

ORIGINAL

Caracterización epidemiológica e histopatológica de metástasis cutáneas en la población consultante de 2 hospitales de Santiago durante los años 2005 a 2017[☆]



V. Kaplan^{a,*}, C. Morales^b, F. Bobadilla^c, J. Fernández^d, L. Segovia^e, V. Vera^f e I. Sanhueza^g

^a Departamento de Dermatología y Venereología, Universidad de Chile, Santiago, Chile

^b Servicio de Anatomía Patológica, Hospital Clínico de la Universidad de Chile, Santiago, Chile

^c Servicio de Dermatología y Venereología, Hospital Barros Luco Trudeau, Santiago, Chile

^d Servicio de Dermatología y Venereología, Hospital San José, Santiago, Chile

^e Servicio de Anatomía Patológica, Hospital Barros Luco Trudeau, Santiago, Chile

^f Departamento de Nutrición, Universidad de Chile, Santiago, Chile

^g Facultad de Medicina, Universidad de Chile, Santiago, Chile

Recibido el 20 de marzo de 2018; aceptado el 15 de julio de 2018

Disponible en Internet el 19 de diciembre de 2018

PALABRAS CLAVE

Metástasis cutánea;
Epidemiología;
Clínica;
Histopatología;
Sobrevida

Resumen

Antecedentes y objetivo: Las metástasis cutáneas (MC) constituyen el 2% de los tumores cutáneos, y su incidencia varía entre el 0,7% y el 9% de los pacientes con cáncer. El objetivo de este estudio es describir y analizar las características demográficas, clínicas e histopatológicas de las MC en población consultante de 2 hospitales de la Región Metropolitana.

Material y método: Estudio retrospectivo, descriptivo, analítico, observacional y transversal. Se revisaron los informes histopatológicos, fichas, láminas histopatológicas y fechas de defunción de los casos con diagnóstico de MC del servicio de anatomía patológica de 2 hospitales de la Región Metropolitana entre los años 2005 y 2017.

Resultados: Se incluyeron 96 casos de MC. El 60,42% fueron mujeres y el 39,58% hombres. La edad promedio al momento del diagnóstico fue de $67,95 \pm 13,74$ años, con un rango de 28 a 96 años. La fuente neoplásica primaria más frecuente fue melanoma en el 27,08% ($n = 26$), seguido de carcinoma de mama 18,75% ($n = 18$) y adenocarcinoma 15,63% ($n = 15$). La mediana de tiempo entre el diagnóstico del tumor y la metástasis cutánea fue de 9 meses. Los pacientes con MC

[☆] Este trabajo corresponde a la tesis de la Dra. Viera Kaplan, del Programa de Formación de Especialistas en Dermatología y Venereología de la Universidad de Chile.

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: vierakaplan@gmail.com (V. Kaplan).

de melanoma presentaron una mayor sobrevida que aquellos con metástasis de otro origen ($p < 0,05$). El examen histopatológico de 91 láminas mostró con mayor frecuencia una infiltración difusa del tejido con células tumorales y con baja frecuencia la presencia de permeación vascular.

Conclusiones: Los resultados obtenidos se asemejan a la realidad internacional. Las MC son poco frecuentes, constituyendo una rara manifestación de neoplasias internas, se presentan principalmente a edades avanzadas y en ambos sexos por igual.

© 2018 AEDV. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

KEYWORDS

Cutaneous metastasis;
Epidemiology;
Clinical;
Histopathology;
Survival

Epidemiologic and Histopathologic Characterization of Cutaneous Metastases in Patients Who Visited 2 Hospitals in Santiago de Chile Between 2005 and 2017

Abstract

Background and objective: Cutaneous metastases (CMs) account for 2% of skin tumors and their incidence varies between 0.7% and 9% in patients with cancer. The objective of this study was to describe and analyze the demographic, clinical, and histopathologic characteristics of CM in patients who visited 2 hospitals in the Santiago de Chile metropolitan region.

Material and method: We performed a retrospective, descriptive, analytical, observational, cross-sectional study. We reviewed the pathology reports, patient records, pathology slides, and dates of death for diagnosed cases of CM from the anatomic pathology departments of 2 hospitals in the Santiago de Chile metropolitan region between 2005 and 2017.

Results: Ninety-six patients with CM were included in the study; 60.42% were women and 39.58% were men. The mean (SD) age was 67.95 (13.74) years, with a range of 28 to 96 years. The most common primary tumor was melanoma in 27.08% of cases ($n = 26$), followed by breast cancer (18.75%, $n = 18$), and adenocarcinoma (15.63%, $n = 15$). The median time between diagnosis of the tumor and cutaneous metastasis was 9 months. Patients with CM of melanoma had a higher survival rate than patients with metastasis of other primary tumors ($P < .05$). A histopathologic study of 91 slides showed that diffuse infiltration of the tissue with tumor cells was the most common pattern and vascular invasion was rare.

Conclusions: The results are similar to those found worldwide. CM is a rare manifestation of internal tumors. It presents mainly at an advanced age and is equally prevalent in both sexes.

© 2018 AEDV. Published by Elsevier España, S.L.U. All rights reserved.

Introducción

La metástasis cutánea (MC) se define como la diseminación de células malignas desde un tumor primario a la piel¹. Es una manifestación de propagación sistémica del cáncer y se puede presentar como primer hallazgo clínico, constituir un signo de recurrencia o de enfermedad en etapa avanzada². Las células tumorales pueden provenir de una neoplasia maligna interna o de un cáncer de piel primario.

La incidencia de MC varía; según las distintas series fluctúa entre el 0,7% y el 9% de los pacientes con cáncer³ y constituye el 2% de los tumores cutáneos⁴. Su frecuencia ha aumentado debido a la mayor sobrevida de los pacientes, a mejores alternativas terapéuticas, así como a un incremento en la vida media de la población en general.

El diagnóstico se basa en la evaluación clinicopatológica de la piel involucrada. En la mayoría de los casos las células metastásicas muestran características histológicas que se asemejan a la malignidad primaria subyacente. Dado que las células pueden ser anaplásicas y exhibir menos diferenciación, en algunos casos las lesiones cutáneas solo pueden ser clasificadas en términos generales como neoplasia maligna poco diferenciada, concordante con carcinoma, melanoma,

sarcoma o de origen hematolinfóide. En estos casos los marcadores inmunohistoquímicos son de gran utilidad, pero no siempre existen marcadores patognomónicos⁵.

El objetivo general del trabajo fue determinar las características de las MC en la población consultante de 2 hospitales de alta complejidad de Santiago de Chile. Los objetivos específicos fueron identificar las características demográficas, clínicas, histopatológicas, analizar la relación entre las características clínicas e histopatológicas y describir la sobrevida global de los pacientes.

Material y métodos

Se realizó un estudio descriptivo y analítico, observacional, transversal y retrospectivo.

El proyecto fue aprobado por el comité de ética-científico de ambos centros.

Se realizó la búsqueda de los casos a partir de informes histopatológicos emitidos entre enero de 2005 y julio de 2017, y luego se procedió a leer los informes para descartar aquellos en los que el compromiso cutáneo fuese por extensión local. Posteriormente se registraron los datos personales a partir de las fichas clínicas, se revisaron las placas

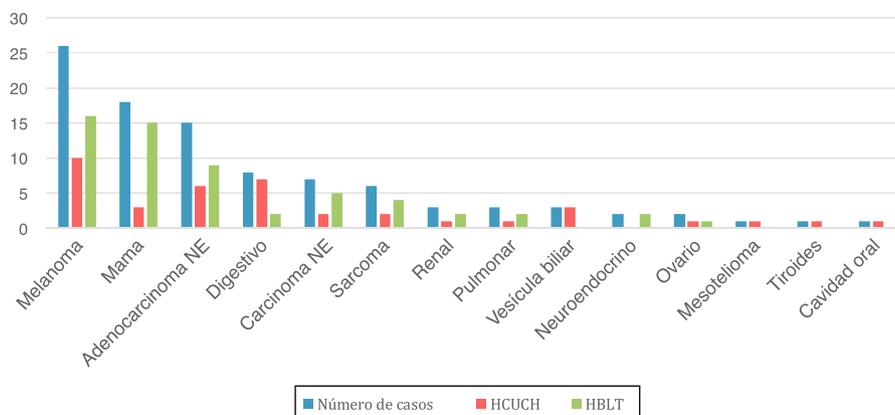


Figura 1 Origen de metástasis cutáneas según histopatología.

histopatológicas y finalmente se registraron las fechas de defunción a partir del registro nacional de identificación.

Se aseguró el anonimato mediante la asignación de un número correlativo a los pacientes en el momento de ingresar en el estudio (1, 2, 3, n), por lo que posteriormente se trabajó solo con este número de forma ciega por el investigador principal, el cual no supo la identidad de los pacientes en el desarrollo de la investigación. Los datos fueron recopilados y analizados solamente por el investigador principal, asegurando el anonimato de los participantes.

Los criterios de inclusión fueron pacientes con diagnóstico de MC evaluados en los servicios de anatomía patológica del Hospital Clínico de la Universidad de Chile y del Hospital Barros Luco Trudeau entre enero de 2005 y julio de 2017.

Análisis estadístico

Para la descripción de las variables continuas se determinó la normalidad mediante la prueba de Shapiro-Wilk. Las variables cualitativas se representaron mediante frecuencia absoluta y relativa. Se realizó la evaluación de 2 variables categóricas mediante el test exacto de Fisher y de las variables continuas mediante «t» Student de muestras no pareadas. Las comparaciones múltiples de una variable continua se realizaron mediante el test de Kruskal-Wallis.

Para el análisis de la supervivencia se realizaron curvas de Kaplan-Meier y se determinaron diferencias de variables categóricas mediante el análisis no paramétrico de Log-rank.

Se utilizó un nivel de significación del 0,05. El análisis estadístico se realizó con el programa STATA 12® (StataCorp LP, Texas, EE. UU.).

Resultados

Sexo: se obtuvo un total de 96 informes histopatológicos, pertenecientes a 93 pacientes, 38 provenientes del Hospital Clínico de la Universidad de Chile y 58 del Hospital Barros Luco Trudeau. El 60,42% del total de pacientes fueron mujeres (n = 58) y el 39,58% (n = 38) hombres.

Edad: la edad promedio fue $67,95 \pm 13,74$ años, con un rango de 28 a 96 años. La mayor proporción de casos se presentó en el segmento de edad de 60 a 80 años. En mujeres

la edad promedio fue de $70,05 \pm 13,32$ años. En hombres la edad promedio fue de $64,72 \pm 13,94$ años.

Comorbilidades: las comorbilidades más frecuentes fueron hipertensión arterial en un 29,03% (n = 27), diabetes mellitus tipo 2 en un 13,98% (n = 13) e hipotiroidismo en un 3,23% (n = 1).

Diagnóstico: según informe histopatológico del grupo completo el diagnóstico fue metástasis de melanoma en el 27,08% (n = 26), adenocarcinoma de mama en el 18,75% (n = 18), adenocarcinoma no especificado (NE) 15,63% (n = 15), carcinoma de tubo digestivo (incluidos esófago, gástrico, intestino delgado, colon, recto, ano) 8,33% (n = 8), carcinoma NE 7,29% (n = 7); sarcoma 6,25% (n = 6), carcinoma renal 3,13% (n = 3), carcinoma pulmonar 3,13% (n = 3), carcinoma de vesícula biliar 3,13% (n = 3), carcinoma neuroendocrino 2,08% (n = 2), carcinoma de ovario 2,08% (n = 2), mesotelioma 1,04% (n = 1), carcinoma de tiroides 1,04% (n = 1), carcinoma de la cavidad oral 1,04% (n = 1). (fig. 1).

Al analizar los casos por sexo la distribución de las MC varía ($p < 0,001$). En pacientes de sexo femenino, del total de 58 informes histopatológicos, las principales fuentes de MC fueron: adenocarcinoma de mama en 31,03% (n = 18); melanoma en 27,59% (n = 16) y adenocarcinoma NE en 15,52% (n = 9) (fig. 2).

En los pacientes de sexo masculino, del total de 38 informes histopatológicos, las principales fuentes de MC fueron: melanoma en 26,32% (n = 10); adenocarcinoma NE en 15,79% (n = 6) y carcinoma no especificado en 15,79% (n = 6) (fig. 3).

Clínica

La localización más frecuente de MC fue abdomen (29,51%) seguido de tórax (27,87%), extremidades (29,03%), cabeza y cuello (22,95%) y dorso (9,84%). En melanoma la localización más frecuente fue en las extremidades (58,82%), seguido de la cabeza y el cuello (17,65%) y el dorso (11,76%).

La sintomatología referida por los pacientes fue muy variable. Clínicamente se reportaron las siguientes lesiones elementales primarias: nódulo, placa, tumor (lesión sólida mayor a 1 cm) y mácula. Las lesiones fueron únicas y múltiples (2 o más), algunas con la superficie cutánea ulcerada y/o pigmentada, dolorosas y en algunos casos asintomáticas. Se presentan 2 fotos clínicas de casos incluidos en el estudio (figs. 4 y 5).

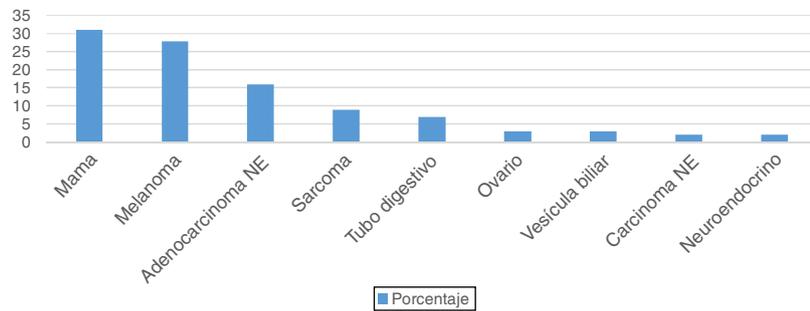


Figura 2 Origen de metástasis cutáneas según histopatología en mujeres.

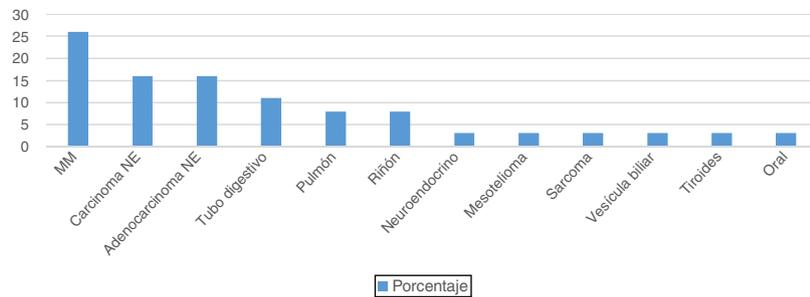


Figura 3 Origen de metástasis cutáneas según histopatología en hombres.



Figura 4 Tumor pétreo en el pie. Tumor pétreo con superficie mamelonada en cara lateral del pie izquierdo. Histopatología concordante con adenocarcinoma tubular moderadamente diferenciado. En conjunto con los datos extraídos de la ficha clínica concluye que se trata de un adenocarcinoma de vesícula biliar.



Figura 5 Tumor eritematoso en el brazo. Tumor eritematoso con superficie ulcerada en la piel del brazo derecho. Biopsia compatible con metástasis cutánea de carcinoma de células claras renal. SOX 8 (+). SOX 8 (+): SRY (región determinante del sexo Y)-box 8.

La descripción de la lesión cutánea se objetivó en 54 casos, en los casos restantes no se consignaron características en la ficha o esta estuvo ausente. Los resultados se sintetizan en la tabla 1.

Sobrevida

Se analizó la sobrevida global y las variables que pudieron afectarla según el método de Kaplan-Meier. La figura 6 muestra la curva de sobrevida global de todos los pacientes. La mediana de sobrevida calculada mediante Log-rank test fue de 10 meses.

Tabla 1 Características clínicas de las metástasis cutáneas en 54 casos registrados

Característica	Frecuencia (n)	Porcentaje (%)
Nódulos múltiples	18	33,33
Nódulo único	17	31,48
Tumor	15	27,77
Placa eritematosa	3	5,55
Mácula pigmentada	1	1,85

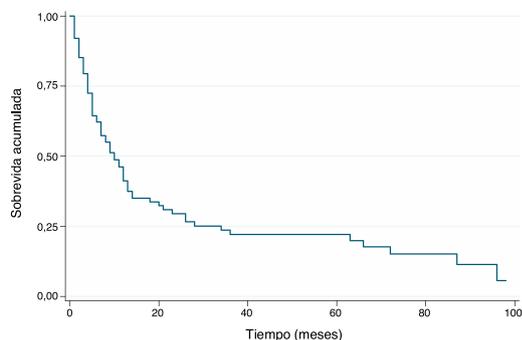


Figura 6 Curva de supervivencia general de pacientes con metástasis cutáneas.

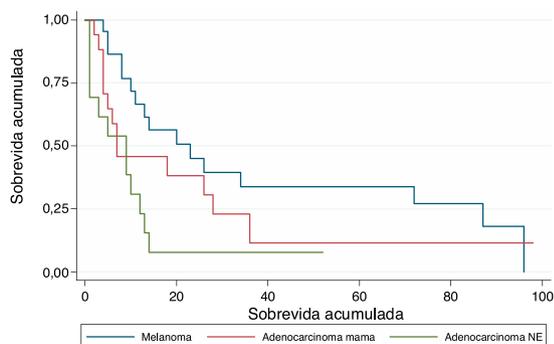


Figura 7 Curva de supervivencia general según diagnóstico.

La figura 7 muestra las curvas de supervivencia según la neoplasia de origen. La mediana de supervivencia fue de 23 meses para melanoma, 7 meses para adenocarcinoma de mama y 9 meses para adenocarcinoma NE. Los pacientes con MC de melanoma tienen una mayor supervivencia que aquellos con origen en adenocarcinoma de mama y en adenocarcinoma NE ($p=0,024$).

La mediana de supervivencia de los pacientes en función de la presentación de la metástasis fue de 5 meses para los pacientes que comienzan con la metástasis y 10 meses para los que la desarrollan durante el seguimiento del cáncer primario, sin presentar una diferencia estadísticamente significativa ($p=0,134$).

La mediana en la supervivencia de los pacientes con melanoma fue de 5 meses para los pacientes que comienzan con la MC y de 34 meses para los pacientes que presentan la metástasis durante el seguimiento del cáncer primario, sin presentar una diferencia estadísticamente significativa ($p=0,074$).

Histopatología

El examen histopatológico de 91 biopsias reveló con mayor frecuencia una infiltración difusa del tejido con células tumorales, alcanzando estas el 69,23% ($n=63$) (fig. 8). El porcentaje restante estuvo constituido por un 29,67% ($n=27$), que presentó un patrón nodular (figs. 9 y 10) y un caso (1,1%) con ambos patrones. La mayoría de los casos histopatológicos exhibieron un infiltrado difuso transdérmico de células pleomórficas (60,44%). La presencia de

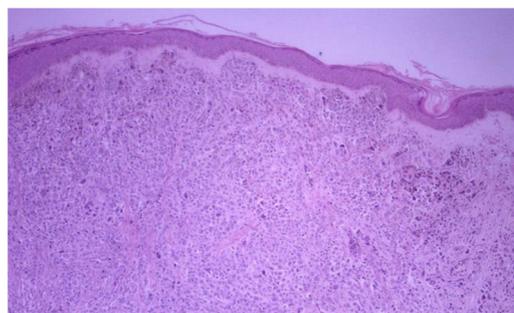


Figura 8 Piel con metástasis de melanoma. Hematoxilina-eosina $\times 40$. Piel con metástasis de melanoma. Epidermis delgada sin melanoma *in situ*. Dermis infiltrada por proliferación melanocítica dispuesta en patrón sólido y nidos.

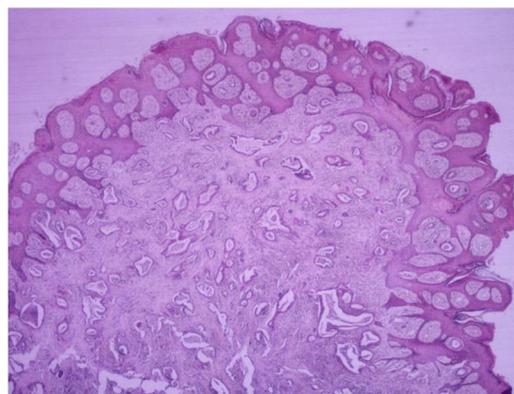


Figura 9 Piel con metástasis de adenocarcinoma $\times 20$. Hematoxilina-eosina $\times 40$. Piel con metástasis de adenocarcinoma. Hay infiltración dérmica por proliferación epitelial maligna distribuida en patrón glandular irregular, con pleomorfismo celular.

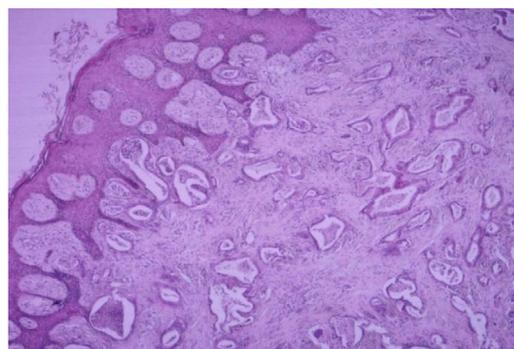


Figura 10 Piel con metástasis de adenocarcinoma $\times 40$. Hematoxilina-eosina $\times 40$. Piel con metástasis de adenocarcinoma. Hay infiltración dérmica por proliferación epitelial maligna distribuida en patrón glandular irregular, con pleomorfismo celular.

permeación vascular fue un elemento infrecuente, presente solo en el 21,98% de los casos analizados.

El 100% de los casos presentó infiltrado inflamatorio en la muestra. La mayoría fue leve, alcanzando el 93,52% de los casos ($n=76$), linfoplasmocitario en el 84,62% ($n=77$) y mixto (con componente agudo asociado) el 15,38% ($n=14$).

Los márgenes fueron positivos en el 65,93% de los casos (n = 60).

Discusión

Este estudio constituye un primer acercamiento a la realidad chilena respecto a las MC, contemplando 2 centros hospitalarios de alta complejidad. Dado el carácter retrospectivo se procedió a utilizar los informes histopatológicos como herramienta de recopilación de casos, lo que generó un sesgo de selección, ya que solo se incluyeron aquellos casos que fueron biopsiados.

Respecto a la distribución por sexo del grupo, el 60% estaba constituido por mujeres y el 40% por hombres, lo cual coincide con las cifras internacionales⁴.

Los primeros reportes de MC fueron realizados en 1972 por Brownstein et al., quienes examinaron la distribución de las metástasis en ambos sexos. En hombres las neoplasias malignas primarias más comunes que reportaron fueron el carcinoma de pulmón (24%), el carcinoma colorrectal (19%), el melanoma (13%) y el carcinoma escamoso oral (12%). En mujeres fueron el cáncer de mama (69%), el carcinoma colorrectal (9%), el melanoma (5%) y el carcinoma ovárico (4%)⁶.

En el ámbito de Latinoamérica solo existen reportes de Perú, donde se realizó un estudio el año 2010 con 51 casos, siendo la MC más frecuente el linfoma no Hodgkin, el cáncer de mama y el cáncer renal⁴. A diferencia de la literatura internacional, reportamos altos niveles de adenocarcinoma NE ocupando el tercer lugar en mujeres y el segundo en hombres. En nuestras cifras no destacó la neoplasia de origen pulmonar, reportándose un total de 3 casos, 2 en pacientes de sexo femenino, posiblemente porque en un comienzo los adenocarcinomas y carcinomas poco diferenciados no fueron estudiados con inmunohistoquímica.

En relación con la localización, la distribución regional de metástasis en la piel no siempre es predecible, a veces se relaciona con la ubicación de la neoplasia maligna primaria y con el mecanismo de diseminación metastásica.

Las metástasis de origen gastrointestinal se localizan preferentemente en el abdomen, concordante con nuestros resultados. El nódulo de *Sister Mary Joseph* corresponde a un nódulo periumbilical que se origina de una metástasis de un cáncer de origen abdominal o pelviano, es poco frecuente como manifestación de una neoplasia visceral, reportándose cifras entre 1% y 3%⁷. Ha sido asociado a carcinomatosis peritoneal y a mal pronóstico; se reporta preferentemente en metástasis de cáncer de ovario, gastrointestinal y próstata (Stanko et al., 2007)⁸.

Las MC provenientes de melanoma se presentaron preferentemente en las extremidades, dato concordante con lo reportado por Plaza et al.⁹.

Las MC son el primer signo de una neoplasia maligna interna en 0,6% de los casos¹⁰. En tales casos, la identificación del tumor primario puede ser difícil, laboriosa y costosa. En nuestra experiencia reunimos 17 casos en los que la MC fue diagnosticada antes que la neoplasia de origen, de los cuales 5 correspondieron a metástasis de melanoma.

Las MC pueden tener un amplio espectro de presentaciones. En un estudio retrospectivo de Mordenti et al., en el que se analizaron 164 casos de MC de adenocarcinoma de

mama, los hallazgos más frecuentes fueron pápulas o nódulos cutáneos que se observaron en el 80% de los casos¹¹. En nuestro estudio la presentación más común fue nódulos múltiples (2 o más), seguido de nódulo único, al igual que lo reportado por El Khoury et al.¹². A su vez, el 38,46% (n = 10) de los casos de melanoma presentaron metástasis pigmentadas según lo reportado en las fichas clínicas. Ningún caso de metástasis de cáncer no melanoma presentó pigmento clínicamente, siendo una posibilidad reportada en MC de cáncer de mama¹³. La principal limitante al evaluar la presentación clínica fue el limitado acceso a las fichas clínicas y el escaso detalle al describir las lesiones al examen físico.

Respecto a la histopatología, en la mayoría de los casos mostró un patrón neoplásico infiltrante, transdérmico, sin ulceración, con escaso epidermotropismo. Destaca la escasa permeación vascular de las metástasis y también que el infiltrado inflamatorio tiende a ser más bien leve; proponemos que este hallazgo se debe a la evasión del sistema inmune por parte de las neoplasias.

Al analizar los casos de metástasis de melanoma por separado, de las 24 láminas observadas, destaca que el 20,83% (n = 5) presentaron epidermotropismo, porcentaje elevado respecto a la literatura que describe cifras entre el 5% y 10%⁹. A su vez, el patrón de presentación general fue bastante similar, 13 nodular y 11 infiltrante, con escasa permeación vascular y úlcera en la superficie. Cabe destacar que los melanomas primarios también pueden presentar permeación vascular, siendo este elemento poco específico de metástasis⁹.

De todos los elementos analizados, género, origen de la metástasis y forma de presentación, solo se encontró diferencia significativa al comparar la supervivencia de los pacientes según el origen de la metástasis. La supervivencia global de los pacientes con MC presentó una mediana de 10 meses. Sin embargo, los pacientes con melanoma metastásico en la piel viven más que los pacientes con adenocarcinoma de mama y adenocarcinoma NE. La principal limitante en el análisis de supervivencia es que no contamos con la causa de la muerte de los pacientes ni se analizó esta en relación con el compromiso de otros órganos, y ambos elementos pudiesen enriquecer la investigación.

Conclusiones

Las MC son poco frecuentes, constituyendo una rara manifestación de neoplasias internas. Se presentan principalmente a edades avanzadas y en ambos sexos por igual. En consideración de su clínica poco específica, su sospecha es fundamental, ya que implica un pronóstico negativo en la evolución de la neoplasia de origen. Su diagnóstico temprano es fundamental, considerando los avances en los tratamientos del cáncer en etapas tardías. En la actualidad contamos con técnicas inmunohistoquímicas más específicas, que permiten determinar mejor el origen primario de las metástasis, incluyendo el grupo de carcinomas y adenocarcinomas pobremente diferenciados, además de poner énfasis en la importante correlación clínico-patológica que nos permite orientar el estudio histopatológico.

Los 3 orígenes más frecuentes en nuestra población son melanoma de piel, adenocarcinoma de mama y adenocarcinoma NE; a diferencia de lo esperado en función de la

literatura internacional y por las cifras generales de cáncer en Chile, el origen pulmonar no es significativo en la población masculina analizada. Con el uso de técnicas inmunohistoquímicas más evolucionadas en un futuro se podrían identificar aquellos casos indiferenciados de adenocarcinoma y carcinoma, posiblemente en estos pudiesen encontrarse los casos de metástasis pulmonar.

Este estudio constituye un primer enfrentamiento con la realidad chilena, considerando un periodo de observación prolongado, dado la baja frecuencia del evento estudiado.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

Bibliografía

- Papadopoulos LI, Ioannides D, Lefaki I. Cutaneous metastases from primary internal malignancies: A retrospective study from a tertiary dermatological center in Northern Greece Hippokratia. 2014;18:187.
- 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.
- Ramos W, Monroy-Galvez H. Epidemiología y clínica de las metástasis cutáneas en un hospital de Lima-Perú: período 1996-2006. Dermatol Perú. 2010;20:28-38.
- Alcaraz I, Cerroni L, Rütten A, Kutzner H, Requena L. Cutaneous metastases from internal malignancies. Am J Dermatopathol. 2012;34:347-93.
- Fernandez-Flores A. Cutaneous metastases: A study of 78 biopsies from 69 patients. Am J Dermatopathol. 2010;32:1.
- Brownstein MH, Helwig EB. Metastatic tumors of the skin. Cancer. 1972;29:1298-307.
- Poparic S, Prohic A, KuskunovicVlahovljak S, Guso E, Kapetanova A. Sister Mary Joseph nodule in an ovary adenocarcinoma. Med Arch. 2017;71:154.
- Stanko C, Grandinetti L, Baldassano M, Mahmoodi M, Kantor GR. Epidermotropic metastatic prostate carcinoma presenting as an umbilical nodule-Sister Mary Joseph nodule. Am J Dermatopathol. 2007;29:290-2.
- Plaza JA, Torres-Cabala C, Evans H, Diwan HA, Suster S, Prieto VG. Cutaneous metastases of malignant melanoma: A clinicopathologic study of 192 cases with emphasis on the morphologic spectrum. Am J Dermatopathol. 2010;32:129-36.
- Lookingbill DP. Clinical and laboratory studies. Skin involvement as the presenting sign of internal carcinoma. J Am Acad Dermatol. 1990;22:19-26.
- Mordenti C, Peris K, Concetta Fargnoli M, Cerroni L, Chimenti S. Cutaneous metastatic breast carcinoma. Acta Dermatovenerologica. 2000;9.
- El Khoury J, Khalifeh I, Kibbi A, Abbas O. Cutaneous metastasis: clinicopathological study of 72 patients from a tertiary care center in Lebanon. Int J Dermatol. 2014;53:147-58.
- Ubillos N, Vola M, Mazzei ME, Magliano J. Pigmented cutaneous metastasis of breast carcinoma mimicking a melanoma. Actas Dermosifiliogr. 2016;107:699-701.