



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

**FACULTAD DE MEDICINA
DIVISION DE ESTUDIOS DE POSGRADO
HOSPITAL GENERAL DE MÉXICO "DR. EDUARDO LICEAGA"**

**METÁSTASIS CUTÁNEAS: ANÁLISIS CLÍNICO-PATOLÓGICO E
INMUNOHISTOQUÍMICO EN EL SERVICIO DE
DERMATOPATOLOGÍA DEL HOSPITAL GENERAL DE MÉXICO
"DR. EDUARDO LICEAGA"**

**TESIS DE POSGRADO PARA OBTENER EL TÍTULO DE:
MÉDICO ESPECIALISTA EN DERMATOPATOLOGÍA**

PRESENTA:

DR. JAIME ALBERTO BAEZ AVIÑA

**ASESORA DE TESIS:
DRA. PATRICIA MERCADILLO PÉREZ**



MÉXICO, DF

JULIO 2014



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

FIRMAS DE AUTORIZACIÓN

DR. FRANCISCO GONZÁLEZ MARTÍNEZ

Jefe de Enseñanza

Hospital General de México “Dr. Eduardo Liceaga”.

DRA. PATRICIA MERCADILLO PÉREZ

JEFA DEL SERVICIO DE
DERMATOPATOLOGÍA

Profesor Titular del Curso de Especialización en
Dermatopatología

DR. JAIME ALBERTO BAEZ AVIÑA

Autor de Tesis

INDICE

Firmas de autorización _____	2
Agradecimientos _____	4
Resumen estructurado _____	5
Marco Teórico _____	8
Planteamiento del problema _____	37
Hipótesis _____	37
Justificación _____	37
Objetivos _____	37
Metodología _____	39
Criterios de inclusión y exclusión _____	39
Definición de variables _____	39
Análisis estadístico _____	44
Resultados _____	45
Discusión _____	68
Conclusiones _____	73
Bibliografía _____	76
Anexos _____	80
Figuras _____	83

AGRADECIMIENTOS

A MI MAESTRA DRA. PATRICIA MERCADILLO PÉREZ

Por brindarme la oportunidad de realizar el curso de dermatopatología a su cargo y por todas sus enseñanzas tanto académicas como de la vida diaria que seguramente serán de gran ayuda en mi vida personal y profesional.

AL DR. LUIS MIGUEL MORENO

Por su valiosa ayuda en la elaboración de este trabajo y por apoyarme siempre con sus conocimientos.

A MIS PADRES

Sin los cuales no hubiera llegado tan lejos, muchas gracias por todo su apoyo y su gran ejemplo que siempre ha sido mi motivación más grande.

A MI COMPAÑERA ARACELI BARRERA

A quien considero casi una hermana, gracias por recorrer el mismo camino a mi lado y brindarme siempre tu amistad.

A ISMAEL CHENG, LILIANA GODÍNEZ Y KATHYA CHINCHILLA

Por compartir esta gran experiencia y por todos esos momentos agradables que hicieron más ligero el camino.

RESUMEN ESTRUCTURADO

Las metástasis cutáneas (MC) de tumores primarios internos son un fenómeno infrecuente en dermatología y dermatopatología, apareciendo en un 0.7 al 9% de los pacientes con cáncer. Actualmente los datos concernientes a su epidemiología en nuestro medio son escasos. La presentación reciente de diversos estudios retrospectivos sobre la aparición de MC en varios países refleja el interés internacional que suscita el tema en la actualidad.

El diagnóstico de las MC requiere de un alto índice de sospecha, pues los hallazgos clínicos pueden ser sutiles. Su aparición pone de manifiesto la presencia de un tumor maligno diseminado y puede permitir el diagnóstico de neoplasias internas no conocidas, o indicar la diseminación o recurrencia de otras ya diagnosticadas.

Algunos tumores tienen predilección por metastatizar en áreas específicas. El reconocimiento de esos patrones es esencial para dirigir la búsqueda del tumor subyacente. El pronóstico de los pacientes con metástasis cutáneas varía considerablemente en función del tipo del tumor primario, si bien la presencia de enfermedad metastásica en la piel suele implicar una enfermedad sistémica y generalizada con una alta tasa de mortalidad. No obstante parece ser que los avances recientes en las opciones de tratamiento han aumentado la supervivencia en algunos pacientes.

Así pues, teniendo en cuenta que en muchas ocasiones las MC pueden ser la primera manifestación de una neoplasia interna oculta, es necesario conocer bien sus principales características clínico-patológicas y de inmunohistoquímica, porque esto nos permitirá en la mayoría de los casos identificar el origen del tumor primario, evitándole al paciente la realización de otros estudios y procedimientos de diagnóstico invasivos innecesarios y contribuyendo a su vez a que reciba un manejo multidisciplinario precoz que mejore su calidad de vida.

Planteamiento del problema: Existe poca información acerca de los principales aspectos clínico-patológicos y de inmunohistoquímica de los casos reportados de metástasis cutáneas en nuestro país. Como en muchas ocasiones se desconoce el origen de la neoplasia interna que las causa, es necesario establecer una ruta crítica que nos ayude a abordar y clasificar correctamente todos los casos de MC, con esto lograremos identificar en la mayor parte el tumor primario, lo cual contribuirá al manejo precoz de estos pacientes y a su vez en una mejoría en su calidad de vida.

Hipótesis: La literatura menciona que la mayoría de los casos reportados de metástasis cutáneas corresponden a los adenocarcinomas, y que de estos el de mayor prevalencia en el sexo masculino es el de pulmón y en el sexo femenino el de mama con un 24% y 69% respectivamente. En este estudio nosotros esperamos encontrar una prevalencia igual o superior a estas cifras.

Justificación: Debido a que las MC representan una etapa avanzada en la evolución de una neoplasia interna, en la mayoría de las veces desconocida, estos pacientes tienen un mal pronóstico con una mortalidad muy elevada a corto plazo. Por lo mismo, es necesario establecer una ruta crítica que incluya panel de marcadores de inmunohistoquímica que fuera sencillo y eficaz para identificar la histogénesis de la mayor parte de las MC de tumores de origen desconocido, estableciendo una proposición de panel básico y necesario de inmunohistoquímica que sea riguroso y base para el diagnóstico fundamental de estos casos; así como que nos ayude a abordar y clasificar correctamente todos los casos de MC, con la finalidad de identificar el tumor primario de origen, evitándole al paciente la realización de otros estudios y procedimientos de diagnóstico invasivos innecesarios y contribuyendo a su vez a que reciba un manejo multidisciplinario precoz que mejore en la medida de lo posible su calidad de vida.

Objetivo General: Describir las principales características clínico-patológicas y de inmunohistoquímica de los casos registrados de metástasis cutáneas en el Servicio de Dermatopatología del Hospital General de México “Dr. Eduardo Liceaga” en el periodo comprendido entre Enero de 2004 a Enero de 2014.

Metodología: Este es un estudio descriptivo, retrospectivo y transversal.

1. Se realizará una búsqueda de bloques y revisión de laminillas correspondientes a los casos registrados de metástasis cutáneas en el Servicio de Dermatopatología en el periodo comprendido entre Enero de 2004 a Enero de 2014
2. Se llevará a cabo una descripción de las principales características clínicas (edad, género, topografía/morfología de las lesiones, tiempo de evolución, procedencia del tumor primario de origen, etc.) así como de las histopatológicas de los casos incluidos, los cuales se registrarán en una hoja de recolección de datos.
3. Se solicitará un panel de inmunohistoquímica en todos los casos y se reportaran los hallazgos observados.
4. Se elaborará una base de datos con los resultados obtenidos y se analizaran posteriormente con medidas de tendencia central (media) y proporciones.
5. Se presentarán los resultados en forma de tablas y gráficas.

Resultados: De los 42 casos reunidos de MC, 23 (54.8%) fueron pacientes del sexo femenino y 19 (45.2%) fueron del sexo masculino. El promedio de edad fue de 59.9 +/- 2.3 años. En 16 pacientes (38.1%) se tenía el antecedente de una neoplasia visceral previa, la mayoría de estos casos era por cáncer de mama (7=16.7%), en 26 de los casos (61.9%) la neoplasia visceral primaria era desconocida. El tiempo de evolución promedio de las lesiones cutáneas antes del diagnóstico fue de 6.7 meses. En la mitad de los casos las lesiones eran asintomáticas.

El tipo de neoformación que predominó fue la forma nodular con 31 casos (73.8%) seguidos de la forma en placa con 11 (26.2%), 1 en pápula (2.4%) y 2 tipo úlcera (4.8%). Más de la mitad de los pacientes presentaban múltiples lesiones (59.5%). La localización más frecuente fue en cabeza y cuello con 24 casos (57.1%) seguidos de la región torácica en 18 (42.9%) y abdomen en 6 (14.3%). En una gran proporción las lesiones se limitaron a un área corporal (37=73.8%).

La mayoría de los tumores correspondieron a adenocarcinoma 35 (83.3%). En cuanto al grado de diferenciación de todos los tumores, 11 (26.2%) fueron bien diferenciados, 11 (26.2%) moderadamente diferenciados y 20 (47.6%) pobremente diferenciados. Solo 5 casos (11.9%) mostraron angiotropismo, Las figuras mitóticas se encontraron frecuentes en 19 casos (45,2%) y abundantes en 20 (47.6%).

Se realizaron las pruebas de inmunohistoquímica en el 100% de los casos, estas contribuyeron al diagnóstico de 24 pacientes (57.1%) en los que el tumor primario era desconocido.

Tras el realizar estas pruebas se diagnosticaron un total de 9 casos (21.4%) de MC de cáncer de mama, seguidos de 7 casos (16.7%) de cáncer gástrico, 6 (14.3%) de pulmón, 6 (14.3%) de riñón, 5 (11.9%) de colon, 3 (7.1%) de melanoma, 3 (7.1%) de próstata, 1 (2.4%) de coriocarcinoma, 1 (2.4%) de carcinoma epidermoide y por último 1 (2.4%) de ovario. Los casos de MC más frecuentes en mujeres fueron por cáncer de mama con 9 casos de 23 (39.1%) y en los hombres por cáncer renal con 5 casos de 19 (26.3%).

Conclusiones: Las MC pueden ser el primer signo de un cáncer en estadios avanzados o un indicador de recurrencia y generalmente se perciben como un dato de mal pronóstico. La mayor parte de todas las MC en nuestro medio corresponden a adenocarcinomas y estos son generalmente poco o moderadamente diferenciados. Las pruebas de inmunohistoquímica son muy útiles para orientarnos hacia el diagnóstico cuando el origen del tumor primario es desconocido. El pronóstico de los pacientes con MC es malo, la mayoría de ellos fallecen en un promedio de 6 meses, es importante clasificar correctamente todos los casos de MC, sobre todo aquellos en los que se desconoce el origen del tumor primario, porque al ayudar a identificarlo, los pacientes podrán recibir un manejo precoz (aunque muchas veces paliativo) que contribuirá junto con el apoyo de la tanatología a mejorar su calidad de vida.

Palabras clave: Dermatopatología, Metástasis cutáneas, Inmunoperoxidasa, Tanatología.

MARCO TEÓRICO

INTRODUCCIÓN

Las metástasis cutáneas (MC) se definen como la diseminación de un tumor maligno de su sitio primario de origen a la piel. Las MC pueden ser el primer signo de un cáncer en estadios avanzados o un indicador de recurrencia y generalmente se perciben como un dato de mal pronóstico. Los tumores propensos a metastatizar a la piel incluyen a los carcinomas, melanomas, tumores de células germinales y ocasionalmente algunos sarcomas. (1)

ETIOPATOGENIA

Las metástasis surgen cuando las células neoplásicas se desprenden de un tumor primario y se diseminan a otros lugares. El origen de un clon metastásico se ve favorecido inicialmente por la activación de oncogenes específicos y la pérdida de genes supresores tumorales. (2)

La mayoría de las células neoplásicas libres son destruidas por el sistema inmune, mientras que los grupos de 6 o 7 células parecen tener una mayor probabilidad de metastatizar. Estas células, a su vez, precisan poseer ciertas propiedades como un adecuado índice mitótico para sobrevivir. (2)

El mecanismo de producción de las metástasis es variable, y se han implicado varias vías en su desarrollo. (2)

IMPLANTACIÓN DIRECTA (TRANSCELÓMICA)

La implantación directa a las cavidades corporales ocurre cuando una neoplasia maligna penetra un “campo abierto”. La que más se encuentra afectada en este caso es la cavidad peritoneal, pero cualquier otra cavidad (pleural, pericárdica, subaracnoidea y los espacios articulares) pueden estar también afectados. (2)

Este tipo de diseminación es particularmente característica de los carcinomas de ovario, donde frecuentemente todas las superficies peritoneales se encuentran cubiertas por una densa capa de células cancerosas, aunque remarcablemente, estas mismas pueden permanecer confinadas a la superficie de las vísceras sin llegar a penetrar al parénquima. (2)

DISEMINACIÓN LINFÁTICA

El transporte por los vasos linfáticos es la vía más común para la diseminación inicial de los carcinomas, aunque los sarcomas también pueden utilizar esta ruta. Los tumores no contienen vasos linfáticos funcionales, pero los que están localizados en los márgenes tumorales son aparentemente suficientes para que ocurra este tipo de diseminación de las células tumorales. El énfasis en la diseminación linfática para los carcinomas y la hematógena para los sarcomas es engañoso, porque existen numerosas interconexiones entre los sistemas vasculares y linfáticos. (2)

El patrón de afectación de los ganglios linfáticos sigue las rutas naturales del drenaje linfático. Debido a que los carcinomas de mama usualmente surgen de los cuadrantes superiores externos, estos se diseminan primeramente a los ganglios linfáticos axilares, aquellos que surgen de los cuadrantes inferiores, drenan a los ganglios que están a lo largo de las arterias mamarias internas y posteriormente a los de las regiones supra e infraclaviculares. Los carcinomas de pulmón generalmente metastatizan primero a los ganglios linfáticos traqueobronquiales perihiliares y mediastinales. (2)

Algunos ganglios linfáticos pueden ser omitidos o sobrepasados, a esto se le llama “skip metastases”, y esto es secundario a las anastomosis venoso-linfáticas o por la inflamación y radiación que han obliterado los canales linfáticos. (2)

En el cáncer de mama, el determinar los ganglios linfáticos afectados es muy importante para evaluar el curso y pronóstico de la enfermedad y para seleccionar la estrategia terapéutica adecuada. Para evitar la considerable morbilidad asociada con la disección completa de todos los ganglios linfáticos axilares, la biopsia del ganglio centinela se utiliza frecuentemente para evaluar la presencia o ausencia de lesiones metastásicas en los ganglios linfáticos. (2)

Un ganglio centinela se define como “el primer ganglio en la cuenca regional linfática” que recibe flujo linfático del tumor primario. El mapeo del ganglio centinela puede hacerse con la inyección de trazadores radiomarcados o colorantes azules, y el uso transquirúrgico de secciones por congelamiento del ganglio centinela, puede guiar al cirujano a la terapia más apropiada. La biopsia del ganglio centinela también ha sido utilizada para detectar la diseminación de melanomas, carcinomas de colon y otros tumores. (2)

En muchos casos los ganglios linfáticos regionales sirven como barrera para la mayor diseminación de un tumor, al menos por un tiempo, ya que las células tumorales que quedan atrapadas en el interior de los ganglios, pueden ser destruidas por una respuesta inmune específica. El drenaje de los restos de células tumorales o sus antígenos o ambos, también induce a cambios reactivos dentro de los ganglios linfáticos, así pues, el aumento de tamaño en estos puede deberse a 1) diseminación y crecimiento de las células tumorales o 2) hiperplasia reactiva. De esta manera debemos entender que el aumento de tamaño de los ganglios linfáticos en la proximidad de un cáncer, aunque puede hacernos sospechar, no necesariamente significa diseminación de un tumor primario. (2)

DISEMINACIÓN HEMATÓGENA

La diseminación hematológica es típica de los sarcomas pero también se observa en los carcinomas. Las arterias con sus paredes gruesas, son menos infiltradas por las células tumorales en comparación con la venas. La diseminación arterial puede

ocurrir, sin embargo, cuando las células tumorales pasan a través de los capilares o derivaciones arteriovenosas pulmonares o cuando las metástasis pulmonares por si mismas dan origen a émbolos tumorales. (2)

En este tipo de diseminación, varios factores influyen en los patrones de distribución de las metástasis. Con la invasión venosa, las células tumorales transmitidas por la sangre, siguen el flujo venoso drenando el sitio de la neoplasia, depositándose en el primer lecho capilar que encuentran a su paso. Por esto mismo el pulmón y el hígado son los órganos que se ven involucrados con mayor frecuencia en esta diseminación hematológica. Esto es debido a que todo el drenaje portal fluye hacia el hígado y todo el flujo sanguíneo de la vena cava llega a los pulmones. (2)

Los tumores que surgen en la proximidad de la columna vertebral a menudo embolizan a través del plexo paravertebral y esta vía de diseminación es la implicada en las metástasis vertebrales de los carcinomas de próstata y tiroides.

Ciertos tipos de cáncer tienen propensión por la invasión a las venas, por ejemplo el carcinoma renal frecuentemente invade las ramas de la vena renal, luego a esta misma propiamente y se extiende en un trayecto serpinginoso hasta la vena cava inferior, alcanzando en algunas ocasiones el lado derecho del corazón. Los carcinomas hepatocelulares penetran los radículos portales y hepáticos, creciendo dentro de ellos hasta alcanzar los principales canales venosos. Este crecimiento intravenoso puede no estar necesariamente de la mano de una diseminación masiva, por lo que estos cambios deben ser vistos con cautela. (2)

Muchas observaciones sugieren que la pura localización anatómica de la neoplasia y las vías naturales del drenaje venoso no explican por completo la distribución sistémica de las metástasis. Por ejemplo el cáncer de mama se disemina preferentemente a hueso, los carcinomas broncogénicos tienden a afectar las glándulas suprarrenales y el cerebro, y los neuroblastomas se diseminan al hígado y huesos. De igual forma, los músculos y el bazo, a pesar del gran porcentaje de flujo sanguíneo que reciben, son sitios raros de depósitos secundarios de otras células (2)

EPIDEMIOLOGÍA

La incidencia real de las MC se desconoce, no obstante parece existir un aumento de la misma en algunos estudios recientes. Las MC son un hallazgo infrecuente en la práctica clínica, y su incidencia varía entre el 0,7 y el 9% de los pacientes con neoplasias internas, según las series y representan sólo el 2% de todos los tumores cutáneos malignos. (3)

En teoría, cualquier neoplasia maligna puede extenderse a la piel. Sin embargo, en la práctica se ha comprobado que existe una relación directa entre la frecuencia de los distintos tumores malignos y el origen de las MC. En general, los tumores malignos más frecuentes en cada sexo son los que producen MC con mayor frecuencia, y por ello el cáncer de mama en la mujer, el de pulmón en el varón y los adenocarcinomas digestivos en ambos sexos son los orígenes más frecuentes de las MC. (4)

En un estudio retrospectivo realizado por Vidaurri et al. En la unidad de dermatología del Hospital General de México en el período de 1991 al 2003, se reportaron 19 casos de MC. 9 en mujeres y 10 en varones. De estos 19 casos, 10 fueron la primera manifestación de cáncer y en el resto ya se había diagnosticado con anterioridad. Entre la lista de tumores el que se encontró con mayor frecuencia fue el cáncer de mama y el carcinoma renal de células claras con 4 casos respectivamente, con menor frecuencia se encontraron casos asociados a adenocarcinoma, melanoma, tumores de difícil clasificación e indiferenciados. (5)

En otro estudio realizado aquí en México por López et al. En el Instituto Nacional de Ciencias Médicas Salvador Zubirán en donde se evaluó la utilidad de la biopsia de piel para el diagnóstico de neoplasias sistémicas, se buscaron expedientes entre 1976-2006 y se encontraron 40 casos de MC. 20 hombres y 20 mujeres con promedio de edad de 57+/- 17 años. Los tumores más frecuentes fueron en orden decreciente en frecuencia: gástrico, mama, primario desconocido, testículo, riñón y ovario. Los sitios más frecuente de aparición fueron en el tórax y abdomen seguidos

de la piel cabelluda, miembros inferiores y cuello. En el 45% de los pacientes se estableció el diagnóstico inicial, en el 40% se confirmó metástasis de un tumor conocido, y en el 10% se realizó al mismo tiempo que la biopsia del tumor primario. El resultado no fue certero en el 5% de los casos. Concluyen que la biopsia de piel es un método accesible, rápido y útil que ayuda a determinar el origen de alguna neoplasia metastásica, pero que es necesario en algunos casos confirmar la histología con la biopsia del tumor primario. ⁽⁶⁾

En 2003 un meta-análisis estimó una tasa de MC del 5,3%. ⁽⁷⁾ Se examinaron en 724 pacientes la distribución de las MC en ambos sexos. En los hombres, los orígenes más comunes de los tumores malignos que metastatizaron en la piel fueron el carcinoma de pulmón (24%), el carcinoma colorrectal (19%), el melanoma (13%) y el carcinoma oral de células escamosas (12%), mientras que en las mujeres fueron el cáncer de mama (69%), el carcinoma colorrectal (9%), el melanoma (5%) y el carcinoma de ovario (4%). La cara anterior del tronco fue el sitio más comúnmente afectado, mientras que las extremidades inferiores fueron la localización menos frecuente. ⁽⁸⁾

En los hombres, alrededor del 75% de las MC se observaron en la cabeza y el cuello, mientras que en las mujeres el 75% de los casos se localizaron en la cara anterior del tórax y el abdomen. En general, la espalda es una localización poco frecuente de las MC. En la mujer, la localización más frecuente de las MC es el tórax, seguida por el abdomen, la espalda, las extremidades superiores, el cuero cabelludo, el cuello, y en el hombre el tórax es igualmente la localización preferencial, seguido, en orden decreciente de frecuencia, por el abdomen, la espalda, la piel cabelluda, el cuello, la cara, las extremidades superiores e inferiores y la pelvis. Su presentación en la infancia es muy rara, siendo las causas más frecuentes el rhabdomyosarcoma y el neuroblastoma. ⁽⁹⁾

Con respecto a la edad de presentación, en los hombres menores de 40 años, las fuentes más frecuentes de MC (en orden decreciente de frecuencia) son el melanoma, el cáncer de colon y el cáncer de pulmón. En los hombres mayores de

40 años, las fuentes más comunes de MC (en orden decreciente de frecuencia) son el cáncer de pulmón, cáncer de colon, el carcinoma de células escamosas de la cavidad oral, y el melanoma. En las mujeres menores de 40 años, las fuentes más comunes de MC son el cáncer de mama, el carcinoma de colon y cáncer de ovario. En las mujeres mayores de 40 años, son el carcinoma de mama, carcinoma de colon, cáncer de pulmón, el carcinoma de ovario y melanoma. ⁽¹⁰⁾

CUADRO CLINICO

En la mayoría de los casos, las MC se desarrollan después del diagnóstico inicial del tumor primario. En un porcentaje considerable de pacientes (hasta un tercio de los casos), las metástasis pueden ser descubiertas de forma previa o simultánea al diagnóstico de un tumor primario. La mayoría de las MC se producen en una región corporal próxima al tumor primario. La presentación más habitual es a modo de lesiones de aspecto nodular de rápido crecimiento, que suelen ser redondas u ovaladas, móviles y de textura firme o elástica, pudiendo ulcerarse. Sin embargo, pueden presentarse como cualquier lesión elemental. ⁽¹¹⁾



Figura 1: Lesiones nodulares de metástasis de adenocarcinoma gástrico



Figura 2: Lesiones nodulares hiperocrómicas en metástasis de melanoma maligno

Generalmente las MC son del color de la piel o eritematosas, aunque las lesiones metastásicas procedentes de los carcinomas de células renales y tiroideos con frecuencia muestran una coloración rojo-violácea característica. Algunos estudios resaltan que las metástasis cutáneas suelen manifestarse actualmente en forma de una lesión nodular única, mientras que en estudios más antiguos la forma de presentación más frecuente eran los nódulos múltiples, quizás porque actualmente las metástasis suelen diagnosticarse más precozmente.

Aunque en la mayoría de los casos las lesiones son asintomáticas, los pacientes pueden referir dolor, sobre todo en determinadas localizaciones, como es el caso de las metástasis subungueales. ⁽¹²⁾

Los cánceres gastrointestinales (en concreto el carcinoma colorrectal y el gástrico) así como los carcinomas de próstata y ovario con frecuencia originan metástasis en el abdomen y la pelvis. ⁽¹²⁾



Figura 3: Metástasis cutáneas en región inguinal y suprapúbica de adenocarcinoma de próstata

Las MC del carcinoma de células escamosas de la cavidad oral suelen permanecer en la misma región corporal, y con mayor frecuencia afectan al cuello y la cara. El carcinoma de células renales, entre otros, suele metastatizar en la piel cabelluda y debido a la importante vascularización de esta neoplasia, las lesiones pueden confundirse con hemangiomas o granulomas piógenos. (13)



Figura 4: Metástasis cutáneas en piel cabelluda de adenocarcinoma de células claras de riñón

Las MC de hepatocarcinoma con frecuencia se localizan en dedos, palmas, plantas y espalda. El gástrico en la cabeza y el cuello. Asimismo, la localización de las MC puede indicar el posible origen. De igual modo cada neoplasia tiene predilección por metastatizar en determinadas localizaciones. (13)



Figura 5: Metástasis cutáneas en tórax de adenocarcinoma pulmonar

FORMAS CLÍNICAS PECULIARES DE METÁSTASIS CUTÁNEAS

Se han descrito multitud de formas clínicas peculiares de MC. El carcinoma erisipeloides o inflamatorio, que se observa con frecuencia en pacientes con adenocarcinoma de mama, no es raro en otros tipos de cáncer (páncreas, recto, pulmón, ovario y parótida). Se presentan como lesiones eritematosas, calientes, sensibles, bien delimitadas, similares a la erisipela. (14)

El bloqueo linfático por el infiltrado neoplásico puede originar un linfedema localizado que da una apariencia de piel de naranja. La piel puede llegar a adquirir, como consecuencia de dicho linfedema, un color amarillento y una textura fibrosa, que se superpone con el aspecto de las metástasis en coraza o carcinoma escirro. Esta forma clínica se presenta como placas eritematosas con induración e infiltración en la pared torácica. Suele observarse en metástasis de cáncer de mama, aunque puede ser una forma clínica de presentación de un tumor mamario primitivo o de metástasis cutáneas de otro origen. En estos casos el diagnóstico diferencial se plantea fundamentalmente con cuadros infecciosos.

Cuando la inflamación es aguda y se localiza en la mama, puede ser difícil de distinguir de una mastitis. Por tanto cualquier inflamación persistente y sin respuesta a la terapéutica convencional debe ser cuidadosamente evaluada para descartar una infiltración metastásica, especialmente en ausencia de fiebre y leucocitosis. (15)



Figura 6: Metástasis cutáneas en tórax de adenocarcinoma de mama ductal infiltrante

El carcinoma telangiectásico, descrito por Weber en 1933 en una paciente con un cáncer de mama metastásico, se caracteriza por la aparición de nódulos, pápulas o manchas purpúricas en la pared del tórax, por lo general asociados a una cicatriz postquirúrgica. (15)

Las metástasis zosteriformes o herpetiformes se presentan como papulovesículas, nódulos, o vesiculoampollas que se distribuyen a lo largo de dermatomas simulando la presentación de un herpes zóster. Aunque su etiopatogenia no ha sido aclarada, la mayoría de las hipótesis apuntan a que se producirían por la difusión de las células tumorales desde los vasos linfáticos cutáneos a los nervios sensitivos, y desde éstos a los ganglios de la raíz dorsal. (16, 17,18, 19, 20)

La alopecia neoplásica se define como la pérdida de pelo derivada de la invasión de la piel cabelluda por células tumorales. Puede presentarse como una o varias placas de alopecia cicatricial, frecuentemente induradas, con una coloración azul-violácea y puede plantear inicialmente el diagnóstico diferencial con la alopecia areata. Las células neoplásicas pueden destruir los folículos pilosos por la fibroplasia inducida a través de la liberación de mediadores de la inflamación, atrayendo células inflamatorias y/o mediante la sustitución de las células normales. El cáncer de mama es el tumor maligno primario en el 84% de los pacientes con alopecia neoplásica. (20, 21)

La enfermedad de Paget del pezón y la aréola es la manifestación cutánea de un adenocarcinoma de mama subyacente en el 100% de los casos. Se trata de MC epidermotropas por extensión de un tumor intraductal a través de los conductos galactóforos a la piel suprayacente. (22)

Las metástasis subungueales merecen una especial consideración. Estas lesiones metastásicas suelen ser dolorosas y a menudo plantean el diagnóstico diferencial con procesos infecciosos, sobre todo como paroniquia aguda, o con tumores glómicos. Se han descrito casos que se presentan como dactilitis indolora. (23)

El nódulo de la hermana de María José o metástasis umbilical se ha descrito ampliamente en la literatura. Se presenta como nódulos aislados o múltiples, indurados a la palpación, que pueden ulcerarse o mostrar un aspecto friable en {algunos casos, localizados en el ombligo y la región periumbilical. Aunque el origen específico del tumor primario se desconoce en aproximadamente el 29% de los casos⁶⁸, las neoplasias más comunes que metastatizan en el ombligo son las originadas en el estómago, el ovario, la región colorrectal y el páncreas. Como patogénesis de la propagación a la región umbilical se ha propuesto que puede ser tanto por contigüidad, como por vía hematógica o linfática. (24)



Figura 7: Metástasis cutáneas en región periumbilical de adenocarcinoma gástrico

Finalmente las metástasis clínicamente ocultas son aquellas que se presentan como hallazgos incidentales en un examen histopatológico llevado a cabo por otro motivo, sin hallazgos clínicamente detectables. (24)

DIAGNÓSTICO

Una anamnesis detallada y una exploración física completas son esenciales para poder establecer una sospecha clínica inicial. La histopatología de las MC puede mostrar las mismas características del tumor de origen, o tener un aspecto más anaplásico. En el caso de los tumores indiferenciados los estudios de inmunohistoquímica pueden ayudar a definir el posible origen. La biopsia cutánea, tanto incisional como excisional, es esencial para el diagnóstico. La citología por punción-aspiración con aguja fina (PAAF) puede ser útil en determinadas circunstancias. (24)

El patrón observado y la apariencia microscópica del tejido a menudo sugieren su origen. En determinados casos, como el carcinoma de células renales, el tumor primario puede ser identificado a través de los hallazgos histológicos característicos, pero por lo general, la mayoría de las metástasis sólo se clasifican en términos generales como adenocarcinoma, carcinoma de células escamosas o carcinoma indiferenciado. Asimismo, resulta esencial la diferenciación entre las lesiones cutáneas metastásicas y las neoplasias primariamente cutáneas. Los marcadores de inmunohistoquímica son de gran utilidad a este respecto, dado que en muchas ocasiones ambos tipos de lesiones pueden ser morfológicamente muy similares. (25)

Ciertos hallazgos histológicos distinguen las metástasis de los tumores primarios. Algunas características de las MC incluyen la presencia de célula neoplásicas en el interior de los vasos linfáticos y sanguíneos, la localización en la dermis reticular profunda e hipodermis y la presencia de células neoplásicas alineadas entre los haces de colágeno. (26)

Los tumores metastásicos son generalmente lóbulos redondeados, localizados en dermis o hipodermis, y generalmente no están relacionados con la epidermis. La presencia de esta zona de *Grenz*, se observa con mucha frecuencia en las lesiones metastásicas. La fibrosis y la inflamación pueden estar presentes. (26)

GENERALIDADES DE INMUNOHISTOQUÍMICA

La inmunohistoquímica (IHQ) constituye en la actualidad una herramienta diagnóstica fundamental en dermatopatología. Se trata de un grupo de técnicas de inmunotinción que permiten demostrar una variedad de antígenos presentes en las células o los tejidos utilizando anticuerpos marcados. Estas técnicas se basan en la capacidad de los anticuerpos para unirse específicamente a los correspondientes antígenos, y la reacción se hace visible solo si el anticuerpo está marcado con una sustancia que produce coloración. (27)

Dentro de las técnicas de IHQ se incluyen las técnicas de inmunoperoxidasa, en las que se utilizan como marcadores, enzimas capaces de hacer cambiar de color un sustrato incoloro. Las enzimas más frecuentemente utilizadas son la peroxidasa y la fosfatasa alcalina, y los sustratos más comunes son la diaminobenzidina (color marrón), el aminoetilcarbazol (color rojo) y el nitroazul de tetrazolio (color azul). Estos marcadores pueden unirse (conjugarse) directamente al anticuerpo primario, o indirectamente mediante otros anticuerpos (secundarios) o sustancias como biotina o proteína A. (27)

El espectro de anticuerpos disponibles crece día a día, y actualmente es posible encontrar marcadores para una amplia gama de antígenos. A lo largo de los últimos años la incorporación de la IHQ en el proceso de diagnóstico histopatológico se ha incrementado progresivamente y se ha consolidado como una técnica fundamental en la práctica asistencial. En general, y muy especialmente en patologías oncológicas, cada vez son más las neoplasias cuyo diagnóstico y clasificación requieren técnicas de IHQ. (27)

Citoqueratinas

Las citoqueratinas (CK) constituyen el mayor grupo de filamentos intermedios y son proteínas filamentosas que, junto con otros filamentos, forman el citoesqueleto de las células eucariotas. Se expresan en pares y tienen patrones de expresión de acuerdo con su localización. Se clasifican numéricamente del 1 al 20, según su peso molecular (PM) y su punto isoeléctrico. (27)

Se distinguen 2 grandes grupos de CK: a) CK de epitelios simples (CK7, CK8, CK18, CK19, CK20); y b) CK de epitelios más complejos, como el de la piel (CK5/6, CK10, CK14, CK15). Otro sistema de clasificación distingue entre CK ácidas o tipo 1, que generalmente corresponden a CK de bajo PM (CK9-CK20) y CK básicas o tipo 2, que generalmente son CK de alto PM (CK1-CK8). Se han desarrollado anticuerpos monoclonales para las distintas CK con diversa especificidad.

La pan-CK AE1/AE3 es un cóctel de CK que es muy útil en la identificación de neoplasias de estirpe epitelial, en su clasificación respecto al grado de diferenciación y en la detección de sus micrometástasis. En la piel esta pan-CK marca la epidermis, las glándulas eccrinas y la unidad folículo-sebáceo-apocrina. La pan-CK AE1/AE3 es capaz de identificar la mayor parte de carcinomas, incluso aquellos pobremente diferenciados, por lo que es una CK de alta sensibilidad diagnóstica. Reconoce también algunas neoplasias mesenquimales constituidas por células epitelioideas, como el mesotelioma, el sarcoma sinovial o el sarcoma epitelioide. La CK AE1 reconoce CK ácidas (CK 10-15-16-19). Es una CK característica de epitelios simples y en la piel solo se expresa en la capa basal de la epidermis. La CK AE3 reconoce CK básicas (CK1-CK8) y es característica de epitelios transicionales y de carcinomas escamosos. Esta citoqueratina se expresa en todo el espesor de la epidermis. (27)

La CK7 está presente en gran variedad de epitelios simples. Los carcinomas espinocelulares cutáneos son habitualmente negativos para esta CK, mientras que los originados en otros epitelios escamosos no queratinizantes, como el cuello uterino, resultan positivos. Es un marcador muy sensible y bastante específico en la identificación de las células neoplásicas de la enfermedad de Paget mamaria y extramamaria.

La CK20 muestra un rango de expresión más restringido que la CK7. Es positiva en carcinoma de células transicionales, en el carcinoma de Merkel, así como en adenocarcinomas biliares, de páncreas, de colon y de recto, por lo que resulta muy útil en el estudio inmunohistoquímico de neoplasias cutáneas tanto primarias como metastásicas.

Junto con la CK7 se incluye en los paneles de anticuerpos utilizados para tratar de identificar el tumor primario en las metástasis cutáneas de origen desconocido. (27)

La CK5/6 reconoce CK de alto PM. Es un marcador útil de diferenciación escamosa que resulta positivo en la epidermis y en el epitelio de los anejos, así como en múltiples neoplasias anexiales cutáneas, tanto benignas como malignas. Parece ser que también se expresa débilmente hasta en el 30% de las metástasis de adenocarcinoma, por lo que posee cierta utilidad en el diagnóstico diferencial histopatológico entre neoplasias cutáneas primarias y metástasis cutáneas de carcinomas viscerales. La mayoría de los mesoteliomas, carcinomas de células escamosas, carcinomas de células basales y carcinomas de células transicionales expresan la CK5/6, mientras que la mayoría de los adenocarcinomas resultan negativos. (27)

Otros marcadores epiteliales

El p63 (KET, p73L) es una proteína miembro de la familia p53 de genes supresores tumorales. Tiene la capacidad de actuar como factor de transcripción regulando la progresión del ciclo celular, manteniendo la capacidad proliferativa o induciendo apoptosis, en función del estímulo ambiental recibido por la célula. Se encuentra principalmente en la capa basal del epitelio escamoso estratificado y del epitelio de transición. En la piel se expresa intensamente en el núcleo de las células basales y suprabasales de la epidermis, así como en el de las células mioepiteliales que rodean los ovillos secretores de las glándulas ecrinas y apocrinas. También se expresa en las células basales del epitelio del cuello uterino, la vagina, el urotelio, la mucosa bronquial, las glándulas prostáticas y las células mioepiteliales de las glándulas seromucosas. Se ha observado expresión de p63 en algunos carcinomas escamosos, como los de la piel, el pulmón y el cuello uterino, así como en el carcinoma papilar de tiroides. La mayoría de los carcinomas anexiales cutáneos y sus metástasis expresan p63, mientras que este marcador es negativo en adenocarcinomas viscerales y sus metástasis cutáneas. (27)

El antígeno carcinoembrionario (CEA) es una proteína glucosilada que en la piel normal se encuentra presente en glándulas ecrinas y apocrinas, pero no en las glándulas sebáceas. Dentro de las glándulas ecrinas el CEA se expresa tanto en su porción secretora como excretora, mientras que en las glándulas apocrinas se observa intensa positividad en la cutícula luminal del ducto excretor, pero con frecuencia la porción secretora resulta CEA negativa. El CEA es un importante marcador de adenocarcinomas, tanto primarios cutáneos, como metástasis cutáneas de adenocarcinomas viscerales, y también se expresa en las células neoplásicas de la enfermedad de Paget mamaria y extramamaria. (27)

La gonadotropina coriónica humana (HCG) es una glucoproteína de 40 kDa. Está compuesta por una subunidad alfa y otra beta. La subunidad beta de la HCG es secretada por la placenta y normalmente es detectable en sangre solo durante la gestación. La HCG es el marcador más importante de las células trofoblásticas gestacionales, está presente en las células del sincitiotrofoblasto y células del trofoblasto intermedio, pero ausente en el citotrofoblasto. Este marcador tiñe de forma intensa y difusa las células sincitiotrofoblásticas del coriocarcinoma. (27)

Marcadores de diferenciación mesenquimal

La vimentina está presente prácticamente en todas las células embrionarias y en la mayoría de células adultas, sea cual sea su estirpe, en cultivos celulares. Durante la embriogénesis este filamento es reemplazado progresivamente por filamentos intermedios específicos para cada línea celular, pero se mantiene en las células mesenquimales. En la piel normal este marcador se expresa en los fibroblastos, vasos sanguíneos y linfáticos, músculo liso de la dermis y los adipocitos de la hipodermis. En oncología la expresión de vimentina se ha demostrado en todo tipo de sarcomas. Además también son vimentina positivos la mayoría de mesoteliomas y gliomas. (27)

Marcadores de diferenciación endotelial

El CD31 es una glucoproteína transmembrana que se expresa en todos los endotelios continuos (arterias, arteriolas, vénulas, venas y capilares no sinusoidales), así como en las células endoteliales discontinuas de los vasos linfáticos y en macrófagos y plaquetas. Resulta el marcador más sensible y específico para establecer diferenciación endotelial. En la práctica identifica las células neoplásicas de la gran mayoría de tumores vasculares benignos, así como más del 90% de los hemangioendoteliomas y angiosarcomas. Resulta también muy útil para evaluar la angiogénesis tumoral. Sin embargo, la expresión de CD31 en los macrófagos existentes en el estroma de tumores, tanto vasculares como no vasculares, puede dar lugar a confusión y llevar a diagnósticos erróneos. (28)

El CD34 es una sialomucina cuya síntesis está codificada por un gen situado en el cromosoma 1q32. Se encuentra en las células endoteliales, en células precursoras del sistema hematopoyético y en fibroblastos dendríticos. Se emplea principalmente como marcador endotelial. Se expresa en el 90% de las neoplasias endoteliales benignas o malignas, siendo un marcador muy sensible para identificar las células neoplásicas del sarcoma de Kaposi y diferenciarlo de lesiones de pseudokaposi. Sin embargo, la expresión de CD34 no es exclusiva de proliferaciones de células endoteliales, ya que también se observa positividad en las células neoplásicas del sarcoma epitelioides, el dermatofibrosarcoma protuberans (resultando de utilidad para el diagnóstico diferencial histopatológico con el dermatofibroma), el leiomiomasarcoma y otras muchas proliferaciones no endoteliales. (28)

El anticuerpo monoclonal WT-1 (Wilms tumor 1 protein) identifica un factor de transcripción codificado por un gen localizado en el cromosoma 11p13, que participa en la regulación de la transcripción de otros genes y puede funcionar como activador y como represor de la transcripción. Se detecta por inmunohistoquímica en el núcleo de células normales de estirpe muy variada, como el epitelio glomerular, las células gonadales en desarrollo, las células de Sertoli, las células epiteliales y las células de la granulosa del ovario, así como en células de neoplasias tan dispares como leucemias, tumores cerebrales y tumores desmoides. (28)

Marcadores neuroectodérmicos

La proteína S-100 es una proteína ácida que debe su nombre a su solubilidad en sulfato de amonio al 100%. Está constituida por 2 subunidades (alfa α y beta β) con 3 isotipos: a) proteína S-100 $\alpha\alpha$, expresada en el músculo; b) proteína S-100 $\alpha\beta$ expresada en melanocitos, células de la glía, condrocitos y células mioepiteliales de los ovillos secretores de las unidades ecrinas y apocrinas; y c) proteína S-100 $\beta\beta$, expresada en células de Langerhans y células de Schwann. La proteína S-100 está distribuida ampliamente en el sistema nervioso central y periférico y también está presente en algunos tejidos no neurales. Se expresa en prácticamente el 100% de los nevos melanocíticos y hasta en el 98% de los melanomas, lo que confiere a esta proteína el papel de marcador más sensible de proliferaciones melanocíticas, pero resulta también positiva en otras neoplasias, como algunos carcinomas (no espinocelulares), tumores mioepiteliales, tumores de músculo liso y tumores de la vaina nerviosa de nervios periféricos. (28)

El Melan-A es un componente de la membrana del premelanosoma, producto del gen MART-11. Es un antígeno de diferenciación melanocítica, reconocido por células T citotóxicas, que se expresa tanto en melanocitos normales como en las células proliferantes de nevos melanocíticos y melanomas. También se expresa en células de la retina, la corteza suprarrenal, el ovario y las células de Leydig del testículo. Junto con la proteína S-100 este marcador es el más utilizado para demostrar la estirpe melanocítica de una neoplasia. Su tinción es más difusa, pero más intensa que la de la proteína S-100. Las únicas neoplasias melanocíticas que no son identificables con el Melan-A son el melanoma desmoplásico y algunos melanomas de células fusiformes.

El HMB45 es un anticuerpo monoclonal dirigido contra una glucoproteína componente del premelanosoma, la gp100. Identifica melanocitos activados, melanocitos inmaduros y melanocitos intraepidérmicos, pero resulta negativo en melanocitos adultos (melanocitos quiescentes). Tiene una sensibilidad del 78 al 93% en el diagnóstico de melanoma (del 85% para demostrar melanomas epitelioides y del 30 al 50% para melanomas sarcomatoides), lo que convierte a este anticuerpo en uno de los marcadores más útiles en la confirmación del diagnóstico de

melanoma en casos de tumores malignos de histogénesis dudosa. La excepción, como sucede con otros marcadores melanocíticos, es el melanoma desmoplásico, ya que el HMB45 solo marca su componente intraepidérmico y juntural, mientras que el componente dérmico resulta HMB45 negativo. Sin embargo, quizá el HMB45 es el marcador más sensible de proliferaciones melanocíticas, ya que también marca nevos de Spitz, nevos azules y nevos displásicos. También suele ser positivo, aunque sea de manera focal, en las metástasis de melanoma. (28)

Marcadores de diferenciación neuroendocrina

La cromogranina es una proteína asociada a los gránulos de neurosecreción, está presente en una gran variedad de células endocrinas y en las neuronas. Resulta específica para establecer diferenciación neuroendocrina, pero su positividad depende de la cantidad de gránulos neurosecretorios y suele perderse en tumores de alto grado de malignidad pobremente diferenciados. Su negatividad, por tanto, no excluye una diferenciación neuroendocrina. En dermatopatología su principal utilidad es en el estudio del tumor de Merkel y de las metástasis cutáneas de tumores neuroendocrinos viscerales.

La sinaptofisina es una glucoproteína transmembrana que se expresa en la mayoría de células neuronales, neuroendocrinas y sus neoplasias. Constituye pues, junto con la cromogranina otro de los componentes del panel inmunohistoquímico habitual para el estudio de tumores cutáneos neuroendocrinos, tanto primarios como metastásicos. (28)

Procesos linfoproliferativos

El CD45 es una glicoproteína transmembrana con actividad tirosinfosfatasa. Es también conocido como antígeno común leucocitario (LCA, del inglés leukocyte common antigen) y se expresa tanto en células leucocitarias de la serie mieloide como en algunas células de la serie linfoide, así como en las neoplasias hematológicas tales como el linfoma de Hodgkin, linfomas no Hodgkin, mieloma múltiple o incluso en las neoplasias no hematológicas como el sarcoma histiocítico o en metástasis de tumores neuroendocrinos. Las 2 isoformas de CD45 de mayor importancia son CD45RO y CD45RA. La isoforma CD45RA es la isoforma de mayor

peso molecular y se expresa en los linfocitos T naive circulantes. La isoforma CD45RO es la forma de menor peso molecular, se expresa en los linfocitos T circulantes tras su activación y se asocia con la adquisición de memoria inmunológica (células T de memoria). (28)

El CD20 es un marcador específico de células B. Se expresa aproximadamente en el 98% de los linfomas de células B y de la leucemia linfática crónica B (fig. 8), en el 50% de las leucemias B agudas linfoblásticas y solo en el 10% de los linfomas plasmablásticos, mielomas y plasmocitomas. La expresión de CD79a precede a la expresión de CD20 durante la ontogenia de la célula B y desaparece después del CD20 en estadios tardíos de su diferenciación, por lo tanto las células plasmáticas resultan positivas para CD79a y negativas para CD20. El CD79a marca células B maduras e inmaduras, identificando la mayoría de neoplasias de células B. (28)

Los anticuerpos monoclonales anti CD2, CD3, CD4, CD5, CD7 y CD8 son los marcadores más frecuentemente utilizados en el estudio de infiltrados de linfocitos T. El CD4 es un marcador de células T colaboradoras y se expresa en la mayoría de linfomas T periféricos, la micosis fungoide y el síndrome de Sezary, la pérdida de expresión de algunos de estos marcadores T, como CD2, CD5 o CD7, generalmente indica malignidad y puede ayudarnos en el diagnóstico de linfoma periférico de células T. El CD8 es un marcador de las células T citotóxicas y de algunas células natural killer (NK). Dentro de los linfomas cutáneos de células T (LCCT), el CD8 se expresa en las células neoplásicas del linfoma T paniculítico, en el linfoma epidermotropo de células T CD8+ y en algunos casos de linfoma de células T γ - δ .

El CD10 es una glicoproteína también denominada neprilisina o endopeptidasa neutra, que se expresa en la superficie celular. Resulta positivo en el linfoma de Burkitt y en la mayoría de linfomas del centro folicular, en algunos casos de linfoma difuso de células grandes y algunos linfomas del manto. Sin embargo, es negativo en el linfoma B de la zona marginal. Recientemente se ha demostrado la expresión de CD10 en otros muchos tumores cutáneos de estirpe muy variada, como el

dermatofibroma, el dermatofibrosarcoma protuberans, el carcinoma espinocelular, el fibroxantoma atípico, el carcinoma basocelular y el tricoepitelioma. Además, también se expresa en otras neoplasias extracutáneas, como el carcinoma de células renales y el carcinoma de endometrio. (28)

Así pues las técnicas de inmunohistoquímica y algunas veces los estudios ultraestructurales son una valiosa herramienta para la determinación del origen de las MC. El panel básico recomendado de marcadores en la evaluación de metástasis histológicamente indiferenciadas incluye CD45RO (para neoplasias linfoides), AE1/AE3 pancitoqueratina (la mayoría de los carcinomas), vimentina (sarcoma) y S100 (melanoma). Esto se muestra en la **tabla 1**. (29)

Tabla 1. Marcadores útiles en la detección de neoplasias indiferenciadas.

ESTIRPE TUMORAL	MARCADORES INMUNOHISTOQUÍMICA
Carcinoma	AE1/AE3 (positivo), vimentina (negativo) CD45RO (negativo), S100 (negativo)
Sarcoma	AE1/AE3 (negativo), vimentina (positivo) CD45RO (negativo), S100 (negativo)
Linfoma	AE1/AE3 (negativo), vimentina (negativo) CD45 RO (positivo), S100 (negativo)
Melanoma	AE1/AE3 (negativo), CD45 RO (negativo), vimentina (negativo), S100 (positivo)

El segundo panel que engloba los marcadores de las principales neoplasias que pueden metastatizar en la piel incluye al TTF-1 (factor de transcripción tiroidea) el cual marca aproximadamente 2 tercios de los carcinomas de pulmón y sus metástasis. La combinación de receptores de estrógenos (RE) y de progestágenos (RP) que resulta muy útil en el diagnóstico del cáncer de mama. CDX-2 (proteína caudal homeobox 2) es un marcador intranuclear expresado en la mayoría de

carcinomas colorrectales, aunque también marca un número limitado de otros adenocarcinomas como el carcinoma gástrico, biliopancreático y carcinoma mucinoso de ovario. (29)

El antígeno prostático específico (PCA) se utiliza para confirmar el origen prostático de las metástasis cutáneas. El Hep par 1 (antígeno específico de hepatocito) es útil para identificar MC de carcinomas hepatocelulares. Estos se detallan en la **tabla 2**.

Tabla 2. Inmunofenotipos de las metástasis de los principales carcinomas

TUMOR PRIMARIO	MARCADORES INMUNOHISTOQUÍMICA
Mama	CK 7(+) CK 20(-) RP (+), RE (+) CEA (+/-), WT-1(-)
Ovario	CK 7 (+) CK 20 (-) WT-1 (+) CD10 (-)
Pulmón	CK 7 (+) CK 20 (-), TTF (+), CEA (+) WT-1(-)
Colorrectal	CK 7 (-) CK 20 (+) CDX2 (+) CEA (+) WT-1(-)
Gástrico	CK 20 (+/-) CK 7(+/-) CDX2 (+) CEA (+) WT-1(-)
Riñón	CK 7 (-) CK20 (-) WT-1 (-) CD10 (+)
Endometrio	Vimentina(+) RE(+) RP (+)
Próstata	CK 7 (-) CK 20 (+) CEA (-) PCA (+) RACEMASA (+) WT-1(-)
Hígado	CD 10 (+) HEP PAR-1 (+)
Neuroendocrino	Cromogranina (+) Sinaptofisina (+)
Tiroides	TG (+) TTF-1 (+) WT-1(-)
Melanoma	S100 (+) HMB45 (+) MART-1 (+)
Células escamosas	CK 5/6 (+) P63 (+)

RE (receptores de estrógenos), RP (receptores de progestágenos), CEA (antígeno carcinoembrionario), WT-1 (Wilms tumor 1 protein), TG (tiroglobulina), TTF-1 (factor de transcripción tiroidea), CDX2 (proteína caudal homeobox 2), PCA (antígeno prostático específico)

Los estudios ultraestructurales pueden ser útiles en la identificación de ciertos tumores no diferenciados. La presencia de desmosomas en los carcinomas, lúmenes citoplasmáticos en los adenocarcinomas, melanosomas en el melanoma, y gránulos neurosecretorios en los tumores neuroendocrinos puede ayudar a resolver el diagnóstico. No obstante son técnicas largas, costosas, que no están disponibles en la mayoría de centros clínicos, y que requieren un personal altamente especializado, por lo que habitualmente resulta más útil en la práctica clínica los estudios inmunohistoquímicos. (30)

La PET posee un alto número de falsos positivos, por lo que la PET- TAC, es más útil. No obstante, la utilización de la PET en la estadificación de las neoplasias puede fallar en algunos casos como en el diagnóstico de metástasis de pequeño tamaño o las metástasis cerebrales. (31)

DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

El diagnóstico diferencial de las MC muy amplio y se plantea, entre muchas otras entidades. En primer lugar con múltiples tumores primariamente cutáneos, tanto benignos (dermatofibroma, granuloma piógeno, quiste epidérmico, tumores anexiales) como malignos (carcinoma basocelular o epidermoide, melanoma, carcinoma de células de Merkel, angiosarcoma), así como con procesos infecciosos, sobre todo en el caso de las variantes inflamatorias (metástasis erisipeloide y linfangitis carcinomatosa) y el herpes zóster (metástasis zosteriformes), así como con otras dermatosis: eccema, alopecia areata (alopecia neoplásica), eritema anular centrífugo y vasculitis. La diferenciación entre las lesiones cutáneas metastásicas y las neoplasias primariamente cutáneas puede ser complicado en algunas ocasiones.

(32, 33)

PRONÓSTICO

La tasa de mortalidad es alta en los pacientes con MC, aunque el pronóstico de los pacientes varía considerablemente en función del tipo de tumor primario. La presencia de enfermedad metastásica en la piel, suele implicar una enfermedad sistémica y generalizada con una alta tasa de mortalidad, aunque el pronóstico varía considerablemente en función del tipo de tumor primario. Sólo del 6,4% al 7,8% de las MC se diagnostican en ausencia de otras metástasis a distancia. No obstante, parece que los avances recientes en las opciones de quimioterapia han aumentado considerablemente la supervivencia. ⁽³⁴⁾

Se estima que la supervivencia media tras el diagnóstico de las MC es del 50% a los 6 meses. Se han publicado varios análisis de supervivencia de los pacientes con MC, entre los que destacan los de Benmously y cols. y Schoenlaub y cols. Todos indican una mejor tasa de supervivencia en los casos cáncer de mama, en comparación con otros tipos de cáncer. El intervalo entre el diagnóstico del tumor primario y la aparición de las MC oscila de media entre 2 y 3 años, pero se ha descrito de hasta 22 años. ^(35,36)

Recientes estudios indican que este intervalo varía en función del tumor primario. De 141 pacientes analizados por Hu y cols. la media de los intervalos de tiempo entre la aparición de MC tras la escisión o el tratamiento del tumor primario fue más alta en los casos de cáncer de mama (47.2 meses) que en las demás neoplasias, como por ejemplo el cáncer de pulmón (15.7 meses), el cáncer colorrectal (16.5 meses) y el cáncer gástrico (19.8 meses). El cáncer de pulmón es, según algunos estudios, la neoplasia que más rápidamente metastatiza en la piel. ^(37,38)

TRATAMIENTO

El abordaje terapéutico de las MC se basa en el adecuado manejo del tumor primario, siempre que sea conocido. Dada la diseminación que implica la presencia de MC y que en la mayoría de los casos coexisten con otras lesiones metastásicas, la quimioterapia dirigida al tumor de origen suele ser la única alternativa susceptible de lograr la remisión completa. Dada la accesibilidad de la mayoría de las lesiones metastásicas en la piel, la cirugía y la radioterapia se emplean frecuentemente, aunque no han demostrado claramente aumentar la supervivencia y muchas veces la finalidad de estos procedimientos es exclusivamente paliativa. Se propuso que la cirugía podría aumentar la supervivencia en los casos de MC de cáncer de pulmón y gástrico. (39,40)

La radioterapia ha conseguido respuestas completas y la paliación duradera en algunos casos de metástasis de carcinomas de células renales. En un estudio, la braquiterapia pulsada consiguió el control local en 41 de 46 casos (89%) de MC de cáncer de mama¹⁰⁸. La aplicación tópica de solución de miltefosina al 6% sobre las MC de carcinoma de mama, logró un buen control de las MC en comparación con el placebo, en un estudio aleatorizado. Diez pacientes con MC de cáncer de mama o de colon fueron tratados con inyecciones intratumorales de anticuerpos recombinantes de cadena simple dirigidos contra ErbB2/HER2, con remisión completa en 4 de los 10 casos. (41,42)

La inmunoterapia intralesional con interferón-alfa o IL-2 se ha aplicado con resultados ambiguos. Asimismo se han comunicado casos de metástasis de melanoma tratados con imiquimod. También se han descrito respuestas exitosas a otros procedimientos destructivos locales como la electroquimioterapia¹¹⁵, la electrocoagulación, la electroporación y la electrovaporización. (43)

En especial, la electroquimioterapia con bleomicina ofrece una opción para MC y subcutáneas múltiples nódulos tumorales de 52 pacientes con cáncer de mama fueron incluidos en un protocolo con dicho tratamiento y se obtuvieron tasas de respuesta completa del 80% y parcial del 20%, después de la aplicación repetida.

La electroquimioterapia con cisplatino también se ha probado en el tratamiento de las MC de cáncer de mama, aunque con menos éxito. Ningún quimioterapéutico específico ha demostrado mayor eficacia en el tratamiento sistémico de las MC. Las observaciones de las MC con regresión inducida por la quimioterapia sistémica se limitan a casos aislados, como en el caso de las MC de cáncer de páncreas tratadas con gemcitabina o de carcinoma urotelial de vejiga tratados con ciclofosfamida, metotrexato y 5- fluorouracilo. También está descrito el tratamiento de casos aislados de MC de carcinomas de origen desconocido con cisplatino, gemcitabina, vinorelbina, y paclitaxel. (44)

La expresión de algunas moléculas como el EGF, Herquinasas 2/Neu, y C-kit tirosina, tiene gran importancia, pues suponen posibles dianas para las terapias sistémicas. También los fármacos dirigidos contra la función del estroma y la angiogénesis podrían ser considerados. El tratamiento de las MC, en términos paliativos, incluye el manejo adecuado del dolor, del prurito y de la posible sobreinfección bacteriana. (44)

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

Existe poca información acerca de los principales aspectos clínico-patológicos y de inmunohistoquímica de los casos reportados de metástasis cutáneas en nuestro país. Como en muchas ocasiones se desconoce el origen de la neoplasia interna que las causa, es necesario establecer una ruta crítica que nos ayude a abordar y clasificar correctamente todos los casos de MC, con esto lograremos identificar en la mayor parte el tumor primario, lo cual contribuirá al manejo precoz (aunque muchas veces paliativo) de estos pacientes y a su vez a una mejoría en su calidad de vida.

HIPÓTESIS

La literatura menciona que la mayoría de los casos reportados de metástasis cutáneas corresponden a los adenocarcinomas, y que de estos el de mayor prevalencia en el sexo masculino es el de pulmón (24%) y en el sexo femenino el de mama (69%). En este estudio nosotros esperamos encontrar una prevalencia igual o superior a estas cifras.

JUSTIFICACIÓN

Debido a que las MC representan una etapa avanzada en la evolución de una neoplasia interna, en la mayoría de las veces desconocida, estos pacientes tienen un mal pronóstico con una mortalidad muy elevada a corto plazo. Por lo mismo, es necesario establecer una ruta crítica que incluya panel de marcadores de inmunohistoquímica que fuera sencillo y eficaz para identificar la histogénesis de la mayor parte de las MC de tumores de origen desconocido, estableciendo una proposición de panel básico y necesario de inmunohistoquímica que sea riguroso y base para el diagnóstico fundamental de estos casos; así como que nos ayude a abordar y clasificar correctamente todos los casos de MC, con la finalidad de identificar el tumor primario de origen, evitándole al paciente la realización de otros estudios y procedimientos de diagnóstico invasivos innecesarios y contribuyendo a su vez a que reciba un manejo multidisciplinario precoz que mejore en la medida de lo posible su calidad de vida.

OBJETIVO GENERAL

Describir las principales características clínico-patológicas y de inmunohistoquímica de los casos registrados de metástasis cutáneas en el Servicio de Dermatopatología del Hospital General de México “Dr. Eduardo Liceaga” en el periodo comprendido entre Enero de 2004 a Enero de 2014.

OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- 1- Valorar las características epidemiológicas más frecuentes en los pacientes con MC en nuestro medio (edad y sexo).
- 2- Exponer las características de los tumores malignos que metastatizan con mayor frecuencia en la piel:
 - a. Origen.
 - b. Presencia o no de otras metástasis.
 - c. Tiempo de evolución del tumor primario.
- 3- Describir las características clínicas más frecuentes de las lesiones cutáneas metastásicas, incluyendo:
 - a. La lesión elemental.
 - b. El número de lesiones.
 - c. La sintomatología.
 - d. Su localización.
 - e. El momento de presentación con respecto al tumor primario.
- 4- Valorar los hallazgos histopatológicos más frecuentes de las MC procedentes de tumores malignos viscerales
 - a. Histología tumoral.
 - b. Localización del infiltrado tumoral.
 - c. Infiltración epidérmica.
- 5- Valorar las diferencias existentes en función de la edad y el sexo de los pacientes.
- 6- Evaluar la supervivencia en años tras el diagnóstico de las MC.

MATERIAL Y MÉTODOS

DISEÑO DEL ESTUDIO

Se realizará un estudio descriptivo, retrospectivo y transversal de los casos de MC de neoplasias malignas viscerales, confirmados histológicamente desde Enero de 2004 hasta Enero de 2014, lo que representa un periodo de 10 años, en el Servicio de Dermatopatología del Hospital General de México “Dr. Eduardo Liceaga”. Se analizarán tanto variables clínicas como histopatológicas y de inmunohistoquímica.

CRITERIOS DE INCLUSIÓN

Se incluirán a todos los pacientes con MC confirmadas histológicamente en el periodo de estudio, desde Enero de 2004 hasta Enero de 2014.

CRITERIOS DE NO INCLUSIÓN

Se excluirán los casos hematológicos de MC debido a su diferente comportamiento biológico así como aquellos casos en los que no se hayan podido obtener los datos completos a partir de la historia clínica del expediente.

METODOLOGÍA

Se realizará una búsqueda de bloques y revisión de laminillas correspondientes a los casos registrados de metástasis cutáneas en el Servicio de Dermatopatología del Hospital General de México “Dr. Eduardo Liceaga” en el periodo comprendido entre Enero de 2004 a Enero de 2014. Para los datos clínicos se revisaran los expedientes clínicos de los pacientes incluidos en el estudio.

DEFINICIÓN DE VARIABLES

DATOS EPIDEMIOLÓGICOS

Género

Variable cualitativa nominal y dicotómica. Escala de medición: Mujer u Hombre

Edad

Variable cuantitativa discreta. Tiempo transcurrido desde el nacimiento del paciente.
Escala de medición: años

Neoplasia visceral previa conocida

Variable nominal dicotómica. Se refiere a si el paciente tenía un diagnóstico confirmado de la neoplasia maligna de origen de las MC en el momento del diagnóstico de éstas. Escala de medición: positivo o negativo.

Tiempo de evolución de la neoplasia visceral desde diagnóstico

Variable cuantitativa discreta. Contamos el tiempo en días, meses y años desde la fecha del diagnóstico del tumor primario a la fecha del diagnóstico de las MC. Escala de medición: meses, años.

Tiempo de evolución de las lesiones cutáneas en momento del diagnóstico

Variable cuantitativa discreta. Tiempo en meses desde el inicio de las lesiones cutáneas hasta el momento de la confirmación histopatológica de las mismas. Escala de medición: días, meses, años.

Origen del tumor primario

Variable cualitativa nominal. Como orígenes posibles del tumor primario se incluyen:
○ Mama ○ Pulmón ○ Ovario ○ Estómago ○ Colorrectal ○ Páncreas ○ Tiroides ○ Riñón ○
Próstata ○ Vejiga urinaria ○ Esófago ○ Hígado ○ Óseo ○ Músculo ○ Intestino delgado ○
Vesícula y vías biliares ○ Útero ○ Cabeza y cuello ○ Carcinomas de origen desconocido ○
La categoría “otros”, para casos que no se encuadren en ninguno de los anteriores.

Manifestación de las MC con respecto al diagnóstico del tumor de origen

Variable cualitativa dicotómica. Escala de medición:

- Previa al diagnóstico de neoplasia visceral
- Posterior

Presencia de metástasis viscerales en el momento del diagnóstico de las MC

Variable cualitativa dicotómica. Escala de medición: Positivo o negativo.

DATOS CLÍNICOS

Clínica subjetiva de las lesiones cutáneas

Variable cualitativa nominal. Corresponde a la sintomatología referida por el paciente.

Escala de medición: Prurito, dolor o asintomáticas.

Lesión cutánea elemental de las MC

Variable cualitativa nominal. Según la morfología de las lesiones. Escala de medición:

- Nódulo
- Placa
- Pápula
- Úlcera

Peculiaridades de las metástasis cutáneas

Variable cualitativa nominal. Escala de medición:

- Metástasis zosteriforme
- Metástasis en coraza
- Nódulo umbilical
- Metástasis erisipeloide
- Implante iatrogénico

Ulceración clínica

Variable nominal dicotómica. Se obtiene en la exploración física del resumen clínico.

Escala de medición: positivo o negativo.

Número de lesiones cutáneas metastásicas

Variable cualitativa ordinal. Para evaluarlo se revisará el número de lesiones observadas en la exploración física del resumen clínico. Escala de medición: Lesión única, de 2 a 5 lesiones, o más de 5.

Localización de las MC

Variable cualitativa nominal Se refiera a las áreas corporales que presentan lesiones de MC. Escala de medición: Cabeza y cuello, tronco, abdomen, miembros superiores, miembros inferiores y genitales.

Localización de las MC con respecto al área corporal del tumor primario

Variable cualitativa nominal. Escala de medición: Misma área del tumor primario o un área distinta al tumor primario.

Extensión de las MC

Variable nominal dicotómica. Escala de medición: Extensión de las lesiones cutáneas a sólo un área corporal o a más de un área corporal.

Supervivencia desde el diagnóstico de las MC

Variable cuantitativa discreta. Se contará el tiempo desde la fecha del diagnóstico de MC, hasta la fecha de muerte del paciente. Escala de medición: meses y años.

DATOS HISTOPATOLÓGICOS

Localización predominante del tumor

Variable cualitativa nominal. Escala de medición: Sólo en la dermis En la dermis y en la hipodermis Sólo en la hipodermis

Afectación de la epidermis

Variable nominal dicotómica. Se refiere a la infiltración tumoral de la misma. Escala de medición: positivo o negativo

Ulceración histológica de la epidermis

Variable nominal dicotómica. Escala de medición: positivo o negativo.

Histología del tumor que infiltra la biopsia cutánea

Variable cualitativa nominal. Escala de medición: Adenocarcinoma Sarcoma Melanoma Indiferenciado Otro

Grado de diferenciación tumoral de la infiltración neoplásica

Variable cualitativa ordinal. Escala de medición: Bien diferenciado, moderadamente diferenciado o poco diferenciado.

Infiltrado inflamatorio presente en las lesiones metastásicas

Variable cualitativa ordinal. Escala de medición: ausente-escaso o moderado-intenso.

Angiotropismo

Variable nominal dicotómica. Se refiere a la presencia de invasión vascular. Escala de medición: positivo o negativo

Necrosis

Variable nominal dicotómica. Se refiere a la presencia de necrosis en el interior del tumor. Escala de medición: positivo o negativo.

Mitosis

Variable cualitativa ordinal. Se refiere al número de figuras mitóticas por campo de gran aumento. Escala de medición: ◦ Ausentes o escasas ◦ Frecuentes ◦ Muy abundantes

Inmunohistoquímica

Variable nominal dicotómica. Se valorará la positividad o negatividad de cada marcador de inmunohistoquímica en cada paciente.

- CK AE1/AE3
- Vimentina,
- CD45 RO
- S100
- RP
- RE
- WT-1
- CD 10
- CK 7
- CK 20
- CEA
- PCA
- RACEMASA
- HEPAR-1
- CROMOGRANINA
- SINAPTOFISINA
- TTF-1
- HMB-45
- MART-1
- CK 5/6
- P63
- AFP
- HCG

Escala de medición: positivo o negativo.

ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Se realizó un análisis descriptivo de la información. Las variables numéricas (edad, tiempo de evolución y tiempo de supervivencia) fueron expresadas mediante medidas de tendencia central y dispersión usando el promedio y la desviación estándar.

Las variables cualitativas fueron expresadas mediante conteo y porcentaje del total de sujetos del estudio.

Se construyeron tablas, así como gráficas de pastel y barras para visualizar la distribución de las variables.

Con respecto a los marcadores inmunohistoquímicos, se construyó una matriz de resultados para visualizar los resultados positivos, negativos y las pruebas no realizadas en cada una de las muestras para cada marcador.

A partir de esta matriz, se calcularon los índices de positividad a los marcadores, mediante la siguiente fórmula: número de muestras positivas entre el número de pruebas realizadas x 100.

Se evaluaron diferencias en el índice de positividad de acuerdo al origen desconocido y conocido en el diagnóstico histopatológico utilizando la prueba χ^2 o exacta de Fisher. Se consideró estadísticamente significativo a un valor de $p < 0.05$.

Finalmente se evaluó la supervivencia de los sujetos con metástasis cutáneas utilizando el método de Kaplan-Meier para visualizar la curva de supervivencia.

El análisis se llevó a cabo utilizando el programa STATA versión 12.

RESULTADOS

Características generales

Se incluyeron 42 pacientes con metástasis cutáneas durante el periodo de estudio. Las características generales en cuanto al sexo y la edad de los pacientes se encuentran resumidas en la **Tabla 3**

Tabla 3. Características generales de los pacientes con metástasis cutáneas	
Características generales	n=42
Sexo femenino	23 (54.8%)
Sexo masculino	19 (45.2%)
Edad, años	59.9 ± 2.3
Los datos se presentan como número (%) o promedio ± error estándar de la media.	

El 54.8% (n=23) fueron mujeres y 45.2% fueron hombres (n=19), como se muestra en la **Figura 8**.

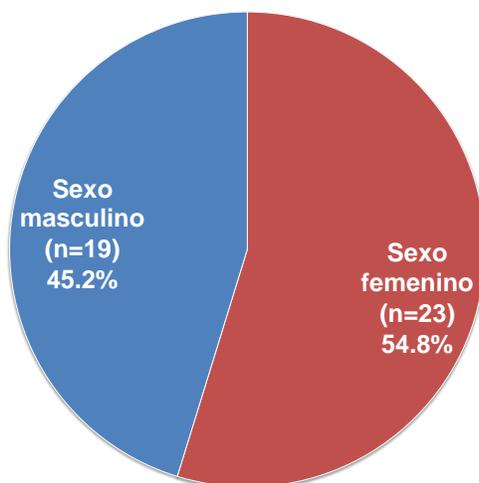


Figura 8. Distribución por sexo de los pacientes con metástasis cutáneas.

. FUENTE: Archivos del Servicio de Dermatopatología del Hospital General de México "Dr. Eduardo Liceaga"

El promedio de edad al momento del diagnóstico fue de 59.9 ± 2.3 años. La edad mínima y máxima fue de 25 y 90 años respectivamente.

Al analizar la distribución por grupos de edad, que se muestra en la **Figura 9**, se encontró un caso para el rango de 20 a 29 años, 4 para el de 30 a 39 y de 40 a 49 años, 12 para el grupo de 50 a 59 años, 11 para 60 a 69 años, 6 sujetos con edad de 70 a 79 años, 3 en el grupo de 80 a 89 y un sujeto para el grupo de 90 años y más.

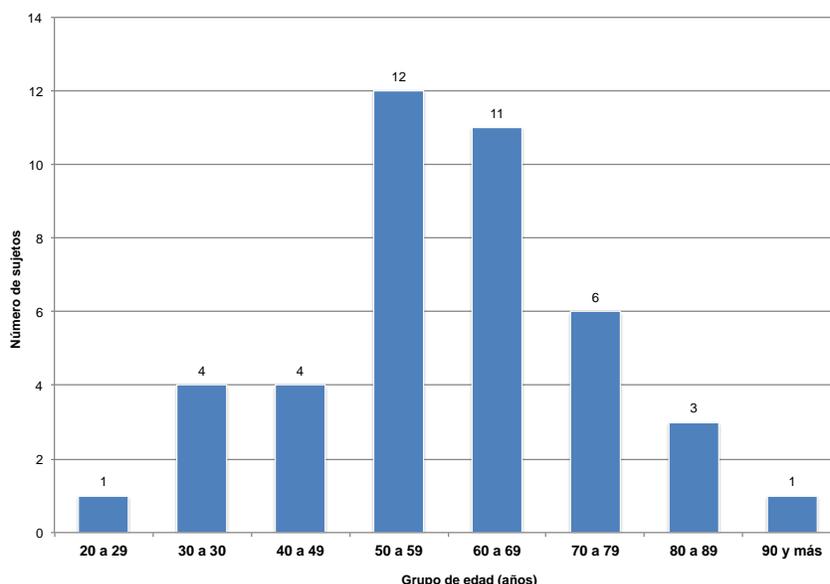


Figura 9. Distribución por grupos de edad al momento del diagnóstico de los pacientes con MC
FUENTE: Archivos del Servicio de Dermatopatología del Hospital General de México “Dr. Eduardo Liceaga”

Con respecto a los antecedentes de neoplasia visceral previa y origen del tumor primario, estos se resumen en la **tabla 4**.

Tabla 4. Características generales de los pacientes con metástasis cutáneas

Número total de pacientes	n=42
Antecedente de neoplasia visceral previa	16 (38.1%)
Tiempo de evolución de neoplasia visceral, años	1.5 ± 0.3
Origen del tumor primario	
Mama	7 (16.7%)
Pulmón	1 (2.4%)
Gástrico	1 (2.4%)
Colorrectal	2 (4.8%)
Renal	2 (4.8%)
Próstata	2 (4.8%)
Carcinoma epidermoide	1 (2.4%)
Desconocido	26(61.9%)
Metástasis a cerebelo	1 (2.4%)
Metástasis piel y mucosas	1 (2.4%)
Metástasis a Médula Ósea	1 (2.4%)
Los datos se presentan como número (%) o promedio ± error estándar de la media.	

El 38.1% de los pacientes refirió antecedente de neoplasia visceral previa (**Figura 10**). El tiempo de evolución promedio fue de 1.5 ± 0.3 años.

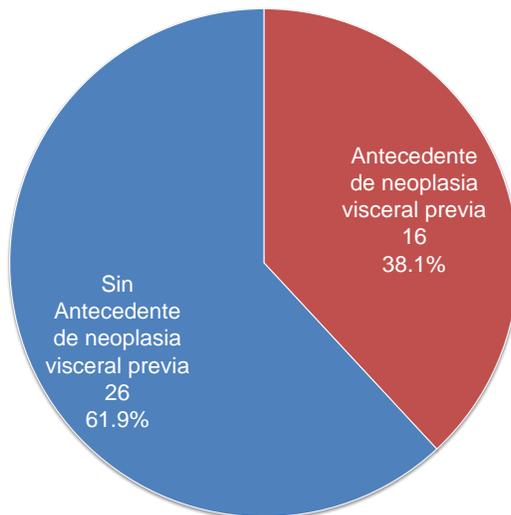


Figura 10. Antecedente de neoplasia visceral previa en los pacientes con metástasis cutáneas.
FUENTE: Archivos del Servicio de Dermatopatología del Hospital General de México “Dr. Eduardo Liceaga”

El origen del tumor primario fue desconocido en el 61.9% de los casos (n=26). El tumor conocido más frecuente fue el de mama 16.7% (7 casos), seguido del gástrico, colorrectal, renal y próstata (2.4%, 2 casos respectivamente), como se muestra en la **Figura 11**.

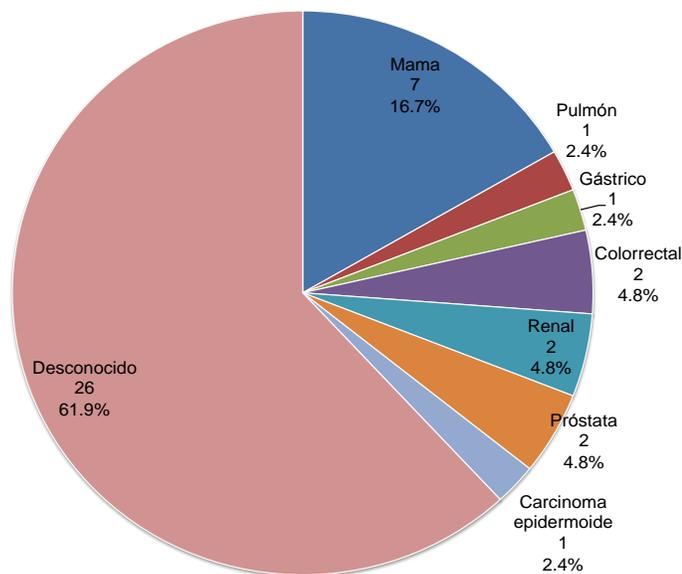


Figura 11. Frecuencia del origen del tumor primario en los pacientes con metástasis cutáneas.
FUENTE: Archivos del Servicio de Dermatopatología del Hospital General de México “Dr. Eduardo Liceaga”

En la **tabla 5** se detalla el momento de ocurrencia de las manifestaciones de las MC y la presencia de metástasis al momento del diagnóstico.

Tabla 5. Características generales de los pacientes con metástasis cutáneas	
Número total de pacientes	n=42
Momento de ocurrencia de las manifestaciones	
Previo al diagnóstico de neoplasia visceral	16 (38.1%)
Posterior al diagnóstico de neoplasia visceral	26 (61.9%)
Presencia de metástasis al momento del diagnóstico	
Metástasis pulmonares	6 (14.3%)
Metástasis hepáticas	2 (4.8%)
Metástasis óseas	2 (4.8%)
Metástasis a SNC	1 (2.4%)
Los datos se presentan como número (%) o promedio \pm error estándar de la media.	

En el 61.9% (n=26) de los sujetos, el diagnóstico de metástasis cutáneas se realizó posterior al diagnóstico de la neoplasia visceral y en el restante 38.1% (n=16) se realizó previo al diagnóstico de la misma (**Figura 12**).

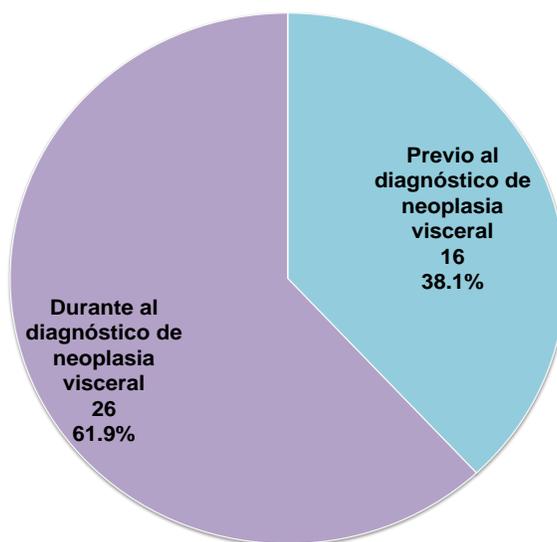


Figura 12. Momento del diagnóstico de las metástasis cutáneas en relación con la neoplasia primaria
FUENTE: Archivos del Servicio de Dermatopatología del Hospital General de México “Dr. Eduardo Liceaga”

Las metástasis concurrentes más frecuentes fueron las pulmonares (14.3%, n=6 pacientes) seguidas de las hepáticas y óseas (4.8% n=2 sujetos). Se observaron metástasis en cerebelo, piel y mucosas, sistema nervioso central y en médula ósea en un paciente respectivamente. (**Figura 13**).

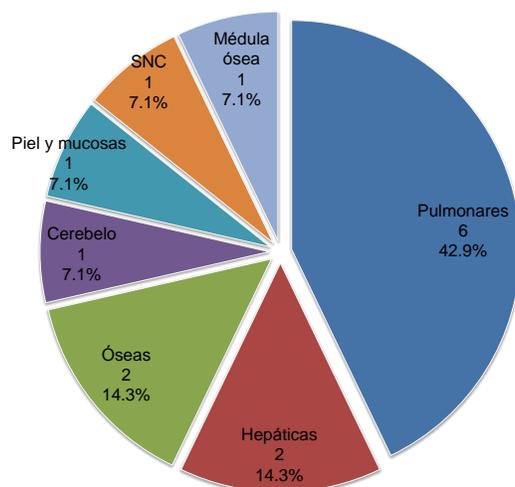


Figura 13. Metástasis en otros sitios en los pacientes con metástasis cutáneas.

FUENTE: Archivos del Servicio de Dermatopatología del Hospital General de México “Dr. Eduardo Liceaga”

Características clínicas

El tiempo de evolución, sintomatología y tipo de neoformación de las lesiones cutáneas se resumen en la **Tabla 6**.

Tabla 6. Características clínicas de los pacientes con metástasis cutáneas	
Características clínicas	n=42
Tiempo de evolución de la lesión actual, meses	6.7 ± 1.5
Síntomas	
Dolor	11 (26.2%)
Prurito	1 (2.4%)
Asintomático	12 (28.6%)
Tipo de neoformación	
Nódulo	31 (73.8%)
Placa	11 (26.2%)
Pápula	1 (2.4%)
Úlcera	2 (4.8%)
Los datos se presentan como número (%) o promedio ± error estándar de la media.	

El tiempo de evolución de la lesiones cutáneas fue de 6.7 ± 1.5 meses. Como se muestra en la **Figura 14**, un total de 35 pacientes tuvieron una evolución menor a 1 año, 5 pacientes su evolución fue de 12 a 23 meses, en un paciente de 24 a 35 meses y en el último paciente, la evolución fue de 60 meses o más.

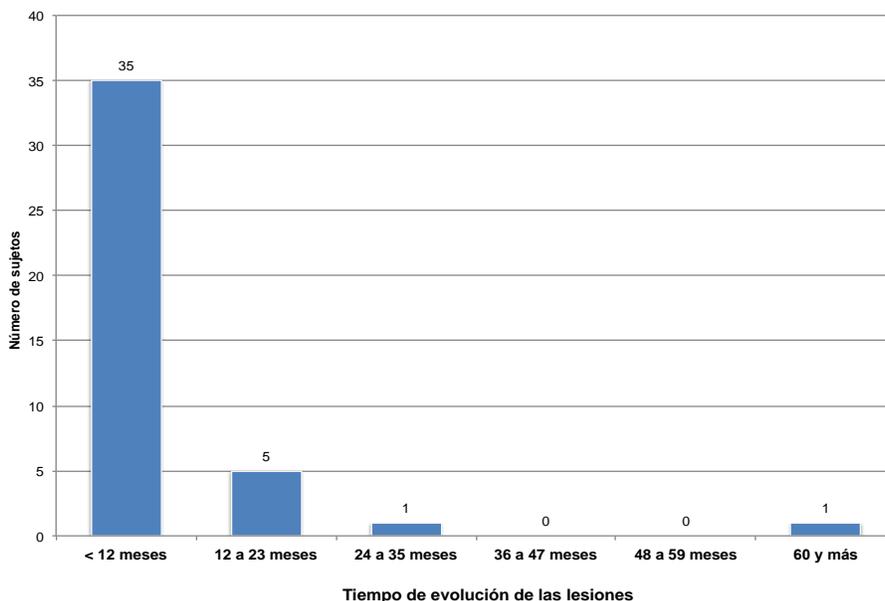


Figura 14. Distribución del tiempo de evolución de las lesiones cutáneas en los pacientes con metástasis cutáneas.

FUENTE: Archivos del Servicio de Dermatopatología del Hospital General de México “Dr. Eduardo Liceaga”

Como se muestra en la **Figura 15**, el 60.0% de las lesiones cursaron asintomáticas (n=12) y en el 46.3% se presentó dolor (n=11), y en el caso restante se presentó prurito.

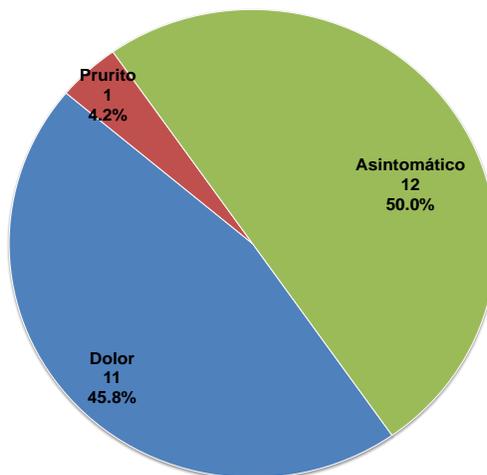


Figura 15. Manifestaciones clínicas de la lesión dérmica en los pacientes con metástasis cutáneas.

FUENTE: Archivos del Servicio de Dermatopatología del Hospital General de México “Dr. Eduardo Liceaga”

La forma clínica más frecuente fue el nódulo (73.8%, n=31), seguido de la placa (26.2%, n=11), úlcera (4.8%, n=2) y pápula (2.4%, n=1) (**Figura 16**).

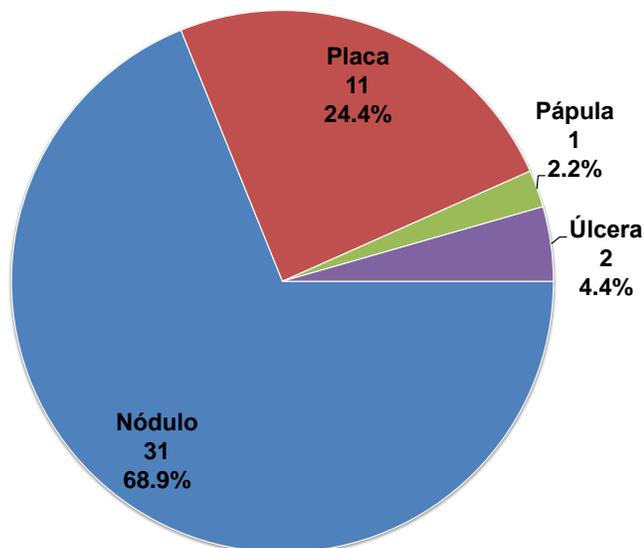


Figura 16. Frecuencia tipo de neoplasia clínica en los pacientes con metástasis cutáneas.

. FUENTE: Archivos del Servicio de Dermatopatología del Hospital General de México "Dr. Eduardo Liceaga"

En cuanto a la ulceración clínica y el número de lesiones de las MC se obtuvieron los siguientes resultados que se muestran en la **Tabla 7**.

Tabla 7. Características clínicas de los pacientes con metástasis cutáneas	
Características clínicas	n=42
Ulceración clínica	20 (47.6%)
Número de lesiones	
Única	17 (40.5%)
De 2 a 5	8 (19%)
Más de 5	17 (40.5%)
Los datos se presentan como número (%) o promedio \pm error estándar de la media.	

Como se muestra en la **Figura 17**, 20 de los pacientes (47.6%) presentaron ulceración clínica.

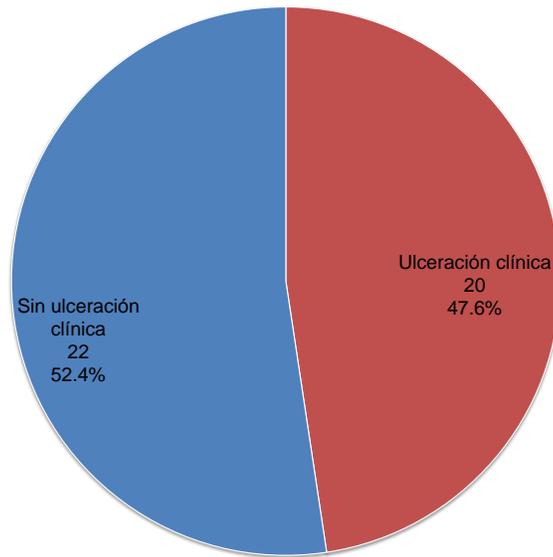


Figura 17. Frecuencia de ulceración clínica en las lesiones de los pacientes con metástasis cutáneas.

FUENTE: Archivos del Servicio de Dermatopatología del Hospital General de México “Dr. Eduardo Liceaga”

Como se muestra en la **Figura 18**, 17 presentaron lesión única (45.5%) en otros 17 más de 5 lesiones, mientras que 8 pacientes (19%) tuvieron de 2 a 5 lesiones.

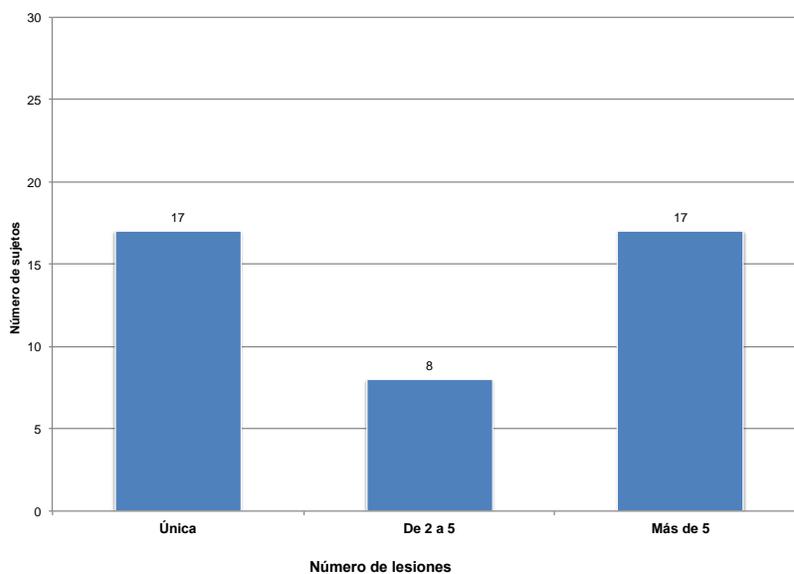


Figura 18. Numero de lesiones en los pacientes con metástasis cutáneas.

FUENTE: Archivos del Servicio de Dermatopatología del Hospital General de México “Dr. Eduardo Liceaga”

Las características clínicas correspondientes a la localización de las lesiones cutáneas, localización de las MC respecto al tumor primario y extensión a una o más áreas corporales se resumen en la **tabla 8**.

Tabla 8. Características clínicas de los pacientes con metástasis cutáneas	
Características clínicas	n=42
Localización	
Cabeza y cuello	24 (57.1%)
Tórax	18 (42.9%)
Abdomen	6 (14.3%)
Miembro superior	3 (7.1%)
Miembro inferior	8 (19%)
Genitales	3 (7.1%)
Misma localización que el tumor primario	
Si	8 (19%)
No	34 (81%)
Extensión de la lesión	
Un área corporal	31 (73.8%)
Más de un área corporal	11 (26.2%)
Los datos se presentan como número (%) o promedio ± error estándar de la media.	

Al analizar la localización de las lesiones (**Figura 19**), la localización más frecuente fue cabeza y cuello (57.1%, n=24) y tórax (42.9%, n=18). Seguidas de miembro inferior en 8, en abdomen 6, miembro superior en 3 y genitales en 3.

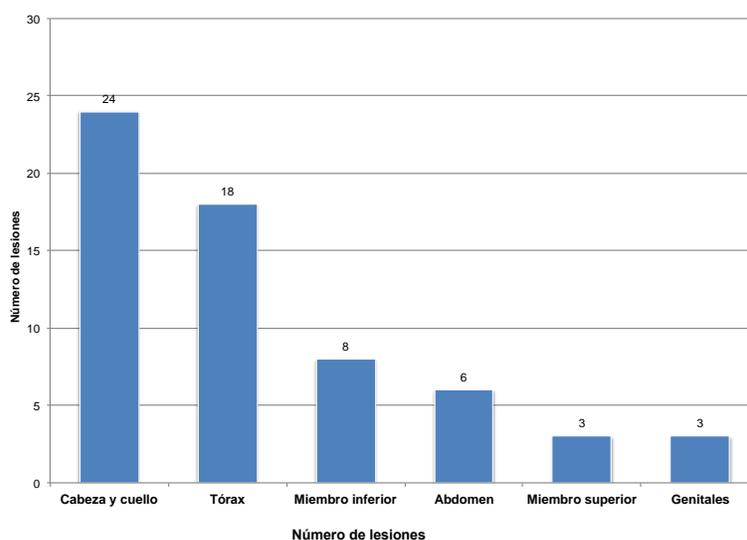


Figura 19. Localización de las lesiones en los pacientes con metástasis cutáneas

FUENTE: Archivos del Servicio de Dermatopatología del Hospital General de México “Dr. Eduardo Liceaga”

En 8 pacientes, la metástasis tuvo la misma localización que el tumor primario (19%) y en los restantes 34 (81%) la localización de la metástasis cutánea y el tumor primario fueron diferentes (**Figura 20**)

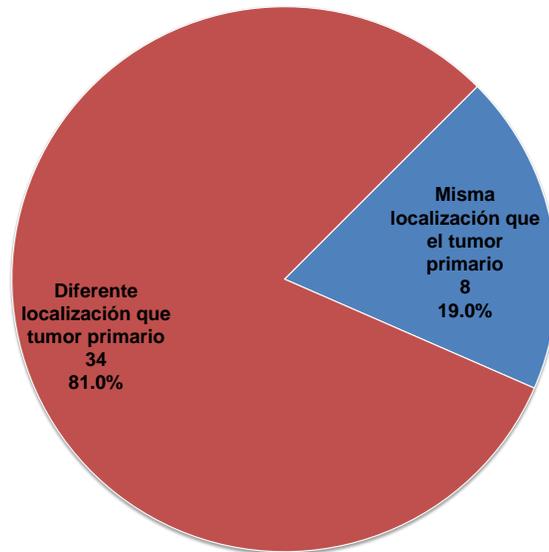


Figura 20. Localización de las lesiones con respecto al tumor primario

FUENTE: Archivos del Servicio de Dermatopatología del Hospital General de México “Dr. Eduardo Liceaga”

En 31 pacientes (73.8%) la localización de la metástasis cutánea se limitó a un área corporal y en los restantes 11 sujetos (26.2%) las metástasis cutáneas se extendieron a más de un área corporal (**Figura 21**).

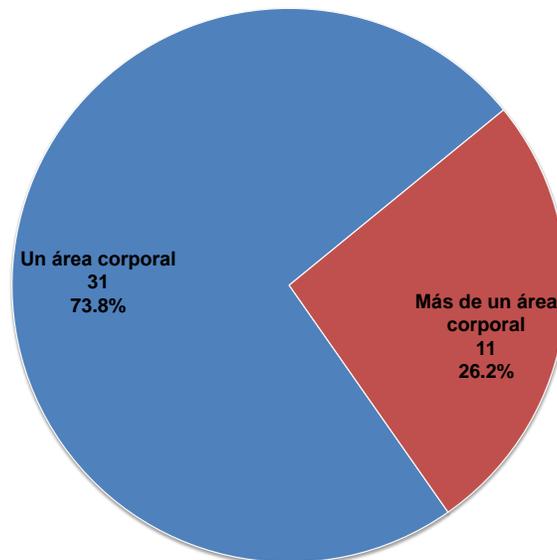


Figura 21. Extensión en áreas corporales de las metástasis cutáneas

. FUENTE: Archivos del Servicio de Dermatopatología del Hospital General de México “Dr. Eduardo Liceaga”

Hallazgos histopatológicos

Los hallazgos histopatológicos acerca de la localización de la lesión tumoral, infiltración a la epidermis y ulceración histológica de las biopsias de los pacientes con metástasis cutáneas se resumen en la **Tabla 9**.

Tabla 9. Hallazgos histopatológicos de las biopsias de pacientes con metástasis cutáneas	
Hallazgos histopatológicos	n=42
Localización dérmica de la lesión	
Dermis	24 (57.1%)
Hipodermis	0 (0%)
Dermis e hipodermis	18 (42.9%)
Infiltración de epidermis	10 (23.8%)
Ulceración histológica	10 (23.8%)
Los datos se presentan como número (%) o promedio ± error estándar de la media.	

El 57.1% (n=24) de las biopsias presentaron localización en dermis exclusivamente y el restante 42.9% (n=18) presentaron localización en la dermis e hipodermis (**Figura 22**).

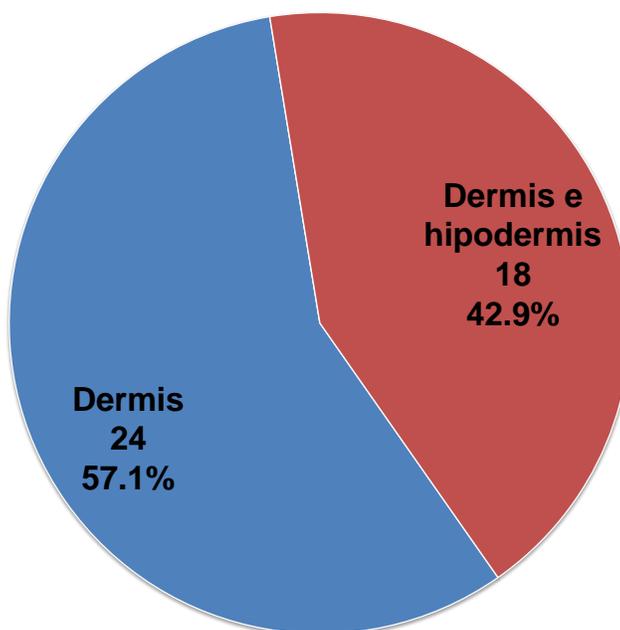


Figura 22. Localización dérmica de las lesiones en las biopsias de piel

FUENTE: Archivos del Servicio de Dermatopatología del Hospital General de México "Dr. Eduardo Liceaga"

El 23.8% (n=10) presentaron infiltración de epidermis y 32 biopsias no la presentaron (76.2%) (**Figura 23**).

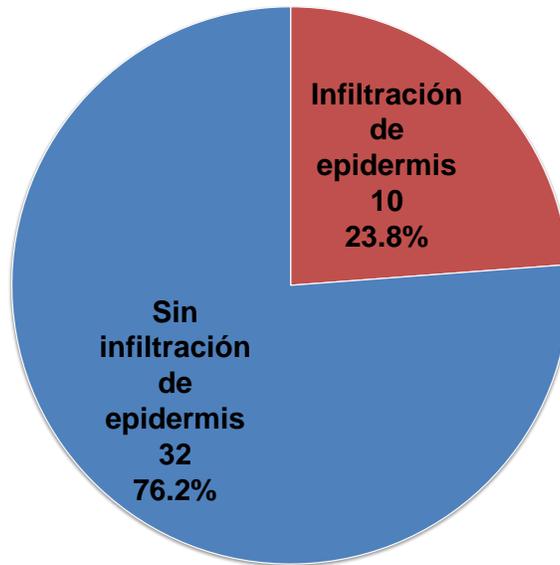


Figura 23. Infiltración de la epidermis en las biopsias de piel.

FUENTE: Archivos del Servicio de Dermatopatología del Hospital General de México “Dr. Eduardo Liceaga”

Se observó la misma distribución respecto a la ulceración histológica: el 23.8% (n=10) la presentaron y 32 biopsias no la presentaron (76.2%) (**Figura 24**).

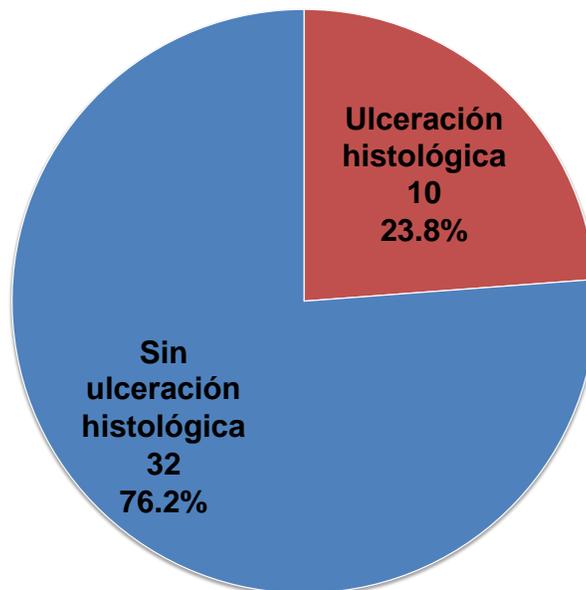


Figura 24. Ulceración histológica en las biopsias de piel.

FUENTE: Archivos del Servicio de Dermatopatología del Hospital General de México “Dr. Eduardo Liceaga”

Los hallazgos histopatológicos correspondientes a la histología tumoral y grado de diferenciación se detallan en la **tabla 10**.

Tabla 10. Hallazgos histopatológicos de los pacientes con metástasis cutáneas	
Hallazgos histopatológicos	n=42
Histología tumoral	
Adenocarcinoma	35 (83.3%)
Melanoma	3 (7.1%)
Carcinoma indiferenciado	2 (4.8%)
Otro	2 (4.8%)
Grado de diferenciación	
Bien diferenciado/ bajo grado	11 (26.2%)
Moderadamente diferenciado	11 (26.2%)
Pobremente diferenciado/ alto grado	20 (47.6%)
Los datos se presentan como número (%) o promedio ± error estándar de la media.	

La histología tumoral más frecuente fue el adenocarcinoma (83.3%, n=35) seguido del melanoma (7.1%, n=3). Se presentaron 2 casos (4.8%) de carcinoma indiferenciado y otros 2 (4.8%) clasificados en otros. (**Figura 25**)

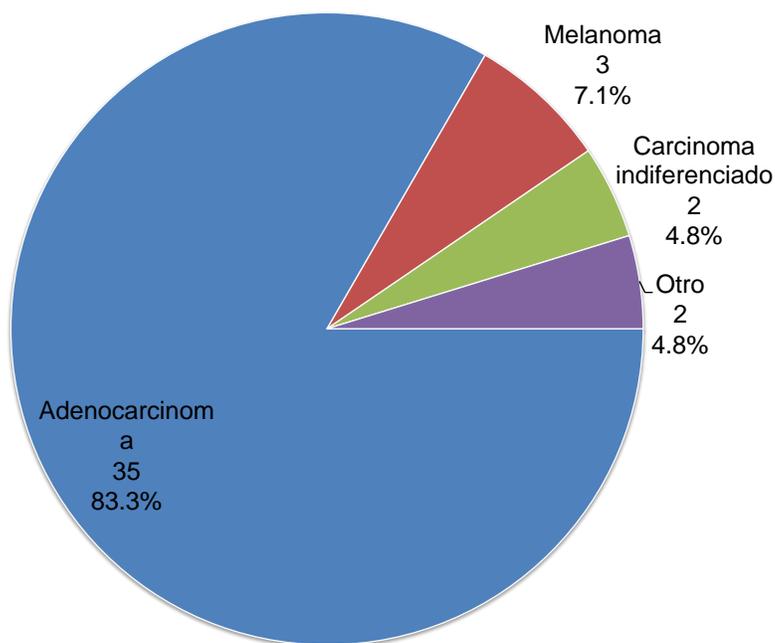


Figura 25. Histología tumoral en las biopsias de piel.

FUENTE: Archivos del Servicio de Dermatopatología del Hospital General de México "Dr. Eduardo Liceaga"

Con respecto al grado de diferenciación, el 47.6% de las biopsias (n=20) presentaron pobre diferenciación y el 26.2% (n=11) moderada y buena diferenciación respectivamente (**Figura 26**).

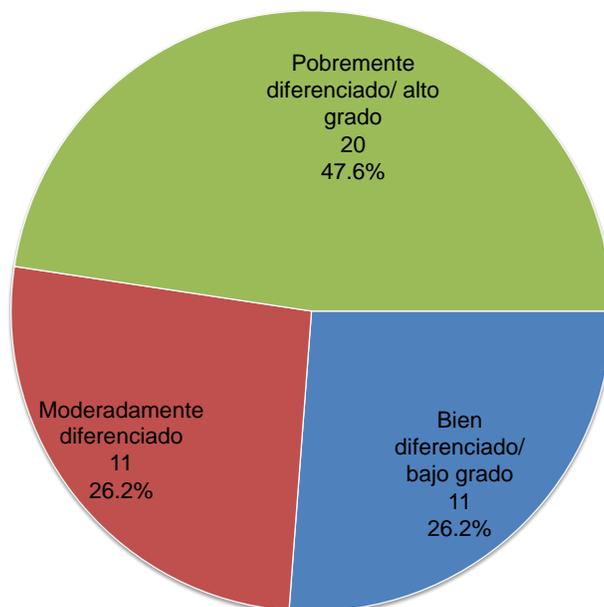


Figura 26. Grado de diferenciación del tumor en las biopsias de piel.

FUENTE: Archivos del Servicio de Dermatopatología del Hospital General de México “Dr. Eduardo Liceaga”

En la **tabla 11** se presentan los hallazgos histopatológicos de los pacientes con metástasis cutáneas que corresponden al infiltrado inflamatorio, angiotropismo, necrosis y figuras mitóticas.

Tabla 11. Hallazgos histopatológicos de los pacientes con metástasis cutáneas	
Hallazgos histopatológicos	n=42
Infiltrado inflamatorio	
Ausente-escaso	17 (40.5%)
Moderado-intenso	25 (59.5%)
Angiotropismo-invasión vascular	5 (11.9%)
Necrosis	9 (21.4%)
Figuras mitóticas	
Ausentes o escasas	3 (7.1%)
Frecuentes	19 (45.2%)
Abundantes	20 (47.6%)
Los datos se presentan como número (%) o promedio ± error estándar de la media.	

En 40.5% de las biopsias presentó infiltrado inflamatorio ausente o escaso (n= 17 biopsias) y en 25 biopsias (59.5%) se presentó un infiltrado moderado a intenso (**Figura 27**).

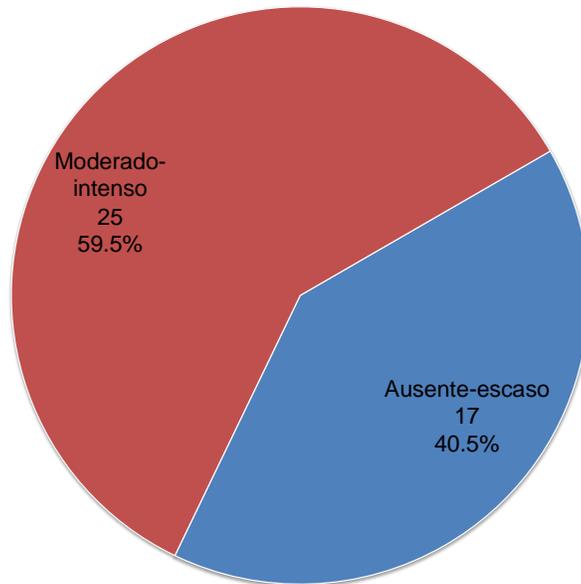


Figura 27. Presencia de infiltrado inflamatorio alrededor del tumor.

FUENTE: Archivos del Servicio de Dermatopatología del Hospital General de México “Dr. Eduardo Liceaga”

En 11.9% (n=5) de las biopsias se presentó angiotropismo (**Figura 28**)

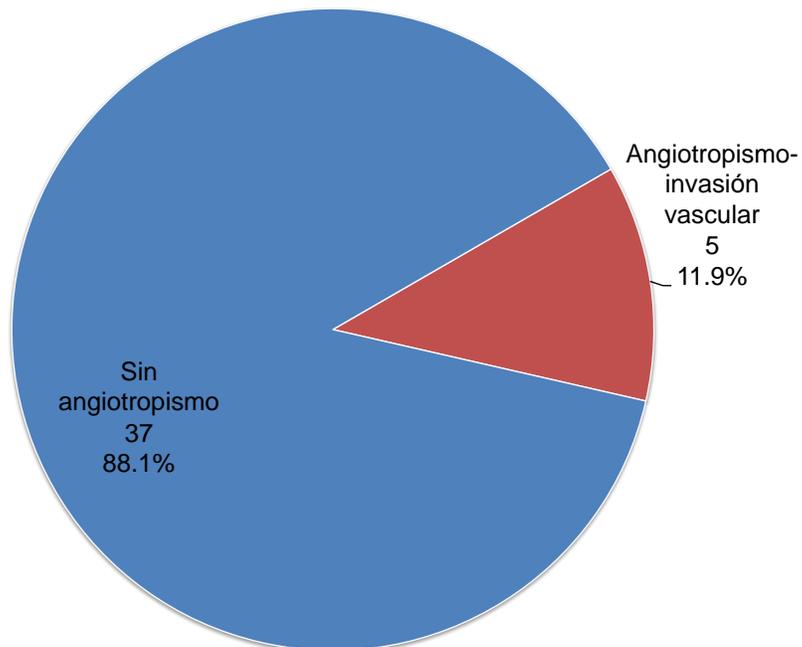


Figura 28. Presencia de angiotropismo tumoral en las biopsias de piel.

FUENTE: Archivos del Servicio de Dermatopatología del Hospital General de México “Dr. Eduardo Liceaga”

En 21.4% (n=9) de las muestras se presentó necrosis (**Figura 29**)

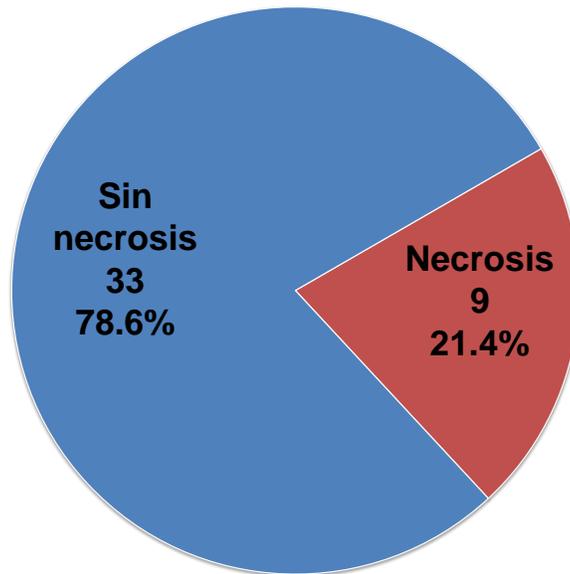


Figura 29. Presencia de necrosis tumoral, en las biopsias de piel.

FUENTE: Archivos del Servicio de Dermatopatología del Hospital General de México "Dr. Eduardo Liceaga"

Con respecto a las figuras mitóticas, como se muestra en la **Figura 30**, 3 biopsias presentaron figuras ausentes o escasas, 19 figuras frecuentes y 20 figuras abundantes.

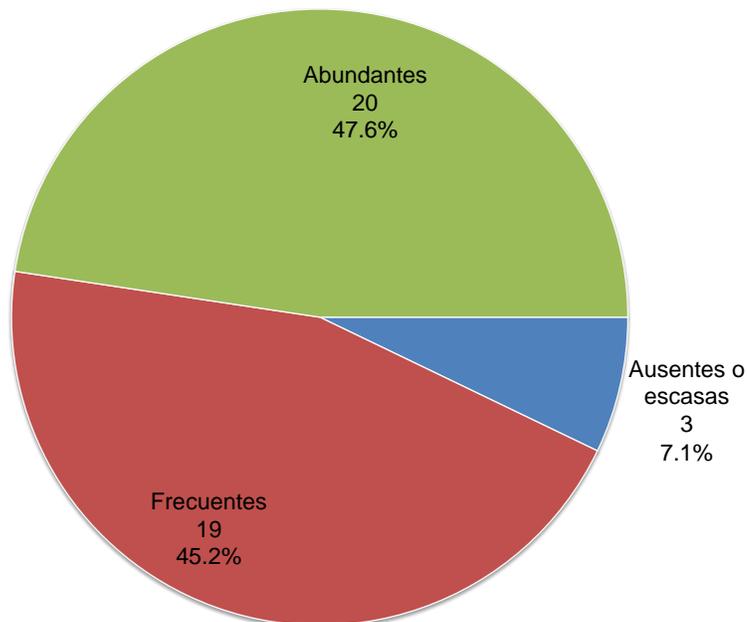


Figura 30. Distribución de la frecuencia de figuras mitóticas en las biopsias de piel.

FUENTE: Archivos del Servicio de Dermatopatología del Hospital General de México "Dr. Eduardo Liceaga"

Diagnóstico histopatológico

Una vez analizadas histopatológicamente las biopsias, el origen del tumor primario no se logró determinar en 24 casos (57.1%). Con respecto a los casos en lo que sí se pudo determinar, el cáncer de mama se encontró en 7 pacientes, cáncer renal en 4, melanoma en 3, cáncer gástrico en 2, coriocarcinoma en 1 y carcinoma epidermoide en un último. (Tabla 12, Figura 31).

Tabla 12. Origen del tumor primario según el diagnóstico histopatológico de las biopsias de pacientes con metástasis cutáneas.

Diagnóstico histopatológico	n=42
Desconocido	24 (57.1%)
Cáncer de mama	7 (16.7%)
Cáncer renal	4 (9.5%)
Melanoma	3 (7.1%)
Cáncer gástrico	2 (4.8%)
Coriocarcinoma	1 (2.4%)
Epidermoide	1 (2.4%)

Los datos se presentan como número (%) o promedio \pm error estándar de la media.

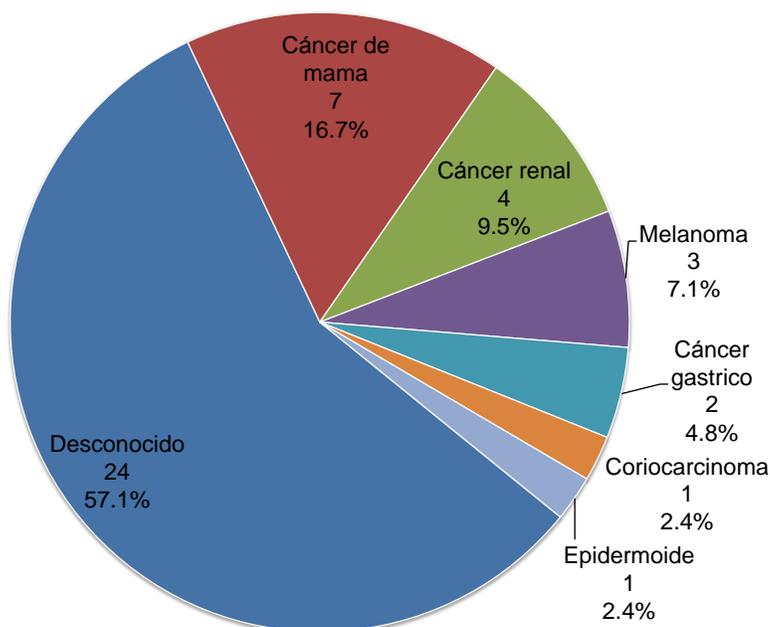


Figura 31. Origen del tumor primario según el diagnóstico histopatológico de las biopsias de pacientes con metástasis cutáneas

FUENTE: Archivos del Servicio de Dermatopatología del Hospital General de México "Dr. Eduardo Liceaga"

Hallazgos de inmunohistoquímica

Se realizaron pruebas de inmunohistoquímica al 100% de las muestras.

A las biopsias sin diagnóstico histológico definido del tumor primario se les realizaron 18 marcadores (AE1AE3, VIMENTINA, CD45RO, S100, RP, RE, WT1, CD10, CK7, CK20, CEA, AGP, RACEMASA, HEPAR-1, CROMOGRANINA-A, SINAPTOFISINA, TTF1 Y CDX2).

Mientras que para las biopsias con diagnóstico del tumor primario conocido por correlación clínico-patológica se les realizaron las pruebas de inmunohistoquímica dependiendo de su origen:

- Para cáncer de mama 12 marcadores (AE1AE3, VIMENTINA, CD45RO, S100, RP, RE, WT-1, CD10, CK7, CK20, CEA y TTF-1).
- Para cáncer renal 10 marcadores (AE1AE3, VIMENTINA, CD45RO, S100, WT-1, CD10, CK7, CK20, CEA y TTF-1)
- Para melanoma 6 marcadores (AE1AE3, VIMENTINA, CD45RO, S100, HMB45 Y MART-1)
- Para cáncer gástrico 12 marcadores (AE1AE3, VIMENTINA, CD45RO, S100, RP, RE, WT-1, CK7, CK20, CDX2, CEA y TTF-1)
- Para coriocarcinoma 13 marcadores (AE1AE3, VIMENTINA, CD45RO, S100, RP, RE, WT-1, CK7, CK20, CEA, TTF1, AFP y HCG)
- Para carcinoma epidermoide 12 marcadores (AE1AE3, VIMENTINA, CD45RO, S100, RP, RE, WT-1, CK7, CK20, TTF-1, CK56, P63)

Para analizar el comportamiento del porcentaje de positividad de los marcadores de inmunohistoquímica se realizó una comparación de casos y controles entre los casos de MC de tumor de origen desconocido y los de tumor de origen conocido. (Tabla 13).

Tabla 13. Porcentaje de positividad a los marcadores de inmunohistoquímica Casos y controles entre las MC con tumor de origen desconocido y las de tumor de origen conocido

Marcador	MC con tumor de origen desconocido (n=24)		MC con tumor de origen conocido (n=18)		P
	Positivas/ Realizadas	Positividad	Positivas/ Realizadas	Positividad	
AE1/AE3	24/24	100.0%	15/18	83.3%	0.071
Vimentina	2/24	8.3%	4/18	22.2%	0.375
CD45RO	0/24	0.0%	0/18	0.0%	ND
S100	0/24	0.0%	3/18	16.7%	0.071
RP	1/24	4.2%	7/11	63.6%	<0.001*
RE	2/24	8.3%	6/11	54.5%	0.006*
WT-1	1/24	4.2%	0/15	0.0%	1.000
CD10	2/24	8.3%	4/11	36.4%	0.063
CK7	14/24	58.3%	8/15	53.3%	0.759
CK20	9/24	37.5%	2/15	13.3%	0.103
CEA	16/24	66.7%	6/15	40.0%	0.102
AGP	3/24	12.5%	0/0	0.0%	ND
Racemasa	3/24	12.5%	0/0	0.0%	ND
HEPAR-1	0/24	0.0%	0/0	0.0%	ND
Cromogranina	0/24	0.0%	0/0	0.0%	ND
Sinaptofisina	0/24	0.0%	0/0	0.0%	ND
TTF-1	6/24	25.0%	0/15	0.0%	0.065
CDX2	10/24	41.7%	2/2	100.0%	0.203
HMB45	0/0	0.0%	3/3	100.0%	ND
MART-1	0/0	0.0%	3/3	100.0%	ND
CK 5/6	0/0	0.0%	1/1	100.0%	ND
P63	0/0	0.0%	1/1	100.0%	ND
AFP	0/0	0.0%	1/1	100.0%	ND
HCG	0/0	0.0%	1/1	100.0%	ND

Los datos se muestran como número de pruebas positivas/ número de pruebas realizadas y porcentaje. Valor de p entre el grupo de MC con tumor de origen desconocido y las de tumor de origen conocido mediante prueba X2 o exacta de Fisher. * La p es significativa siempre y cuando sea <0.05 ND: No disponible

Diagnóstico final de las biopsias de MC con tumor de origen desconocido

El diagnóstico final en los 24 casos de MC con tumor de origen desconocido fue: 6 pulmón (25%), 5 colon, 5 gástrico, 3 de próstata, 2 mama, 2 renales, 2 pulmón y uno de ovario (Tabla 14, Figura 33)

Tabla 14. Diagnóstico final posterior a la realización de pruebas de inmunohistoquímica en las biopsias de MC con tumor de origen desconocido

Tipo de tumor	n=24
Pulmón	6 (25%)
Colon	5 (20.8%)
Gástrico	5 (20.8%)
Próstata	3 (12.5%)
Mama	2 (8.3%)
Renal	2 (8.3%)
Ovario	1 (4.2%)

Los datos se presentan como número (%) o promedio \pm error estándar de la media.

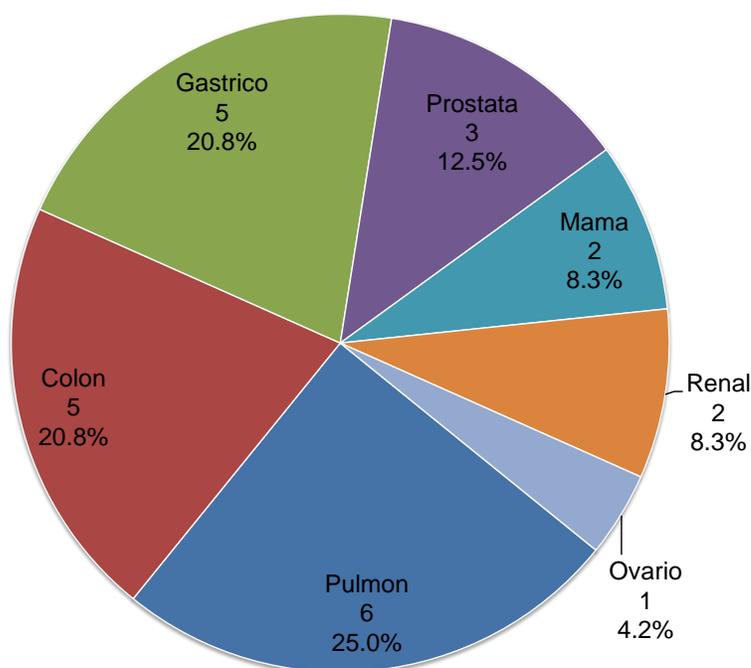


Figura 33. Diagnóstico final posterior a la realización de pruebas de inmunohistoquímica en las biopsias con diagnóstico histopatológico desconocido en los pacientes con metástasis cutáneas.

Diagnóstico final

Al analizar el diagnóstico final de los 42 casos de MC posterior a la realización de las pruebas de inmunohistoquímica, los tumores más frecuentes fueron cáncer de mama (21.4%, 9 casos), cáncer gástrico (7 casos), cáncer de pulmón (6 casos), cáncer renal (6 casos), cáncer de colon con 5 casos, melanoma 3 casos, cáncer de próstata con 3 casos y coriocarcinoma, carcinoma epidermoide y carcinoma de ovario con un caso respectivamente (**Tabla 15**)

Tabla 15. Diagnóstico final posterior a la realización de pruebas de inmunohistoquímica en las biopsias de pacientes con metástasis cutáneas.

Tipo de tumor	n=42
Mama	9 (21.4%)
Gástrico	7 (16.7%)
Pulmón	6 (14.3%)
Renal	6 (14.3%)
Colon	5 (11.9%)
Melanoma	3 (7.1%)
Próstata	3 (7.1%)
Coriocarcinoma	1 (2.4%)
Epidermoide	1 (2.4%)
Ovario	1 (2.4%)

Los datos se presentan como número (%) o promedio \pm error estándar de la media.

Se observaron diferencias por sexo en los casos de MC por CA pulmonar y renal, ya que estos fueron más frecuentes en los varones, en comparación con el cáncer gástrico que fue más frecuente en las mujeres (**Tabla 16, Figura 35**).

Tabla 16. Diagnóstico final posterior a la realización de pruebas de inmunohistoquímica en las biopsias de pacientes con metástasis cutáneas, de acuerdo al sexo

Tipo de tumor	Mujeres (n=23)	Hombres (n=19)
Mama	9 (39.1%)	0 (0%)
Gástrico	5 (21.7%)	2 (10.5%)
Pulmón	2 (8.7%)	4 (21.1%)
Renal	1 (4.3%)	5 (26.3%)
Colon	3 (13%)	2 (10.5%)
Melanoma	2 (8.7%)	1 (5.3%)
Próstata	0 (0%)	3 (15.8%)
Coriocarcinoma	0 (0%)	1 (5.3%)
Epidermoide	0 (0%)	1 (5.3%)
Ovario	1 (4.3%)	0 (0%)

Los datos se presentan como número (%) o promedio \pm error estándar de la media.

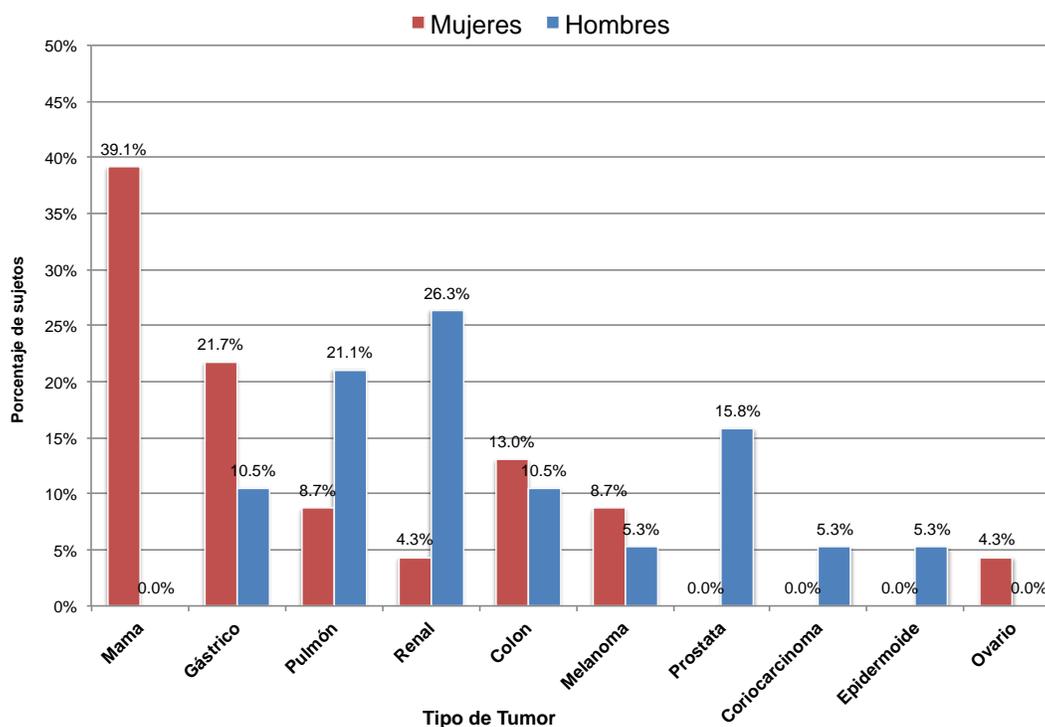


Figura 35. Diagnóstico final de las biopsias de sujetos con metástasis cutáneas de acuerdo al sexo del paciente.

Supervivencia

Todos los pacientes fallecieron en el seguimiento. El promedio de supervivencia fue de 5.0 ± 0.4 meses (mínimo 1 mes, máximo 15 meses) (**Tabla 10, Figura 36**)

Tabla 10. Supervivencia en los pacientes con metástasis cutáneas.

Seguimiento	n=42
Fallecimiento	42 (100%)
Supervivencia, meses	5.0 ± 0.4

Los datos se presentan como número (%)

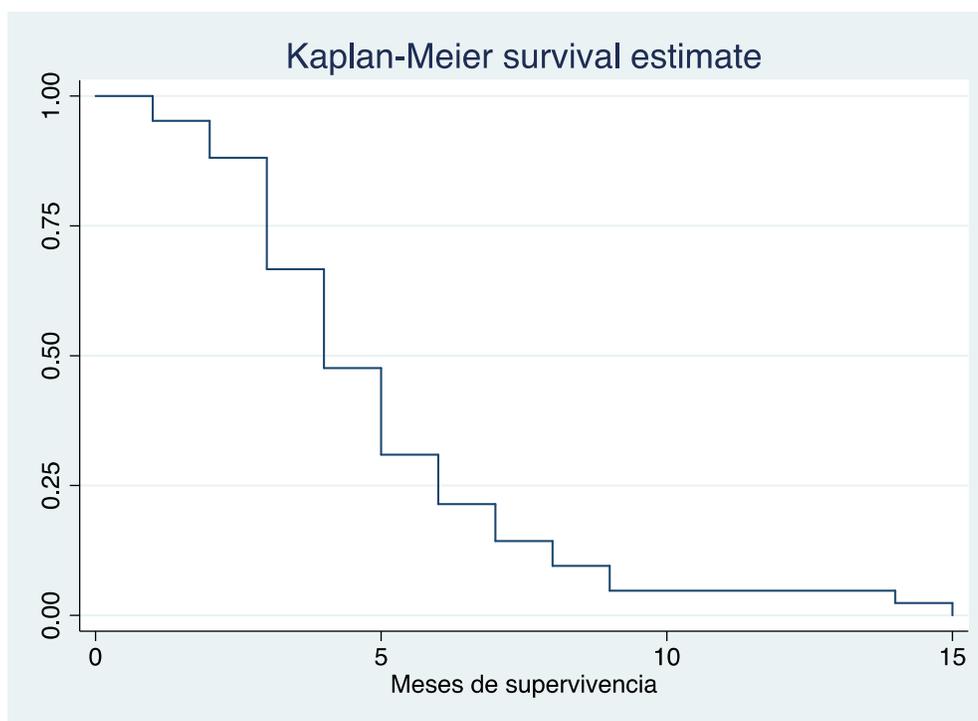


Figura 36. Curva de supervivencia en pacientes con metástasis cutáneas.

DISCUSIÓN

Las metástasis cutáneas surgen por la invasión a la piel de células tumorales procedentes de neoplasias de otros órganos. Su frecuencia se ha incrementado debido al aumento de la supervivencia de los pacientes con cáncer, a las mejores alternativas terapéuticas y al incremento de la vida media en la población general. Su incidencia sigue siendo baja, se reporta entre 0.7 y 9% de los pacientes con cáncer y ocupa del 3 a 4% del cáncer cutáneo.

Cuando las MC están presentes determinan una enfermedad avanzada. El pronóstico de los pacientes con el proceso neoplásico es pobre, ya que la mayoría de ellos sobreviven unos cuantos meses a partir del diagnóstico.

Nuestro estudio reúne 42 casos de MC en un periodo de 10 años y tiene la finalidad de analizar las principales características clínicas, histopatológicas y de inmunohistoquímica de las MC en nuestra población y de esta manera tener un mejor conocimiento sobre esta entidad.

De los 42 casos reunidos, el 54.8% fueron pacientes del sexo femenino y 45.2% fueron del sexo masculino. Esto va en relación a lo reportado en la mayoría de los estudios retrospectivos, debido a la alta incidencia de cáncer de mama.

El promedio de edad en nuestros pacientes fue de 59.9 años lo que va de acuerdo a lo reportado previamente en otros estudios. En general, las MC son más frecuentes en pacientes de edad avanzada que se ubican entre la 5ª y 7ª décadas de la vida con un promedio de 60 años de edad. Nuestro paciente más joven fue de 25 años y tenía MC de coriocarcinoma y el de mayor edad tenía 90 años con MC de adenocarcinoma de pulmón.

En el 38.1% de los casos se contaba con el antecedente de una neoplasia visceral diagnosticada previamente, mientras que en el 61.9% esta fue la primera manifestación de cáncer. Otros estudios han reportado que hasta en un 75% de los casos de MC ya se contaba con el antecedente de una neoplasia previa, lo que hace evidente que a muchos pacientes de nuestro medio no se les detecta oportunamente una neoplasia visceral oculta antes de que hagan metástasis a piel. 14 de nuestros pacientes ya tenían además metástasis a otros órganos además de la piel siendo el sitio más frecuente a pulmón.

De los 16 casos en los que se conocía previamente el tumor primario de origen, 7 casos correspondían a Cáncer de Mama, 1 gástrico, 2 de colon, 2 renales, 2 de próstata, 1 de pulmón y 1 testicular.

El tiempo de evolución promedio de la neoplasia previa con la aparición de la MC en los pacientes en los que se había diagnosticado previamente un tumor primario fue de 1.5 años. Se ha reportado que este tiempo puede ser muy variable, pero puede ser hasta de 2.9 años en promedio.

En cuanto a las características clínicas nosotros encontramos que en el 73.8% de los pacientes el tipo de neoformación que predomina es la nodular y en segundo lugar la tipo placa con un 26.2%. Esto va de acuerdo a lo publicado en la literatura en donde se menciona que alrededor del 80% de las MC corresponden a lesiones nodulares. En mucha menor frecuencia observamos formas especiales de las MC ya que en solo 2 casos se encontró una morfología erisipeloides y en 1 caso en coraza. En 20 (47.6%) de los casos las lesiones presentaban ulceración clínica y debemos señalar que en 2 pacientes la lesión principal fue una úlcera.

Considerando el número de lesiones, lo que se señala en publicaciones previas es que las lesiones de MC sean únicas y solitarias, sin embargo, nosotros encontramos que en la mayoría de los casos estas son múltiples (59.5%).

Cuando analizamos la localización de las lesiones, tenemos que nuestro estudio comparte el sitio más frecuente reportado en algunos estudios, el cual es la cabeza y cuello con un 57.1% del total de los casos. Se menciona en otros estudios que el sitio más frecuente es el abdomen, sin embargo nosotros reportamos esta localización únicamente en el 14.3% de los casos. Esto dependerá entonces del tipo de tumor metastásico más frecuente en cada serie.

En cuanto a los hallazgos histopatológicos más relevantes, obtuvimos que las MC tenían una escasa predilección por afectar la epidermis (23.8%) lo que es similar a lo que se reporta en la literatura, además en todos estos casos se presentó ulceración histológica. El angiotropismo es un hallazgo frecuente en las MC hasta en un 60-70% de los casos según algunas series, sin embargo en la nuestra sólo lo observamos en un 11.9%.

La histología tumoral con las tinciones de rutina fue consistente en su mayoría con adenocarcinoma (35 de los casos, lo que corresponde a un 83.3%). Esto va de acuerdo a lo que indican los reportes previos. El resto correspondió a 3 casos de melanoma, 2 indiferenciados y 2 catalogados como "otros" (un coriocarcinoma y un carcinoma epidermoide).

En cuanto a su diferenciación se observó que casi la mitad de los tumores (20, 47.6%) eran poco diferenciados, esto es importante señalar ya que en estos casos las técnicas de inmunohistoquímica representaron una gran herramienta diagnóstica al contribuir a la clasificación definitiva de los mismos. Además este bajo grado de diferenciación se acompañó de una alta frecuencia en el número de mitosis.

Con los datos clínicos y la morfología histológica no se logró determinar el origen de la neoplasia primaria en 24 casos (57.1%). En los demás encontramos 7 casos (16.7%) de MC por cáncer de mama, 4 (9.5%) por cáncer renal, 3 (7.15) por melanoma, 2 (4.8%) por cáncer gástrico, 1 por coriocarcinoma (2.4%) y finalmente 1 por carcinoma epidermoide.

Las pruebas de inmunohistoquímica pueden ser útiles para determinar el sitio de origen de las metástasis cutáneas cuando el cáncer primario es desconocido. Sin embargo estos paneles deben ser utilizados de manera juiciosa ya que ningún marcador por sí mismo es patognomónico de un diagnóstico en específico.

En nuestro estudio se realizaron pruebas de inmunohistoquímica en todos los casos ya fuera para establecer el diagnóstico o para corroborarlo. En los casos indeterminados se llevó a cabo un panel con 18 marcadores de inmunohistoquímica: AE1/AE3, VIMENTINA, CD45RO, S100, RP, RE, WT-1, CD10, CK7, CK20, CEA, AGP, RACEMASA, HEPAR1, CROMOGRANINA-A, SINAPTOFISINA, TTF1 Y CDX2). En el resto únicamente se solicitaron los marcadores más específicos para cada tipo de tumor.

Al finalizar las pruebas de inmunohistoquímica se pudo llegar al diagnóstico en todos los casos de neoplasia visceral primaria indeterminada, reuniendo un total de 6 casos de MC de pulmón, 5 de colon, 5 gástricos, 3 de próstata, 2 de mama, 2 renales y 1 de ovario.

En las MC de cáncer de mama la positividad a los RE y RP fue variable entre un 50 y 85% respectivamente. En las MC de cáncer gástrico la positividad para CK7 y CK20 mostró una mayor tendencia al perfil CK7 (+) / CK20 (+), lo cual concuerda con la mayoría de las series. En el resto los marcadores más específicos para cada tipo de tumor fueron positivos: Pulmón (TTF+), Renal (CD10+), Próstata (AGP+, RACEMASA+), Colon (CK7+, CK20-, CDX2+) y melanoma (S100+, HMB45+, MART-1+). El caso de MC por cáncer epidermoide fue positivo para CK 5/6 y el caso de MC por coriocarcinoma fue positivo para AFP y HCG.

Reuniendo todos los 42 casos ya con pruebas de inmunohistoquímica se obtuvieron un total de 9 casos de MC de cáncer de mama (21.4%), 7 gástricos (16.7%), 6 de pulmón (14.3%), 6 de riñón (14.3%), 5 de colon (11.9%) , 3 de melanoma (7.1%) , 3 de próstata (7.1%), 1 de ovario (2.4%) , 1 por coriocarcinoma (2.4%) y 1 por carcinoma epidermoide (2.4%). Siendo el más frecuente en mujeres el cáncer de

mama 39.1% y en los hombres el cáncer renal 26.3%, sin embargo se reporta en la literatura mundial que en hombres el más frecuentes es el de pulmón.

En cuanto a la supervivencia tras el diagnóstico de MC, diferentes estudios establecen una media de 3 a 6 meses, con escasas diferencias respecto a si las lesiones son únicas o múltiples. La mortalidad es superior al 70% en el primer año tras el diagnóstico. En nuestro estudio el 100% de los pacientes fallecieron durante el seguimiento, teniendo un promedio de supervivencia de 5 meses, siendo el mínimo de 1 mes y el máximo de 15 meses. Estos resultados ponen de manifiesto que las metástasis cutáneas confieren un grave pronóstico para el paciente.

CONCLUSIONES

- Las MC pueden ser el primer signo de un cáncer en estadios avanzados o un indicador de recurrencia y generalmente se perciben como un dato de mal pronóstico.
- El origen más frecuente en de las MC en nuestro estudio fueron por cáncer de mama seguido de los adenocarcinomas gástricos y los pulmonares.
- En mujeres el cáncer más frecuente asociado a MC es el de mama y en hombres el pulmonar, aunque en nuestro estudio el más frecuente en hombres fue el renal.
- En este estudio tan solo el 38.1% de los pacientes tenían el diagnóstico de algún cáncer visceral previo a la aparición de las MC, lo que nos hace considerar que en nuestro medio no se diagnostican oportunamente varios tipos de cáncer sino hasta que se encuentran en etapas muy avanzadas, lo que aumenta la mortalidad en estos pacientes con este diagnóstico.
- La localización más frecuente de las MC son la piel cabelluda, seguidos del tórax y el abdomen, por lo que en adultos mayores con neoformaciones que sean de evolución crónica en estas topografías siempre debemos tomar en cuenta el diagnóstico de MC entre los posibles diagnósticos diferenciales.
- Respecto a los hallazgos histopatológicos observamos que la mayor parte de todas las MC en nuestro estudio fueron por adenocarcinomas (hasta en un 83%) y estos generalmente eran poco o moderadamente diferenciados, lo que nos hace ver que en muchas ocasiones no se precisará el sitio de tumor primario con las tinciones de rutina.
- Las técnicas de inmunohistoquímica son muy útiles para orientarnos hacia el diagnóstico del tumor primario que origina las MC cuando este es desconocido. En 24 de nuestros casos el origen del tumor primario era desconocido y tras haber realizado las tinciones de inmunohistoquímica se determinó el origen de todos ellos.

-
- Nosotros nos propusimos al inicio de este estudio establecer un panel de marcadores de inmunohistoquímica que fuera sencillo y eficaz para identificar la histogénesis de la mayor parte de las MC de tumores de origen desconocido.

- Este panel incluye los siguientes marcadores:

❖ CK AE1/AE3	❖ CK 7	❖ TTF-1
❖ Vimentina,	❖ CK 20	❖ HMB-45
❖ CD45 RO	❖ CEA	❖ MART-1
❖ S100	❖ PCA	❖ CK 5/6
❖ RP	❖ RACEMASA	❖ P63
❖ RE	❖ HEPAR-1	❖ AFP
❖ WT-1	❖ CROMOGRANINA	❖ HCG
❖ CD 10	❖ SINAPTOFISINA	

- Con este panel se pueden identificar en la mayoría de las veces los principales tumores viscerales que metastatizan a piel, entre los que figuran el cáncer de mama, pulmonar, colorrectal, gástrico, renal y el melanoma, además de otros importantes como el de próstata, ovario, hepatocelular, neuroendocrinos, células germinales y epidermoide. Sin embargo consideramos que este panel debe ser individualizado a cada caso dependiendo de la imagen morfológica microscópica y de los antecedentes clínicos del paciente, lo cual ahorra costos y tiempo en el establecimiento del diagnóstico.
- El pronóstico de los pacientes con MC es malo, apenas algunos pacientes logran sobrevivir más de 6 meses dependiendo del tipo de tumor. En este estudio el 100% de los pacientes falleció en un promedio de 5 meses.
- Como dermatopatólogos debemos contribuir a diagnosticar correctamente todos los casos de MC, sobre todo aquellos en los que el origen del tumor primario es desconocido. Esto evitará que al paciente se le realicen otros estudios y procedimientos de diagnóstico invasivos innecesarios y ayudará a que reciba un manejo multidisciplinario precoz, que mejore en la medida de lo posible su calidad de vida.

-
- Los pacientes con cáncer deben enfrentarse además de las reacciones secundarias y colaterales de los tratamientos oncológicos a una serie de repercusiones psicológicas, sociales, culturales, familiares, éticas, legales, espirituales e inclusive religiosas.
 - Por todo esto, es evidente que se requiere del apoyo y trabajo conjunto de diversos especialistas (médicos, nutriólogos, psicólogos, tanatólogos, psiquiatras, etc.) que ayuden al paciente a sobrellevar su enfermedad de la mejor manera.
 - La tanatología en especial resulta fundamental para enfrentar la pérdida de la salud y la inminencia de la muerte entendiéndola como la continuación de la vida.
 - Nuestro principal objetivo en este sentido va dirigido, no necesariamente a aumentar el tiempo de vida, sino a dotar de calidad y calidez el tiempo que le quede por vivir a ese paciente que se encuentra en un estado vulnerable inducido por la enfermedad y que requiere de cuidados profesionalizados de manera integral encaminados a un mismo fin, el bienestar del ser humano.

BIBLIOGRAFÍA

1. Brenner S, Tamir E, Shapira J, et al. Cutaneous manifestations of internal malignancies. *Clin Dermatol* 2001;19: 290-7.
2. Kumar V, Abbas A, Fausto n, Robbins and Cotran, *Pathologic Basis of Disease*, 8ª edición.
3. Wong C, Helm M, Kalb R, et al. The Presentation, Pathology, and Current Management Strategies of Cutaneous Metastasis. *North Am J Med Sci* 2013;5:499-504.
4. Naser A, Zaki M, Brunner M, et al. Cutaneous metastasis in internal malignancy. *Egypt Dermatol Online J.* 2007; 3:1.
5. Vidaurri H, Peniche J, Peniche A. Cáncer metastásico a piel. Estudio retrospectivo de 13 años. *Dermatol Rev Mex* 2004; 48: 197-201.
6. López B, García L, Orozco T. Metástasis cutáneas: biopsia de piel para el diagnóstico de neoplasias sistémicas. *Dermatol Rev Mex* 2009; 53(4): 173-7.
7. Krathen RA, Orengo IF, Rosen T. Cutaneous metastases: a metaanalysis of data. *South Med J.* 2003 ;96: 164-7.
8. Brownstein MH, Helwig EB. Patterns of cutaneous metastases. *Arch Dermatol* 1972; 105: 862.
9. Wesche WA, Khare VK, Chesney TM, Jenkins JJ. Non-hematopoietic cutaneous metastases in children and adolescents: thirty year experience at St. Jude Children's Research Hospital. *J Cutan Pathol.* 2000; 27: 485.
10. Wong C, BA, Helm M, Thomas N, Zeitouni N. Patterns of skin metastases: a review of 25 years' experience at a single cancer center. *International Journal of Dermatology* 2014, 53, 56–60.
11. Nicolás-Sánchez FJ, Garreta-Messeque J, Fernández-Cabrera L, Sarrat-Nuevo RM, Nicolás-Sánchez ME et al. Metástasis cutáneas generalizadas como forma de presentación de un adenocarcinoma gástrico. *Actas Dermosifiliogr.* 2007; 98: 213-8.
12. El Khoury J, Khalifeh I, Kibbi A, MD, et al. Cutaneous metastasis: clinicopathological study of 72 patients from a tertiary care center in Lebanon. *International Journal of Dermatology* 2014, 53, 147–158

-
13. Yu KJ, Lee HE, Ho HC, et al.. Carcinoma erysipelatoides from squamous cell carcinoma of unknown origin. *Int J Clin Pract.* 2005; 59: 1104–6.
 14. Prabhu S, Pai SB, Handattu S, et al. Cutaneous metastases from carcinoma breast: the common and the rare. *Indian J Dermatol Venereol Leprol.* 2009; 75:499–502.
 15. Arapovi SJ, Simi L. Cutaneous metastases – carcinoma en cuirasse. *Acta Dermatovenerol Croat.* 2002; 10: 167– 70.
 16. Savoia P, Fava P, Deboli T. Zosteriform cutaneous metastases: a literature metaanalysis and a clinical report of three melanoma cases. *Dermatol Surg.*, 60 2009; 35: 1355–63.
 17. Torné J, Bonaut B, Sanz C, et al. Metástasis cutáneas de adenocarcinoma de recto con distribución herpetiforme. *Actas Dermosifiliogr.* 2006; 97:206-7.
 18. Bassioukas K, Nakuci M, Dimou S, Kanellopoulou M, Alexis I. Zosteriform cutaneous metastases from breast adenocarcinoma. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2005; 19: 593–6.
 19. Lin WL, Lin WC, Jung SM. Breast cancer metastasized to the scalp mimicking alopecia areata: alopecia neoplastica. *Breast J.* 2007; 13: 94– 5.
 20. Conner KB, Cohen PR. Cutaneous metastasis of breast carcinoma presenting as alopecia neoplastica. *South Med J.* 2009; 102: 385–9.
 21. Requena L, Sanguenza M, Sanguenza OP. Pigmented mammary Paget disease and pigmented epidermotropic metastases from breast carcinoma. *Am J Dermatopathol.* 2002; 24:189-98.
 22. Resnik KS, Di Leonardo M, Gibbons G. Clinically occult cutaneous cutaneous metastases. *J Am Acad Dermatol.* 2006; 55:1044–7.
 23. Sharma S, Kotru M, Yadav A, Chugh M, Chawla A, Makhija M. Role of fine-needle aspiration cytology in evaluation of cutaneous metastases. *Diagn Cytopathol.* Dec 2009; 37:876-80.
 24. Leonard N. Cutaneous metastases: where do they come from and what can they mimic? *Current Diagnostic Pathology.* 2007; 13: 320–30.
 25. Sarya D, Ruth K, Adams-Mc Dowell R, et al. Clinicopathologic correlation of cutaneous metastases. Experience from a cancer center. *Arch Dermatol.* 2007; 143: 613–20.

-
26. Saeed S, Keehn CA, Morgan MB. Cutaneous metastasis: a clinical, pathological, and immunohistochemical appraisal. *J Cutan Pathol*. 2004; 31: 419-30.
 27. Fuertes L, Santonjab C, Kutznerc H. Immunohistochemistry in Dermatopathology: A Review of the Most Commonly Used Antibodies (Part I). *Actas Dermosifiliogr*. 2013;104(2):99---127.
 28. Fuertes L, Santonjab C, Kutznerc H. Immunohistochemistry in Dermatopathology: A Review of the Most Commonly Used Antibodies (Part II). *Actas Dermosifiliogr*. 2013;104(3):181---203
 29. Azoulay S, Adem C, Pelletier F, et al. Skin metastases from unknown origin: role of immunohistochemistry in the evaluation of cutaneous metastases of carcinoma of unknown origin *J Cutan Pathol* 2005; 32: 561–566.
 30. Werling RW, Yaziji H, Bacchi CE, Gown AM. CDX2, a highly sensitive and specific marker of adenocarcinomas of intestinal origin: an immunohistochemical survey of 476 primary and metastatic carcinomas. *Am J Surg Pathol*. 2003; 27: 303.
 31. Kanitakis J, Causeret AS, Claudy. Cutaneous metastasis of hepatocellular carcinoma diagnosed with hepatocyte paraffin (Hep Par 1) antibody immunohistochemistry. *J Cutan Pathol*. 2003; 30: 7.
 32. Hussein MRA. Skin metastasis: a pathologist's perspective. *J Cutan Pathol*. 2010; 37: e1– e20.
 33. Schoenlaub P, Sarraux A, Grosshans E, Heid E, Cribier B. Survival after cutaneous metastasis: a study of 200 cases. *Ann Dermatol Venereol*. 2001; 128: 1310–5.
 34. Pasricha R, Mohanty PP, Datta NR. Distant cutaneous metastasis after laparoscopic cholecystectomy in a case of unsuspected gallbladder cancer. *Clin Oncol (R Coll Radiol)*. 2004;16: 502–3.
 35. Lim C, Chan R, Regan W. Renal cell carcinoma with cutaneous metastases. *Australas J Dermatol*. 2005; 46: 158– 60.
 36. Hu SC, Chen GS, Wu CS, et al. Rates of cutaneous metastases from different internal malignancies: experience from a Taiwanese medical center. *J Am Acad Dermatol*. 2009; 60: 379-87.

-
37. Marcoval J, Moreno A, Peyri J. Cutaneous infiltration by cancer. *J Am Acad Dermatol.* 2007; 57: 577–80.
 38. Mollet TW, Garcia CA, Koester G. Skin metastases from lung cancer. *Dermatol Online J.* 2009; 15: 1.
 39. Fernandez-Flores A. Cutaneous Metastases: A Study of 78 Biopsies from 69 patients. *Am J Dermatopathol* 2010;32:222–239.
 40. Vita VT, Hellman S, Rosemberg SA. Treatment of Metastatic Cancer. Principles and Practice of Oncology, 6^a ed. Philadelphia, VT Lippincott Williams and Wilkins; 2001; 2100-60.
 41. Nagore E, Botella-Estrada, R; Sanmartín, O, Guillén, C. Imiquimod para el tratamiento de las metástasis cutáneas de melanoma. *Actas Dermosifiliogr.* 2005; 96:549-50.
 42. Azemar M, Djahansouzi S, Jager E, et al. Regression of cutaneous tumor lesions in patients intratumorally injected with a recombinant single-chain antibody-toxin targeted to ErbB2/HER2. *Breast Cancer Res Treat.* 2003; 82: 155–64.
 43. Borgermann C, Vom Dorp F, Krege S, Rübber H. The management of cutaneous metastases. *Urologe A.* 2007; 46: 56–8.
 44. Nashan D, Meiss F, Braun-Falco M. Cutaneous metastases from internal malignancies. *Dermatol Therap;* 2010: 23, 567–80

Anexo 1: Hoja de recolección de datos

A) Hallazgos epidemiológicos y clínicos

1- Número de caso:

2- Edad:

3- Sexo: 1 Mujer; 2 Hombre

4- Neoplasia visceral previa conocida:

1 sí 2 no

5-Tiempo de evolución de neoplasia visceral desde diagnóstico (años/meses/días):

6- Tiempo de evolución de lesiones cutáneas en momento del diagnóstico (meses)

7- Origen del tumor primario:

- 1 Mama
- 2 Pulmón
- 3 Ovario
- 4 Gástrico
- 5 Colorrectal
- 6 Páncreas
- 7 Tiroides
- 8 Renal
- 9 Próstata
- 10 Vejiga urinaria
- 11 Esófago
- 12 Hígado
- 13 Óseo
- 14 Músculo
- 15 Intestino delgado
- 16 Desconocido
- 17 Carcinoma epidermoide de cabeza y cuello
- 18 Vesícula biliar y vías biliares
- 19 Endometrio
- 20 Cérvix
- 21 Testículo
- 22 Otro

8- Manifestación:

- 1 Previa al diagnóstico de neoplasia visceral
- 2 Simultánea
- 3 Posterior

9- Presencia de otras metástasis en el momento del diagnóstico:

1 sí 2 no

10- Sitio de metástasis previas al momento del diagnóstico:

11- Clínica

1 Asintomática

2 Dolor

3 Prurito

12- Tipo de neoformación

1 Nódulo

2 Placa

3 Pápula

13- Peculiaridades

1 Zosteriforme

2 En coraza

3 Nódulo umbilical

4 Erisipeloide

5 Implante iatrogénico

5 Otra

14- Ulceración clínica

1 sí 2 no

15- Número de lesiones:

1 Única

2 De 2-5

3 Más de 5

16- Localización:

1 Cabeza y cuello

2 Tórax

3 Abdomen

4 MS

5 MI

17- Localización en mismo área corporal que tumor primario 1 sí 2 no

18- Extensión:

1 Un área corporal

2 Más de 1

B) Hallazgos Anatomopatológicos

19- Localización:

- 1 Sólo dermis
- 2 Dermis e hipodermis
- 3 Sólo hipodermis

20- Afectación de epidermis (infiltración de la epidermis): 1 sí; 2 no

21- Ulceración histológica 1 sí 2 no

22- Histología del tumor:

- 1 Adenocarcinoma
- 2 Sarcoma
- 3 Melanoma
- 4 Carcinoma indiferenciado
- 5 Otro

23- Grado de diferenciación:

- 1 Bien diferenciado/ bajo grado
- 2 Moderadamente diferenciado
- 3 Pobremente diferenciado/ alto grado

24- Infiltrado inflamatorio:

- 1 Ausente-escaso
- 2 Moderado-intenso

25- Angiotropismo-invasión vascular: 1 sí 2 no

26- Necrosis: 1 sí 2 no

27- Figuras mitóticas

- 1 Ausentes o escasas
- 2 Frecuentes
- 3 Muy abundantes

28- Inmunohistoquímica: Realizada 1 sí 2 no

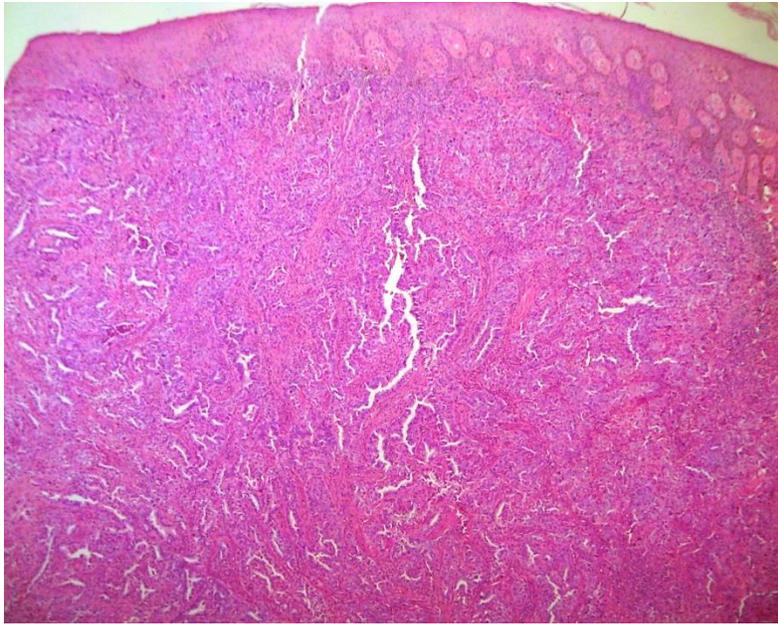


Figura 37: Histopatología de metástasis cutánea de adenocarcinoma moderadamente diferenciado de pulmón

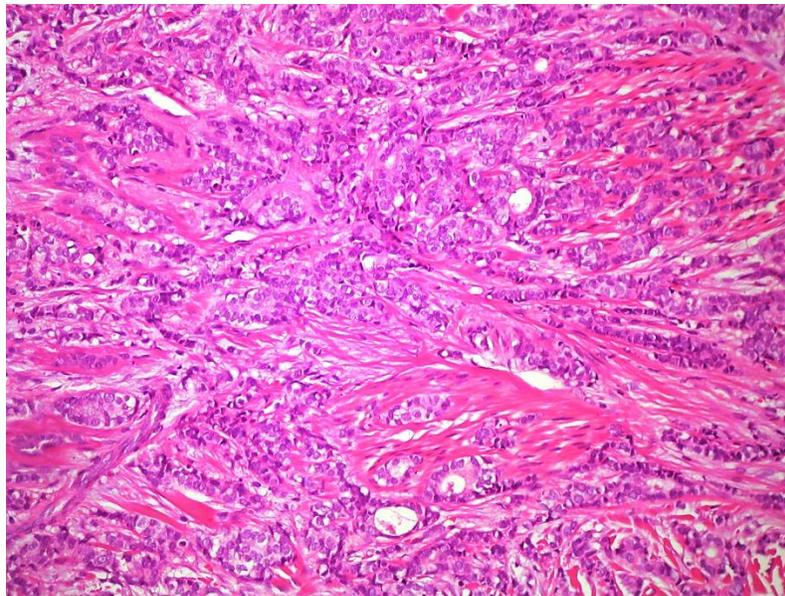


Figura 38: Histopatología de metástasis cutánea de adenocarcinoma ductal infiltrante de mama

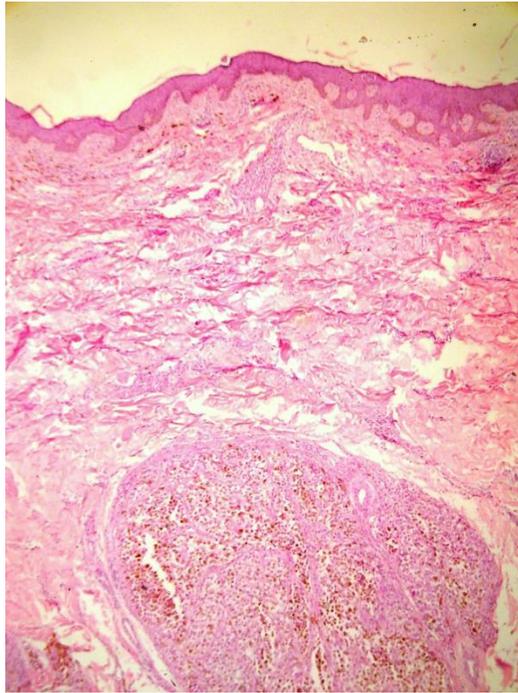


Figura 39: Histopatología de metástasis de melanoma maligno

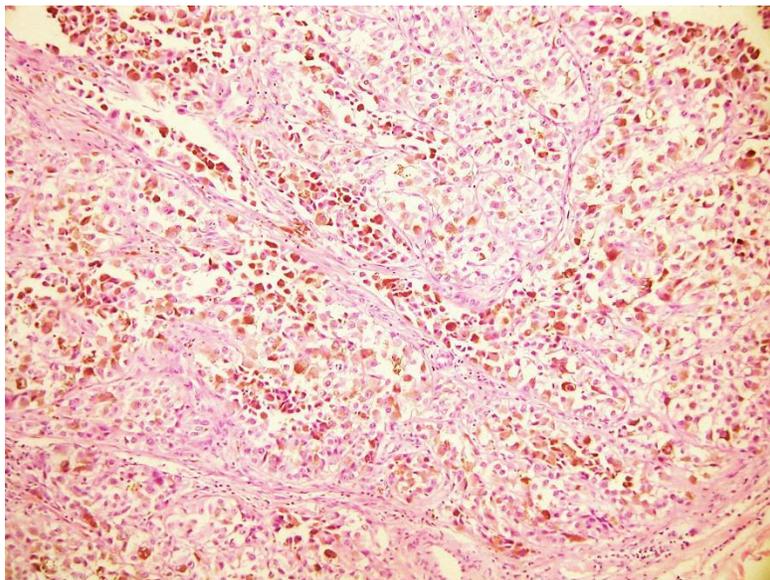


Figura 40: Histopatología de metástasis de melanoma maligno

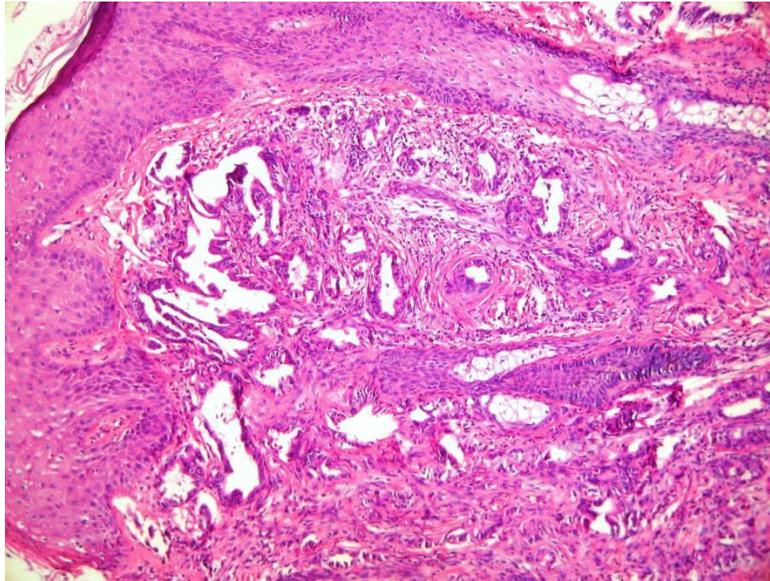


Figura 41: Histopatología de metástasis de adenocarcinoma gástrico tipo intestinal

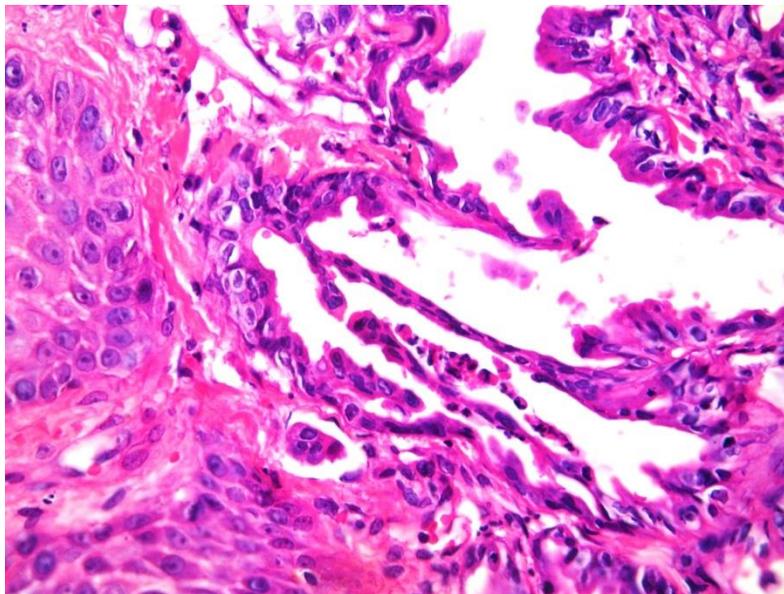


Figura 42: Histopatología de metástasis de adenocarcinoma gástrico tipo intestinal

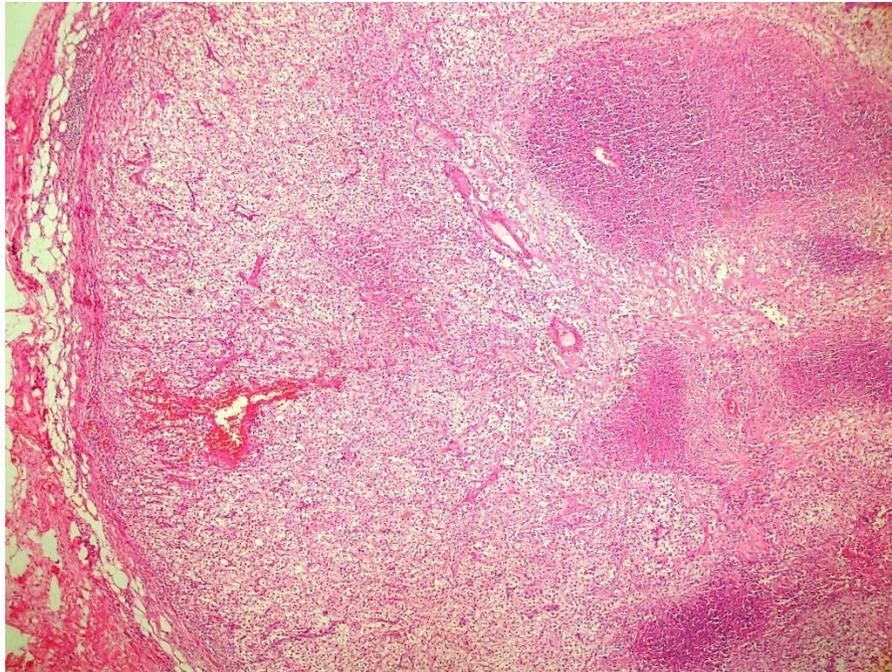


Figura 43: Histopatología de metástasis de adenocarcinoma renal de células claras

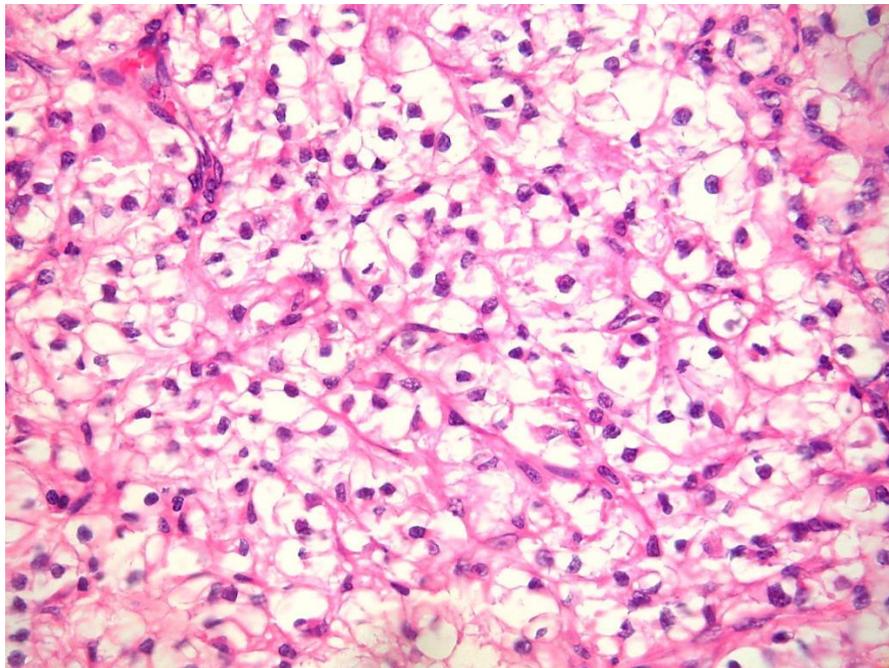


Figura 44: Histopatología de metástasis de adenocarcinoma renal de células claras

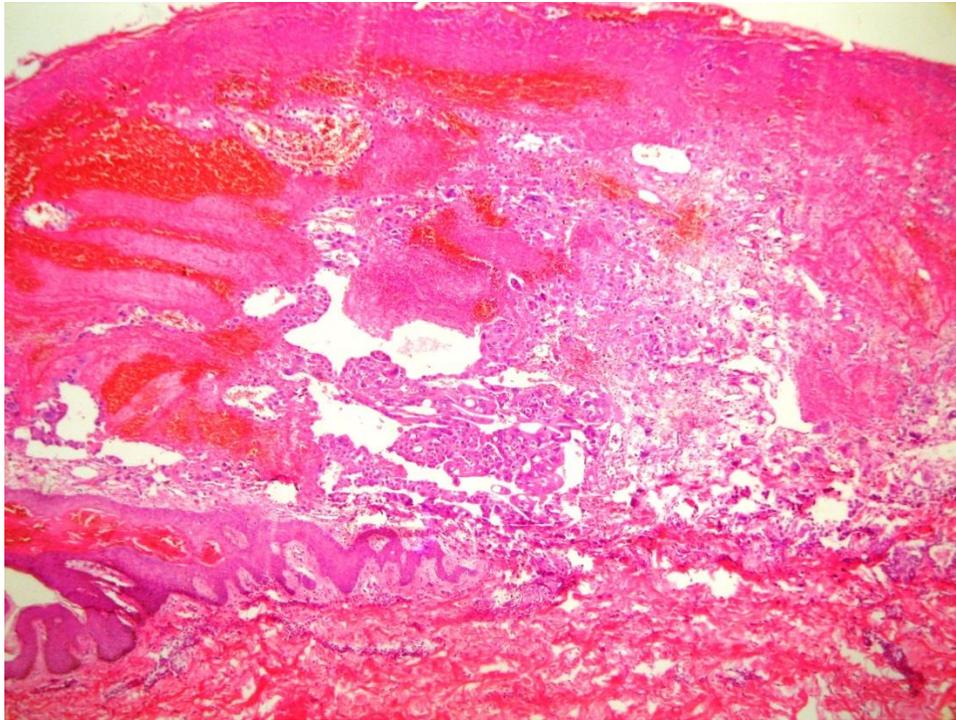
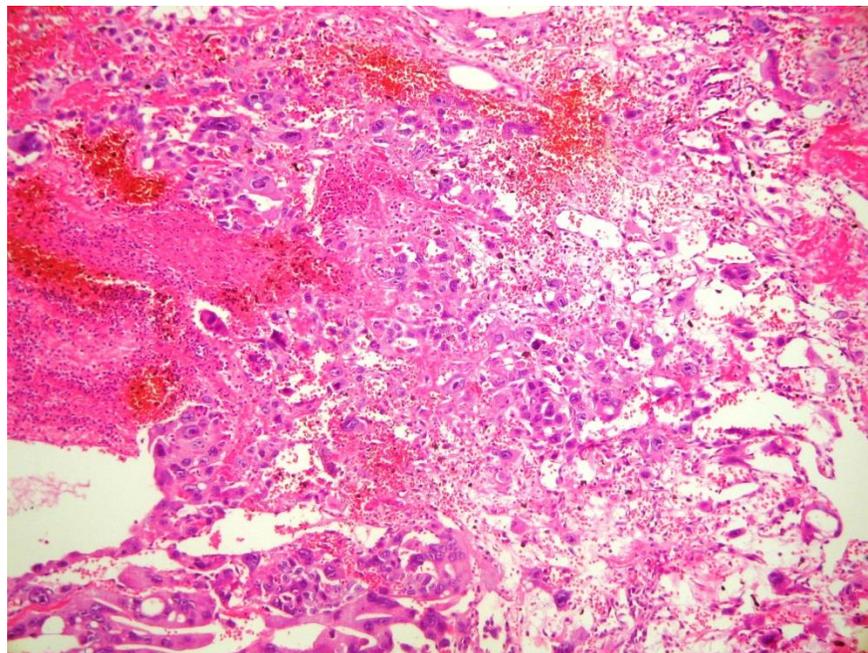


Figura 45 y 46: Histopatología de metástasis de tumor de células germinales tipo coriocarcinoma



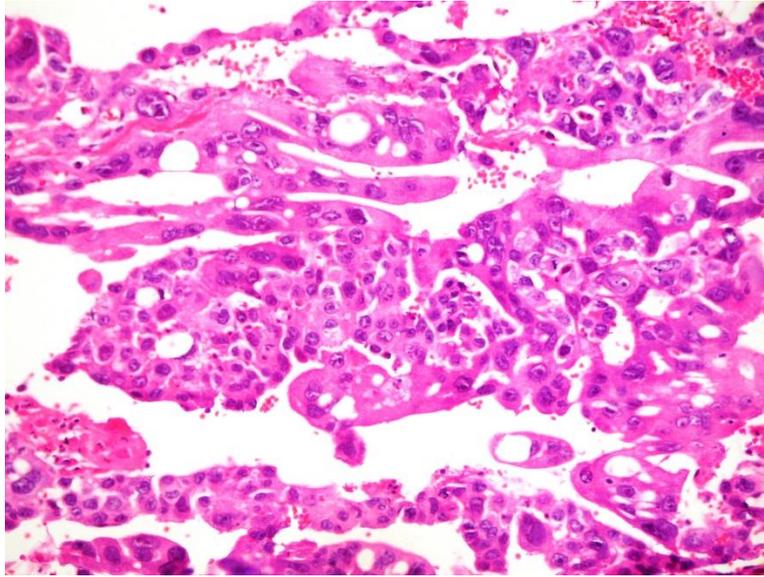


Figura 47: Histopatología de metástasis de tumor de células germinales tipo coriocarcinoma

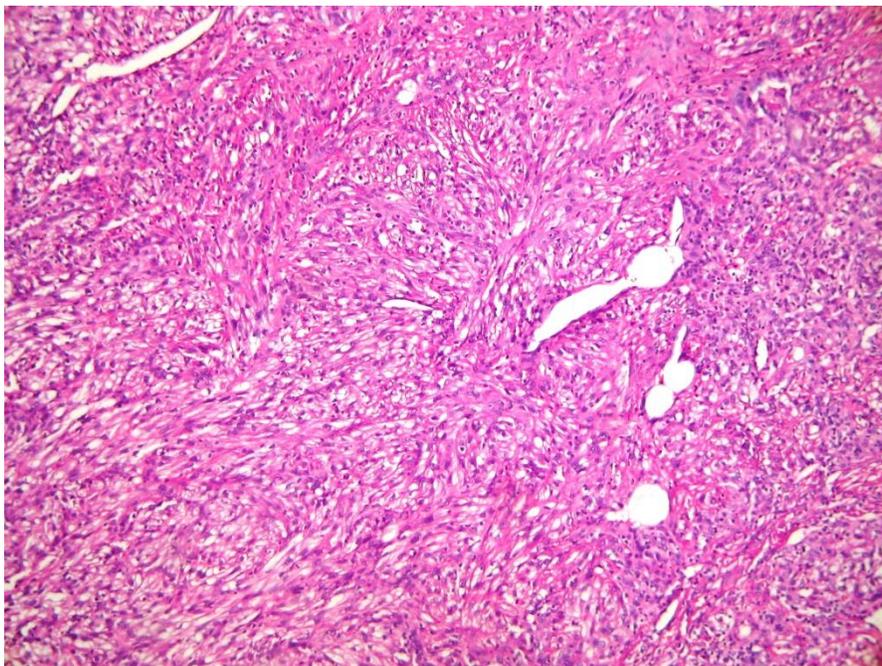


Figura 48: Histopatología de metástasis de adenocarcinoma poco diferenciado con patrón sarcomatoide

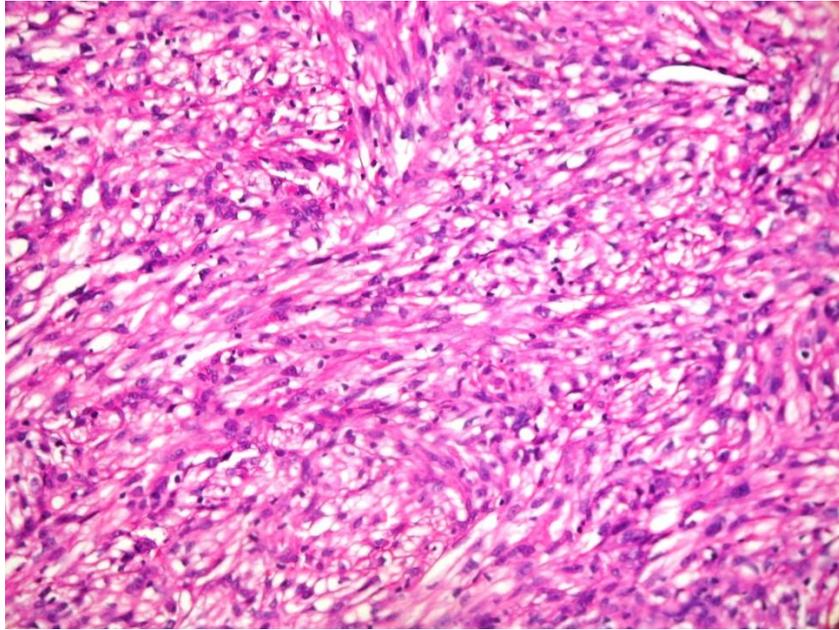


Figura 49 y 50: Histopatología de metástasis de adenocarcinoma poco diferenciado con patrón sarcomatoide

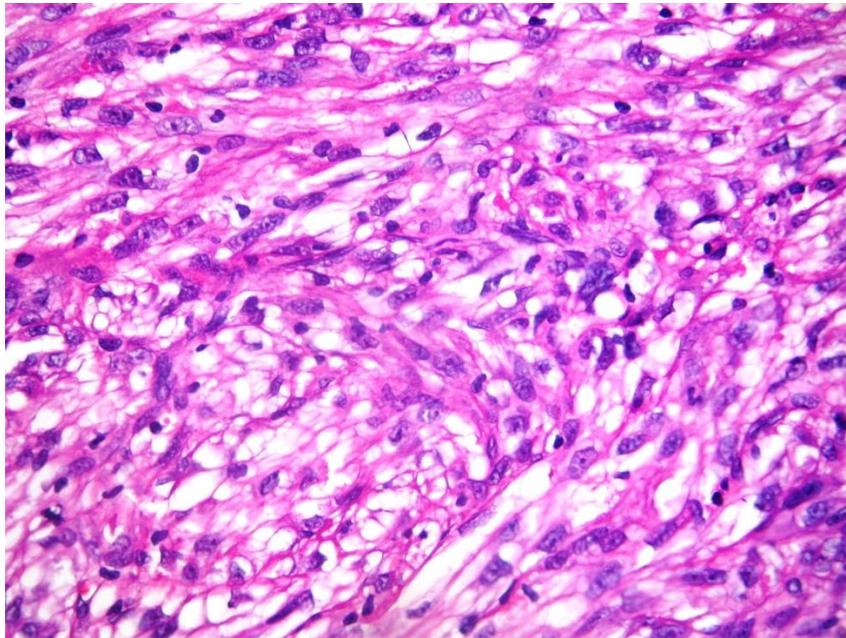




Figura 51: Inmunohistoquímica: positividad para CK AE1/AE3 en adenocarcinoma gástrico

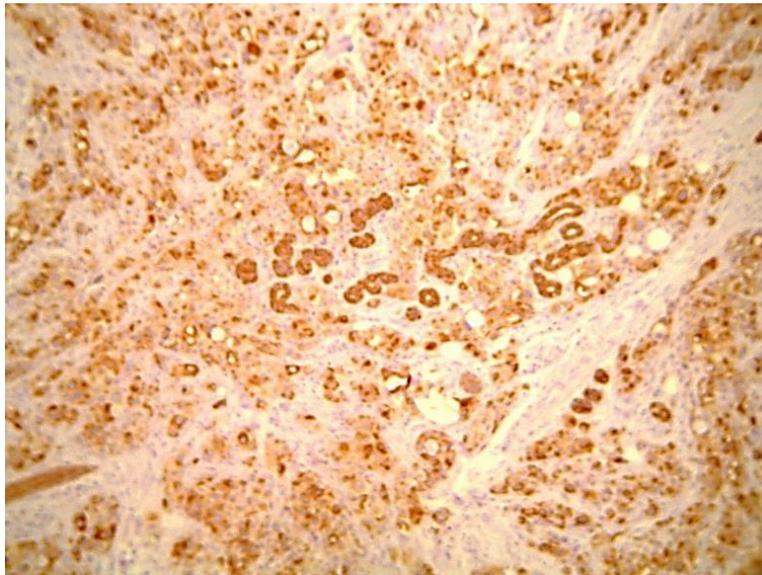


Figura 52: Inmunohistoquímica: positividad para CK 7 en adenocarcinoma gástrico

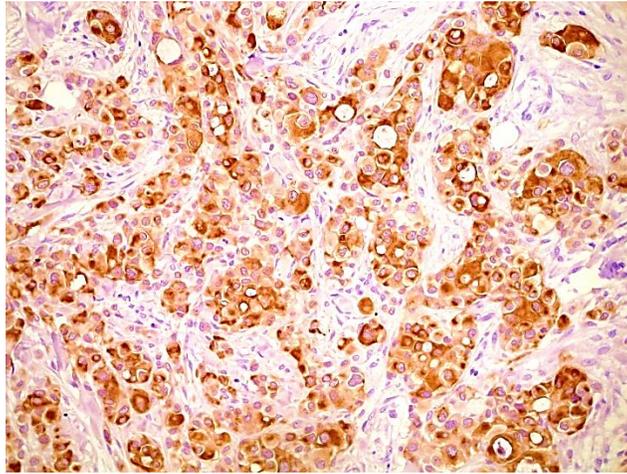


Figura 53: Inmunohistoquímica: positividad para CK 20 en adenocarcinoma gástrico



Figura 54: Inmunohistoquímica: negatividad para S100 en adenocarcinoma gástrico

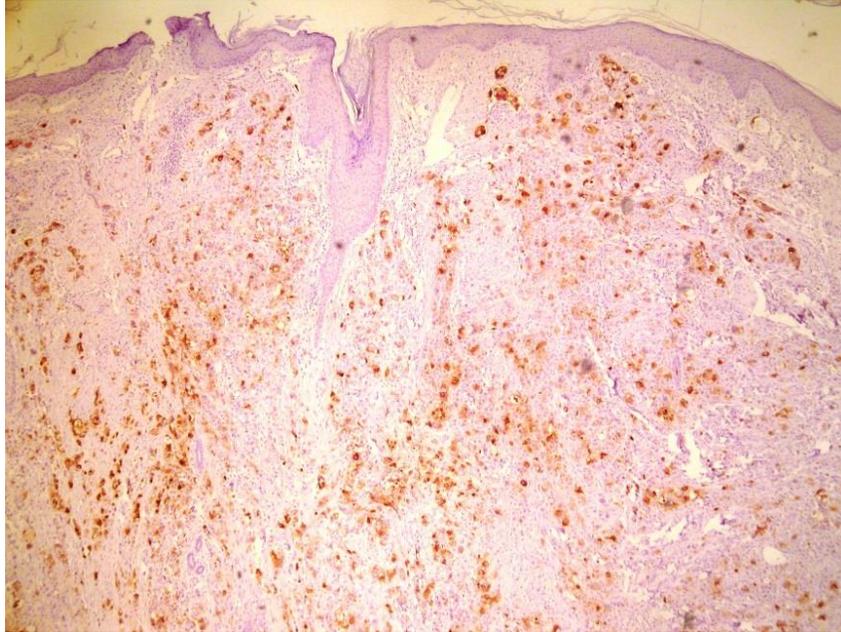


Figura 55: Inmunohistoquímica: positividad para ACE en adenocarcinoma de colon

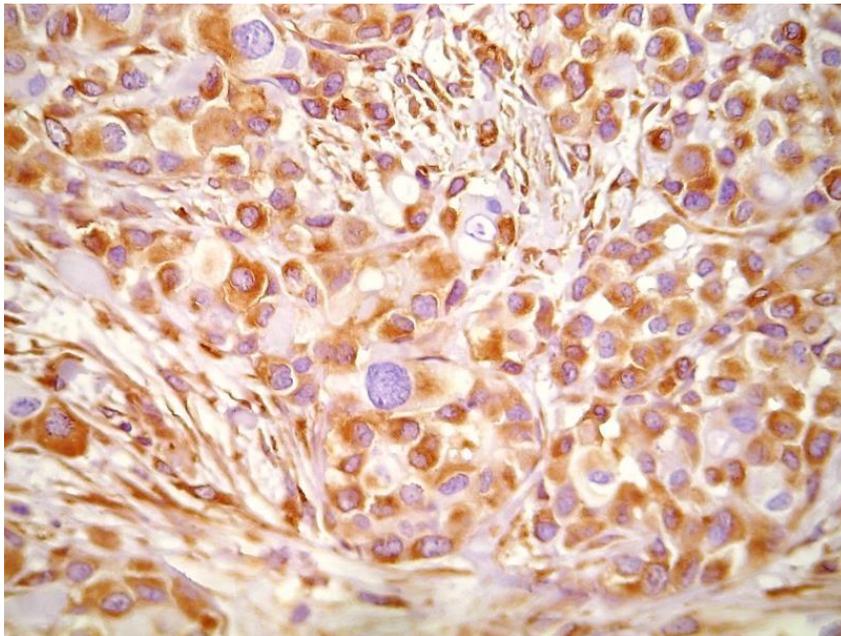


Figura 56: Inmunohistoquímica: positividad para CDX2 en adenocarcinoma de colon

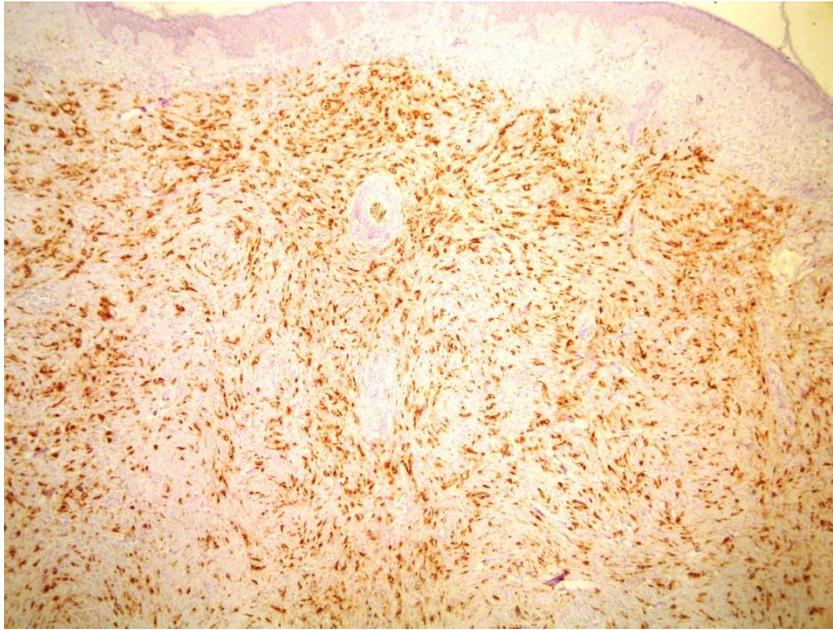


Figura 57: Inmunohistoquímica: positividad para CD10 en adenocarcinoma renal

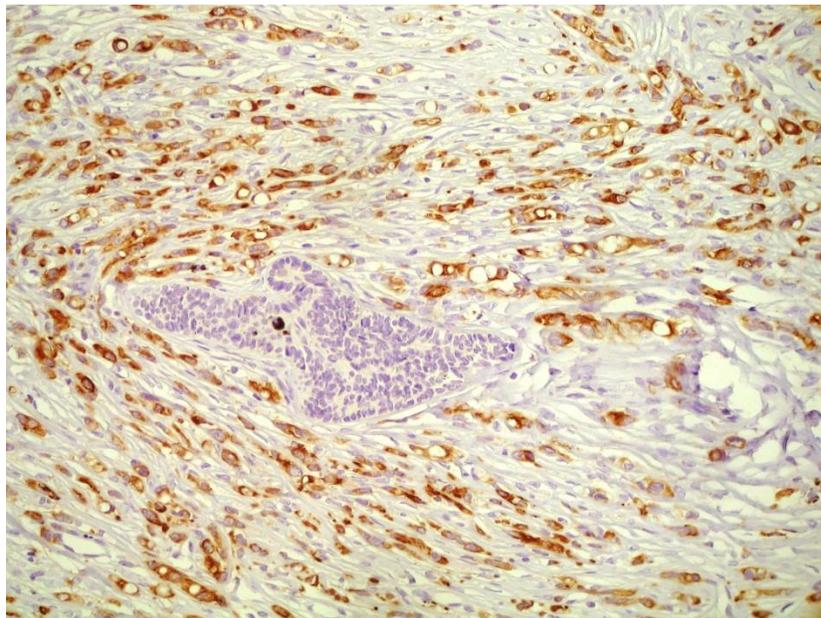


Figura 58: Inmunohistoquímica: positividad para RE en adenocarcinoma de mama