales¹¹³. En un estudio la braquiterapia pulsada consiguió el control local en 41 de 46 casos (89%) de MC de cáncer de

mama¹¹⁴. 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 aleatorizado¹¹⁵. 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 casos¹¹⁶.

La inmunoterapia intralesional con interferón-alfa o IL-2¹¹⁷ se ha aplicado con resultados ambiguos^{118,119}. Asimismo se han comunicado casos de metástasis de melanoma tratados con imiquimod¹²⁰.

También se han descrito respuestas exitosas a otros procedimientos destructivos locales como la electroquimioterapia¹²¹, la electrocoagulación, la electroporación y la electrovaporización¹²². En especial, la electroquimioterapia con bleomicina ofrece una opción para MC y subcutáneas múltiples. Ciento setenta y cuatro nodulos 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 repetida¹²³. La electroquimioterapia con cisplatino también se ha probado en el tratamiento de las MC de cáncer de mama, aunque con menos éxito¹²⁴.

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 gemcitabina¹²⁵ o de carcinoma urotelial de vejiga tratadas con ciclofosfamida, metotrexato y 5-fluorouracilo¹²⁶. También está descrito el tratamiento de casos aislados de MC de carcinomas de origen desconocido con cisplatino, gemcitabina, vinorelbina y paclitaxel^{127,128}. La expresión de algunas moléculas como el EGF, Her- cinasas 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 considerados¹²⁹. 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 producirse¹³⁰⁻¹³³.

Conclusiones

La mayoría de recidivas tumorales se diagnostican gracias a una anamnesis detallada y un examen físico completo, junto con la realización de las pruebas de imagen pertinentes. Dado que en la mayoría de los casos las MC son asintomáticas es esencial el despistaje activo de las mismas.

Las MC pueden ser la clave que indique la recurrencia de un tumor o incluso el primer signo de un tumor no previamente conocido. La localización y distribución de las lesiones cutáneas puede orientarnos hacia el órgano de origen.

El estudio histológico e inmunohistoquímico de las MC es fundamental para establecer el tumor de origen.

Es esencial lograr una detección precoz de las MC para iniciar el tratamiento oportuno. Aunque no hay evidencia científica clara de que esto mejore el pronóstico vital, esta hipótesis cobra cada vez más fuerza por los informes de casos individuales y por algunas publicaciones preliminares.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

Agradecimientos

Agradecemos a la Dra. Concepción Román Curto, autora de la tesis doctoral *Tumores cutáneos metastásicos. Estudio clínico, histológico y ultraestructural* la ayuda prestada, y al Dr. Jesús Millán Núñez-Cortés, catedrático de Medicina (Hospital General Universitario Gregorio Marañón, Facultad de Medicina, Universidad Complutense) su imprescindible colaboración.

Bibliografía

- Lookingbill DP, Helm KF. Metastatic tumors. En: Demis J, editor. *Clinical Dermatology*. Philadelphia, Pa: Lippincott-Raven; 1997. p. 1-7.
- Sleeman JP, Nazarenko I, Thiele W. Do all roads lead to Rome Routes to metastasis development? *Int J Cancer*. 2011;128:2511-26.
- 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.
- Sleeman JP. The lymph node as a bridgehead in the metastatic dissemination of tumors. *Recent Results Cancer Res*. 2000;157:55-81.
- Chambers AF, Groom AC, MacDonald IC. Dissemination and growth of cancer cells in metastatic sites. *Nat Rev Cancer*. 2002;2:563-72.
- Brenner S, Tamir E, Maharshak N, Shapira J. Cutaneous manifestations of internal malignancies. *Clin Dermatol*. 2001;19:290-7.
- Schwartz RA. Cutaneous metastatic disease. *J Am Acad Dermatol*. 1995;33:161-82.
- Roman Curto C, Armijo Moreno M. El proceso metastático (ii): diseminación tumoral directa, linfática y hemática. *Actas Dermosifiliogr*. 1999;90:277-90.
- Naser AMB, Zaki MS, Brunner M, Wollina V, Zouboulis CC. Cutaneous metastasis in internal malignancy. *Egypt Dermatol Online J*. 2007;3:1.
- 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.
- Lookingbill DP, Spangler N, Sexton FM. Skin involvement as the presenting sign of internal carcinoma: a retrospective study of 7,316 cancer patients. *J Am Acad Dermatol*. 1990;22:19-26.
- Brownstein MH, Helwig EB. Patterns of cutaneous metastasis. *Arch Dermatol*. 1972;105:862-8.
- 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.
- Brownstein MH, Helwig EB. Metastatic tumors of the skin. *Cancer*. 1972;29:1298-307.
- Geiger TR, Peeper DS. Metastasis mechanisms. *Biochim Biophys Acta*. 1996;2009:293.
- Reignold IM. Cutaneous metastases from internal carcinoma. *Cancer*. 1966;19:162-8.
- Spencer PS, Helm TN. Skin metastases in cancer patients. *Cutis*. 1987;39:119-21.
- Thiery JP, Sleeman JP. Complex networks orchestrate epithelial-mesenchymal transitions. *Nat Rev Mol Cell Biol*. 2006;7:131-42.
- 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.
- 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.
- 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.
- Poste G, Fidler IJ. The pathogenesis of cancer metastasis. *Nature*. 1979;283:139-46.
- 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.
- Guan KL. The mitogen activated protein kinase signal transduction pathway: From the cell surface to the nucleus. *Cell Signal*. 1994;6:581-9.
- Bos JL. Ras oncogenes in human cancer: A review. *Cancer Res*. 1989;49:4682-9.
- Ghobrial IM, Adjei AA. Inhibitors of the ras oncogene as therapeutic targets. *Hematol Oncol Clin North Am*. 2002;16:1065-88.
- Bohle AS, Kalthoff H. Molecular mechanisms of tumor metastasis and angiogenesis. *Langenbecks Arch Surg*. 1999;384:133.
- Woodhouse EC, Chuaqui RF, Liotta LA. General mechanisms of metastasis. *Cancer*. 1997;80:1529.
- Bogenrieder T, Herlyn M. Axis of evil: molecular mechanisms of cancer metastasis. *Oncogene*. 2003;22:6524.
- Sánchez-García I. The Crossroads of Oncogenesis and Metastasis. *N Engl J Med*. 2009;15:297-9.
- Abrams HL, Spiro R, Goldstein N. Metastases in carcinoma; analyses of 1,000 autopsied cases. *Cancer*. 1950;3:74-85.
- Llançapi P, Gutierrez R, Paiva O. Cutaneous metastases. *Clinical pathological review*. *Rev Med Chil*. 1996;124:1519.
- Lookingbill DP, Spangler N, Helm KF. Cutaneous metastases in patients with metastatic carcinoma: A retrospective study of 4,020 patients. *J Am Acad Dermatol*. 1993;29:228-36.

34. Krathen RA, Orengo IF, Rosen T. Cutaneous metastases: a metaanalysis of data. *South Med J*. 2003;96:164-7.
35. DiSibio G, French SW. Metastatic Patterns of Cancers: Results From a Large Autopsy Study. *Arch Pathol Lab Med*. 2008;6:931 L 939.
36. 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;27:485-92.
37. Gómez-Díez 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.
38. Nicolás-Sánchez FJ, Garreta-Messegue J, Fernández-Cabrera L, Sarrat-Nuevo RM, Nicolás-Sánchez ME, Cabau-Rubies J. Metástasis cutáneas generalizadas como forma de presentación de un adenocarcinoma gástrico. *Actas Dermosifiliogr*. 2007;98:213-8.
39. Bansal R, Naik R. A study of 70 cases of cutaneous metastases from internal carcinoma. *J Indian Med Assoc*. 1998;96:10-2.
40. Schwartz RA. Metastatic cancer of the skin. En: *Skin Cancer Recognition and Management*. New York NY: Springer-Verlag; 1998. p. 185-93.
41. Strohl RA. Cutaneous manifestations of malignant disease. *Dermatol Nurs*. 1998;10:23-5.
42. 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.
43. Caron P, Moreau-Cabarrot A, Gorguet B, Bazex J. Cutaneous metastasis from follicular carcinoma of the thyroid gland. *Thyroid*. 1993;3:235.
44. Marcoval J, Moreno A, Peyrí J. Cutaneous infiltration by cancer. *J Am Acad Dermatol*. 2007;57:577-80.
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. Marcoval J, Gallego MI, Morenob A. Metástasis cutánea inflamatoria como primer signo de recidiva de carcinoma escamoso de pulmón. *Actas Dermosifiliogr*. 2008;99:157-9.
50. 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.
51. Falagas ME, Vergidis PI. Narrative review: disease that masquerade as infection cellulitis. *Ann Intern Med*. 2005;142:47-55.
52. Arapovi SJ, Simi L. Cutaneous metastases-carcinoma en cuirasse. *Acta Dermatovenerol Croat*. 2002;10:167-70.
53. Hazelrigg DE, Rudolph AH. Inflammatory metastatic carcinoma. Carcinoma erysipelatoides. *Ach Dermatol*. 1977;113:69-70.
54. 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.
55. 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.
56. Pakula AS, Robinson JK. Recognizing malignant skin changes following breast cancer. *Am Fam Physician*. 1992;45:1287-92.
57. Weber FP. Bilateral thoracic zosteroid spreading marginate telangiectasia-probably variant of carcinoma telangiectatum. *Br J Dermatol*. 1933;45:418-23.
58. 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*. 2009;35:1355-63.
59. 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.
60. Matarasso SL, Rosen T. Zosteriform metastasis: case presentation and review of the literature. *J Dermatol Surg Oncol*. 1988;14:774-8.
61. Williams LR, Levine LJ, Kauh YC. Cutaneous malignancies mimicking herpes zoster. *Int J Dermatol*. 1991;30:432-4.
62. Hodge SJ, Mackel S, Owen LG. Zosteriform inflammatory metastatic carcinoma. *Int J Dermatol*. 1979;18:142-5.
63. 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.
64. Camarasa A, Chiner E, Sancho J. Nariz de payaso como manifestación inicial de un carcinoma epidermoide de pulmón. *Arch Bronconeumol*. 2009;45:60-3.
65. 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.
66. Scheinfeld N. Review of scalp alopecia due to a clinically unapparent or minimally apparent neoplasm (SACUMAN). *Acta Derm Venereol*. 2006;86:387-9.
67. Conner KB, Cohen PR. Cutaneous metastasis of breast carcinoma presenting as alopecia neoplastica. *South Med J*. 2009;102:385-9.
68. 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.
69. Cohen P. Metastatic tumors to the nail unit: subungual metastases. *Dermatol Surg*. 2001;27:280-93.
70. 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.
71. Charoenkul V, Del Campo A, Derby A, Hodgson WJ, McE. Ihinney AJ. Tumors of the umbilicus. *Mt Sinai J Med*. 1977;44:257-62.
72. James WD, Berger TG, Eiston EM. Dermal and subcutaneous tumors. En: *Andrews' disease of the skin*. 10th ed. Philadelphia: Saunders; 2006. p. 629.
73. Powell FC, Cooper AJ, Massa MC, Goellner JR, Su WP. Sister Mary Joseph's nodule: a clinical and histologic study. *J Am Acad Dermatol*. 1984;10:610-5.
74. Resnik KS, Di Leonardo M, Gibbons G. Clinically occult cutaneous metastases. *J Am Acad Dermatol*. 2006;55:1044-7.
75. Franzblau MJ, Manwaring M, Plumhof C, Listrom MB, Burgdorf WH. Metastatic breast carcinoma mimicking granular cell tumor. *J Cutan Pathol*. 1989;16:218-22.
76. Kubota Y, Koga T, Nakayama J. Cutaneous metastasis from hepatocellular carcinoma resembling pyogenic granuloma. *Clin Exp Dermatol*. 1999;24:78-80.
77. Peison B. Metastasis of carcinoma of the prostate to the scalp: simulation of large sebaceous cyst. *Arch Dermatol*. 1971;104:301-3.
78. 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;10:503-6.
79. Milchgrub S, Wiley EL. Adrenal carcinoma presenting as a lesion resembling cutaneous angiosarcoma. *Cancer*. 1991;67:3087-92.
 80. Reichel M, Wheeland RG. Inflammatory carcinoma masquerading as erythema annulare centrifugum. *Acta Derm Venereol*. 1993;73:138-214.
 81. Pickard C, Callen JP, Blumenreich M. Metastatic carcinoma of the breast: an unusual presentation mimicking cutaneous vasculitis. *Cancer*. 1987;59:1184-6.
 82. 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.
 83. 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*. 2009;37:876-80.
 84. Leonard N. Cutaneous metastases: where do they come from and what can they mimic. *Current Diagnostic Pathology*. 2007;13:320-30.
 85. Sarya D, Ruth K, Adams-McDowell R, Cusack C, Xu X, Elenitsas R, et al. Clinicopathologic correlation of cutaneous metastases Experience from a cancer center. *Arch Dermatol*. 2007;143:613-20.
 86. Cohen PR. Skin clues to primary and metastatic malignancy. *Am Fam Physician*. 1995;51:1199-204.
 87. Saeed S, Keehn CA, Morgan MB. Cutaneous metastasis: a clinical, pathological, and immunohistochemical appraisal. *J Cutan Pathol*. 2004;31:419-30.
 88. 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.
 89. 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.
 90. Hussein MRA. Skin metastasis: a pathologist's perspective. *J Cutan Pathol*. 2010;37:e1-20.
 91. 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.
 92. 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.
 93. Borkar S, Pandit-Taskar N. F-18 FDG uptake in cutaneous metastases from breast cancer. *Clin Nucl Med*. 2008;33:488-9.
 94. 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.
 95. 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.
 96. Hamdan A, Dezube BJ, Pantanowitz L. Human immunodeficiency virus-associated lung carcinoma presenting as cutaneous metastases. *Clin Lung Cancer*. 2009;10:441-4.
 97. 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.
 98. Benmously R, Souissi A, Badri T, Ben Jannet S, Marrak H, Mokhtar I, et al. Cutaneous metastases from internal cancers. *Acta Dermatovenereol Alp Panonica Adriat*. 2008;17:167-70.
 99. 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.
 100. 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.
 101. Braverman IM. Skin manifestations of internal malignancy. *Clin Geriatr Med*. 2002;18:1-19.
 102. Lim C, Chan R, Regan W. Renal cell carcinoma with cutaneous metastases. *Australas J Dermatol*. 2005;46:158-60.
 103. Dorairajan LN, Hemal AK, Aron M, Rajeev TP, Nair M, Seth A, et al. Cutaneous metastases in renal cell carcinoma. *Urol Int*. 1999;63:164-7.
 104. 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.
 105. Batalla A, Aranegui B, de la Torre C, Prieto O. Metástasis cutáneas en el cáncer de pulmón: revisión de la literatura a propósito de dos casos. *Med Cutan Iber Lat Am*. 2012;40:24-7.
 106. Mollet TW, Garcia CA, Koester G. Skin metastases from lung cancer. *Dermatol Online J*. 2009;15:1.
 107. Vita VT, Hellman S, Rosemberg SA. Treatment of Metastatic Cancer. En: *Principles and Practice of Oncology*. 6th ed. Philadelphia: VT Lippincott Williams and Wilkins; 2001. p. 2100-60.
 108. Tajima H, Matsuki N, Takeda T, Horichi H, Kumaki T, Shima K. A case of cutaneous and brain metastasis of gastric carcinoma, treated effectively by chemotherapy with CDDP, MMC, etoposide and 5'-DFUR. *Gan To Kagaku Ryoho*. 1994;21:2659.
 109. Hu SC, Chen GS, Lu YW, Wu CS, Lan CC. Cutaneous metastases from different internal malignancies: a clinical and prognostic appraisal. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2008;22:735-40.
 110. Ambrogi V, Tonini G, Mineo TC. Prolonged survival after extracranial metastasectomy from synchronous resectable lung cancer. *Ann Surg Oncol*. 2001;8:663-6.
 111. 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.
 112. 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.
 113. Gay HA, Cavalieri R, Allison RR, Finley J, Quan Jr WD. Complete response in a cutaneous facial metastatic nodule from renal cell carcinoma after hypofractionated radiotherapy. *Dermatol Online J*. 2007;13:6.
 114. 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.
 115. Leonard R, Hardy J, van Tienhoven G, Houston S, Simmonds P, David M, 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.
 116. Azemar M, Djahansouzi S, Jager E, Solbach C, Schmidt M, Maurer AB, 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.
 117. 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.
 118. Lifshitz OH, Berlin JM, Taylor JS, Bergfeld WF. Metastatic gastric adenocarcinoma presenting as an enlarging plaque on the scalp. *Cutis*. 2005;76:194-6.

119. Tjalma WA, Watty K. Skin metastases from vulvar cancer: a fatal event. *Gynecol Oncol.* 2003;89:185–8.
120. 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.
121. 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.
122. 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.
123. Campana LG, Mocellin S, Basso M, Puccetti O, De Salvo GL, Chiarion-Sileni V, et al. Bleomycin-based electrochemotherapy: clinical outcome from a single institution's experience with 52 patients. *Ann Surg Oncol.* 2009;16:191–9.
124. 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.
125. 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.
126. 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.
127. Massard C, Voigt JJ, Laplanche A, Culine S, Lortholary A, Bugat R, 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.
128. Palmeri S, Lorusso V, Palmeri L, Vaglica M, Porta C, Nortilli R, 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.
129. Hafner C, Landthaler M, Vogt T. Stroma-targeted palliative tumor therapy with biomodulators. *J Dtsch Dermatol Ges.* 2006;4:242–53.
130. Borgermann C, Vom Dorp F, Krege S, Rübber H. The management of cutaneous metastases. *Urologe A.* 2007;46:56–8.
131. 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.
132. Alexander S. Malignant fungating wounds: managing pain, bleeding and psychosocial issues. *J Wound Care.* 2009;18:418–25.
133. Stephen Haynes J. An overview of caring for those with palliative wounds. *Br J Community Nurs.* 2008;13:6–8.