

**UNIVERSIDAD DE SAN CARLOS DE GUATEMALA
FACULTAD DE CIENCIAS MÉDICAS
ESCUELA DE ESTUDIOS DE POSTGRADO**

The seal of the University of San Carlos of Guatemala is a large, circular emblem in the background. It features a central figure of a knight on horseback, holding a lance and a shield. Above the knight is a crown and a cross. The seal is surrounded by Latin text: "ORBIS CONSPICUA CAROLINA ACADEMIA COACTEMALENSIS INTER CAETERAS".

**CORRELACIÓN CLÍNICO-HISTOPATOLÓGICO SOBRE
METÁSTASIS CUTÁNEAS DE NEOPLASIAS INTERNAS**

AUGUSTO MISAEL MONZÓN FUENTES

**Tesis
Presentada ante las autoridades de la
Escuela de Estudios de Postgrado de la
Facultad de Ciencias Médicas
Maestría en Ciencias Médicas con Especialidad en Dermatología
Para obtener el grado de
Maestro en Ciencias Médicas con Especialidad en Dermatología**

Febrero 2022



ESCUELA DE
ESTUDIOS DE
POSTGRADO

Facultad de Ciencias Médicas Universidad de San Carlos de Guatemala

ME.OI.77.2022

UNIVERSIDAD DE SAN CARLOS DE GUATEMALA

FACULTAD DE CIENCIAS MÉDICAS

ESCUELA DE ESTUDIOS DE POSTGRADO

HACE CONSTAR QUE:

El (la) Doctor(a): Augusto Misael Monzón Fuentes

Registro Académico No.: 201890064

No. de CUI : 1947282691201

Ha presentado, para su EXAMEN PÚBLICO DE TESIS, previo a otorgar el grado de Maestro(a) en Ciencias Médicas con Especialidad en **Dermatología**, el trabajo de TESIS **CORRELACIÓN CLÍNICO-HISTOPATOLÓGICO SOBRE METÁSTASIS CUTÁNEAS DE NEOPLASIAS INTERNAS**

Que fue asesorado por: Dr. Víctor Leonel Argueta Sandoval, MSc.

Y revisado por: Dr. Héctor Salvador Porres Paredes, MSc.

Quienes lo avalan y han firmado conformes, por lo que se emite, la ORDEN DE IMPRESIÓN para **Febrero 2022**

Guatemala, 13 de Septiembre de 2021.

SEPT. 16, 2021.

Dr. Rigoberto Velásquez Paz, MSc.
Director
Escuela de Estudios de Postgrado

Dr. José Arnoldo Saenz Morales, MA.
Coordinador General de
Maestrías y Especialidades



/dlsr

Guatemala, 23 de febrero de 2021

Doctor
Héctor Salvador Porres Paredes, MSc.
Docente Responsable
Maestría en Ciencias Médicas con Especialidad en Dermatología
Hospital General San Juan de Dios
Presente

Respetable Dr. Porres:

Por este medio, informo que he asesorado a fondo el informe final de graduación que presenta el doctor **Augusto Misael Monzón Fuentes**, Carné No. 201890064 de la carrera de Maestría en Ciencias Médicas con Especialidad en Dermatología el cual se titula: "**CORRELACIÓN CLINICO-HISTOPATOLÓGICO SOBRE METÁSTASIS CUTÁNEAS DE NEOPLASIAS INTERNAS**".

Luego de la asesoría, hago constar que el **doctor Monzón Fuentes** ha incluido las sugerencias dadas para el enriquecimiento del trabajo. Por lo anterior, emito el **dictamen positivo** sobre dicho trabajo y confirmo que está listo para pasar a revisión de la Unidad de Tesis de la Escuela de Estudios de Postgrado de la Facultad de Ciencias Médicas.

Atentamente,

"ID Y ENSEÑAD A TODOS"



Dr. Víctor Leonel Argueta Sandoval, MSc.
Asesor de Tesis

Dr. Víctor Leonel Argueta S.
MÉDICO Y CIRUJANO
COLEGIADO No. 3261

Guatemala, 23 de febrero de 2021

Doctor
Edgar Axel Oliva González, MSc.
Coordinador Específico
Escuela de Estudios de Postgrado
Hospital General San Juan de Dios


Respetable Dr. Oliva:

Por este medio, informo que he revisado a fondo el informe final de graduación que presenta el doctor **Augusto Misael Monzón Fuentes**, Carné No. 201890064 de la carrera de Maestría en Ciencias Médicas con Especialidad en Dermatología el cual se titula: "**CORRELACIÓN CLINICO-HISTOPATOLÓGICO SOBRE METÁSTASIS CUTÁNEAS DE NEOPLASIAS INTERNAS**".

Luego de la revisión, hago constar que el **doctor Monzón Fuentes** ha incluido las sugerencias dadas para el enriquecimiento del trabajo. Por lo anterior, emito el **dictamen positivo** sobre dicho trabajo y confirmo que está listo para pasar a revisión de la Unidad de Tesis de la Escuela de Estudios de Postgrado de la Facultad de Ciencias Médicas.

Atentamente,

"ID Y ENSEÑAD A TODOS"


Dr. Héctor Salvador Porres Paredes, MSc.
Revisor de Tesis



DICTAMEN.UdT.EEP/040-2021

Guatemala, 13 de abril de 2021

Doctor

Héctor Salvador Porres Paredes, MSc.

Docente Responsable

Maestría en Ciencias Médicas con Especialidad en Dermatología

Hospital General San Juan de Dios

Doctor Porres Paredes:

Para su conocimiento y efecto correspondiente le informo que se revisó el informe final del médico residente:

AUGUSTO MISAEL MONZÓN FUENTES

De la Maestría en Ciencias Médicas con Especialidad en Dermatología, registro académico 201890064. Por lo cual se determina Autorizar solicitud de examen privado, con el tema de investigación:

“CORRELACIÓN CLÍNICO-HISTOPATOLÓGICO SOBRE METÁSTASIS CUTÁNEAS DE NEOPLASIAS INTERNAS”

“ID Y ENSEÑAD A TODOS”



Dr. Luis Alfredo Ruiz Cruz, MSc.

Responsable

Unidad de Tesis

Escuela de Estudios de Postgrado

c.c. Archivo
LARC/karin -

INDICE DE CONTENIDOS

I. INTRODUCCIÓN.....	1
II. ANTECEDENTES.....	2
III. OBJETIVOS.....	25
3.1 Objetivo General.....	25
3.2 Objetivos Específicos	25
IV. MATERIAL Y METODOS	26
4.1 Tipo de estudio	26
4.2 Población.....	26
4.3 Muestra	26
4.4 Criterios de inclusión	26
4.5 Criterios de exclusión	26
4.6 Variables.....	27
4.7 Proceso de investigación.....	29
4.8 Aspecto éticos	29
V. RESULTADOS	30
VI. DISCUSIÓN Y ANÁLISIS	34
6.1 CONCLUSIONES	38
6.2 RECOMENDACIONES.....	39
VII.REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS	40
VIII. ANEXOS.....	43
ANEXO 1: LESIONES ELEMENTALES DE METÁSTASIS CUTÁNEAS EN HGSJDD.....	43
ANEXO 2: INMUNOHISTOQUÍMICA EN METÁSTASIS CUTÁNEA DE MAMA	44
ANEXO 3: BOLETA DE RECOLECCIÓN DE DATOS	45

Palabras clave: metástasis cutánea, cáncer, dermatología, neoformación, inmunohistoquímica.

RESUMEN

Introducción: Las metástasis cutáneas son la infiltración de la dermis y/o la hipodermis por células neoplásicas procedentes de un tumor maligno situado a distancia, con el cual no tienen contigüidad. Constituyen una manifestación infrecuente de las neoplasias internas y suelen aparecer tardíamente en la evolución y marcar un pronóstico sombrío. **Objetivo:** Describir las lesiones elementales dermatológicas, características histológicas e inmunohistoquímicas de las metástasis cutáneas de neoplasias internas. **Metodología:** Se buscó en la base de datos del Departamento de Patología los informes con diagnóstico de metástasis cutánea, entre enero de 2015 a febrero de 2020, y se solicitó al área de archivos médicos los expedientes necesarios. Los datos de interés se anotaron en una boleta y se analizaron en los programas Epi Info 7.2.4 y Microsoft Excel 2016. **Resultados:** De los 25 expedientes analizados, 12 eran hombres (48%) y 13 mujeres (52%); la edad media de aparición de metástasis cutánea fue 53 años \pm 18. La neoformación fue la lesión elemental en el 40% de los casos; el cáncer de mama fue el tumor primario más común con el 44% de todas las metástasis cutáneas. **Conclusiones:** La metástasis cutánea se presentó como primer signo de cáncer en el 4%, el patrón histológico más frecuente fue el carcinoma sin especificar con el 56%. La supervivencia a los seis meses después del diagnóstico metástasis cutánea fue del 36%.

Key words: skin metastasis, cancer, dermatology, neoformation, immunohistochemistry.

SUMMARY

Introduction: Cutaneous metastases are the infiltration of the dermis and / or the hypodermis by neoplastic cells from a malignant tumor located at a distance, with which they are not contiguous. They are an infrequent manifestation of internal neoplasms and usually appear late in evolution and mark a poor prognosis. **Objective:** To describe the elemental dermatological lesions, histological and immunohistochemical characteristics of the cutaneous metastases of internal neoplasms. **Methodology:** The Department of Pathology database was searched for reports with a diagnosis of skin metastasis, between January 2015 and February 2020, and the necessary records were requested from the medical files area. The data of interest was recorded on a ballot and analyzed in the Epi Info 7.2.4 and Microsoft Excel 2016 programs. **Results:** Of the 25 files analyzed, 12 were men (48%) and 13 women (52%); the mean age of appearance of skin metastases was 53 ± 18 years. The neoformation was the elemental lesion in 40% of the cases; breast cancer was the most common primary tumor with 44% of all skin metastases. **Conclusions:** Cutaneous metastasis was presented as the first sign of cancer in 4%, the most frequent histological pattern was unspecified carcinoma with 56%. Survival at six months after the diagnosis of skin metastasis was 36%.

I. INTRODUCCIÓN

El cáncer es la segunda causa de muerte en el mundo; en 2015, ocasionó 8,8 millones de defunciones. Cerca del 70% de las muertes por cáncer se registran en países de ingresos medios y bajos.¹ Para 2017, en Guatemala el cáncer en general fue responsable de más de 7,738 muertes, siendo la tercera causa de muerte en el país.³

Una característica definitoria del cáncer es la multiplicación rápida de células anormales que se extienden más allá de sus límites habituales y pueden invadir partes adyacentes del cuerpo o propagarse a otros órganos, un proceso que se denomina “metástasis”.¹ Las metástasis cutáneas se definen como la infiltración de la dermis y/o la hipodermis por células neoplásicas procedentes de un tumor maligno situado a distancia, con el cual no tienen contigüidad.² Constituyen una manifestación infrecuente de las neoplasias internas y suelen aparecer tardíamente en la evolución y marcar un pronóstico sombrío.²

El tiempo promedio de supervivencia tras el diagnóstico inicial de metástasis cutáneas es de 7,5 meses, y la mitad de los pacientes fallecen en los 6 primeros meses.⁴ Las metástasis provenientes de cáncer de pulmón son las de peor pronóstico, con una supervivencia media de cuatro meses.²

Si bien la mayoría de las metástasis cutáneas aparecen próximas al tumor que les da origen, algunas afectan preferentemente determinadas áreas del cuerpo, lo que puede ser de gran ayuda para la búsqueda de la neoplasia primaria.²

A pesar de que la metástasis cutánea es una entidad poco frecuente en la práctica diaria, el papel del dermatólogo para un paciente con metástasis cutánea de un cáncer interno desconocido es muy importante, porque podría ser el primer médico en diagnosticar el tumor primario.⁵

El Hospital General San Juan de Dios (HGSJDD), perteneciente al tercer nivel de atención en el sistema de salud guatemalteco, cuenta con personal médico capacitado para realizar en conjunto, el diagnóstico de metástasis cutáneas originadas de diversas neoplasias internas. Sin embargo, hasta el momento, no se tenían estudios que correlacionen las características epidemiológicas y clínicas con los hallazgos histopatológicos de esta entidad.

II. ANTECEDENTES

Emily Gan, et al, publicaron en la Revista Australasiana de Dermatología en 2015 el estudio titulado “Una revisión retrospectiva de metástasis cutáneas en el Centro Nacional de Singapur”. Realizaron una revisión retrospectiva de todos los pacientes diagnosticados con metástasis cutáneas de 2001 a 2010, identificados a través de las bases de datos clínicos e histológicos. En total, 35 pacientes fueron diagnosticados con metástasis cutáneas a una edad media de 65 años, con una relación mujer: hombre de 3: 2 y la mayoría (97%) eran chinos. Las metástasis cutáneas fueron la primera presentación de cáncer en el 34% de los pacientes (n = 12). Los dos primarios más comunes fueron mama (49%, n = 17) y pulmón (9%, n = 3). La mayoría tenía metástasis cutáneas en el tórax (37%, n = 13), seguidas de la pelvis (17%, n = 6) y el 20% (n = 7) tenían lesiones cutáneas en múltiples sitios. Clínicamente, el 46% de los pacientes (n = 16) presentaron nódulo (s), 26% (n = 9) con placa (s) y 20% (n = 7) con morfologías heterogéneas. Se sospechó metástasis cutáneas en el 72% de los pacientes (n = 25), atribuidas a las características clínicas (46%, n = 16) o la presencia de enfermedad metastásica activa en otros lugares (26%, n = 9). Todas las lesiones aparecieron en dermis.⁶

La Dra. Sabrina Kindem en 2017 realizó en Valencia, España la tesis titulada “Metástasis cutáneas de neoplasias internas malignas: patrones clínicos, histopatológicos e inmunohistoquímicos.” Se incluyeron en el estudio 141 casos de 112 pacientes tras evaluar los criterios de inclusión y exclusión. La autora concluyó en que las metástasis cutáneas son más frecuentes en mujeres que en hombres y aparecen a la edad media de 62 años. Los tumores que con más frecuencia originan metástasis en la piel son de mama y el pulmón. El momento de aparición de las lesiones metastásicas en la piel es posterior al diagnóstico de cáncer, en la población estudiada más del 87%. El 30% de ellas son el primer signo de recaída tumoral en paciente libre de enfermedad. Histológicamente, el patrón más frecuentemente observado es el intersticial, entre los haces de colágeno, respetando la epidermis. La presencia de infiltración intravascular es un hallazgo frecuente (44%), pero nunca como patrón de infiltración única. Respecto al valor pronóstico de las metástasis cutáneas, la supervivencia global al año del diagnóstico de la cutánide es del 51,5%. Más del 65% de las cutánides son alertadas de su presencia por el propio paciente, independientemente de su localización, lo que demuestra lo importante que puede ser la orientación, información y entrenamiento del paciente para autoexplorarse y consultar por nuevas lesiones.⁷

Elena Guanzirol, et al, en el estudio “Metástasis cutáneas de neoplasias internas: una experiencia de una sola institución.” realizaron una revisión retrospectiva de todos los casos de metástasis cutáneas de neoplasias viscerales, diagnosticadas en el departamento de dermatopatología de un centro italiano, desde julio de 2003 hasta febrero de 2017. Logrando identificar 45 diagnósticos histológicos de metástasis cutáneas y mucocutáneas. El tumor primario con mayor probabilidad de metástasis en la piel fue el cáncer de mama. La mayoría de los casos de cáncer de mama (89%) y de pulmón (86%) metastatizaron en el tronco. De las lesiones, el 57.5% eran nódulos y el 32.5% eran placas, más frecuentemente múltiples (64.4%). En el 58% de los casos, se sospechó clínicamente una metástasis. El examen histológico reveló con mayor frecuencia un adenocarcinoma, a veces sugestivo del sitio de origen.⁸

En el año 2018 V. Kaplan, et. al, realizaron en Santiago de Chile un estudio titulado “Caracterización epidemiológica e histopatológica de metástasis cutáneas en la población consultante de 2 hospitales de Santiago, durante los años 2005 a 2017”, en donde revisaron los informes histopatológicos, fichas, láminas histopatológicas y fechas de defunción de los casos con diagnóstico de metástasis cutánea. El estudio incluyó 96 casos de metástasis cutánea. 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. Y 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.⁹

2.1 Metástasis cutáneas

Las metástasis cutáneas se definen como la infiltración de la dermis y/o la hipodermis por células neoplásicas procedentes de un tumor maligno situado a distancia, con el cual no tienen contigüidad.² La piel no es una localización particularmente frecuente de diseminación metastásica y, debido a que el aspecto clínico de las metástasis cutáneas puede imitar trastornos más frecuentes, como quistes epidermoides (inflamados y no inflamados), lipomas o celulitis, puede producirse un retraso en el diagnóstico. Esto ocurre especialmente cuando la neoplasia maligna está oculta⁴

2.2 Epidemiología

La incidencia general de afectación cutánea es aproximadamente del 5%.¹⁰ 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 general⁵

En un estudio con 401 pacientes con metástasis cutánea publicado en 2014, el cáncer de mama fue el cáncer más común en hacer metástasis en la piel, seguido de bronquios y pulmones y melanoma.¹¹ (tabla1)

Tabla 1. Metástasis en la piel de diferentes orígenes primarios.

Sitio primario	Total, de pacientes con metástasis	%
Mama	131	32.7
Bronquios y pulmones	53	13.2
Piel: melanoma	38	9.5
Ganglios linfáticos	30	7.5
Cavidad oral / faringe / laringe	25	6.2
Sangre y médula ósea	22	5.5
Colorrectal	17	4.2
Riñón	11	2.7
Estómago	9	2.2
Piel: no melanoma	8	2.0
Páncreas	7	1.7
Primario desconocido	7	1.7
Huesos, articulaciones y articulares. cartilago y otros sitios no especificados	5	1.2
Cuerpo uterino	5	1.2
Esófago	5	1.2
Otro	4	1.0
Conectivo subcutáneo otro tejido blando	3	0.7
Glándula parótida	3	0.7
Cuello uterino	2	0.5
Hígado y vías biliares	2	0.5
Ovario	2	0.5
Glándula prostática	2	0.5
Testículos	2	0.5
Vulva	2	0.5
Año y canal anal	1	0.2
Vesícula biliar	1	0.2
Otros órganos genitales femeninos.	1	0.2
Otro / no especificados órganos genitales	1	0.2
Masculinos	1	0.2
Otro / no especificado órganos urinarios	1	0.2
Vejiga urinaria	1	0.2
Total	401	100

Fuente: Wong CY, et al. 2014 doi: 10.1111 / j.1365-4632.2012.05635.x.

2.3 Fisiopatología de las metástasis

Las metástasis son el resultado final de un proceso de varias etapas que incluye la invasión local por parte de las células tumorales primarias, la intravasación en la sangre o el sistema linfático, la supervivencia en circulación (hematógena y / o linfática), la detención en un órgano distante, la extravasación, la supervivencia en un nuevo ambiente y colonización metastásica. Cada uno de estos pasos se basa en características fenotípicas específicas de la célula tumoral, así como en las interacciones con el microambiente del huésped y el sistema inmunitario.¹²

Aquellos que establecen con éxito una enfermedad distante dependen de una serie de cinco pasos interdependientes y se requiere completar todos los pasos en orden secuencial para una metástasis exitosa.¹³ (Figura 1)

Figura 1. Mecanismo de producción de metástasis



Fuente: Nguyen T. 2004 doi:10.1016/j.clindermatol.2003.12.007

2.3.1 Transformación tumoral

La transformación tumoral es el paso más importante y limitante en el proceso metastásico. Aunque la mayoría de los tumores malignos son inicialmente monoclonales, las células que hacen metástasis difieren del tumor original, tanto genotípicamente como fenotípicamente. La transformación es el proceso por el cual ocurren estas alteraciones. Incluso dentro de un tumor primario, hay subpoblaciones celulares con diferentes capacidades metastásicas.¹³

2.3.2 Disociación (separación e invasión local)

Los clones malignos transformados deben separarse del tumor original si se desea realizar una diseminación a distancia. La separación y la invasión local es un equilibrio de dos procesos: la degradación regulada de la matriz extracelular junto con la motilidad celular dirigida. La formación de pseudopodos es clave para la separación y migración tumoral efectiva. ¹³

2.3.3 Intravasación y diseminación

La invasión local progresiva finalmente permite la entrada en la circulación sistémica. Esencial para este paso son las adaptaciones logradas durante el proceso de transformación. La angiogénesis, la linfangiogénesis, la degradación de la matriz y las interacciones entre las moléculas de adhesión y los componentes del estroma son cruciales para la intravasación. La N-cadherina, por ejemplo, media las interacciones heterotípicas entre las células de melanoma y las células endoteliales vasculares, lo que facilita la entrada vascular. ¹³

2.3.4 Estasis, adhesión y extravasación

Se considera que las células tumorales circulantes son inofensivas a menos que sean capaces de detenerse (estasis y adhesión) y salir (extravasando) a la circulación sistémica. También se considera que la extravasación es un proceso difícil y limita la velocidad. Los nuevos datos desafían estos conceptos tradicionales. La estasis y la adhesión pueden ocurrir en muchos lugares e incluyen sitios de reparación y lesión endotelial. A través de interacciones heterotípicas con plaquetas nativas y fibrina, las células tumorales pueden salir a través de defectos endoteliales. La estasis tumoral también puede ocurrir por filtración capilar. A medida que las arterias grandes se estrechan progresivamente en arteriolas y luego en capilares, las células tumorales se alojan en ramas de vasos más pequeños. ¹³

2.3.5 Proliferación y Crecimiento

Múltiples destinos esperan a las células tumorales una vez que aterrizan en sitios secundarios: 1) pueden ser destruidas por defensas inmunes o no inmunes; 2) pueden permanecer latentes en la circulación o el tejido durante años, reactivarse más tarde con estímulos apropiados (inmunosupresión); o 3) pueden proliferar intravascularmente o en tejidos después de la extravasación. Los focos tumorales deben formar micrometástasis que continúan creciendo (repetiendo los pasos anteriores: invasión, angiogénesis) o perecen. Incluso en estas etapas posteriores, no se garantiza una metástasis exitosa. Las células que inicialmente sobreviven

a la circulación y la extravasación aún pueden no mantener el crecimiento en los sitios de implantación. La regulación del crecimiento en los sitios secundarios (citocinas, factores de crecimiento), las variaciones en el microambiente y los rasgos tumorales inherentes determinan si se formarán metástasis clínicamente relevantes.¹³

El hecho de que la mayoría de los tumores malignos no metastatizan refleja las dificultades excesivas involucradas. El concepto de "semilla en el suelo" sugiere que incluso si una semilla (tumor) es altamente maligna, el suelo (microambiente del huésped) también debe ser fértil y apoyar la implantación y el crecimiento de la semilla. Por lo tanto, los tumores no solo deben completar con éxito y secuencialmente todos los pasos requeridos, sino que también deben superar innumerables defensas del huésped. A medida que los tumores se agrandan, deben ser capaces de neovascularización. Las neoplasias malignas que no son angiogénicas perecerán o serán limitadas por el estroma local. La hipoxia tisular puede eliminar los clones más débiles, pero también puede seleccionar subpoblaciones altamente mutagénicas. Incluso para los tumores que ingresan exitosamente en la circulación sistémica, solo una población minúscula logra metastatizar. Los metabolitos tóxicos, como los radicales de oxígeno, siempre están presentes para la destrucción del tumor. Los obstáculos más específicos del tumor provienen de las vigorosas defensas inmunes del huésped. Una vez reconocidos adecuadamente, los tumores sufren ataques incesantes con anticuerpos e inmunidad celular. Dentro del brazo mediado por células, las células inmunes adaptativas (células CD8, B) y las células inmunes innatas (células NK, macrófagos) juegan un papel importante en la inmunovigilancia del cáncer. En cada paso del proceso metastático, los cánceres enfrentan múltiples amenazas. Como resultado, los cánceres con metástasis exitosas deben transformarse lo suficiente como para superar estos desafíos.¹³

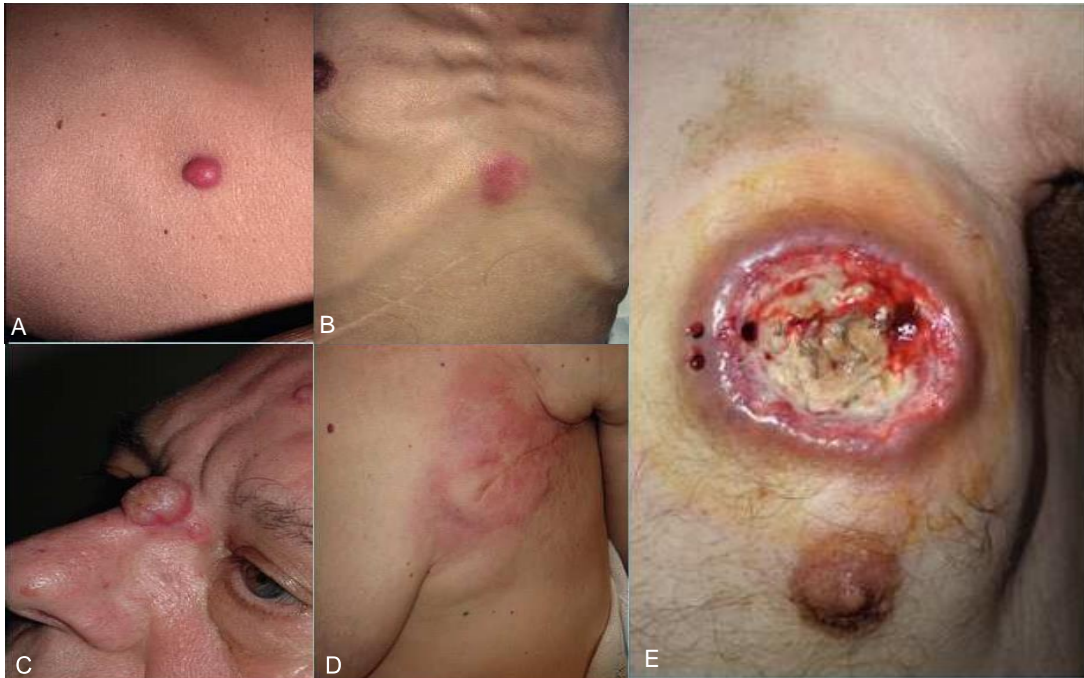
2.4 Cuadro clínico

Cuando un paciente con antecedentes conocidos de cáncer presenta un nódulo eritematoso extremadamente firme y de crecimiento rápido o una erupción con múltiples nódulos en estrecha proximidad con el tumor primario, el diagnóstico de metástasis cutánea es relativamente sencillo (ver anexo 1). Sin embargo, las lesiones de la piel pueden crecer más lentamente y, aunque las metástasis normalmente aparecen varios años después del diagnóstico de la neoplasia maligna primaria, pueden aparecer décadas más tarde. El color de las metástasis cutáneas varía desde el tono de la piel hasta rojo, rosado o negro azulado, observándose estas últimas más frecuentemente en el melanoma metastático. En general,

las metástasis dérmicas y subcutáneas son más firmes a la palpación que los quistes epidermoides o pilares y los lipomas.⁴

La presentación más habitual es a modo de nódulos de rápido crecimiento, aunque pueden verse como cualquier lesión elemental (figura 2)¹⁵

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.

Fuentes: Fernández-Antón Martínez MC, 2013. doi: 10.1016/j.ad.2012.06.005

Existen ejemplos adicionales de localización anatómica, como la predilección de las neoplasias malignas digestivas por metastatizar a la región periumbilical, lo que se denomina nódulo de la hermana María José.⁴ La localización de la metástasis es importante porque nos puede orientar a la localización posible del tumor primario.¹⁴ (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
Ombigo	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

Fuente: Nguyen T. 2004 doi:10.1016/j.clindermatol.2003.12.007

El cáncer de mama es la causa más frecuente de metástasis cutáneas. 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.¹⁵ Las metástasis cutáneas de cáncer de mama pueden ser clasificadas por su localización, en locorregionales y a distancia. Las locorregionales son las más frecuentes y se desarrollan principalmente sobre la cicatriz quirúrgica.¹⁵ De todos los carcinomas que metastatizan a la piel, el cáncer de mama puede ser el que tiene la variedad más amplia de manifestaciones clínicas.⁴ Las formas de presentación clínica observadas con mayor frecuencia son la nodular, en coraza, erisipelatoide, telangiectásica, alopécica y zosteriforme.¹⁵ (tabla 3) En un mismo paciente se pueden observar más de una forma clínica.¹⁵

Tabla 3. Formas de presentación clínica de metástasis de mama

Más frecuentes	Menos frecuente
Nodular	Placas infiltradas
En coraza	Del surco mamario
Erisipeloide o inflamatorio	Carcinoma hemorraagictoides
Telangectásico	Símil melanoma maligno
Alopécica	Pagetoide o bowenoide
Umbilical	Subungueal
Zosteriforme	Símil pápula dismetabólica
Ampollar	Símil queratoacantoma
Esclerodermiforme	Símil granuloma anular
Del párpado con histología histiocitoide	Ecematoide

Fuente: Bastard DP, et al. 2019 doi: 10.1016/j.ad.2018.12.004

Además de las metástasis de órganos sólidos, también pueden afectar a la piel las leucemias y los linfomas sistémicos. A menudo las lesiones son papulonodulares, de color violáceo-rosado a pardo-rojizo y, por ello, pueden ser clínicamente indistinguibles de las metástasis cutáneas debidas a neoplasias malignas de órgano sólido.⁴

2.5 Sistemas de estadificación

Hay diferentes tipos de sistemas de estadificación, pero el sistema más común y útil para la mayoría de los tipos de cáncer es el sistema TNM.¹⁶

2.5.1 Sistema TNM

El American Joint Committee on Cancer (AJCC) y el International Union for Cancer Control (UICC) proveen el sistema de estadificación TNM como un recurso para que los médicos puedan determinar la etapa de diferentes tipos de cáncer según ciertas normas. Este sistema se actualiza cada 6 a 8 años para incluir avances acerca del cáncer.¹⁶

En el sistema TNM, a cada cáncer se le asigna una letra o un número para describir el tumor, los ganglios, y las metástasis.¹⁶ (Tabla 4)

T se refiere al tumor original (primario). N se refiere a los ganglios linfáticos (nódulos). Indica si el cáncer se ha propagado a los ganglios linfáticos cercanos. M se refiere a metástasis. Indica si el cáncer se ha propagado a partes distantes del cuerpo.¹⁶

La categoría T ofrece información sobre las características del tumor original (primario), como su tamaño, cuán profundamente ha invadido el órgano donde se originó, y si se ha extendido a los tejidos cercanos.¹⁶

Tabla 4. Sistema TNM

Tumor	Ganglios linfáticos	Metástasis
<ul style="list-style-type: none"> • TX significa que el tumor no se puede medir. • T0 significa que no existe evidencia de un tumor primario (no se puede localizar). • Tis significa que las células cancerosas crecen sólo en la capa más superficial del tejido, sin invadir los tejidos más profundos. También se le puede llamar <i>cáncer in situ</i> o <i>precáncer</i> • Los números después de la T (como T1, T2, T3 y T4) podrían describir el tamaño del tumor y/o la cantidad de extensión en estructuras cercanas. Cuanto mayor sea el número T, más grande es el tumor y/o más ha invadido a los tejidos cercanos. 	<ul style="list-style-type: none"> • NX significa que no se pueden evaluar los ganglios linfáticos cercanos. • N0 significa que los ganglios linfáticos cercanos no contienen cáncer. • Los números después de la N (como N1, N2 y N3) podrían describir el tamaño, la ubicación y/o el número de ganglios linfáticos cercanos afectados por el cáncer. Cuanto mayor sea el número N, más es la propagación del cáncer a los ganglios linfáticos cercanos. 	<ul style="list-style-type: none"> • M0 significa que no se encontró propagación distante del cáncer. • M1 significa que el cáncer se ha propagado a órganos o tejidos distantes (se detectaron metástasis distantes).

Fuente: Adaptado a partir de: American Cancer Society. 2015 Disponible en: <https://www.cancer.org/es/tratamiento/como-comprender-su-diagnostico/estadificaciondelcancer.html>

Una vez que se determinan los valores para la T, N y M, éstos se combinan para asignar una etapa general. Para la mayoría de los cánceres, la etapa es un número romano del I al IV, donde la etapa IV es la más alta y significa que el cáncer está más avanzado que en las etapas más bajas. A veces las etapas se subdividen, usando letras tales como A y B.¹⁶

Para la mayoría de los cánceres, la etapa 0 es neoplasia in situ. Esto significa que el cáncer está en una etapa muy temprana, se encuentra solamente en el área donde se originó, y no se ha propagado. No todos los cánceres tienen una etapa 0.¹⁶

Después de la etapa 0, los cánceres en etapa I son los menos avanzados y a menudo tienen un buen pronóstico (perspectiva). El pronóstico generalmente no es tan bueno para las etapas más altas.¹⁶

2.6 Diagnóstico

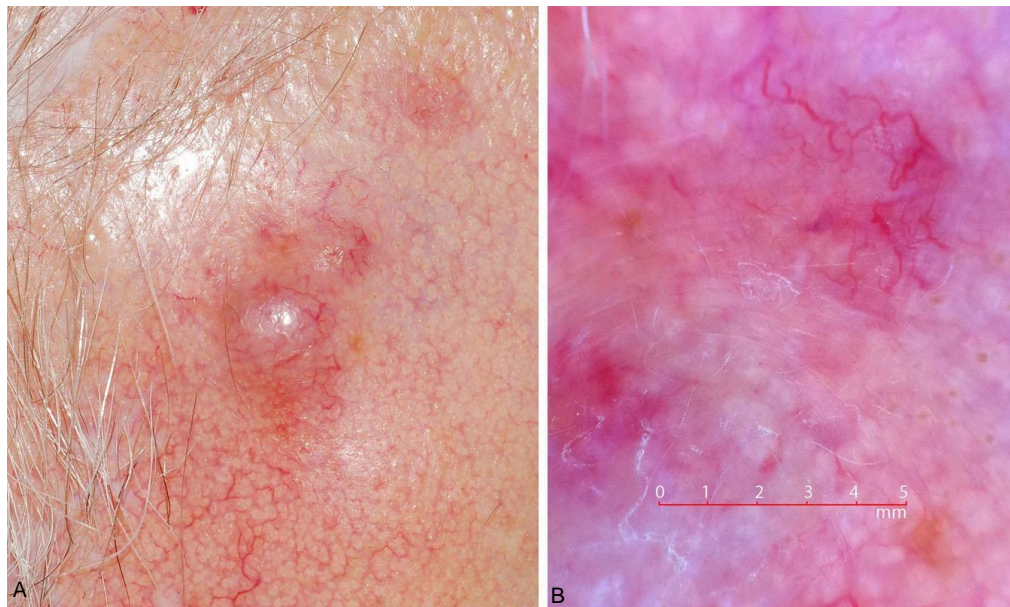
2.6.1 Dermatoscopia

En la dermatoscopia, las estructuras vasculares son una característica notable de las metástasis cutáneas como un signo de neovascularización. En una serie de casos, el 88% de las metástasis no pigmentadas mostraron diferentes patrones vasculares. Los vasos

observados con mayor frecuencia fueron serpentina (lineal-irregular) y arborizante, así como un patrón de vasos polimórficos con una yuxtaposición caótica de formas de vasos lineales en su mayoría diferentes. Los vasos puntuales, por otro lado, eran menos comunes en las metástasis cutáneas, pero, si estaban disponibles, eran un indicador muy específico de la presencia de origen melanocítico (valor predictivo positivo del 90%).¹⁷

Sin embargo, las estructuras vasculares en la dermatoscopia no son un marcador específico de metástasis cutáneas y también se encuentran en otros tumores cutáneos (por ejemplo, carcinoma de células basales, carcinoma de células escamosas, melanoma amelanótico). Sin embargo, dado que casi todas las metástasis cutáneas informadas tenían estructuras vasculares dermatoscópicas, deben considerarse para el diagnóstico diferencial, especialmente en el caso de enfermedad tumoral previa.¹⁷ (figura 3, 4 y 5)

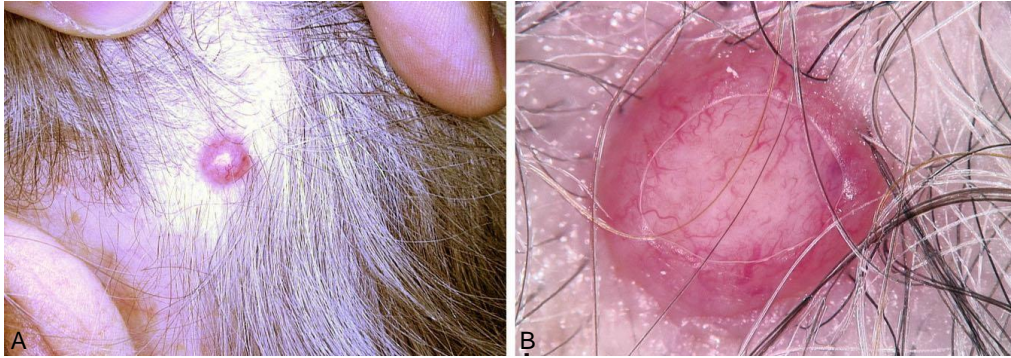
Figura 3 Metástasis de Carcinoma de células escamosas



A. Imagen clínica. B. Dermatoscopia: patrón de vasos polimórficos (vasos arborizantes y serpentinosa), que se representa sobre un fondo rosa. Los vasos muestran fluctuaciones de calibre.

Fuente: Deinklein T, et al. 2018 doi: 10.1007/s00105-018-4306-3

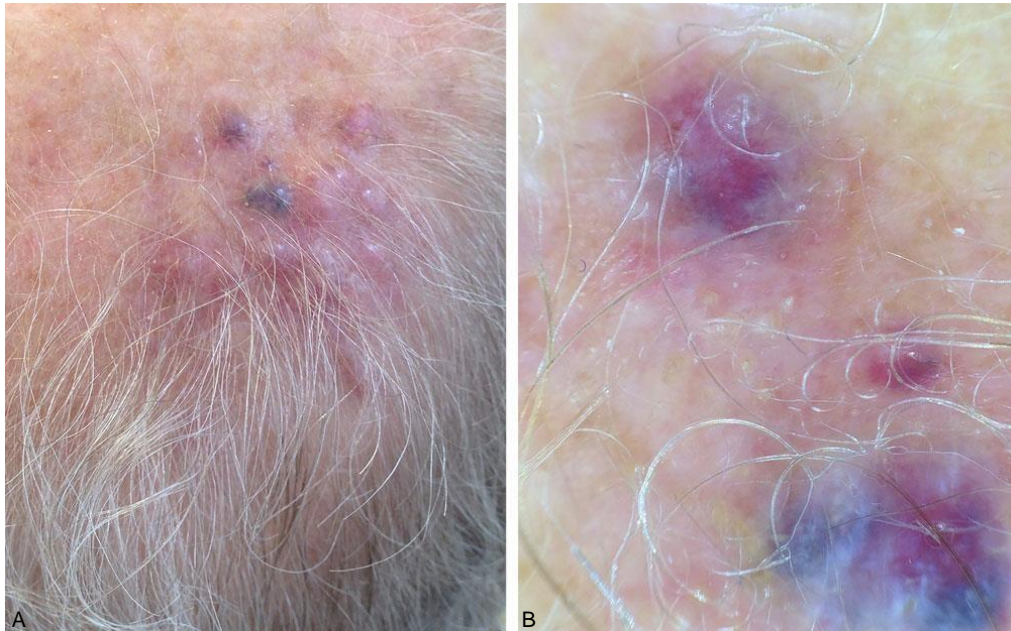
Figura 4 Metástasis de cáncer de mama



A. Imagen clínica. B. Dermatoscopia: patrón vascular polimórfico, que consiste en vasos irregulares arborizantes y serpentinos de diferentes calibres, que se extienden desde la periferia hasta el centro de la lesión.

Fuente: Deinlein T, et al. 2018 doi: 10.1007/s00105-018-4306-3

Figura 5 Metástasis de cáncer de próstata



A. Imagen clínica B. Dermatoscopia: 3 placas planas de color azul claro sin vasos reconocibles.

Fuente: Deinlein T, et al. 2018 doi: 10.1007/s00105-018-4306-3

2.6.2 Ecografía

La ecografía cutánea de alta frecuencia es una técnica rápida, segura y que proporciona información diagnóstica y, en ocasiones, preoperatoria de un diagnóstico clínico que supone en muchas ocasiones un cambio en la estadificación en la enfermedad tumoral.¹⁹ Cuando se adquiere la suficiente experiencia, puede ser un perfecto complemento a la exploración física del paciente.²⁰

En otras especialidades, como en Ginecología o en Cirugía General, los ecógrafos utilizan frecuencias bajas con grandes profundidades para visualizar vísceras internas. En el caso de la Dermatología se requieren frecuencias altas (en torno a los 15 MHz) con bajas profundidades (en torno a 3 cm) para observar con nitidez las estructuras superficiales. El modo B o balance de blancos es el modo en el que se observan las imágenes en diversas tonalidades de blancos, grises y negros. Complementario a este modo se encuentra el modo doppler con sus variantes. Este último modo muestra en 2 colores (azul y rojo) los cambios que experimenta el ultrasonido cuando choca contra estructuras que se mueven con una determinada velocidad, como son los hematíes dentro de los vasos sanguíneos. A su vez, por las diferentes ondas recogidas con el modo doppler pulsado se puede saber si los vasos son arteriales o venosos.²⁰

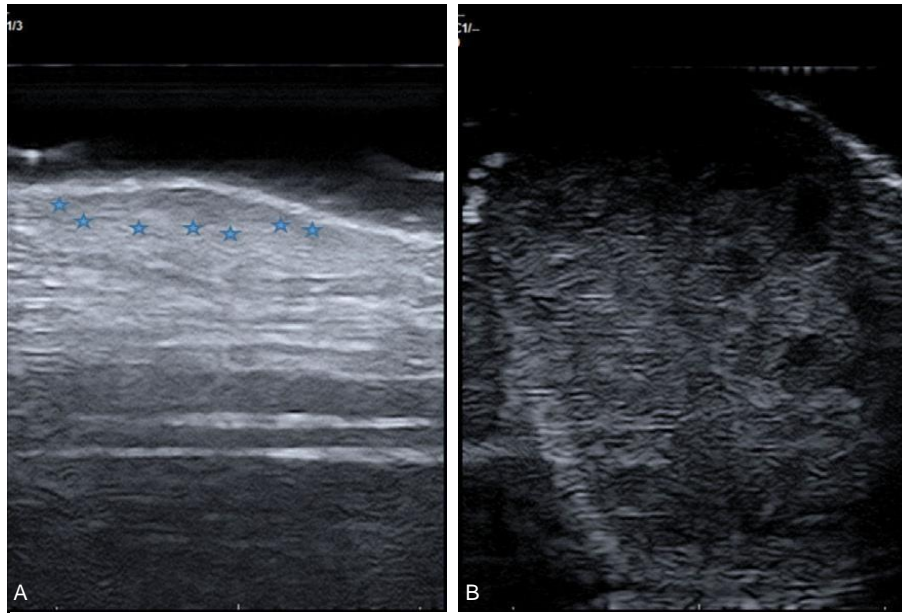
En los pacientes adultos la ecografía muestra una gran utilidad cuando hay antecedentes oncológicos. En pacientes con antecedentes personales de melanoma u otra neoplasia cutánea con alta capacidad de metástasis (carcinoma de Merkel o carcinoma epidermoide), esta técnica puede ser de gran ayuda cuando se desarrollan lesiones subcutáneas que ponen en alerta al clínico.²⁰

El principal signo de especificidad en el diagnóstico de metástasis cutáneas en modo B debe ser el contorno irregular o de diseño policíclico.¹⁹ (figura 8)

En relación con la vascularización existen 4 patrones definidos por Giovagnorio et al.: avascular, perilesional unifocal, perilesional multifocal e intralesional multifocal.¹⁹

Existen autores que señalan la presencia de vascularización como altamente sugestiva y predictiva de malignidad con una sensibilidad del 91% y una especificidad del 93%. La presencia de una metástasis avascular o hipovascular puede estar en relación con el tamaño de la lesión, la necrosis de la metástasis y con el hecho de que los vasos sean de pequeño tamaño y difíciles de apreciar con el equipamiento utilizado.¹⁹ (figura 9)

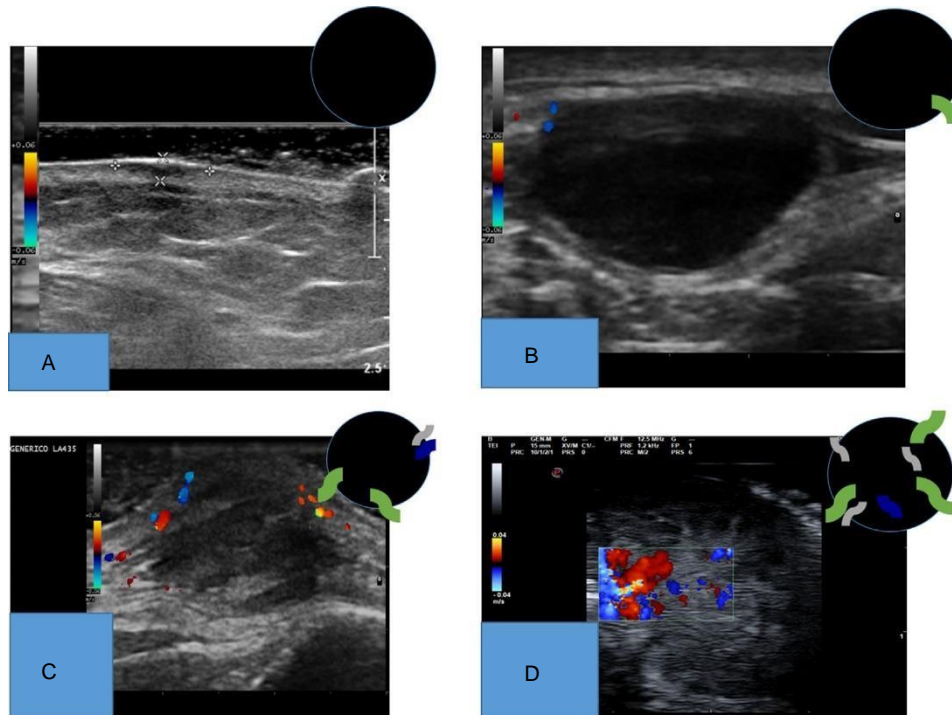
Figura 8. Estudio ecográfico en modo B de metástasis cutáneas



A. Ecogenicidad variable dermoepidérmica sin artefactos, B. Dermohipodérmico, isoecogénica, Morfología irregular, Sin artefactos.

Fuente: Cuenca Barrales C, et al. 2019 doi: 10.1016/j.ad.2017.12.017

Figura 9. Patrones ecográficos en modo Doppler



A. avascular B. Hipovascular (periférico y unifocal) C. componente vascular (+/-abundante, perilesional, multifocal) D. componente vascular (abundante, intralésional y multifocal)

Fuente: Cuenca Barrales C, et al. 2019 doi: 10.1016/j.ad.2017.12.017

2.7 Importancia de la biopsia de piel

la biopsia de piel (un estudio sin riesgo mayor para el paciente) se realiza de manera rápida y proporciona valiosa información del tumor primario, su origen y estirpe, y confirma su progresión o recurrencia. Estas dos ventajas hacen importante el estudio de las metástasis cutáneas.²¹

Un estudio incluyó a 40 pacientes (20 hombres y 20 mujeres) con promedio de edad de 57 ± 17 años (límites de 17 a 89). El tiempo de evolución de la metástasis hasta la obtención de la biopsia fue de 5.85 meses (0 a 96). Se estableció el diagnóstico de la neoplasia mediante la biopsia de piel en el 45% de los casos y se confirmó la metástasis de algún cáncer primario conocido en el 40%; las biopsias de piel y quirúrgicas ocurrieron al mismo tiempo en el 10% y no hubo diagnóstico certero con la biopsia en el 5%. En tres pacientes fue el método diagnóstico de recidiva de cáncer.²¹

La biopsia de piel puede ser el único material identificable o accesible al momento de aparecer la neoplasia. El diagnóstico no certero puede llevar a tratamientos inapropiados para la enfermedad del paciente.²¹

2.8 Histología de las metástasis cutáneas

Solo por razones histológicas, el diagnóstico diferencial entre los tumores metastásicos en la piel y los tumores cutáneos primarios puede ser un desafío. Esta discriminación es de suma importancia debido a las profundas implicaciones para el pronóstico y la terapia posterior. La detección de metástasis cutáneas generalmente indica enfermedad diseminada y un mal pronóstico.²²

La determinación del origen del tumor a menudo es muy difícil y, a veces, imposible, aunque el uso cuidadoso de técnicas auxiliares, particularmente la inmunohistoquímica y, muy raramente, la microscopía electrónica, puede dar al patólogo algunos consejos útiles en la dirección correcta.²²

2.8.1 Características histológicas

La interpretación histológica de una metástasis cutánea depende de un conocimiento completo de la historia clínica del paciente (pasado y presente), junto con una experiencia adecuada de la amplia gama de características histológicas de los tumores.²² El diagnóstico diferencial más desafiante de las metástasis cutáneas es con los tumores cutáneos primarios, especialmente con los de origen aneuploide. Solo por razones histológicas, varias características se usan tradicionalmente para distinguir entre estas entidades. Una de

las características a favor de un tumor cutáneo primario es la continuidad con la epidermis o el crecimiento en apéndices cutáneos (es decir, un componente in situ). Sin embargo, es importante recordar que los tumores como el hidradenocarcinoma son estrictamente intradérmicos y no se conectan con la epidermis suprayacente, y que las metástasis epidermotrópicas no son infrecuentes. Otra pista útil para un tumor cutáneo primario es la identificación de la contraparte benigna dentro de la lesión (como las áreas de espiradenoma benigno dentro de un espiradenocarcinoma). Un hallazgo que rara vez es reportado en la literatura es la presencia frecuente de melanocitos atrapados, "pasajeros", dentro de las lesiones cutáneas primarias, en contraste con los tumores metastásicos, donde rara vez se ven. Las características histológicas más útiles a favor de una metástasis cutánea incluyen la ubicación en la dermis profunda o el tejido subcutáneo, la multifocalidad y la presencia más frecuente de invasión linfovascular. Es importante tener en cuenta que, si bien estos hallazgos histológicos pueden ser útiles en el diagnóstico de metástasis cutáneas, no son completamente confiables. Deben usarse en combinación con la historia clínica y, en la mayoría de los casos, los estudios inmunohistoquímicos que pueden ayudar a identificar el origen del tumor. Sin embargo, en algunas ocasiones, el hallazgo de adenocarcinoma o carcinoma escamoso mal diferenciado permitirá solo una lista de los sitios más probables de la lesión primaria.²²

2.8.2 Inmunohistoquímica

La inmunohistoquímica tiene un valor particular para distinguir entre varios carcinomas, melanomas, linfomas y sarcomas pleomórficos (ver anexo 2). Sin embargo, con respecto al adenocarcinoma metastásico, es más difícil predecir con precisión el sitio probable de la neoplasia primaria. Con algunas excepciones específicas, que incluyen tiroides (tiroglobulina), carcinoma prostático (antígeno prostático específico, fosfatasa ácida prostática), carcinoma hepatocelular (hepatocitos parafina 1 y α -fetoproteína), entre otros. Si el diagnóstico preciso no es evidente después de un escrutinio cuidadoso de las secciones teñidas con hematoxilina y eosina, se limitan las posibilidades de que la inmunohistoquímica sea de ayuda definitiva para resolver el problema.²²

2.8.3 Hallazgos anatomopatológicos en las metástasis cutáneas

El adenocarcinoma, el carcinoma espinocelular (CEC) y el melanoma representan las tres categorías principales de metástasis cutáneas. ⁴ (tabla 5)

Tabla 5. Hallazgos anatomopatológicos en las metástasis cutáneas

Neoplasia maligna	Posibles claves histológicas	Marcadores inmunohistoquímicos	Comentarios
Adenocarcinomas: CEA positivo y normalmente p40/p63, CK5/6, D2-40 (podoplanina) negativos			
Mama	Células únicas en fila india o en cordones (CA lobular); células tumorales formando estructuras glandulares (CA ductal); células en anillo de sello	CK7, ER/PR, mamoglobina, proteína 15 del líquido de la enfermedad quística macroscópica (GCDFP-15), GATA3	El CA de mama puede ser ER/PR-negativo; también puede observarse positividad de GCDFP-15 en tumores anexiales cutáneos y de glándulas salivales; ocasionalmente positividad de ER/PR en algunos CA cutáneos primarios anexiales
Colon	Células cilíndricas con núcleos orientados hacia la cara basal y producción de mucina intracitoplásmica; formación de glándulas; necrosis «sucia»	CK20, CDX2, villina	El CA mucinoso puede desarrollarse a partir de otros tejidos (pulmón, ovario, cuello uterino) y es muy infrecuente que sea cutáneo primario
Pulmón no microcítico, adenocarcinoma	CK7, TTF-1, napsina A	El CA pulmonar no microcítico puede ser TTF-1-negativo; la positividad de TTF-1 no se limita al CA pulmonar o tiroideo	
Ovario	Pueden observarse cuerpos de psamoma en el CA seroso papilar	CA125, CK7, ER/PR, mesotelina, WT-1 (CA seroso), PAX8	El CA mucinoso de ovario puede ser muy similar a otros tipos de CA mucinoso
Próstata	PSA, PSAP	El CA de alto grado puede carecer de diferenciación glandular, así como de expresión de PSA y PSAP	
Pancreatobiliar	CK7, CK20, CA19.9, CA125	CA19.9 no es específico de los tumores pancreatobiliares	
Gástrico	Células en anillo de sello (tipo célula en anillo de sello)	CK7, CK20, lisozima, CDX2	El CA gástrico que no es de tipo célula en anillo de sello puede no tener una morfología distintiva; el CA de tipo célula en anillo de sello no se limita al estómago (p. ej., puede observarse en la mama)
Tiroides	Formación de folículos tiroideos (CA folicular); estructura papilar, cuerpos de psamoma (CA papilar)	TTF-1, tiroglobulina, napsina A	Los tumores de alto grado (CA insular, CA anaplásico) pueden perder la morfología característica de la glándula tiroidea

Carcinoma espinocelular: islotes de células epiteliales productoras de queratina con tinción positiva para citoqueratinas (p. ej., CK5/6, CK903, MNF116) y p40/p63

Melanoma: tinción positiva para S100, HMB45, MITF, Melan-A (MART-1)

Neuroendocrinos

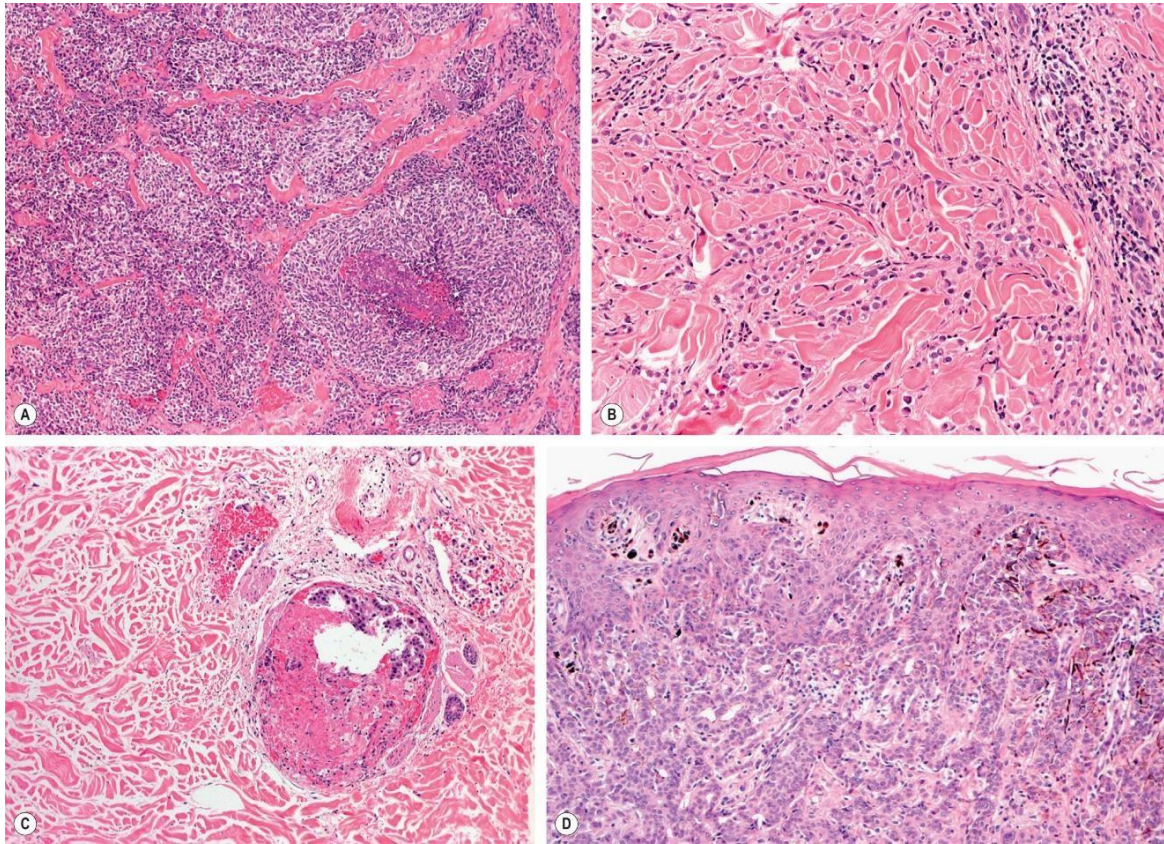
Carcinoma microcítico (incluido pulmón)	Amoldamiento nuclear, citoplasma escaso, nucléolos poco definidos	Queratinas, TTF-1, CD56, enolasa neuronal específica, cromogranina, sinaptofisina; negativo para CK20	Algunos CA microcíticos, como el de pulmón, pueden no expresar marcadores neuroendocrinos
Tumor neuroendocrino, incluidos tumor carcinoide y tumor carcinoide atípico	Nidos de células con morfología neuroendocrina	Marcadores neuroendocrinos (CD56, cromogranina); CA medular de tiroides: calcitonina y TTF-1	El tejido poco preservado puede recordar a un linfoma, un carcinoma o un CA microcítico
Otros			
Riñón (de células claras)	Citoplasma claro, muy vascular	Expresión simultánea de EMA y vimentina, CD10, RCC-Ma, napsina A	El CA de células renales puede estar compuesto por otros tipos celulares (p. ej., granulares o fusiformes)
Vejiga y urotelial	Células tumorales de tamaño mediano dispuestas en nidos o láminas	p40/p63, CK5/6, CK7, CK20, GATA3	Puede recordar al CA cutáneo anexial de alto grado

La negatividad de p40/p63 es indicativa de metástasis, pero pueden ser negativos en algunos carcinomas anexiales cutáneos, en particular en el carcinoma escro mucinoso. CA, carcinoma; CDX2, proteína del homeodominio CDX2; CEA, antígeno carcinoembrionario; CEC, carcinoma espinocelular; CK, citoqueratina; EMA, antígeno de membrana epitelial; ER, receptor de estrógeno; GATA3, factor de transcripción que regula la diferenciación epitelial mamaria; MITF, factor de transcripción asociado con microftalmia; MNF116, marcador de panqueratina; PR, receptor de progesterona; PSA, antígeno prostático específico; PSAP, fosfatasa ácida prostática específica; RCC-Ma, marcador del carcinoma de células renales; detecta un antígeno del túbulo renal (muy específico); TTF-1, factor 1 de transcripción tiroideo; WT-1, producto del gen del tumor de Wilms **Fuente:** Bologna JL, Schaffer JV, Cerroni L. Dermatología. 4 ed. 2018. Esta tabla indica que hay otras neoplasias donde ayuda la inmunohistoquímica para ser específico.

Los cuatro patrones histopatológicos principales de las metástasis cutáneas son: 1) nodular; 2) difuso, incluido el infiltrante; 3) intravascular, incluido el intralinfático, y 4) epidermótrofo. (Figura 10) Los siguientes elementos pueden servir como claves histológicas para el diagnóstico de las metástasis cutáneas:⁴

- Nódulos dérmicos o subcutáneos bien circunscritos, generalmente simétricos, formados por células atípicas con numerosas mitosis y sin conexión con la epidermis
- Presencia de células atípicas en los vasos linfáticos (diagnóstico diferencial: linfoma intravascular, histiocitosis intralinfática)
- Células atípicas dispuestas en líneas en la dermis («en fila india») (diagnóstico diferencial: leucemia mieloide)
- Células atípicas dispuestas en líneas en la dermis («en fila india») (diagnóstico diferencial: leucemia mieloide)
- Células únicas atípicas que infiltran a través de los haces de colágeno (carcinoma de mama)
- Células claras más hemorragia abundante (carcinoma de células renales)
- Necrosis «sucia» de las estructuras glandulares (carcinoma de colon)
- Formación de coloide en las luces (carcinoma de tiroides)
- Cuerpos de psamoma (carcinoma tiroideo u ovárico)
- Células en anillo de sello (carcinoma gástrico o de mama)

Figura 10 Patrones principales de metástasis cutáneas.



A. Patrón nodular con necrosis focal llamativa en una metástasis cutánea de carcinoma pulmonar microcístico. B. Patrón difuso «en fila india» en una metástasis de carcinoma de mama. C. Patrón intralinfático en un carcinoma de mama metastásico; las células tumorales están confinadas a los vasos linfáticos dilatados. D. Patrón epidermótrofo en una metástasis de carcinoma de mama; las células tumorales están tanto en la dermis como en la epidermis. La presencia de pigmentación focal e hiperplasia de melanocitos podría conducir al diagnóstico erróneo de tumor melanocítico.
Fuente: Bologna JL, Schaffer JV, Cerroni L. Dermatología. 4 ed. 2018.

Con el fin de distinguir entre un tumor cutáneo primario (generalmente un carcinoma anexial) y una metástasis cutánea (especialmente del adenocarcinoma), pueden ser útiles las inmunotinciones, en particular para p40/p63, CK5/6, CK15 y D2-40 (podoplanina). Los tumores cutáneos primarios normalmente son positivos para algunos o todos estos marcadores, y las metástasis carecen de tinción. Son excepciones importantes la positividad de p63 en algunas metástasis (de mama y uroteliales) y la ausencia de tinción para p63 en algunos carcinomas cutáneos primarios anexiales.⁴

En el caso de las metástasis cutáneas de adenocarcinomas, pueden proporcionar información útil diversas combinaciones de la expresión de CK7 y CK20 (figura 11). Este panel también se emplea para evaluar la enfermedad de Paget extramamaria, en la que la positividad de CK20 indica una forma secundaria de la enfermedad que se origina en una neoplasia maligna visceral. También pueden ser adecuados ciertos marcadores limitados a los órganos,

como CD10 y RCC (riñón), factor 1 de transcripción específico del tiroides (TTF-1) (tiroides, pulmón), tiroglobulina (tiroides), antígeno prostático específico (PSA) (próstata), CDX2 (digestivos) y CD56 (neuroendocrinos)⁴

Tabla 5. Manifestaciones clínicas de las metástasis cutáneas y correlaciones histológicas

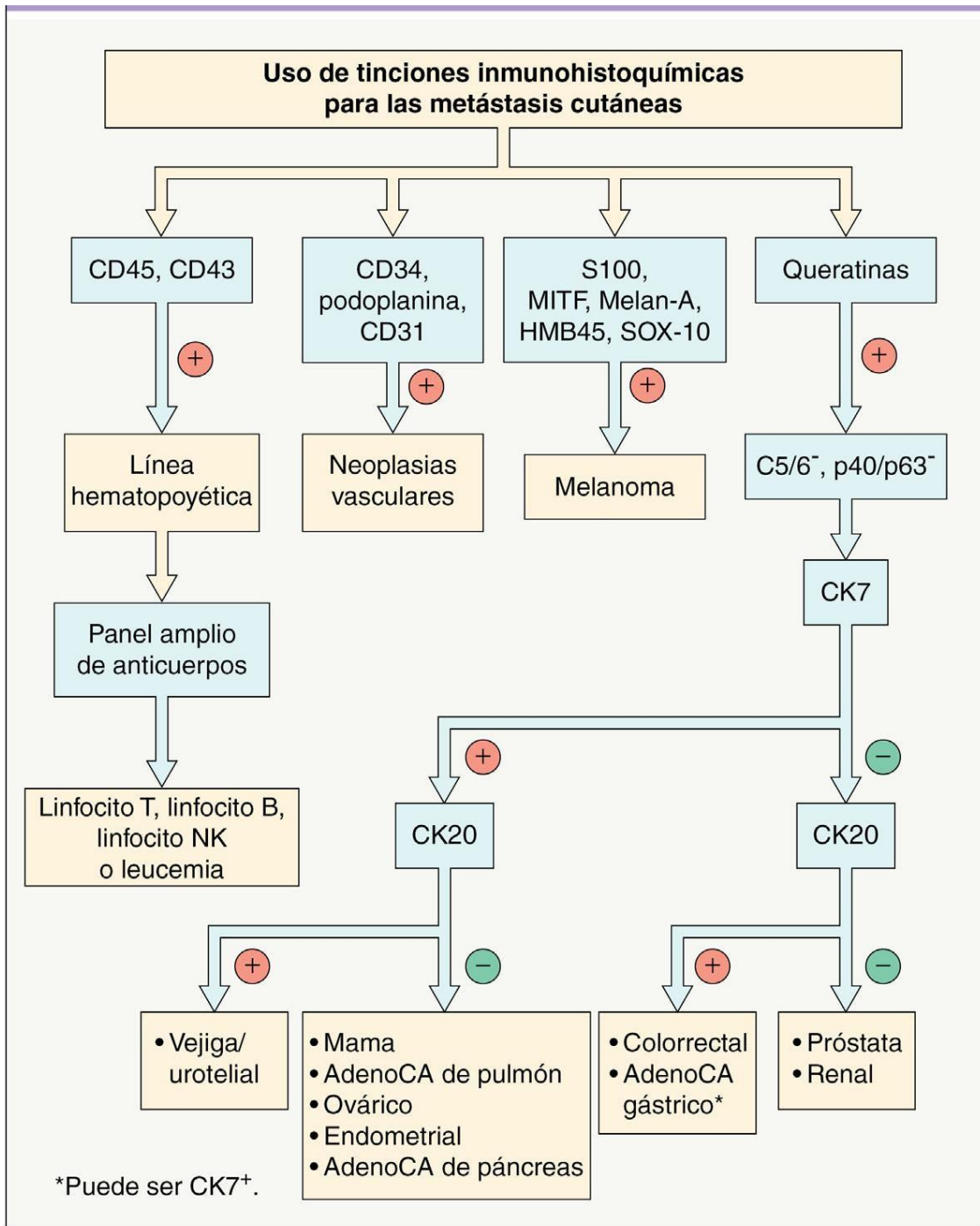
Tipo	Descripción clínica	Histología	Neoplasia maligna primaria asociada
Nódulos dérmicos o subcutáneos	Desde lesiones miliares pequeñas hasta tumores grandes; únicos o múltiples	Las células tumorales se infiltran entre los haces de colágeno o sustituyen la dermis; zona <i>Grenz</i> a menudo presente	La presentación más frecuente; cualquier tipo
Carcinoma inflamatorio (carcinoma erisipeloides)	Parche eritematoso con borde en expansión; parecido a la erisipela	Células tumorales en los vasos linfáticos Dilatados	Mama >> pulmón, ovario, próstata, digestivos, otros
En coraza	Morfeiforme o esclerodermoide, dependiendo de la extensión; aspecto indurado con piel de naranja	Fibrosis con células tumorales infiltrantes	Mama >> pulmón, digestivos, riñón, otros
Carcinoma telangiectóide	Pápulas violáceo-rojizas	Células tumorales en los vasos sanguíneos superficiales con aglutinación de los eritrocitos en masas irregulares	Mama
Enfermedad de Paget*	Parches que se extienden desde el pezón y la aréola simulando una dermatitis	Células epiteliales atípicas grandes con abundante citoplasma pálido, dispuestas en unidades solitarias y en pequeños nidos en todas las capas de la epidermis	Mama
Alopecia neoplásica	Nódulos o placas en el cuero cabelludo en asociación con alopecia	Cordones de células tumorales entre los haces de colágeno	Mama > pulmón, riñón, otros
Similar a granuloma piógeno	Nódulo de crecimiento rápido que recuerda a un tumor vascular (en particular al granuloma piógeno)	Células neoplásicas en cordones y lóbulos, mezcladas con hemorragia llamativa y espacios «seudovasculares»	Carcinoma renal de células claras, carcinoma hepatocelular > otros

*Las lesiones de la enfermedad de Paget extramamaria comparten características histopatológicas similares con la enfermedad de Paget de la mama, pero generalmente representan adenocarcinomas cutáneos primarios (> 75% de los pacientes); cuando existe afectación perianal, es más probable una neoplasia maligna visceral subyacente.

Un paciente determinado puede tener una mezcla de diferentes tipos. En ocasiones las metástasis cutáneas tienen un patrón de distribución zosteriforme y clínicamente pueden ser similares a dermatosis como eccema, vasculitis y eritema anular centrífugo. Obviamente, también pueden recordar tumores cutáneos, como cáncer cutáneo no melanoma, quistes epidermoides o pilares, lipomas, tumores de células granulares o angiosarcoma

Fuente: Bolognia JL, Schaffer JV, Cerroni L. Dermatología. 4 ed. 2018.

Figura 11. Abordaje algorítmico para el diagnóstico inmunohistoquímico



El principal diagnóstico diferencial del adenocarcinoma metastásico es un tumor cutáneo primario aneural (generalmente CK5/6+, p40+/p63+). En los tumores que no pueden clasificarse claramente como cutáneos primarios, la historia clínica y las tinciones inmunohistoquímicas dirigidas pueden ser clave para la confirmación del diagnóstico. AdenoCA, adenocarcinoma

Fuente: Bologna JL, Schaffer JV, Cerroni L. Dermatología. 4 ed. 2018.

2.9 Pronóstico

Normalmente las metástasis cutáneas son indicadores de progresión de enfermedad o de estadio tardío y, como tales, se asocian a un mal pronóstico. El tiempo promedio de supervivencia tras el diagnóstico inicial de metástasis cutáneas es de 7,5 meses, y la mitad de los pacientes fallecen en los 6 primeros meses.⁴

Sin embargo, algunos pacientes pueden tener una supervivencia prolongada. Esto refleja tanto la mejora en la terapia contra el cáncer como el comportamiento biológico del tumor individual. Por ejemplo, el neuroblastoma en niños puede madurar o sufrir una regresión completa, y los pacientes con carcinoma de células renales pueden tener una larga supervivencia después de la extirpación del tumor primario y las metástasis.²²

2.10 Tratamiento

Independientemente de que el paciente tenga una neoplasia primaria conocida o desconocida, el desarrollo de las metástasis cutáneas requiere un abordaje multidisciplinario que comprende oncólogos médicos y quirúrgicos, radiooncólogos y profesionales de la salud mental cuando esté indicado. El tratamiento local de las metástasis cutáneas puede realizarse con indicaciones funcionales, paliativas o estéticas. Cuando sea factible, se realiza escisión quirúrgica; sin embargo, dependiendo de cada caso pueden considerarse la radioterapia y la quimioterapia o inmunoterapia locales. Los tratamientos sistémicos están indicados en los tumores que responden a la inmunoterapia o quimioterapia.⁴

Las metástasis cutáneas pueden volverse exudativas, sangrantes y malolientes, por lo que existe la necesidad de un buen tratamiento paliativo. La electroquimioterapia describe el aumento de la citotoxicidad de los agentes quimioterapéuticos como la bleomicina mediante la permeabilización de las células tumorales mediante pulsos eléctricos breves de alto voltaje (electroporación). La electroquimioterapia puede usarse para metástasis cutáneas de todas las histologías tumorales. Constantemente ha mostrado tasas de respuesta muy altas después del tratamiento local del tumor, y rápidamente ha ganado aceptación en muchos centros europeos contra el cáncer.²³ Para el mal olor también puede aplicarse una solución tópica de metronidazol (suministrada para uso intravenoso) con una gasa de algodón o en espray, una o dos veces al día.⁴

Recientemente, se describió la introducción de dosis suprafisiológicas de calcio por electroporación, y se demostró que esta modalidad de tratamiento condujo a una respuesta

tumoral sorprendentemente alta con necrosis celular asociada con el agotamiento agudo y severo de ATP.²³

III. OBJETIVOS

3.1 Objetivo General

3.1.1 Describir las lesiones elementales dermatológicas, características histológicas e inmunohistoquímicas de las metástasis cutáneas de neoplasias internas.

3.2 Objetivos Específicos

3.2.1 Indicar la localización de la neoplasia primaria y el tiempo de evolución desde su diagnóstico hasta la aparición de metástasis cutánea.

3.2.2 Identificar la frecuencia con la que la metástasis cutánea se presentó como primer signo de cáncer.

3.2.3 Describir los patrones histológicos más frecuentes de metástasis cutáneas.

3.2.4 Demostrar el acierto clínico previo a la confirmación por histología de metástasis cutánea.

3.2.5 Mencionar los servicios del HGSJDD con mayor frecuencia de metástasis cutáneas.

3.2.6 Determinar la supervivencia a 6 meses del diagnóstico de metástasis cutánea.

IV. MATERIAL Y METODOS

4.1 Tipo de estudio

Descriptivo, transversal y retrospectivo

4.2 Población

Pacientes con diagnóstico de metástasis cutánea en consulta externa o ingresados en encamamiento del HGSJDD

4.3 Muestra

En este estudio no se utilizará muestra, ya que se tomará a toda la población.

4.4 Criterios de inclusión

- 4.4.1 Pacientes con diagnóstico confirmado de metástasis cutánea a través de estudio histológico por el departamento de patología del HGSJDD, entre enero de 2015 a febrero de 2020
- 4.4.2 Pacientes de género femenino y masculino
- 4.4.3 Pacientes de cualquier rango de edad
- 4.4.4 Tumor primario de cualquier órgano interno incluido mucosa oral

4.5 Criterios de exclusión

- 4.5.1 Metástasis cutáneas de cáncer de piel melanoma y metástasis cutánea de cáncer de piel
- 4.5.2 tipo carcinoma de células escamosas
- 4.5.3 Diagnóstico histológico de cáncer residual, invasión o focos de carcinoma
- 4.5.4 Diagnósticos histológicos de linfoma cutáneo

4.6 Variables

Variable	Definición teórica	Definición operacional	Tipo variable	Escala de medición	Unidad de medida
Edad	Tiempo que ha vivido una persona. ²⁴	Tiempo cronológico en años descrito en el registro médico	Cuantitativo	Nominal	Años
Sexo	Condición orgánica, masculina o femenina, de los animales ²⁴	Género descrito en el registro médico	Cuantitativo	Nominal	Masculino / femenino
Procedencia	Origen, principio de donde nace o se deriva algo ²⁴	Lugar de nacimiento del paciente descrito en el registro médico	Cuantitativo	Nominal	Departamento de Guatemala
Profesión	Empleo, facultad u oficio que alguien ejerce y por el que percibe una retribución ²⁴	Oficio del paciente descrito en el registro médico	Cuantitativo	Nominal	Se anotó el oficio descrito en el registro médico
Comorbilidad	Situación de padecer dos o más enfermedades al mismo tiempo ²⁵	Enfermedades diferentes a cáncer que presenta el paciente descritas en el registro médico	Cuantitativo	Nominal	Se anotó las enfermedades distintas a cáncer descritas en el registro médico
Antecedente familiar	Registro de las relaciones entre os miembros de una familia junto con sus antecedentes médicos. Esto abarca las enfermedades actuales y pasadas. ²⁵	Presencia de metástasis cutánea en familiares del paciente, descrito en el registro médico	Cuantitativo	Nominal	Antecedente familiar de metástasis cutánea / sin antecedente familiar de metástasis cutánea
Tiempo de evolución	Tiempo que transcurre desde la fecha del diagnóstico o el comienzo del tratamiento de una enfermedad hasta que esta empieza a empeorar o diseminarse a otras partes del cuerpo ²⁵	Tiempo transcurrido desde el diagnóstico de cáncer hasta la aparición de metástasis cutánea descrito en el registro médico.	Cuantitativo	Nominal	Meses Años

Variable	Definición teórica	Definición operacional	Tipo variable	Escala de medición	Unidad de medida
Tumor primario	Tumor original o primero en el cuerpo ²⁵	Localización del tumor primario que originó la metástasis descrito en el registro médico	Cuantitativo	Nominal	Pulmón, próstata, mama, colon, entre otros.
Sistema TNM	Sistema de estadificación de cáncer de mayor uso ²⁵	Estadificación al momento del diagnóstico de metástasis cutánea descrito en el registro médico	Cuantitativa	Ordinal	Ver tabla No. 4
Tratamiento	Conjunto de medios que se emplean para curar o aliviar una enfermedad ²⁴	Tratamiento empleado para las metástasis cutáneas y el tumor primario descrito en el registro médico	Cuantitativo	Nominal	Se anotó la conducta terapéutica descrita en el registro médico
Mortalidad	Tasa de muertes producidas en una población durante un tiempo dado, en general o por una causa determinada ²⁴	Muerte del paciente después del diagnóstico de metástasis cutánea	Cuantitativo	Nominal	Meses Años

4.7 Proceso de investigación

Se buscó en la base de datos del Departamento de Patología los informes con diagnóstico de metástasis cutánea entre enero de 2015 a febrero de 2020, posteriormente, se solicitó al área de archivos médicos los expedientes necesarios. Los datos de interés se anotaron en una boleta (ver anexo 3) y se analizaron en los programas Epi Info 7.2.4 y Microsoft Excel 2016. Se presentaron los resultados obtenidos a las autoridades competentes del HGSJDD y la Universidad de San Carlos de Guatemala

4.8 Aspecto éticos

El presente trabajo contó con la aprobación del departamento de docencia e investigación del HGSJDD. Además, basado en la declaración de Helsinki, específicamente en el artículo 8 que dice: “Aunque el objetivo principal de la investigación médica es generar nuevos conocimientos, este objetivo nunca debe tener primacía sobre los derechos y los intereses de la persona que participa en la investigación”.¹⁸ Por lo anterior, se tomó toda clase de precauciones para resguardar la intimidad de las personas que participaron en la investigación y la confidencialidad de su información personal.

El autor del presente trabajo declara no tener ningún interés comercial o asociativo que presente un conflicto de intereses con el trabajo presentado.

V. RESULTADOS

Se analizó un total de 25 expedientes de pacientes con diagnóstico confirmado por histología de metástasis cutánea de neoplasias internas en el HGSJDD, durante el periodo de enero de 2015 a febrero de 2020.

Tabla1 Características generales de pacientes con metástasis cutáneas

Edad \bar{x} (DS)	53 años (18)		Tumor primario n (%)	F	M		
n (%)			Mama	11	0	11	(44)
Masculino	12	(48)	Sanguíneo	1	3	4	(16)
Femenino	13	(52)	Próstata	0	2	2	(8)
Comorbilidades n (%)			Paladar	0	1	1	(4)
Hipertensión	4	(16)	Hígado	0	1	1	(4)
Diabetes	3	(12)	Miembro inferior izq.	0	1	1	(4)
Hipotiroidismo	2	(8)	Testículo	0	1	1	(4)
Hipertiroidismo	1	(4)	Desconocido	0	1	1	(4)
Alcoholismo	1	(4)	Sin registro	1	2	3	(12)
Procedencia n (%)			Tipo de dermatosis n (%)				
Guatemala	11	(44)	Localizado			21	(84)
Alta Verapaz	2	(8)	Diseminado			4	(16)
Saatepéquez	2	(8)	Lesión elemental n (%)				
El progreso	1	(4)	Neoformación			10	(40)
Jutiapa	1	(4)	Nódulo			3	(12)
Santa Rosa	1	(4)	Mácula			3	(12)
Suchitepéquez	1	(4)	Mácula y nódulo			1	(4)
Zacapa	1	(4)	Sin registro			8	(32)
Sin registro	5	(20)	Metástasis a otros órganos diferentes a piel n (%)				
Profesión n (%)			Si			7	(28)
Ama de casa	10	(40)	No			8	(32)
Estudiante	3	(12)	Sin registro			10	(40)
Abogado	1	(4)	Toma de biopsia n (%)				
Piloto	1	(4)	Dermatología			19	(76)
Sastre	1	(4)	Cirugía			4	(16)
Agente de seguridad	1	(4)	Ginecología y Obstetricia			1	(4)
Tapicero	1	(4)	Extrahospitalario			1	(4)
zapatero	1	(4)					
Sin registro	6	(24)					
Tiempo transcurrido entre el diagnóstico de cáncer y la aparición de metástasis cutánea \bar{x}(DS)						32 meses (35)	

DS: desviación estándar

En la tabla 1 se observan las características epidemiológicas y las características propias de las metástasis cutáneas. La edad media afectada fue de 53 años \pm 18; encontrándose la edad más pequeña de 16 años y la más grande de 87 años. La

especialidad de Dermatología realizó la biopsia diagnóstica de metástasis cutánea en el 76% de los casos; en 10 ocasiones (40%) la biopsia fue enviada a patología con el diagnóstico presuntivo de metástasis cutánea, carcinoma de células basales y quiste sebáceo se consideró una vez cada uno y en 13 casos (52%) no se encontró anotada la impresión clínica con la que se envió a estudio histológico. Es importante mencionar que en 22 casos (88%) ya se conocía la existencia previa de neoplasia maligna, en 1 caso (4%) la biopsia sirvió para detectar un cáncer de mama y en 2 casos (8%) no se obtuvo información sobre si se conocía o no una neoplasia maligna previa. La metástasis cutánea se manifestó con una media de 32 meses después del diagnóstico de malignidad, sin embargo, en 10 ocasiones (40%) no fue posible documentar la fecha exacta de diagnóstico de cáncer.

Tabla 2 Topografía de las metástasis cutáneas según tumor primario

Tumor primario	Localización				
	Cabeza	Cuello	Tronco	Extremidades Sup	Extremidades Inf
Mama	2	2	8	1	2
Sanguíneo	-	-	4	1	1
Próstata	-	-	2	1	-
Sarcoma pie izq.	1	1	1	-	-
Hígado	1	-	-	-	-
Paladar	1	-	-	-	-
Testículo	1	-	-	-	-
Origen desconocido	1	-	-	-	-
Sin registro	1	1	1	-	-

En la tabla 2 se observa el sitio preferido de metástasis cutánea según el origen del tumor primario. Las metástasis cutáneas fueron en 21 casos (84%) dermatosis localizadas, esto significa que afectaron solamente un segmento del cuerpo; y en 4 ocasiones (16%) fueron dermatosis diseminadas, lo que significa que afectaron a más de un segmento del cuerpo. El cáncer de mama hizo metástasis preferentemente a tronco en 8 ocasiones, el cáncer sanguíneo y prostático también tuvieron preferencia por el tronco en 4 y 2 ocasiones respectivamente. Es de mencionar también que los cánceres primarios de paladar, hígado, sarcoma de pie, testículo y de origen desconocido tuvieron predilección por la cabeza.

También se evidenció que 8 casos (32%) no tenían metástasis a otros órganos, exceptuando piel, en 10 casos (40%) no se encontraron registros que documenten haber buscado metástasis en órganos diferentes a la piel y en 7 casos (28%) si se encontró metástasis en otros órganos, siendo de mayor a menor: pulmón, hueso y ganglios linfáticos 5 casos cada uno, hígado en 2 ocasiones y cerebro 1 vez.

Tabla 3 Diagnóstico histológico de metástasis cutánea

Histología del tumor	n=25	(%)
Carcinoma	14	(56)
Carcinoma adenoideo quístico	1	(4)
Carcinoma ductal infiltrante	1	(4)
Adenocarcinoma	2	(8)
Adenocarcinoma mucinoso	1	(4)
Leucemia mieloide aguda	3	(12)
Leucemia mieloblástica aguda	1	(4)
Sarcoma de células fusiformes	1	(4)
Tumor mixto de células germinales	1	(4)

Las características microscópicas de las metástasis cutáneas se reportaron en 5 casos (20%) de los 25 informes de patología. En las leucemias mieloides agudas (3 casos) la dermis en dos ocasiones se vio afectada por el tumor y una vez se localizó en tejido celular subcutáneo, no se evidenció ulceración histológica en ningún caso y se reportó en una ocasión infiltrado inflamatorio por granulocitos; en la leucemia mieloblástica aguda el tumor afectaba dermis y tejido celular subcutáneo, con un infiltrado inflamatorio linfocitario, necrosis y abundantes figuras mitóticas; en el sarcoma de células fusiformes no se indicaba la localización del tumor, no presentaba ulceración histológica y presentaba figuras mitóticas abundantes.

Tabla 4 Marcadores inmunohistoquímicos de metástasis cutáneas

Origen del tumor	Diagnóstico histológico	Inmunohistoquímica	
		Positivo	Negativo
Mama	Carcinoma	Ki-67, Her2, Progesterona, Estrógeno	E-cadherina
	Adenocarcinoma	Ki-67, Progesterona, Estrógeno	Her2Neu
Sanguíneo	Leucemia	CD15, MPO, CD20, Tdt, CD117, Mieloperoxidasa, c-Kit, MPO	CD3, CD20, CD30, CD56, CD117, CD34
Próstata	Carcinoma	PSA	
	Adenocarcinoma		
Hígado	Carcinoma	Hepatocito	
Miembro inferior izq.	Sarcoma	BCL2, EMA	S100
Desconocido	Carcinoma		PSA
Sin Registro	Carcinoma	Ki-67, Her2 Neu	Progesterona

Con respecto a la supervivencia de los pacientes a 6 meses del diagnóstico de metástasis cutánea, 8 de ellos (32%) continuaba en tratamiento con quimioterapia en el HGSJDD después de 6 meses, 6 casos (24%) tenían un seguimiento menor a 6 meses, 1 paciente solicitó egreso contraindicado y en 10 (40%) fue imposible documentar el seguimiento.

VI. DISCUSIÓN Y ANÁLISIS

Se realizó un estudio descriptivo, transversal y retrospectivo que incluyó a pacientes con diagnóstico confirmado por histología de metástasis cutánea en el HGSJDD, en el periodo comprendido de enero de 2015 a febrero de 2020, teniendo como objetivo principal el describir las lesiones elementales dermatológicas, características histológicas e inmunohistoquímicas.

La literatura reporta que las metástasis cutáneas son una entidad poco frecuente en la práctica diaria del dermatólogo^{2,5,14}, este hecho se confirma al tomar en cuenta que la unidad de dermatología atiende a más de 6,000 pacientes anuales y fue responsable de la toma de biopsia en el 76% de los casos (19 pacientes) a lo largo del tiempo de estudio que fue de 5 años y un mes.

Los reportes indican que las mujeres son el sexo más afectado por las metástasis cutáneas, principalmente a causa del cáncer de mama.^{2,5,6,7,9} este dato concuerda con nuestros hallazgos, en donde el 52% de los casos de metástasis cutánea fueron mujeres, y el cáncer de mama afectó al 84.61% de ellas. Por el contrario, hay reportes que indican que el cáncer de pulmón es el origen de la mayor parte de metástasis cutáneas en hombres^{5,7,9}, sin embargo, no se presentó ninguna metástasis procedente de pulmón, la mayor incidencia fue de origen sanguíneo en el 25.00% de los hombres, seguido de próstata con el 16.67% de ellos.

La edad media en la que apareció a metástasis fue de 53 años \pm 18. Este dato es un poco inferior al publicado en otros estudios, donde se ha reportado edades medias de aparición de 67.95 años⁸, o rangos entre 50-70 años²

El departamento de Guatemala con el 44% tuvo la mayor incidencia de metástasis cutáneas, quizá se deba a que en nuestra sociedad aún existen muchos factores que desfavorecen el acceso a la salud, especialmente a hospitales de tercer nivel de atención, siendo la distancia larga y la falta de recurso económico potenciales limitantes en la búsqueda de atención médica.

Se ha informado que la mayoría de las metástasis cutáneas aparecen próximas al tumor que les da origen^{2,14}, esto concuerda con los resultados de este estudio, ya que el tronco fue el segmento preferido para las metástasis cutáneas en mujeres con cáncer de mama

en el 61.5% de ellas. Las metástasis originadas de próstata (8%) también tuvieron predilección en tronco. Por otra parte, se ha propuesto que la mayor irrigación vascular y linfática del tronco, en comparación con las extremidades, explicaría también la predilección de este segmento por las metástasis cutáneas.⁷

La literatura reporta que la lesión elemental más habitual en las metástasis cutáneas es un nódulo de rápido crecimiento,^{5,6,14} sin embargo, se evidenció que la neoformación en el 40% fue el término más utilizado para describir esta entidad, la razón de esto puede ser justificada por la definición de la misma que dice: "lesión que tiende a crecer y persistir; puede ser benigna o maligna."²⁶ Ésta definición se ajusta perfectamente a las manifestaciones clínicas y carácter de la patología, por lo que su utilización es adecuada. El nódulo y mácula se reportaron en el 12% cada uno y en una ocasión el nódulo y mácula se presentaron al mismo tiempo; por el contrario, en el 32% de los casos no se contaba con la caracterización de la dermatosis. La ausencia de esta información es una mezcla de archivos incompletos y la falta de anotación por parte del médico.

Hay datos en la literatura que reportan el tiempo de evolución de las metástasis cutáneas hasta la obtención de la biopsia en 5.85 meses²¹; sin embargo, en nuestro estudio, el 60% de los casos no se tenía documentada esta información y los resultados no evidencian la realidad de este aspecto y no puede ser comparada.

La unidad de Dermatología, tenía la sospecha clínica de metástasis cutánea en 10 de las 12 biopsias, donde se documentó la sospecha clínica con la que se enviaba al departamento de patología. El antecedente médico de cáncer fue fundamental para la sospecha del diagnóstico de metástasis a piel. En una ocasión el diagnóstico presuntivo fue carcinoma basocelular, y en otro caso fue quiste sebáceo; en el primero, la localización en nariz, la falta de síntomas y las características dematoscópicas de vasos arborizantes en la superficie de la neoformación, provocaron que se equivocara el diagnóstico clínico. En el segundo caso, la ubicación en piel cabelluda y la consistencia fueron los datos que orientaron al médico a pensar en quiste sebáceo como diagnóstico principal, a pesar de que los dos pacientes ya contaban con el antecedente de cáncer. Nuevamente, la papelería incompleta y la falta de anotación en algunas, no permitieron identificar la sospecha diagnóstica en el 52% de los casos.

El tiempo que transcurrió entre el diagnóstico de cáncer y el desarrollo de metástasis cutánea se identificó en una media de 32 meses en el 60% de los casos, lamentablemente en el 40% los registros médicos no tenían esta información. Hay que resaltar que se documentó metástasis cutánea con tan solo 2 semanas de diferencia con respecto al diagnóstico del tumor primario y tan lejano como un caso de 10 años. Hay reportes en la literatura que ubican este dato en una media de 9 meses,⁸ otros autores en 4 años⁷ e incluso hay estudios que indican que este intervalo varía en función del tumor primario¹⁴

En nuestro estudio, el carcinoma sin especificar fue el patrón histológico más frecuente con el 56% de los casos, seguido de leucemias mieloide aguda en el 12%, adenocarcinoma sin especificar en el 8% y por último el adenocarcinoma mucinoso, carcinoma adenoideo quístico, carcinoma ductal infiltrante, leucemia mieloblástica aguda, sarcoma de células fusiformes y tumor mixto de células germinales representaron el 4% cada uno. Por el contrario, en un estudio chileno el adenocarcinoma de mama 18.75% fue el más frecuente, seguido del adenocarcinoma no especificado con el 15.63%⁹

Las características microscópicas de los cortes histológicos fueron reportados en 5 de los 25 informes de metástasis cutáneas del estudio, encontrándose en 3 casos afectación exclusiva de la dermis, un caso afectaba tejido celular subcutáneo y otro más comprometía dermis y tejido celular subcutáneo al mismo tiempo; en un caso de leucemia mieloide aguda y el caso de leucemia mieloblástica aguda se reportó que el infiltrado inflamatorio correspondía a granulocitos y linfocitos respectivamente; la necrosis se evidenció en la leucemia mieloblástica aguda y las figuras mitóticas eran abundantes en el sarcoma de células fusiformes y en la leucemia mieloblástica aguda. La literatura nos indica que el patrón histológico más frecuente es el de adenocarcinoma que infiltra exclusivamente a la dermis de manera intersticial o nodular y que muestra área de Grenz. No es común en las cutánides observar ulceración de la epidermis, desmoplasia ni áreas de necrosis. Las células por lo general muestran buena diferenciación y no es habitual encontrar numerosas mitosis, al contrario de lo que ocurre en tumores cutáneos primarios, donde el pleomorfismo y la proliferación celular normalmente son más llamativas.⁷

No se realizaron pruebas de inmunohistoquímica al 44% de los casos, probablemente, esto se deba a que la mayoría de las lesiones fueron tomadas de pacientes con antecedentes de cáncer, además de las características cutáneas, epidemiológicas,

sospecha del médico tratante y hallazgos histológicos característicos, fueron suficientes para llegar al diagnóstico de metástasis cutánea. En 1 caso (4%) se desconocía la presencia de cáncer de mama y el estudio inmunohistoquímico tomó gran relevancia.

Hay reportes que estiman la supervivencia media tras el diagnóstico de metástasis cutánea del 50% a los 6 meses.^{4,14} En nuestro estudio, el 36% seguía con vida después de 6 meses, el 16% dejó de asistir a quimioterapia sin encontrar justificación alguna en los expedientes, el 4% solicitó egreso contraindicado sin volver a saber nada más del caso y el 48% de los expedientes no tenía documentada esta información.

6.1 CONCLUSIONES

- 6.1.1 La neoformación fue la lesión elemental más frecuente en el 40% de los casos.
- 6.1.2 El cáncer de mama fue el tumor primario más frecuente en el 44%.
- 6.1.3 La media de aparición de metástasis cutánea después del diagnóstico de cáncer fue de 32 meses ± 35
- 6.1.4 La metástasis cutánea se presentó como primer signo de cáncer en el 4%.
- 6.1.5 El patrón histológico más frecuente fue el carcinoma sin especificar con el 56%, seguid de leucemia mieloide aguda en el 12% y adenocarcinoma sin especificar en el 8%; en el 44% de los casos no fue necesario realizar inmunohistoquímica para confirmar el diagnóstico de metástasis cutánea.
- 6.1.6 El acierto clínico fue del 83.3% antes de la confirmación por estudio histológico.
- 6.1.7 La unidad de Dermatología fue la especialidad que presentó mayor incidencia de metástasis cutánea con el 76%.
- 6.1.8 La supervivencia a los seis meses después del diagnóstico de metástasis cutánea fue del 36%.

6.2 RECOMENDACIONES

- 6.2.1 Avocarse a los jefes de servicio de las distintas especialidades clínicas, para que supervisen y exijan a los residentes de menor rango, descripciones completas y detalladas de la historia clínica de cada paciente, para evitar sesgos en futuros estudios.
- 6.2.2 Informar a los residentes de dermatología sobre las lesiones elementales más frecuentes en metástasis cutáneas y el segmento más afectado, para que sospechen esta entidad al momento de evaluar a una persona con antecedente de cáncer de un órgano interno.
- 6.2.3 Elaborar una carta dirigida al jefe de archivos médicos, haciéndole ver el tiempo tan prolongado que en ocasiones el residente debe esperar, para que se le proporcionen los expedientes médicos, atrasado así los procesos de investigación.

VII. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Organización Mundial de la Salud [en línea] OMS; [Actualizado 12 de septiembre de 2018; citado 13 Jul 2020]. Cáncer; [aprox. 2 pant.]. Disponible en: <https://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/cancer>
2. Miraglia E, Gerez EM, Gómez Sierra MS, Ibáñez MJ, Michelena MDL, Maradeo MR. Metástasis cutáneas: reporte de seis casos. *Med Cutan Iber Lat Am* [en línea]. 2016 [citado 15 Jul 2020]; 44 (3): 233-239. Disponible en: <https://www.medigraphic.com/cgi-bin/new/resumen.cgi?IDARTICULO=71124>
3. Guatemala. Ministerio de Salud Pública y Asistencia Social. Centro Nacional de Epidemiología. Análisis de Situación de Enfermedades No Transmisibles 2018. Guatemala: MSPAS; 2018
4. Ko CJ, McNiff JM. Metástasis cutáneas. En: Bologna JL, Schaffer JV, Cerroni L. *Dermatología*. 4 ed. Barcelona. Elsevier Limited; 2018. p. 2160-2167
5. Méndez Flores S, Gatica Torres M, Zamora González A, Domínguez Cherit J. Metástasis cutáneas. *Med Int Méx* [en línea]. 2015 [citado 18 Jul 2020]; 31:434-440. Disponible en: <https://www.medigraphic.com/pdfs/medintmex/mim-2015/mim154j.pdf>
6. Gan EY, Martin, Chio TW, Tan WP. A retrospective review of cutaneous metastases at the National Skin Centre Singapore. *Australasian Journal of Dermatology* [en línea]. 2015 [citado 16 Jul 2020]; 56, 1–6. doi: 10.1111/ajd.12194
7. Kindem Gómez S. Metástasis cutáneas de neoplasias internas malignas: patrones clínicos, histopatológicos e inmunohistoquímicos. [Tesis de doctorado]. España: Universidad de Valencia, Facultad de Medicina y Odontología; 2017 [citado 16 Jul 2020] disponible en: <http://hdl.handle.net/10550/59176>
8. Guanziroli E, Coggi A, Venegoni L, Fanoni D, Ercoli G, Boggio F, et al. Cutaneous metastases of internal malignancies: an experience from a single institution. *Eur J Dermatol.* [en línea]. 2017 [citado 17 Jul 2020]; 27 (6): 609-14. doi:10.1684/ejd.2017.3142
9. Kaplan V, Morales C, Bobadilla F, Fernández J, Segovia L, Vera V, et al. Caracterización epidemiológica e histopatológica de metástasis cutáneas en la población consultante de 2 hospitales de Santiago durante los años 2005 a 2017. *Actas Dermosifiliogr.* [en línea]. 2018 [citado 17 Jul 2020]; xxx (xx): xxx-xxx. doi: 10.1016/j.ad.2018.07.012
10. Chairatchaneeboon M, Kim EJ. Cutaneous Paraneoplastic Syndromes. En: Kang S, Amaga M, Bruckner AL, Enk AH, Margolis DJ, McMichael AJ, et al. *Fitzpatrick's Dermatology*. 9 ed. [s.l.] McGraw-Hill Education; 2019: vol 2 p. 260-262

11. Wong CY, Helm M, Helm T, Zeitouni N. Patterns of skin metastases: a review of 25 years' experience at a single cancer center. *Int J Dermatol.* [en línea]. 2014 [citado 18 Jul 2020]; 53, 56–60. doi: 10.1111 / j.1365-4632.2012.05635.x.
12. Turajlic S, Swanton C. Metastasis as an evolutionary process. *Science.* [en línea]. 2016 [citado 23 Jul 2020]; 352 (6282): 169-175. doi: 10.1126/science.aaf2784
13. Nguyen T. Mechanisms of Metastasis. *Clinics in Dermatology* [en línea]. 2004 [citado 18 Jul 2020]; 22:209–216. doi:10.1016/j.clindermatol.2003.12.007
14. Fernández-Antón Martínez MC, Parra Blanco V, Avilés Izquierdo JA, Suárez Fernández RM. Metástasis cutáneas de origen visceral. *Actas Dermosifiliogr.* [en línea]. 2013 [citado 18 Jul 2020]; 104 (10): 841-853. doi: 10.1016/j.ad.2012.06.005
15. Bastard DP, Bollea-Garlatti ML, Belatti A, Puga MC, Hernández MN, Mazzuocolo LD. Metástasis cutáneas de cáncer de mama: 8 años de revisión en un centro de tercera complejidad. *Actas Dermosifiliogr.* [en línea]. 2019 [citado 19 Jul 2020]; 110 (3): 206-211. doi: 10.1016/j.ad.2018.12.004
16. American Cancer Society [en línea] U.S.A. 2015 [actualizado 25 Mar 2015]; estadificación del cáncer. [aprox. 3 pant.]. Disponible en: <https://www.cancer.org/es/tratamiento/como-comprender-su-diagnostico/estadificaciondelcancer.html>
17. Deinlein T, Haenssle HA, Fink C, HofmannWellenhof R, Blum A. *Dermatoskopie von kutanen Metastasen.* Springer Medizin Verlag GmbH [en línea]. 2018 [citado 19 Jul 2020]; doi: 10.1007/s00105-018-4306-3
18. Asociación Médica Mundial. Declaración de Helsinki de la AMM – Principios éticos para las investigaciones médicas en seres humanos [en línea]. 2013 [actualizado 21 Mar 2017]. [aprox. 3 pant.]. Disponible en: <https://www.wma.net/es/polices-post/declaracion-de-helsinki-de-la-amm-principios-eticos-para-las-investigaciones-medicas-en-seres-humanos/>
19. Cuenca Barrales C, Aguayo Carreras P, Bueno Rodriguez A, Ruiz Villaverde R. Estudio ecográfico de metástasis cutáneas de origen visceral. *Actas Dermosifiliogr.* [en línea]. 2019 [citado 20 Jul 2020]; 110 (6): 506-509. doi: 10.1016/j.ad.2017.12.017
20. Echeverría García B, Borbujo J, Alfageme F. Incorporación de la ecografía en Dermatología. *Actas Dermosifiliogr.* [en línea]. 2014 [citado 20 Jul 2020]; 105 (10): 887-890. doi: 10.1016/j.ad.2014.03.007

21. López Tintos BO, García Hidalgo L, Orozco Topete R. Metástasis cutáneas: biopsia de piel para el diagnóstico de neoplasias sistémicas. *Dermatología Rev Mex.* [en línea]. 2009 [citado 20 Jul 2020]; 53(4):173-7. Disponible en: <https://www.medigraphic.com/pdfs/derrevmex/rmd-2009/rmd094c.pdf>
22. Goodlad J, Calonje E. Cutaneous metastases and Paget disease of the skin. En Calonje E, Brenn T, Lazar AJ, Billings SD. *McKee's pathology of the skin with clinical correlations*. 5 ed. China: Elsevier; 2020: vol. 2 p. 1520-1539
23. Falk H, L. Matthiessen LW, Wooler G, Gehl J. Calcium electroporation for treatment of cutaneous metastases; a randomized doubleblinded phase II study, comparing the effect of calcium electroporation with electrochemotherapy. *Acta Oncol.* [en línea]. 2018 [citado 23 Jul 2020]; 57 (3): 311-319. doi:10.1080/0284186X.2017.1355109
24. Diccionario de la lengua española [en línea]. Real Academia Española; 2019 [citado 15 Jul 2020]. Disponible en: <https://dle.rae.es/contenido/cita>
25. cancer.gov. Instituto Nacional del Cáncer [en línea] [s.n.] [s.l.] [citado 15 Jul 2020] disponible en: <https://www.cancer.gov/espanol>
26. La piel en Arenas R. *Dermatología, Atlas, diagnóstico y tratamiento*. 7ed. Ciudad de México McGRAW-HILL Interamericana editores, S.A. de C.V; 2019: p.11

VIII. ANEXOS

ANEXO 1: LESIONES ELEMENTALES DE METÁSTASIS CUTÁNEAS EN HGSJDD

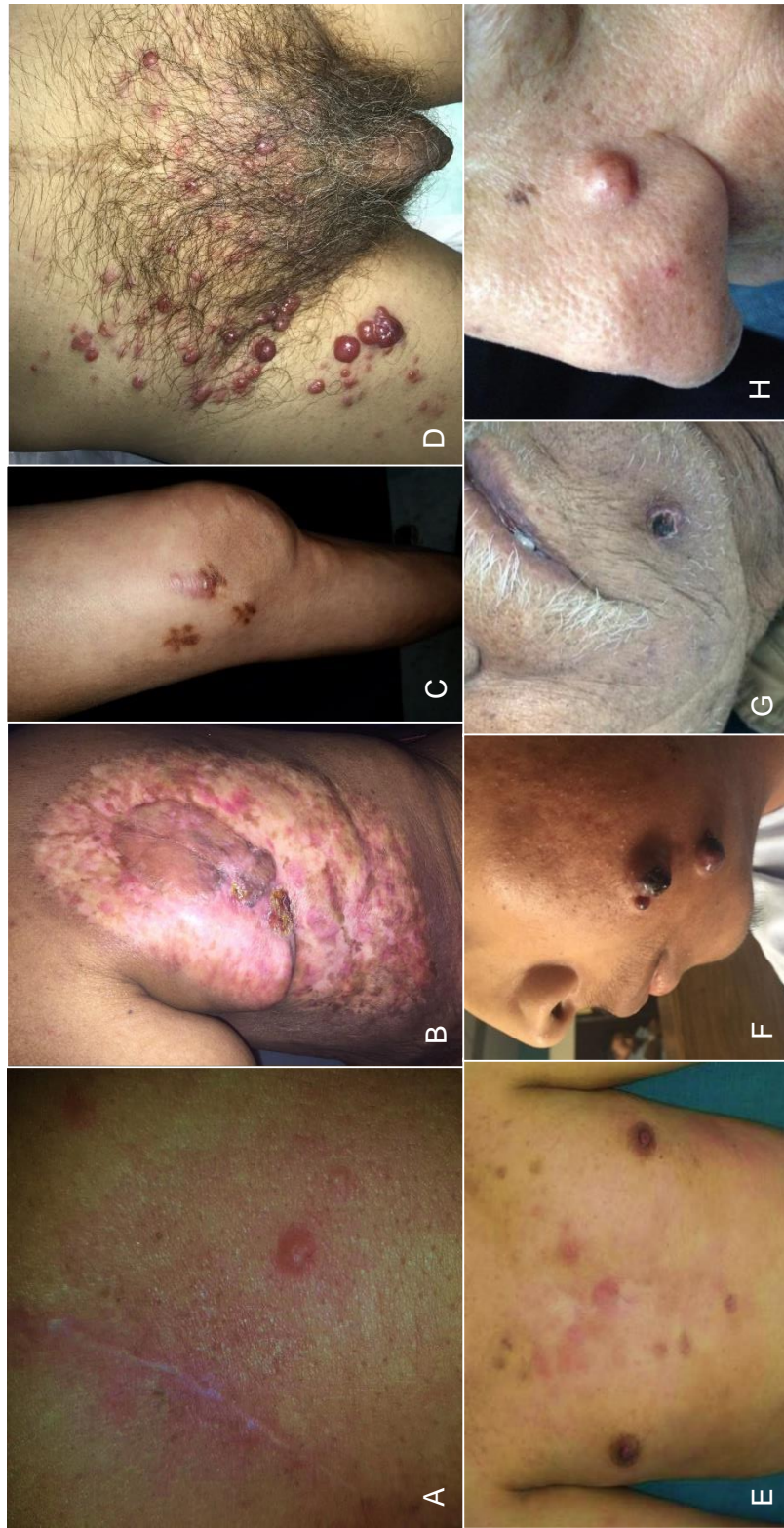


Figura 1 Metástasis cutáneas en HGSJDD **A.** Metástasis cutánea de cáncer de mama, nótese cicatriz de mastectomía; **B.** Metástasis cutánea de cáncer de mama en tórax posterior; **C.** metástasis cutánea de mama en miembro inferior derecho; **D.** Múltiples metástasis cutáneas en abdomen y muslo derecho de adenocarcinoma de próstata; **E.** Metástasis cutánea de leucemia mieloide aguda en tórax anterior **F.** Neoformaciones en rostro que corresponden a metástasis de carcinoma de células germinales en paciente de 16 años de edad; **G.** Metástasis cutánea en mandíbula de tumor primario en hígado; **H.** Metástasis en nariz de carcinoma adenocáncer quístico.

ANEXO 2: INMUNOHISTOQUÍMICA EN METÁSTASIS CUTÁNEA DE MAMA

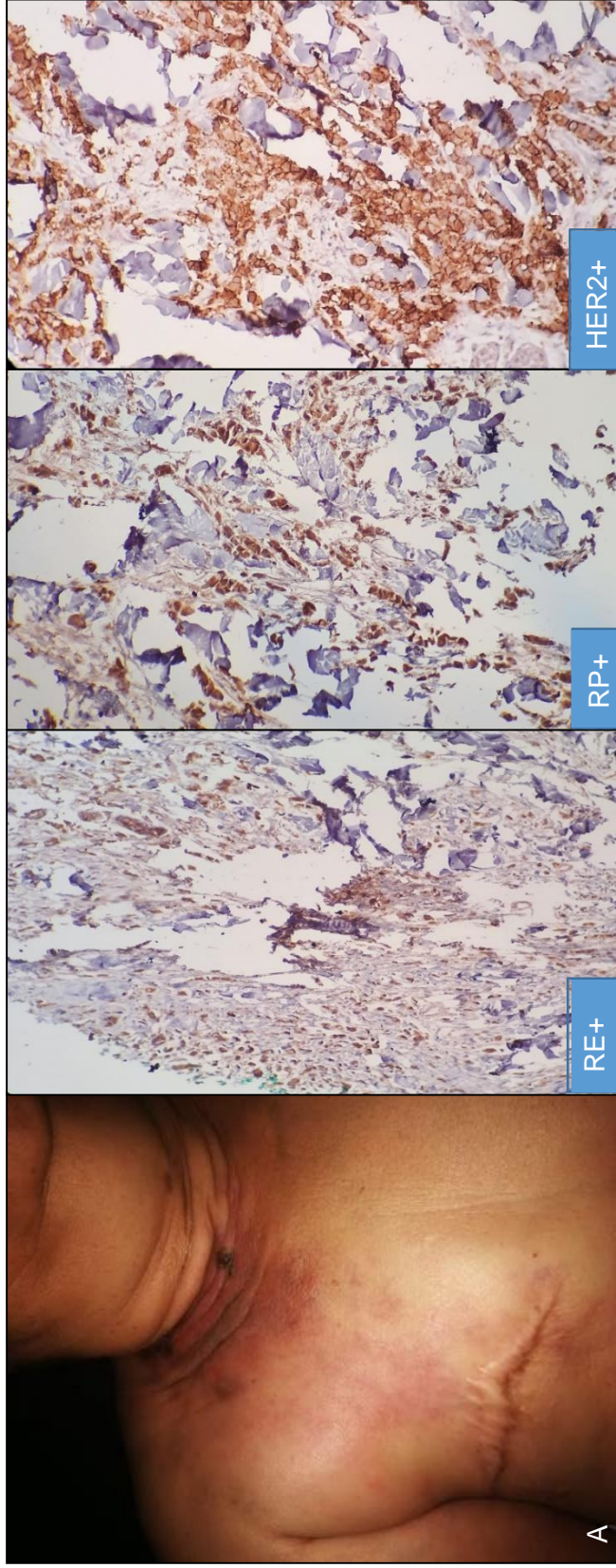


Figura 2 Metástasis cutáneas en HGSJDD **A.** Máculas en tórax anterior y cuello, nótese cicatriz de mastectomía; en las imágenes histológicas se observan los marcadores positivos por técnica de inmunohistoquímica que confirma el diagnóstico de metástasis cutánea de cáncer de mama.

ANEXO 3: BOLETA DE RECOLECCIÓN DE DATOS

Datos clínicos y epidemiológicos			
Nombre		Servicio	
HC		No. Patología	
Edad		Sexo	<input type="checkbox"/> Masculino <input type="checkbox"/> Femenino
Procedencia		Profesión	

Comorbilidades	<input type="radio"/> Diabetes Mellitus <input type="radio"/> HTA <input type="radio"/> IRC <input type="radio"/> Tabaco <input type="radio"/> Alcohol <input type="radio"/> Otro		
	¿Cuál?:		
Antecedente familiar de metástasis cutáneas	<input type="checkbox"/> Si <input type="checkbox"/> No		
Topografía de la metástasis cutáneas		Metástasis en otros sitios	<input type="checkbox"/> Si <input type="checkbox"/> No Cuál?
Características clínicas de la metástasis cutáneas			
Tiempo de evolución de la dermatosis			
Diagnóstico con el que se envió a patología			

Neoplasia previa conocida	<input type="checkbox"/> Si <input type="checkbox"/> No		
Origen del Tumor primario			
Estadificación TNM	<input type="checkbox"/> I	<input type="checkbox"/> II	<input type="checkbox"/> III <input type="checkbox"/> IV
Tratamiento			
Tiempo transcurrido desde el diagnóstico de cáncer hasta el desarrollo de metástasis cutánea			
Supervivencia desde el diagnóstico de metástasis cutánea			

Datos Anatomopatológicos		
Tipo de biopsia	<input type="checkbox"/> Punch	<input type="checkbox"/> Huso <input type="checkbox"/> Otro
Localización	<input type="checkbox"/> Epidermis	<input checked="" type="checkbox"/> Dermis <input checked="" type="checkbox"/> Hipodermis
	<input type="checkbox"/> epidermis y dermis	<input type="checkbox"/> Dermis e hipodermis <input type="checkbox"/> Todo
Ulceración histológica	<input type="checkbox"/> Si	<input type="checkbox"/> No
Histología del tumor	<input type="checkbox"/> Adenocarcinoma <input type="checkbox"/> Carcinoma epidermoide <input type="checkbox"/> Sarcoma <input type="checkbox"/> Carcinoma indiferenciado <input type="checkbox"/> Otro	
Grado de diferenciación	<input type="checkbox"/> Bien diferenciado <input type="checkbox"/> Moderadamente diferenciado <input type="checkbox"/> Pobremente diferenciado	
Infiltrado inflamatorio	<input type="checkbox"/> Ausente - escaso	<input type="checkbox"/> Moderado - Intenso
Tipo de célula inflamatoria		
Angiogénesis	<input type="checkbox"/> Si	<input type="checkbox"/> No
Necrosis	<input type="checkbox"/> Si	<input type="checkbox"/> No
Desmoplasia	<input type="checkbox"/> Si	<input type="checkbox"/> No
Área de Grenz	<input type="checkbox"/> Si	<input type="checkbox"/> No
Invasión neural	<input type="checkbox"/> Si	<input type="checkbox"/> No
Invasión vascular o linfática	<input type="checkbox"/> Si	<input type="checkbox"/> No
Inmunohistoquímica	Marcador	Resultado
Figuras de mitosis	<input type="checkbox"/> Ausentes o escasas	<input type="checkbox"/> Frecuentes <input type="checkbox"/> Abundantes

PERMISO DEL AUTOR PARA COPIAR EL TRABAJO

El autor concede el permiso para reproducir total o parcialmente y por cualquier medio la tesis titulada **“Correlación clínico-histopatológico sobre metástasis cutáneas de neoplasias internas”** para propósitos de consulta académica. Sin embargo, quedan reservados los derechos de autor que confiere la ley, cuando sea cualquier otro motivo diferente al que se señala lo que conduzca a su reproducción o comercialización total o parcial