



ACTAS Derma-Sifiliográficas

Full English text available at
www.actasdermo.org



ORIGINAL

Metástasis cutáneas de cáncer de mama: 8 años de revisión en un centro de tercera complejidad



D.P. Bastard^{a,*}, M.L. Bollea-Garlatti^a, A. Belatti^a, M.C. Puga^b, M.N. Hernández^c
y L.D. Mazzuocolo^a

^a Departamento de Dermatología, Hospital Italiano de Buenos Aires, Buenos Aires, Argentina

^b Departamento de Investigación, Hospital Italiano de Buenos Aires, Buenos Aires, Argentina

^c Departamento de Ginecología, Hospital Italiano de Buenos Aires, Buenos Aires, Argentina

Recibido el 11 de julio de 2018; aceptado el 16 de diciembre de 2018

Disponible en Internet el 6 de marzo de 2019

PALABRAS CLAVE

Metástasis cutáneas;
Metástasis en piel;
Cáncer de mama

Resumen

Introducción y objetivos: El cáncer de mama es la causa más frecuente de metástasis cutáneas. En la literatura revisada no hallamos estudios que estimen la prevalencia de las mismas en Latinoamérica ni que comparen la sobrevida con relación a la localización de las metástasis cutáneas y al diagnóstico de metástasis viscerales.

Los objetivos de este trabajo fueron: describir prevalencia, clínica y sobrevida de las metástasis cutáneas de acuerdo con la localización y con relación al diagnóstico de metástasis viscerales. **Materiales y métodos:** Cohorte retrospectiva. Se evaluó a pacientes con cáncer de mama con metástasis cutáneas confirmadas por histopatología.

Resultados: Se analizó a 914 pacientes con cáncer de mama en el período 2007-2014. Presentaron metástasis cutáneas 31 pacientes (prevalencia 3,4%, IC del 95%: 2,3%-4,7%), todas mujeres. La forma nodular, metacrónica y asintomática fue la más frecuente.

En 5/21 pacientes hubo discordancia en la inmunohistoquímica entre el tumor primario y la metástasis cutánea. En 23 pacientes las metástasis cutáneas fueron locorregionales y en 8, a distancia. Entre estos 2 grupos, no hubo diferencias en la sobrevida desde el diagnóstico del tumor primario (mediana 4,7 y 4,8 años respectivamente; $p = 0,85$) ni desde el diagnóstico de las metástasis cutáneas (mediana 2,9 años y 1,1 años; $p = 0,06$). La menor sobrevida la presentaron las pacientes con diagnóstico simultáneo de metástasis cutánea y visceral.

Conclusiones: Este es el primer estudio en Latinoamérica que estima la prevalencia de metástasis cutáneas de cáncer de mama, siendo inferior a la comunicada por autores de otras regiones del mundo.

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

* Autor para correspondencia.

Correos electrónicos: dolores.bastard@hospitalitaliano.org.ar, dolorespilar.bastard@gmail.com (D.P. Bastard).

KEYWORDS

Cutaneous metastases;
Skin metastases;
Breast cancer

Cutaneous Metastases From Breast Cancer: An 8-Year Review of Cases at a Tertiary Care Hospital

Abstract

Background and objectives: Breast cancer is the most common cause of cutaneous metastases. In our review of the literature, we found no studies that have investigated the prevalence of cutaneous metastases from breast cancer in Latin America or compared survival in relation to the site of cutaneous involvement or the presence of visceral metastases.

The aims of this study were to characterize the prevalence and clinical features of cutaneous metastases from breast cancer and analyze survival in relation to site of involvement and the concomitant presence of visceral metastases.

Materials and methods: Retrospective cohort study. We evaluated patients with breast cancer and histologically confirmed cutaneous metastases.

Results: Data from 914 patients with breast cancer seen between 2007 and 2014 were analyzed. Thirty-one of the patients, all women, had cutaneous metastases (prevalence, 3.4%; 95% CI, 2.3%-4.7%). The most common form of metastasis was nodular, metachronous, and asymptomatic.

There were discrepancies between the immunohistochemical findings for the primary tumor and the metastases in 5 of 21 women. The metastases were locoregional in 23 patients and distant in 8. No differences were observed between patients with locoregional and distant metastases for survival after diagnosis of the primary tumor (median of 4.7 vs. 4.8 years; $P=.085$) or the cutaneous metastases (median of 2.9 vs. 1.1 years, $P=.06$). Women with a simultaneous diagnosis of cutaneous and visceral metastases had the shortest survival.

Conclusions: This is the first study in Latin America to estimate the prevalence of cutaneous metastases from breast cancer and we found it to be lower than rates reported for other parts of the world.

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

Introducción

La metástasis cutánea es el compromiso de la dermis o del tejido celular subcutáneo por una neoplasia maligna sin contigüidad con el tumor primario¹. Mientras que la metástasis cutánea implica la diseminación del tumor por vía linfática o hemática, la extensión tumoral directa es el compromiso de la piel directamente por la masa del tumor primario²⁻⁴. El cáncer de mama es la causa más frecuente de metástasis cutáneas^{1,2,4-7}. Esto se debe a la alta incidencia del cáncer de mama en el sexo femenino y a que es la neoplasia de órganos internos con el mayor riesgo de generar metástasis cutáneas^{1,5}. Según Lookingbill, el 70,7% de las metástasis cutáneas de neoplasias de órganos internos corresponden a cáncer de mama¹. En la literatura, la prevalencia de metástasis cutáneas en paciente con cáncer de mama varía entre diferentes autores, desde un 18,6% para algunos hasta un 24% para otros^{7,8}.

Casi la mitad de las metástasis en piel por cáncer de mama se presentan entre 6 meses y 4 años después del diagnóstico del tumor primario⁹. Sin embargo, en algunos casos, el diagnóstico de la metástasis cutánea precede al diagnóstico del tumor primario y en otros las metástasis cutáneas aparecen más de 10 años posteriores al diagnóstico del tumor original. En un tercio de los pacientes con cáncer de mama, las metástasis cutáneas son el único signo de compromiso sistémico⁴.

Las metástasis cutáneas de cáncer de mama pueden ser clasificadas por su localización, en locoregionales y

Tabla 1 Formas de presentación clínica descritas en la literatura

Más frecuentes	Menos frecuentes
Nodular ¹	Placas infiltradas ¹⁰
En Coraza ¹	Del surco mamario ¹⁵
Erisipelatoide o inflamatoria ¹³	Carcinoma hemorrhagictoides ¹⁶
Telangiectásica ¹³	Símil melanoma maligno ¹⁶
Alopécica ¹⁴	Pagetoide o bowenoide ⁹
Umbilical ^{1,14}	Subungueal ¹⁶
Zosteriforme ¹⁴	Símil pápula dismetabólica ¹⁶
Ampollar ¹	Símil queratoacantoma ⁹
Esclerodermiforme ^{1,12}	Símil granuloma anular ⁹
Del párpado con histología histiocitoide ¹⁵	Eccematoide ⁹

a distancia. Las locoregionales son las más frecuentes y se desarrollan principalmente sobre la cicatriz quirúrgica. Las formas de presentación clínica observadas con mayor frecuencia son la nodular, en coraza, erisipelatoide, telangiectásica, alopecica y zosteriforme¹⁰ (tabla 1). En un mismo paciente se pueden observar más de una forma clínica^{10,11,15}. Las metástasis pueden presentar signosintomatología asociada, como ulceración, hemorragia, dolor, olor fétido, secreción y

sobreinfección¹⁶⁻¹⁸. En la mayoría de los casos existe concordancia en los receptores hormonales (RH) y el receptor 2 de factor de crecimiento epidérmico humano (HER2) entre el tumor primario y la metástasis cutánea. Sin embargo, existen casos en los cuales estos no coinciden, lo cual puede modificar el pronóstico e incluso la terapéutica¹⁹⁻²².

En la literatura revisada no hallamos estudios que estimen la prevalencia de metástasis cutáneas de cáncer de mama en Latinoamérica. Tampoco encontramos estudios que comparen el tiempo a la muerte con relación a la localización de las metástasis cutáneas y con relación al diagnóstico de metástasis viscerales. Los principales objetivos de este trabajo fueron describir la prevalencia de metástasis cutáneas de cáncer de mama, describir las características clínicas y estimar el tiempo a la muerte de dichos pacientes de acuerdo con la localización de las metástasis cutáneas y con relación al diagnóstico de metástasis viscerales.

Materiales y métodos

Diseño

Estudio de cohorte retrospectiva.

Población

Argentina tiene un sistema de salud segmentado que consta de 3 grandes sectores: público, privado (sistemas prepagos) y seguridad social (obras sociales). Los 2 últimos cubren una población de aproximadamente 18 millones de personas distribuidas en cerca de 300 entidades. En este contexto, el Hospital Italiano de Buenos Aires (HIBA) brinda servicios médicos y de salud a través de 2 hospitales principales y 24 centros periféricos a pacientes pertenecientes a la prepaga propia del HIBA (Plan de Salud del HIBA), que actualmente cuenta con alrededor de 142.000 miembros, y a afiliados de más de 200 obras sociales y prepagas. La población atendida en el HIBA corresponde en su mayoría a áreas urbanas de la ciudad de Buenos Aires. La ciudad cubre un área de 202 km² y tiene un clima subtropical. Está ubicada en la orilla occidental del Río de la Plata y tiene una población de 2.890.151 habitantes (censo de 2010). En total, el 92% de la población es blanca y de ascendencia europea, y el resto es una mezcla de nativos y otras etnias.

El HIBA cuenta con un sistema de historia clínica electrónica (HCE) centralizada donde los datos clínicos y de estudios complementarios de los pacientes son archivados y ordenados con base en la definición de «problemas» definidos por el médico tratante. A los fines del estudio, se consideraron solo pacientes de Plan de Salud del HIBA, con diagnóstico y seguimiento exclusivo en esta institución. Se revisaron registros de mujeres y varones, mayores de 18 años, que tuviesen cargado en sus HCE como problema activo de salud «cáncer de mama», «carcinoma de origen mamario» o «adenocarcinoma de mama», en el periodo comprendido entre el 1 de enero del 2007 y el 31 de diciembre del 2014. De esta muestra inicial luego de la revisión manual de cada una de las HCE, se incluyó para el estudio a pacientes con confirmación histopatológica de metástasis

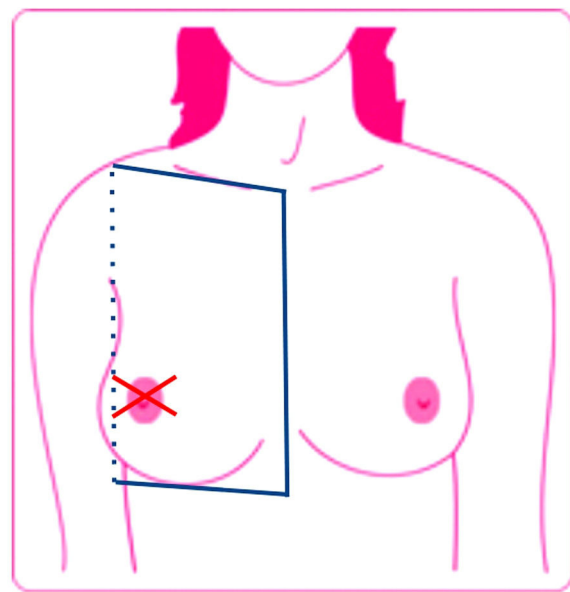


Figura 1 Metástasis cutánea local regional: metástasis cutánea localizada en un área, homolateral al tumor primario, delimitada superiormente por la clavícula, inferiormente por el borde costal, medialmente por el esternón y lateralmente por la línea axilar posterior. Metástasis cutáneas a distancia son aquellas localizadas por fuera de estos límites. Tomado de Lookingbill et al.¹.

cutáneas de cáncer de mama. Se incluyó a pacientes con un mínimo de 4 años de seguimiento, por ser el período en el que ocurren la mayoría de las metástasis cutáneas.

Definiciones

Se definieron como metástasis cutánea local regional las lesiones localizadas en un área homolateral al tumor primario, delimitada superiormente por la clavícula, inferiormente por el borde costal, medialmente por el esternón y lateralmente por la línea axilar posterior. Estos pacientes no presentaban evidencia de persistencia de tumor primario luego de haber recibido tratamiento quirúrgico o quimio/radioterapia. Mientras que se definieron como metástasis cutáneas a distancia las lesiones localizadas por fuera de dichos límites (fig. 1)¹.

Se consideraron como sincrónicas las metástasis cutáneas que se diagnosticaron al mismo tiempo que el tumor primario, como metacrónicas las metástasis cutáneas que se diagnosticaron meses o años luego del diagnóstico del tumor primario y como tardías aquellas que se desarrollaron luego de 10 años del diagnóstico del tumor original⁹.

A los fines de este estudio, se definieron como metástasis simultáneas aquellas metástasis cutáneas y metástasis viscerales que se diagnosticaron de manera concomitante en un período menor de 3 meses.

Mediciones y variables estudiadas

Luego de ser aprobado por el comité de ética de la institución (Protocolo: 3243), se revisaron las HCE. Los datos

Tabla 2 Localización de las metástasis cutáneas de las 31 pacientes con cáncer de mama. Clasificación de acuerdo con la localización

Localización	Número de pacientes	Clasificación
Lecho de mastectomía	18	Locorregional
Abdomen	4	A distancia
Cicatriz de vaciamiento ganglionar axilar	3	Locorregional
Cuello	2	A distancia
Tórax	1	Locorregional
Lecho de mastectomía y cicatriz de vaciamiento ganglionar axilar	1	Locorregional
Brazo	1	A distancia
Retroauricular	1	A distancia

Tabla 3 Cambios en la inmunohistoquímica observados en 5 pacientes

	Tumor primario	Metástasis cutánea
Paciente 1	RE ++, RP ++ HER2 - Luminal A	RE -, RP - HER2 -
Paciente 2	RE y RP - HER2 -	RE +, RP - HER2 -
Paciente 3	RE ++, RP +++ HER2 -	RE -, RP - HER2 -
Paciente 4	RE y RP - HER2 +	RE +, RP +++ HER2 +
Paciente 5	RE ++, RP +++ HER2 -	RE ++, RP - HER2 -

HER2: receptor 2 de factor de crecimiento epidérmico humano; RE: receptor de estrógeno; RP: receptor de progesterona.

demográficos y las características clínicas de los pacientes se volcaron en una base de datos secundaria electrónica. El ingreso de datos se realizó por 2 operadores independientes con posterior conciliación de los mismos por el investigador principal a fin de detectar valores erróneos o información faltante. Específicamente, se registraron: fecha de nacimiento, sexo, fecha de diagnóstico de cáncer de mama, fecha de diagnóstico de la primera metástasis cutánea, localización de las metástasis cutáneas, morfología y signos/sintomatología de las metástasis cutáneas, inmunohistoquímica del cáncer de mama e inmunohistoquímica de la metástasis cutánea, fecha de diagnóstico de metástasis viscerales, fecha de muerte.

Análisis estadístico

Para describir las características basales de la población se utilizaron proporciones para las variables categóricas y mediana y rango intercuartílico (RIC) para las variables continuas. Para la comparación de variables categóricas se utilizó el test de Fisher y para la comparación de variables continuas entre múltiples grupos se utilizó el test de Kruskal-Wallis, ajustado por Bonferroni. Se consideró como significativo un valor de $p < 0,05$.

Resultados

Se revisaron registros clínicos electrónicos de 914 pacientes con cáncer de mama, de los cuales 31 pacientes presentaron

metástasis cutáneas de cáncer de mama confirmados por histología. Es por esto que la prevalencia de metástasis cutáneas de cáncer de mama en nuestra población fue del 3,4% (IC del 95%: 2,3%-4,7%).

La totalidad de las pacientes con metástasis cutáneas fueron mujeres. La mediana de edad de diagnóstico de cáncer de mama fue de 63,4 años, con un RIC de 53-78 años. La mediana de edad de diagnóstico de metástasis cutánea fue de 70 años (RIC: 59-82).

En la mayoría de los pacientes (80,6%), la presentación fue metacrónica, siendo la mediana de tiempo desde el diagnóstico del cáncer de mama hasta el diagnóstico de la metástasis cutánea de 2 años (RIC: 1,3-2,6). En 5/31 pacientes (16,1%) la presentación fue tardía, con una mediana de tiempo desde el diagnóstico del tumor primario hasta el diagnóstico de la metástasis cutánea de 10,7 años (RIC: 10,5-14,2). Solo en una paciente el diagnóstico de la metástasis cutánea, durante una evaluación por dermatología, condujo al diagnóstico del tumor primario, por lo que la presentación fue sincrónica con respecto al cáncer de mama.

De las 31 pacientes, 23 presentaron metástasis cutáneas locorregionales (74,2%), mientras que 8 presentaron metástasis cutáneas a distancia (25,8%) (tabla 2). Las formas de presentación clínica fueron: nodular ($n = 24$), siendo en 16 pacientes nódulos múltiples y en 8 nódulos solitarios, erisipelatoide ($n = 4$), zosteriforme ($n = 2$) y en coraza ($n = 1$).

En 17 pacientes las metástasis cutáneas fueron asintomáticas (54,8%), mientras que 14 pacientes (45,1%) presentaron

Tabla 4 Mediana de tiempo a la muerte desde el diagnóstico de metástasis cutáneas con relación al momento de aparición de las metástasis viscerales

	Tiempo a la muerte en años desde el diagnóstico de metástasis cutáneas Mediana (RIC 25-75)
Dx de mts visceral y cutánea en simultáneo, n = 8	0,66 (0,22-1,84)
Dx de mts visceral precede a la cutánea, n = 6	3,32 (2,91-4,54)
Dx de mts cutánea precede a la visceral, n = 13	2,77 (1,77-5,48)
Sin metástasis viscerales, n = 4	2,40 (1,26-3,20)

sintomatología como dolor, ulceración, sangrado, infección y prurito.

Comparando los RH y el HER2 entre el tumor primario y las metástasis cutáneas, en 5 pacientes se observaron cambios en el estatus de los receptores; 16 pacientes no presentaron cambios y en 10 pacientes no se pudo realizar la comparación por falta de datos (tabla 3).

Encontramos 4 pacientes con metástasis cutáneas puras. De estos 4 casos, 2 fallecieron por causas relacionadas al cáncer de mama en menos de un año desde el diagnóstico de la metástasis cutánea y las otras 2 pacientes se encuentran libres de metástasis viscerales luego de 4 años de seguimiento. En 8 pacientes (25,8%), el diagnóstico de metástasis viscerales y metástasis cutáneas fue simultáneo. En 6 pacientes, las metástasis viscerales precedieron a las cutáneas entre 3 meses y 5 años. En 13 pacientes, las metástasis cutáneas precedieron a las metástasis viscerales. De estas 13, 2 presentaban metástasis cutáneas a distancia y 11, metástasis cutáneas locorregionales. La mediana de tiempo desde el diagnóstico de la metástasis en piel hasta el desarrollo de la metástasis visceral fue de 2,3 años (RIC 0,4-4,2) en quienes presentaron compromiso locorregional y de 2,3 años (RIC 0,8-4,4) en quienes presentaron metástasis cutáneas a distancia. La diferencia de la mediana de tiempo desde el diagnóstico de metástasis cutáneas hasta el diagnóstico de metástasis viscerales en ambos grupos no fue estadísticamente significativas ($p = 0,9$).

Las pacientes con diagnóstico simultáneo de metástasis cutáneas y metástasis viscerales fueron las de peor pronóstico, al comparar el tiempo a la muerte desde el diagnóstico de metástasis en piel (tabla 4). Como se observa en la tabla 5, el tiempo a la muerte con relación a la localización de las metástasis cutáneas no mostró diferencias estadísticamente significativas.

Comentarios y conclusiones

En nuestra población, la prevalencia de metástasis cutáneas de cáncer de mama fue del 3,4%. Estos resultados son inferiores a los comunicados en la literatura. En el metaanálisis realizado por Krathen et al., el 24% de las pacientes con cáncer de mama presentó metástasis cutáneas⁷. Sin embargo, este estudio no diferencia metástasis cutáneas de extensión tumoral directa, e incluye solo a pacientes con cáncer de mama avanzado. Por otro lado, Lookingbill et al. observaron que de 992 pacientes con cáncer de mama, 21,3% ($n = 212$) presentaron metástasis cutáneas, aunque en el 10% de los casos el diagnóstico fue clínico, sin confirmación histológica². Por su parte Abrams et al. reportaron que de 167 pacientes con cáncer de mama el 18,6% presentó metástasis cutáneas⁸. El seguimiento de las pacientes incluidas en la cohorte fue de al menos 4 años. Si bien, de acuerdo con lo publicado por trabajos previos, en promedio las metástasis cutáneas de cáncer de mama se desarrollan entre los 6 meses y los 4 años posteriores al diagnóstico del tumor primario, un seguimiento mayor podría cambiar la prevalencia obtenida⁹.

En nuestro trabajo, en consonancia con la bibliografía, la mayoría de las metástasis cutáneas fueron metacrónicas con respecto al tumor primario, pero es importante destacar que, en algunos casos, el diagnóstico de la metástasis cutánea conduce al diagnóstico de un cáncer de mama previamente desconocido, como ocurrió en una de nuestras pacientes^{1,4}. También es importante tener presente que en algunos casos las metástasis cutáneas se pueden desarrollar muchos años luego del diagnóstico del tumor primario, como ocurrió en 5 de nuestras 31 pacientes, en quienes las metástasis cutáneas se desarrollaron entre 10 y 29 años luego del diagnóstico del tumor primario.

En cuanto a la clínica, en coincidencia con la bibliografía, la forma más frecuente de presentación fue como nódulos, ya sean múltiples o únicos, localizados sobre la cicatriz quirúrgica^{1,4}. Si bien la localización más frecuente

Tabla 5 Mediana de tiempo a la muerte de acuerdo con la localización de la metástasis cutáneas

	Locorregional Mediana (RIC 25-75%)	A distancia Mediana (RIC 25-75%)	Diferencia (IC del 95%), p
Tiempo a la muerte desde el diagnóstico del cáncer de mama	4,69 años (2-7,58)	4,81 años (3,04-11,42)	-2,95 (-8,50-2,6), 0,85
Tiempo a la muerte desde el diagnóstico de la metástasis cutánea	2,91 años (1,75-3,93)	1,14 años (0,48-3,19)	1,22 (-0,40-2,85), 0,06

Diferencia: se refiere a la diferencia entre la mediana de supervivencia entre el tiempo a la muerte en pacientes con metástasis locorregionales menos el tiempo a la muerte en metástasis a distancia, con su intervalo de confianza del 95%

Dx: diagnóstico; mts: metástasis; RIC: rango intercuartílico.

es locorregional, se debe considerar que las metástasis cutáneas también pueden desarrollarse a distancia del tumor primario como ocurrió en el 26% de nuestras pacientes.

Se observó discordancia en la inmunohistoquímica entre el tumor primario y la metástasis cutánea en 5 de 21 pacientes. Es decir, que se observaron cambios en casi un cuarto de los pacientes en quienes se pudo realizar el análisis. La discordancia en el estatus de estos receptores estaría relacionada, para algunos autores, con un peor pronóstico, sobre todo, cuando el cambio es de RH positivo en el tumor primario a negativo en la metástasis¹⁹⁻²². Este fue el cambio más frecuente. Para estos autores, el estudio de los RH y del HER2 en las metástasis es importante como factor pronóstico, y eventual cambio en la terapéutica^{21,22}. Por esto, queremos resaltar la importancia de realizar la biopsia y el estudio de inmunohistoquímica de las metástasis cutáneas.

Las metástasis cutáneas pueden ocurrir en el contexto de una enfermedad diseminada, o ser el primer signo de compromiso sistémico⁴. En un tercio de los pacientes con cáncer de mama, las metástasis cutáneas son el único signo de compromiso sistémico⁴. En nuestro trabajo, el 87% de las pacientes presentó metástasis viscerales.

La mediana de tiempo a la muerte desde el diagnóstico de metástasis cutáneas en los pacientes con metástasis cutáneas locorregionales fue casi 2 años mayor que en los pacientes con metástasis cutáneas a distancia. Si bien la diferencia entre ambos grupos no fue estadísticamente significativa, este hallazgo podría deberse al bajo número de pacientes incluidos.

Por otro lado, las pacientes en quienes las metástasis viscerales y las metástasis cutáneas se diagnosticaron en simultáneo, fueron las de menor tiempo a la muerte, con respecto a las pacientes en quienes las viscerales precedieron a las metástasis cutáneas y viceversa. Si bien estas diferencias no son estadísticamente significativas, queremos destacar esta tendencia ya que podría indicar que la aparición simultánea de metástasis viscerales y cutáneas indicaría peor pronóstico, probablemente con relación a mecanismos desconocidos inherentes al tumor primario y su agresividad.

Como conclusiones finales queremos destacar que este es el primer estudio en Latinoamérica que estima la prevalencia de metástasis cutáneas en pacientes con cáncer de mama. Futuros estudios deberían evaluar factores pronósticos para el desarrollo de metástasis cutáneas y deberían comparar el tiempo a la muerte con relación a la localización de las metástasis cutáneas.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

Bibliografía

- 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.
- Lookingbill DP, Spangler N, Sexton MF. Skin involvement as the presenting sign of internal carcinoma. A retrospective study of 7316 cancer patients. *J Am Acad Dermatol*. 1990;22:19-26.
- Sehtman A, Pagano P, Abbruzzese M. Mecanismos de metástasis cutáneas. *Dermatol Argent*. 1996;2:105-18.
- Hu SCS, 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.
- Staiger H, Brau GF. Metástasis cutáneas. *Dermatol Argent*. 2013;19:15-25.
- Chisti MA, Alfadley AA, Banka N, Ezzat A. Cutaneous metastasis from breast carcinoma: A brief report of a rare variant and proposed morphological classification. *Gulf J Oncolog*. 2013;14:90-4.
- Krathen RA, Orengo IF, Rosen T. Cutaneous metástasis: A meta-analysis of data. *South Med J*. 2003;96:164-7.
- Abrams HL, Spiro R, Goldstein N. Metastases in carcinoma; analysis of 1000 autopsied cases. *Cancer*. 1950;3:74-85.
- Viglioglia PA. Metástasis cutáneas del cáncer interno. *Piel*. 1995;9:117-26.
- Cohen I, Levy E. SCHREIBER H: Alopecia neoplastica due to breast carcinoma. *Arch Dermatol*. 1961;84:490-2.
- Kelly B, Conner BS, Cohen PR. Cutaneous metastasis of breast carcinoma presenting as alopecia neoplastica. *South Med J*. 2009;102:385-9.
- Sehtman A, Pagano P, Abbruzzese M. Mecanismos de metástasis cutáneas. *Dermatol Argent*. 1996;2:105-18.
- Rolz CG, Kim CC. Tumor invasion of the skin. *Dermatol Clin*. 2008;26:89-102.
- Cullen Aravena R, Cullen Aravena D, Velasco MJ, González AQ, Requena L. Carcinoma hemorrhagiectoides: Case report of an uncommon presentation of cutaneous metastatic breast carcinoma. *Dermatol Online J*. 2017;23(6.).
- Azcune R, Spelta MG, Moya J, Fontana MI, Barbarulo AM, et al. Metástasis cutáneas de carcinomas internos, nuestra experiencia a propósito de 94 casos. *Dermatol Argent*. 2009;15:117-24.
- Dancziger E, Alvarez EE, Enrique María SH. Características de las metástasis cutáneas de carcinoma de mama. *Dermatol Argent*. 1998;4:154-9.
- Zemelman A, Pyke MA, Villani ME, Sánchez G, Merola G, et al. Metástasis cutáneas de carcinoma mamario. Diferentes formas de presentación clínica. *Arch Argent Dermatol*. 2010;60:17-21.
- Gan EY, Chio MT, Tan WP. A retrospective review of cutaneous metastases at the National Skin Centre Singapore. *Australas J Dermatol*. 2015;56:1-6.
- Yang YF, Liao YY, Yang M, Peng NF, Xie SR, Xie YF. Discordances in ER PR and HER2 receptors between primary and recurrent/metastatic lesions and their impact on survival in breast cancer patients. *Med Oncol*. 2014;31:214.
- Shiino S, Kinoshita T, Yoshida M, Asaga S, Takayama S, et al. Prognostic impact of discordance in hormone receptor status between primary and recurrent sites in patients with recurrent breast cancer. *Clin Breast Cancer*. 2016;16:e133-40.
- Aurilio G, Disalvatore D, Pruneri G. A meta-analysis of oestrogen receptor, progesterone receptor and human epidermal growth factor receptor 2 discordance between primary breast cancer and metastases. *Eur J Cancer*. 2014;50:277-89.
- Niikura N, Liu J, Hayashi N, Mittendorf EA, Gong Y, Palla SL, Tokuda Y, et al. Loss of human epidermal growth factor receptor 2 (HER2) Expression in metastatic sites of HER2-overexpressing primary breast tumors. *J Clin Oncol*. 2012;30:593-9.