

Metástasis cutáneas

RESUMEN

Las metástasis cutáneas de tumores primarios de órgano sólido son un evento raro en la práctica diaria dermatológica, su incidencia varía de 0.7 a 9% de pacientes con cáncer; su significación clínica resulta de que es un indicador de estadio avanzado de la enfermedad o ser el primer signo de recidiva posterior al tratamiento. Cualquier tumor tiene la capacidad de dar metástasis a piel. La mayor parte ocurre en forma subsecuente al diagnóstico del tumor primario, se considera una manifestación tardía de la enfermedad diseminada; con menor frecuencia ocurren de manera coincidente y sólo en 2 a 3% de los casos preceden al diagnóstico de cáncer de órgano sólido. El papel del dermatólogo para un paciente con metástasis cutáneas de un cáncer interno desconocido es muy importante, porque podría ser el primer médico en diagnosticar el tumor primario.

Palabras clave: metastasis cutáneas, inmunohistoquímica, metástasis a piel.

Silvia Méndez-Flores
Michelle Gatica-Torres
Aline Zamora-González
Judith Domínguez-Cherit

Departamento de Dermatología, Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán.

Cutaneous metastases

ABSTRACT

Cutaneous metastases from primary tumors of solid organ are a rare event in daily practice of dermatology, its incidence is of 0.7 to 9% of patients with cancer; their clinical significance lies in it is an indicator of advanced disease stage, or the first sign of recurrence. Any tumor has the ability to skin metastasis. Skin metastasis may be the first clinical finding, or a sign of recurrence or end-stage disease. The role of the dermatologist for a patient with skin metastases of an unknown internal cancer is very important, since it might be the first physician to make the diagnosis of the primary tumor.

Key words: cutaneous metastasis, immunohistochemistry, skin metastasis.

Recibido: 8 de enero 2015

Aceptado: 10 de abril 2015

Correspondencia: Dra. Silvia Méndez Flores
Departamento de Dermatología
Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición
Salvador Zubirán
Vasco de Quiroga 15
14000 México, DF
silvia_mendezflores@live.com.mx

Este artículo debe citarse como
Méndez-Flores S, Gatica-Torres M, Zamora-González A, Domínguez-Cherit J. Metástasis cutáneas. Med Int Méx 2015;31:434-440.

ANTECEDENTES

Las metástasis cutáneas se definen como la invasión a piel de células tumorales procedentes de neoplasias de otros órganos o tejidos. Se ha reportado que 10% de las neoplasias de órganos sólidos producen metástasis a piel y su frecuencia se ha incrementado debido al aumento en la supervivencia de los pacientes que tienen mejores alternativas terapéuticas, así como al incremento en la vida media de la población en general.^{3,4}

Afectan a 0.7-0.9% de los pacientes con cáncer de órgano sólido.⁵ Pueden ser la primera manifestación de malignidad de un órgano interno.⁶

La frecuencia de los carcinomas primarios que dan metástasis a piel varía en cada sexo. En las mujeres son principalmente por cáncer de mama (69%), de intestino grueso (9%), melanoma (5%), cáncer de pulmón (4%) y ovario (4%); mientras que en el hombre son por cáncer de pulmón (24%), de intestino grueso (19%), melanoma (13%), carcinoma epidermoide de la cavidad oral (12%), de riñón (6%), de esófago (3%) y sarcoma (3%).⁴

En general, las metástasis cutáneas aparecen durante el curso evolutivo de una neoplasia diagnosticada, pero a veces pueden constituir el primer signo de aparición, cuando el tumor primario procede principalmente del pulmón, ovario o riñón. Las metástasis cutáneas pueden ser el signo de manifestación de un tumor maligno de base en 0.6 a 8% de los pacientes.^{3,4}

Fisiopatología

El mecanismo para que se produzca una metástasis cutánea consta de varios pasos o etapas:⁷

1. Desprendimiento del tumor primario.

2. Invasión de la célula neoplásica dentro del vaso.
3. Paso a través del sistema circulatorio sanguíneo, linfático o ambos.
4. Detención en un vaso del lecho receptor.
5. Extravasación a través de la pared del vaso e invasión del lecho del tejido receptor.
6. Proliferación dentro del tejido.

Cuadro clínico

Las metástasis cutáneas pueden ser únicas o múltiples, asintomáticas o asociadas con dolor y disestesias, y habitualmente de crecimiento rápido. La manifestación clínica más frecuente es como nódulos que en términos histológicos se encuentran en la dermis o el tejido celular subcutáneo sin dañar la epidermis; sin embargo, también pueden imitar una dermatosis inflamatoria (máculas, placas infiltradas o lesiones papulo-escamosas).⁸

Las metástasis cutáneas pueden aparecer también sobre otras erupciones cutáneas, cicatrices quirúrgicas o zonas de radioterapia previa por implantación directa.

Se han reportado manifestaciones específicas de acuerdo con el tumor primario; por ejemplo, en cáncer de mama son más características las máculas o placas eritematosas de aspecto inflamatorio, que semejan celulitis; mientras que las metástasis de carcinomas renales pueden semejar sarcoma de Kaposi o granuloma piógeno.

Identificación por localización de las metástasis cutáneas

En general, la piel cabelluda, el abdomen y la pared torácica son los sitios de mayor frecuencia de las metástasis.

Las metástasis en el abdomen y la zona perianal con mayor frecuencia son secundarias a carci-

noma colorrectal en ambos sexos. En la piel cabelluda, en hombres los carcinomas primarios proceden del riñón o el pulmón, mientras que en mujeres la afección más frecuente es el cáncer de mama. Las metástasis faciales generalmente proceden de carcinomas de la cavidad oral, pulmón y mama en ambos géneros. Las metástasis en las extremidades superiores son raras y generalmente son un hallazgo tardío.⁹

Metástasis de cáncer de mama

El cáncer de mama da lesiones cutáneas en 24% de los pacientes. Pueden aparecer a nivel local (86%), distal (14%) o raramente diseminadas. La localización más frecuente es en el tórax anterior, por extensión directa o por diseminación linfática.¹⁰

El daño cutáneo extenso de metástasis de cáncer de mama puede simular celulitis (carcinoma erisipeloide), pero se han descrito varios tipos clínico-patológicos, entre ellos se encuentran los siguientes:

Carcinoma metastásico inflamatorio: placa eritematosa con un borde activo periférico que semeja erisipela, afecta el tórax anterior y suele ser asintomático (Figura 1).

Carcinoma metastásico en coraza: placa esclerodermiforme, indurada, difusa, mal delimitada, que da el aspecto de morfea (Figura 2).

Carcinoma metastásico telangiectásico: placa con pápulas violáceas y telangiectasias que semejan un linfangioma circunscrito.

Carcinoma nodular metastásico: puede ser como nódulo único o múltiples nódulos (Figura 3).

Alopecia metastásica: áreas circulares de alopecia que semejan alopecia cicatricial o con menor frecuencia imágenes de alopecia areata en parches.



Figura 1. Carcinoma metastásico inflamatorio: placa eritematosa con un borde activo periférico que semeja erisipela.



Figura 2. Carcinoma metastásico en coraza: placa esclerodermiforme, indurada, difusa, mal delimitada, que da el aspecto de morfea.

Carcinoma de mama de los pliegues: placas que semejan intertrigo.

Carcinoma metastásico mamario en el párpado: nódulo indoloro en el párpado con una histología histiocitoide.



Figura 3. Carcinoma nodular metastásico.

De manera relevante, se ha informado modificación en el pronóstico de acuerdo con el tipo de manifestación, incluso entre los pacientes con cáncer de mama en estadio IV.¹¹

Metástasis de cáncer de pulmón

Es la causa más frecuente de metástasis cutáneas (3-9%) en el hombre y es el primer hallazgo de la neoplasia primaria incluso en 23% de los casos. Se localizan generalmente en la pared torácica y suelen manifestarse como nódulos únicos o múltiples que pueden adquirir una distribución zosteriforme.¹⁰

Metástasis de carcinoma colorrectal

En ambos géneros las metástasis colorrectales son las segundas en frecuencia. Por lo general, afectan la región abdomino-pélvica, aunque se han descrito en la piel cabelluda y la cara, y suelen aparecer tras el diagnóstico del primario. Con frecuencia aparecen sobre cicatrices. Pueden manifestarse como placas eritematoedematosas a nivel inguinal, o nódulos de aspecto vascular en la ingle y el escroto, en la piel cabelluda pueden simular quistes de inclusión (Figura 4).¹¹



Figura 4. Metástasis cutáneas de cáncer de colon.

Metástasis de carcinomas renales

El cáncer renal es el tipo de neoplasia que con mayor frecuencia condiciona metástasis cutáneas como primera manifestación. Puede producir metástasis tempranas o incluso 10 años después del tratamiento del tumor primario. Representa 7% de todas las causas de metástasis cutáneas, que son más frecuentes en la cabeza y el cuello. Aparecen como nódulos cutáneos únicos o múltiples bien delimitados, azulados, con vascularidad prominente (Figura 5).¹²

Diagnóstico e inmunohistoquímica

Las metástasis cutáneas a menudo exhiben patrones histológicos característicos del tumor primario causal subyacente. Los tumores se identificaron microscópicamente como depósito dérmico de células pleomórficas. Las figuras mitóticas son evidentes y las células neoplásicas pueden identificarse dentro de la luz vascular. Aunque las metástasis pueden estar compuestas por células que son más indiferenciadas que el tumor primario, un examen general cuidadoso revela pistas importantes. Por ejemplo, el melanoma se asocia con el pigmento en al menos algunas de las células neoplásicas en la



Figura 5. Metástasis a piel cabelluda de cáncer renal.

mayoría de los casos, el carcinoma de células escamosas se asocia con la formación de perlas de queratina, el cáncer de tiroides puede presentar cuerpos coloides, el cáncer de colon puede estar asociado con células mucinosas, y otros tumores pueden mostrar pistas reveladoras en cuanto a su origen.

Cuando nos enfrentamos a una posible metástasis, la comparación con el aspecto histológico de las neoplasias malignas previas suele ser uno de los primeros pasos que ayudan a identificar la fuente. Además, los estudios indican que la mayor parte de los cánceres metastásicos a la piel son adenocarcinomas.^{11,13}

Cuando los tumores son poco diferenciados o anaplásicos, la inmunohistoquímica puede ser útil. Los Cuadros 1 y 2 señalan las propiedades inmunohistoquímicas de algunos cánceres primarios y los estudios inmunohistoquímicos más detallados que se pueden realizar cuando los estudios de detección y correlación clínica no son fructíferos en la identificación de un tumor de origen.¹⁴⁻¹⁶

Tratamiento

Se recomienda la escisión quirúrgica de metástasis cuando sea factible y cuando esto disminuirá

de manera significativa la carga total del tumor o mejorará la calidad de vida. Los nuevos tratamientos han tenido un efecto en prolongar la supervivencia y mejorar la calidad de vida en pacientes con cáncer metastásico. A menudo, el tratamiento del cáncer primario con un régimen exitoso disminuye las lesiones cutáneas.¹⁰

El criterio para iniciar tratamiento oncológico se basa en el estado general del paciente. Las tasas de respuestas globales no superan 30%. Las remisiones completas son inusuales y aun en los pacientes que responden no se incrementa la supervivencia. Es fundamental evaluar la eficacia del tratamiento a las seis a ocho semanas y, ante la inexistencia de una respuesta terapéutica, se deberá abandonar la quimioterapia e instaurar un tratamiento paliativo.

Pronóstico

Las metástasis cutáneas confieren un pronóstico grave, la mortalidad es superior a 70% en el primer año después del diagnóstico; diferentes estudios establecen una media de supervivencia de tres a seis meses, con escasas diferencias respecto a si las lesiones son únicas o múltiples.⁹

Los estudios mostraron una supervivencia media después de la metástasis cutánea de 6.5 meses. De acuerdo con el tumor primario se han reportado los siguientes datos: media de supervivencia de 18.5 meses en metástasis cutáneas de cáncer de próstata, 13.8 meses en primario de cáncer de mama, 8.8 meses en cáncer del tubo aerodigestivo, 4.7 meses en cáncer de esófago, 4.4 meses en cáncer colorrectal, 3.3 meses en cáncer pancreático, 2.9 meses en cáncer broncopulmonar, 1.2 meses en cáncer de estómago y menos de un mes en cáncer de hígado y vejiga.⁸⁻¹⁰

En relación con la localización, se establece una supervivencia media de 29 meses en pacientes

Cuadro 1. Marcadores inmunohistoquímicos de utilidad en los tumores que con más frecuencia producen metástasis cutáneas

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 (-)

Cuadro 2. Perfil de CK7 y CK20 en metástasis de tumor primario desconocido

	CK20+	CK20-
CK7+	Colangiocarcinoma Adenocarcinoma gástrico Tumor mucinoso maligno de ovario Adenocarcinoma pancreático Carcinoma de células transicionales	Carcinoma de mama ductal y lobular Mesotelioma maligno Adenocarcinoma endometrial Carcinoma seroso de ovario Adenocarcinoma de pulmón Carcinoma bronquioloalveolar
CK7-	Adenocarcinoma colorrectal Adenocarcinoma gástrico Carcinoma de células de Merkel	Carcinoma hepatocelular Adenocarcinoma de próstata Carcinoma de células pequeñas de pulmón Cáncer de células renales Carcinoma epidermoide de esófago, pulmón y piel Cáncer papilar y folicular de tiroides

con metástasis locorregionales y de 15.5 meses en caso de metástasis a distancia, esto por el mecanismo fisiopatológico de la invasión.^{8,11}

CONCLUSIONES

Las metástasis cutáneas pueden ser el primer signo de metástasis tumorales. Cualquier cambio en la piel debe plantear la sospecha de metástasis en el contexto clínico correcto. La biopsia es obligatoria en pacientes con antecedente de cáncer o con alto riesgo de cáncer. Los métodos de inmunohistoquímica ayudan en el diagnós-

tico de los tumores primarios y en las opciones de tratamiento directo. El rápido reconocimiento de las metástasis cutáneas puede reducir la morbilidad y la mortalidad.

REFERENCIAS

1. Costache M, Simionescu O, Sajin M, Chefani A. Cutaneous metastases carcinoma. Case report and pathological considerations. Rom J Morphol Embryol 2007;48:177-180.
2. Kanitakis J. Cutaneous metastases of internal cancers. Presse Med 1993;22:631-636.
3. Schwartz R. Cutaneous metastatic disease. Part 1. J Am Acad Dermatol 1995;33:161-185.

4. Schwartz R. Cutaneous metastatic disease. Part 2. *J Am Acad Dermatol* 1995;33:649-657.
5. Spencer PS, Helm TN. Skin metastases in cancer patients. *Cutis*. 1987;39:119-121.
6. Molina Garrido MJ, Guillén Ponce C, Soto Martínez JL, Martínez Y, et al. Cutaneous metastases of lung cancer. *Clin Transl Oncol* 2006;8:330-333.
7. Brownstein MH, Helwig EB. Metastatic tumor of the skin. *Cancer* 1972;29:1298-1307.
8. Saraya D, Ruth K, Adams-McDonnell R, Cusack C, et al. Clinicopathologic correlation of cutaneous metastases: Experience from a cancer center. *Arch Dermatol* 2007;143:613-620.
9. Gan EY, Chio MT, Tan WP. A retrospective review of cutaneous metastases at the National Skin Centre Singapore. *Australas J Dermatol*. 2014;[Epub ahead of print]
10. Lookbill DP, Spangler N, Helm KF. Cutaneous metastases in patients with metastatic carcinoma: a retrospective study of 4020 patients. *J Am Acad Dermatol* 1993;29:228-236.
11. 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;22:735-740.
12. Saeed S, Keehn CA, Morgan MB. Cutaneous metastasis: a clinical, pathological, and immunohistochemical appraisal. *J Cutan Pathol* 2004;31:419-430.
13. El Khoury J, Khalifeh I, Kibbi AG, Abbas O. Cutaneous metastasis: Clinicopathological study of 72 patients from a tertiary care center in Lebanon. *Int J Dermatol* 2013.
14. Park SY, Kim BH, Kim JH, Lee S, Kang GH. Panels of immunohistochemical markers help determine primary sites of metastatic adenocarcinoma. *Arch Pathol Lab Med* 2007;131:1561-1567.
15. Bilalovic N, Sandstad B, Golouh R, Nesland JM, et al. CD10 protein expression in tumor and stromal cells of malignant melanoma is associated with tumor progression. *Mod Pathol* 2004;17:1251-1258.
16. Moskaluk CA, Zhang H, Powell SM, Cerilli LA, et al. Cdx2 protein expression in normal and malignant human tissues: An immunohistochemical survey using tissue microarrays. *Mod Pathol* 2003;16:913-919.