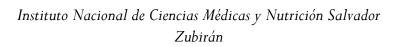


Universidad Nacional Autónoma de México





Metástasis cutáneas: Biopsia de piel para el diagnóstico de neoplasias sistémicas

Tesis de Posgrado para obtener el título de especialista en

DERMATOLOGÍA

Presenta:

Dra. Brenda Oralia López Tintos

Tutora de tesis:

Dra. Rocío Orozco Topete

Asesora:

Dra. Linda García Hidalgo

México, DF Agosto, 2007





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.

Contenido

ANTECEDENTES	3
Introducción	3
EPIDEMIOLOGÍA DE LAS METÁSTASIS CUTÁNEAS	3
MANIFESTACIONES CLÍNICAS	6
Localización	6
Morfología	7
PATOLOGÍA	10
TRATAMIENTO Y PRONÓSTICO	11
BIOPSIA DE PIEL	11
PROTOCOLO DE ESTUDIO	13
PLANTEAMIENTO	13
Objetivos	13
MÉTODOS	13
RESULTADOS	14
PACIENTES	14
METÁSTASIS	14
UTILIDAD DE LA BIOPSIA	17
DISCUSIÓN	19
CONCLUSIONES	23
BIBLIOGRAFÍA	24

Antecedentes

Introducción

Una metástasis es una lesión neoplásica originada de otra neoplasia con la cual ya no está en contigüidad 1, 2. Este proceso complejo depende de factores como la capacidad de migración, moléculas de adhesión, angiogénesis, factores de crecimiento y factores propios de microambiente del órgano huésped 2. Las metástasis denotan progresión de la neoplasia y se integran en su estadificación. En la evolución de la enfermedad, las metástasis se encuentran con frecuencia tiempo después del diagnóstico de neoplasia en el paciente; sin embargo, en muchos casos ellas representan la presentación inicial de la malignidad³. Las manifestaciones clínicas dependen del órgano involucrado (p. ej. hipertensión intracraneana, obstrucción intestinal, fracturas patológicas, etc). En el caso de la piel sus signos son perceptibles directamente, tanto por el médico como por el paciente. Además, la biopsia de piel, estudio sin riesgo mayor para el paciente, se realiza de manera rápida brindando información valiosa sobre el tumor primario, ya sea identificando su origen y estirpe, corroborando su progresión o recidiva, haciendo su diagnóstico inicial e incluso diagnosticando una segunda neoplasia en pacientes que ya cuentan con un tumor maligno. Estas dos ventajas hacen del estudio de las metástasis cutáneas importante y trascendente.

Epidemiología de las metástasis cutáneas

El involucro cutáneo a partir de una neoplasia interna es un fenómeno relativamente poco frecuente en comparación con las metástasis a otros órganos como pulmón e hígado ^{1,3-6}. Ocurre aproximadamente en 0.7-10.4% de los pacientes con enfermedad metastásica, usualmente diseminándose vía linfática y vascular. Comparado con otros órganos viscerales, como los pulmones y el hígado, la piel es un sitio poco común para el desarrollo de una metástasis. En diversas series las frecuencias de metástasis a piel va de 0.7 a 9.0% 4-7. Algunas neoplasias tienen mayores porcentajes de diseminación que otras, dentro de los que se encuentran el cáncer de mama, melanoma y carcinomas epidermoides de la región de cabeza y cuello 1,4. La frecuencia relativa del origen de cada metástasis también va en relación con la incidencia de cada tipo de neoplasia en la población en general, como puede verse en la tabla 1 (adaptada de Lookingbill, et al 3). En hombres, las metástasis cutáneas que se encuentran en los primeros lugares son por melanoma, cáncer pulmonar, cáncer de colon y recto, así como de cavidad oral. En mujeres predominan las metástasis de cáncer de mama, melanoma y ovario. En niños son aun menos comunes y se originan principalmente de leucemia o neuroblastoma8. Estos estudios, sin embargo, han sido realizados en poblaciones y regiones muy distintas a la mexicana, por lo que se puede inferir que los tipos de metástasis variarán en nuestra población.

Tabla 1

Neoplasias primarias en pacientes con metástasis cutáneas (Lookinbill, et al 3)		
Hombres	Mujeres	

Neoplasia primaria	Pacientes con metástasis cutáneas (n=127)	Neoplasia primaria	Pacientes con metástasis cutáneas (n=300)
Melanoma	41 (32.3%)	Mama	212 (70.7%)
Pulmón	15 (11.8%)	Melanoma	36 (12.0%)
Colon/recto	14 (11%)	Ovario	10 (3.3%)
Cavidad oral	11 (8.7%)	Desconocido	9 (3.0%)
Desconocido	11 (8.7%)	Cavidad oral	7 (2.3%)
Laringe	7 (5.5%)	Pulmón	6 (2.0%)
Riñón	6 (4.7%)	Colon/recto	4 (1.3%)
Tracto GI alto	5 (3.9%)	Endometrio	4 (1.3%)
Mama	3 (2.4%)	Vejiga urinaria	4 (1.3%)
Senos paranasales	3 (2.4%)	Cérvix uterino	2 (0.7%)
Vejiga urinaria	3 (2.4%)	Estómago	2 (0.7%)
Esófago	3 (2.4%)	Conductos biliares	2 (0.7%)
Glándulas endócrinas	2 (1.7%)	Páncreas	1 (0.3%)
Estómago	1 (0.8%)	Glándulas endócrinas	1 (0.3%)
Páncreas	1 (0.8%)		
Hígado	1 (0.8%)		
Total	127 (100%)	Total	300 (100%)

Aunque las metástasis a piel se pueden presentar a cualquier edad, su incidencia aumenta de los 50 a 70 años, reflejando así también el aumento de morbilidad por neoplasias en estas edades. De acuerdo a estudios restrospectivos en centros de cáncer, las metástasis son **el signo de presentación de una neoplasia de 0.6 a 7.6%** de los pacientes ^{3,4}.

En el análisis de los reportes de metástasis cutáneas es importante tomar en cuenta que mientras algunas estudios incluyen melanomas, sarcomas, linfomas y leucemias otros los excluyen parcial o totalmente. La infiltración por linfoma y leucemia a piel no debería omitirse de estos análisis, ya que se ha encontrado

que invaden la piel de los pacientes en 7.7% de linfomas Hodgkin y de 9.1% de linfomas no Hodgkin ⁶. Además pueden ser la manifestación inicial de enfermedad extranodal en 7.6% de los pacientes, lo que determina un factor importante en el manejo de los pacientes ⁴. En el caso de las leucemias son la manifestación inicial en 5% y la infiltración a piel es del 1-50% según el tipo de leucemia (mayor en leucemia congénita).

Manifestaciones clínicas

Localización

Las metástasis se hallan generalmente en la misma región que el tumor primario. Los cánceres de mama y pulmón metastatizan con mayor frecuencia a tórax, los carcinomas de la cabeza llegan vía linfática a cuello, los gastrointestinales a pared abdominal y los de región pélvica a periné. No es poco usual encontrar metástasis de tumores intrabdominales (colon, ovario, endometrio, estómago) a piel periumbilical ^{4,5}, presentación nombrada *Sister Mary Joseph's nodule* ⁹ (nódulo de la hermana María José).

Con menor frecuencia se pueden encontrar metástasis fuera de la región de origen debido a la diseminación hematógena. El cáncer renal metastatiza a piel en 3.4-6.8% de los casos, siendo la piel cabelluda la región más afectada ^{10, 11}. El

cáncer renal es muy vascularizado y encuentra en la piel cabelluda un microambiente vascular e inmóvil ideal para la proliferación de células malignas ¹². Otros tumores que favorecen esta región son los de mama, pulmón, estómago y páncreas ³.

Otras localizaciones distantes reportadas son orejas, mentón, punta nasal, pulpejos de los dedos, en párpados (metástasis histiocitoides de cáncer de mama) y subungueales ¹²⁻¹⁴.

Finalmente, algunas metástasis presentan predilección por sitios de cicatrización antigua, no sólo de cirugías propias del tumor primario (siembra iatrógenica del tumor) sino también de cirugías distante no relacionadas, áreas de injertos cutáneos o radioterapia previa ^{1, 4, 15}.

Morfología

NODULAR:

Es la presentación más observada. De forma típica se presenta como múltiples nódulos de diferentes tamaños, firmes, indoloros, móviles y de color de la piel a rojo-rosado, aunque inicialmente puede ser solitario. Una presentación con apariencia más vegetante e incluso formando cuernos cutáneos es menos frecuente ¹⁶. Pueden confundirse con otras lesiones primarias de piel como tumores de anexos, quistes epidermoides o lipomas¹. En el caso de carcinomas pulmonares, renales y coriocaricinomas pueden semejar lesiones vasculares.

Histológicamente se correlaciona con grupos de células tumorales en el estroma de la dermis ¹².

ERISIPELOIDE:

Es la segunda presentación más frecuente. Se presenta como una placa eritematosa, caliente a menudo con apariencia de "piel de naranja", debido a la oclusión de los vasos linfáticos por las células tumorales en la dermis superficial y profunda, pero sin infiltrado inflamatorio. Su localización más típica es en tórax, relacionado a cáncer de mama, y menor medida otros tipos. El diagnóstico diferencial es con celulitis y erisipelas.

ALOPECIA NEOPLÁSICA:

Se aprecian cambios esclerodermiformes en la piel cabelluda. Ocurre desmoplasia inducida por el tumor, ocasionando pérdida de los anexos. La imagen clínica es de una placa alopécica de aspecto cicatricial, lisa en un inicio y con relieve irregular tardíamente . Esta variedad la puede mostrar el cáncer mamario, gástrico, pulmonar y pancreático. El diagnóstico diferencial es de lupus discoide, liquen plano pilar y carcinoma basocelular morfeiforme ^{12, 17}.

ULCERATIVO:

La metástasis provoca una úlcera con bordes indurados y centro necrótico, resistente a terapias convencionales. La biopsia se realiza en muchas ocasiones buscando una infección o cáncer epidermoide primario de esa región pero se puede identificar posteriormente la metástasis. Es una presentación poco frecuente en tumores sólidos ¹⁸ pero más encontrada en neoplasias hematológicas ¹².

ZOSTERIFORME:

Es una variante de la presentación nodular, sin embargo los nódulos parecen seguir la distribución de un dermatoma o agruparse en patrón herpetiforme o zosteriforme. Ocurre con mayor frecuencia asociado a cáncer de mama ^{19,}, pero también se han descrito con adenocaricnomas pulmonares, colónicos, ováricos, linfomas y melanomas ²⁰. Se hipotetiza que se trate de una diseminación linfática principalmente, ya que no se ha encontrado neurotropismo en las biopsias estudiadas. Otra posibilidad es que se trate de un fenómeno tipo Koebner (*locus minori rezistencis*).

METASTASIS EN CORAZA (EN CUIRASSE):

Se presenta como un placa indurada, difusa morfeiforme. Histológicamente se observa las células tumorales en patrón de fila india, formando cordones entre

las fibras de colágeno. El estroma es altamente fibrótico, lo cual decrementa la vascularidad, lo cual hace a estas metástasis muy resistentes a quimioterapia. Se asocia a cáncer de mama y también se ha visto en cáncer pulmonar, renal y gastrointestinal ¹².

OTRAS PRESENTACIONES MENOS FRECUENTES:

Se han reportado metástasis que semejan hematomas, debido a que se trata sólo de manchas con diferentes tonalidades ²¹. También se ha encontrado una presentación similar a cicatrices queloides. En ésta, lo nódulos tienen gran desmoplasia, semejante a la que se observa en el carcinoma *en cuirasse*. En el caso descrito los nódulos fueron tratados como cicatrices queloides y se biopsiaron al no tener respuesta al tratamiento convencional, con lo que diagnosticó un cáncer de mama ²². Koo reportó recientemente el caso de una paciente que se presentó con eritema, eccema y prurito localizado a la cara que semejaba una dermatitis aguda ²³. Debido su antecedente de cáncer gástrico, se biopsió y se encontró recidiva de la enfermedad.

Patología

Además de los patrones de infiltración ya descritos para cada presentación clínica, las características histológicas son las del tumor primario. Además del conocimiento de los patrones histológicos es indispensable una buena correlación clínica. En muchas ocasiones la metastasis puede ser anaplásica y requerir de técnicas especiales, como inmunohistoguímica para su

diferenciación. Las inmunotinciones con mayor potencial para diferenciar el tumor primario son según un estudio en un hospital de veteranos CK7, CK-20 S-100, para poder diferenciar las estirpes epitelioides de los melanomas ¹⁴. En otro estudio evaluaron las inmunotiniciones que diferencian mejor las metástasis de los tumores de anexos primarios como control, siendo las más significativas p63, B72, calretinina y CK5/6 ²³. En el caso de otro estudio, donde predomina el cáncer de mama y colorrectal, las tinciones más útiles fueron receptores de estrógenos y progesterona así como CK20 ²⁴.

Tratamiento y pronóstico

La decisión de tratar o no las metástasis depende de varios factores. Estos incluyen la contribución a la carga tumoral, interferencia con las actividades normales, preoupación cosmética y asociación con dolor, infección secundaria o sangrado. La presencia de una metástasis se ve en general como un factor de mal pronóstico, con sobrevida de 1-34 meses aproximadamente ²⁵. El tipo de tumor determina también la sobrevida promedio, siendo el de vesícula y páncreas los de menor sobrevida, y documetándose sobrevidas de más de 10 años en algunos cánceres de mama y melanosma ²⁵.

Biopsia de piel

Según el reporte de Lookingbill ³, las metástasis cutáneas se encontraban presentes en 1.3% de los pacientes con cáncer al momento de hacer el diagnóstico, y en 0.8% fueron la manifestación inicial. Sin embargo, en ningún

estudio se ha reportado la utilidad que ésta tiene para diagnosticar una neoplasia no cutánea. Siendo un estudio accessible y rápido, es conveniente valorar su certeza diagnóstica y la frecuencia con la que anticipa otros estudios y procedimientos más complicados. Esta será la primer vez que se aborde esta pregunta.

Protocolo de estudio

Planteamiento

La epidemiología de las metástasis de piel varía según la incidencia en la población estudiada. Aun no se ha hecho un estudio que lo describa en una cohorte mexicana.

Mundialmente no se ha caracterizado la utilidad de la biopsia de piel en el diagnóstico de las neoplasias sistémicas.

Objetivos

Describir la epidemiología y características clínicas de las metástasis a piel en nuestra población, su presentación, origen primario y evolución. Determinar la utilidad clínica de la biopsia de piel en el diagnóstico de las mismas.

Métodos

Estudio descriptivo retrospectivo de pacientes con metástasis cutáneas o infiltración leucémica registrados en dermatología y documentados por histpatología desde marzo de 1979 hasta junio de 2006. Se excluyeron linfomas primarios de piel y pacientes con expediente incompleto o no disponible.

Resultados

Pacientes

Se incluyeron 40 pacientes (20 hombres, 20 mujeres) con una edad promedio de 57± 17 años (17-89). El tiempo de evolución de la metástasis hasta la toma de biopsia fue de 5.85 meses (0-96). El tiempo medio de sobrevida de pacientes que fallecieron por la neoplasia metastásica fue de 5.43 meses. Dos pacientes presentaron curación (seminoma y cáncer de mama). Cuatro pacientes con seguimiento menor a 5 meses viven aun. En la Figura 1 se muestra la tendencia de sobrevida de los pacientes según la curva de Kaplan-Meier.

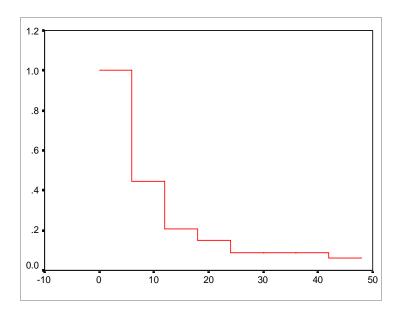


Figura 1. Curva de sobrevida Kaplan-Meier. En el eje vertical se representan los pacientes con vida (porcentaje) y en el horizontal el tiempo (meses) después de su diagnóstico con biopsia de piel.

Metástasis

Los tumores primarios más frecuentes fueron adenocarcinoma de mama (17.5%), adenocarcinoma de origen gastrointenstinal (20%), hematológico (17.5%), adenocarcinoma de primario desconocido (12.5%), testículo (7.5%), riñón y ovario.

Los sitios más frecuentes de aparición de metástasis fueron tórax (27.5%) y abdomen (15%), seguido de piel cabelluda (10%), miembros inferiores (12.5%), ingles (7.5%), cuello (7.5%) y cicatriz quirúrgica (7.5%).

El 78.4% de los pacientes tuvieron metástasis de tipo nodular, 13% erisipeloide, 2% ulcerativa, 2% en coraza, 2% vegetante y 2% tipo alopecia neoplásica. No se encontró variante zosteriforme.



Figura 2. Metástasis tipo nodular de cancer renal en piel cabelluda



Figura 3. Adenocarcinoma de primario desconocidocon presentación erisipeloide



Figura 4. Variante "en coraza" de metastasis cutánea de cancer de mama

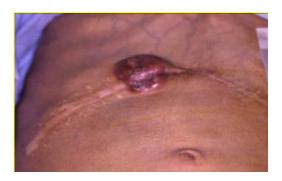


Figura 5. Adenocarcinoma gástrico con implantación en herida quirúrgica



Figura 6. Metástasis tipo úlcera de linfoma no Hodgkin en paciente VIH



Figura 7. Metástasis tipo placa atrófica de en piel cabelluda

Utilidad de la biopsia

Se obtuvo el diagnóstico de la neoplasia gracias a la biopsia de piel en 45%, se confirmó una metástasis de un primario ya conocido en 40%, las biopsias de piel y quirúrgicas ocurrieron al mismo tiempo en 10% y no hubo diagnóstico certero con la biopsia de piel en 5%. En 3 casos éste fue el método diagnóstico de una recidiva de cáncer.

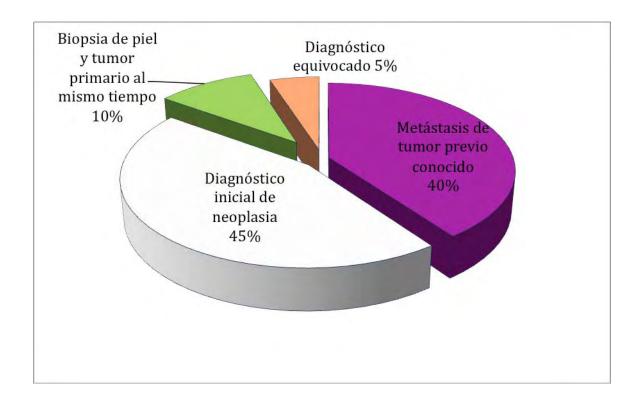


Figura 8. Utilidad de la biopsia de piel para el diagnóstico de neoplasias no cutáneas

Los casos con diagnóstico equivocado del tumor primario tras realizar la biopsia de piel fueron un carcinoma papilar de duodeno metastático a cara lateral

izquierda de cuello (confundido por un carcinoma papilar de tiroides) y un carcinoma papilar de tiroides poco diferenciado metastático a mama izquierda y axila (confundido por cáncer de mama). En ambos casos se realizó inmunohistoquímica (inmunoperoxidasa, receptores de estrógenos y progesterona) que fue negativa. Estos diagnósticos propiciaron en ambos casos la realización de cirugías extensas como disección linfática radical de cuello y mastectomía radical modificada. Los diagnósticos finales de los tumores primarios se obtuvieron tras una endoscopía por hematemesis en el primer caso y en el tejido obtenido tras la mastectomía radical en el segundo.



Figura 9. Cáncer papilar de tiroides metastásico a mama



Figura 10. Metástasis de adenocarcinoma duodenal papilar en cuello

En contraste con uno de los casos anteriores, se documentó el caso de una paciente con diagnóstico previo de cáncer papilar de tiroides y que presentó una neoformación nodular en mama que correspondió a metástasis de cáncer de mama, haciéndose así el diagnóstico de una segunda neoplasia.

Discusión

Las metástasis cutáneas se han reportado como manifestación inicial de la enfermedad en 0.8 %-7.8% ^{3,14,26} de los casos. La mayoría de ocasiones se asocian a mal pronóstico ^{4,25}. Algunas series de casos de metástasis de cáncer renal o de páncreas las encontraron al momento del diagnóstico en 50-75% de las ocasiones ^{10,11}; sin embargo, metástasis de otras neoplasias sólo se presentan tras más de un año con el diagnóstico de cáncer ^{1,3,4,27,28,29}.

Nuestra serie incluye neoplasias de estirpe muy diversa y confirma la utilidad de las biopsias de piel para realizar el diagnóstico inicial de cáncer (hasta en 45% de se obtuvo el diagnóstico por este medio). El promedio de espera de nuestros pacientes desde la aparición de la metástasis hasta la toma de biopsia fue de casi 6 meses. Esto podría reflejar una tendencia de nuestra población para buscar atención médica en forma muy tardía.

El origen de las metástasis varía según la población estudiada, como notó Saaed ¹⁴ al hacer un estudio en un hospital de veteranos. En esta serie la proporción de carcinoma cervicouterino creció en comparación con lo reportado en series anglosajonas, mientras que el melanoma se encuentra muy subrepresentado, acorde a la población de nuestro hospital. También encontramos que las neoplasias hematológicas representan una gran proporción de estos casos. La infiltración a piel es un marcador importante de avance de las mismas.

La distribución de las metástasis estuvo en relación a los órganos de origen y el tipo clínico de metástasis con una frecuencia similiar a la señalada en la literatura ⁴.

La sobrevida de los pacientes tras la aparición de las metástasis fue corta, con fallecimiento debido a la enfermedad en menos de 6 meses en promedio. Sin embargo se encontraron 2 notables excepciones (un paciente con seminoma y una mujer con cáncer de mama), quienes años depués de la metástasis no tienen evidencia de enfermedad. Estos hallazgos son similares a los de estudios previos ^{14, 23, 25}.

Los primeros reportes que documentaron la incidencia y características de metástasis fueron hechos en autopsias en la primera mitad del siglo XX ^{30, 31, 32}. En ellos no se puede valorar la utilidad de la biopsia ya que el diagnóstico fue postmortem. Las 2 revisiones más extensas de metástasis a piel, hechas por Lookingbill ^{3, 4}, sólo señalan el porcentaje de pacientes que ya tenían metástasis cutáneas cuando se diagnosticaron, pero no la utilidad que tuvo la biopsia de piel en hacer o dirigir el diagnóstico. Además excluye a las neoplasias hematológicas, cuya incidencia es alta y en algunos casos no confirmó el diagnóstico con biopsia de piel, suponiendo que neoformaciones en un paciente con cáncer debían ser metástasis del mismo. Hasta el momento no se ha valorado la utilidad de la biopsia de piel para el diagnóstico de una neoplasia sistémica y este es el primer reporte en hacerlo.

La dificultad para establecer un diagnóstico certero en las biopsias de metástasis ha planteado búsquedas de marcadores inmunohistoquímicos para diferenciarlo de tumores primarios de piel ²³, u orientar las posibilidades diagnósticas en neoplasias con poca diferenciación ^{14, 24}. Sin embargo, los marcadores que tienen mayor utilidad de discriminación dependen de las incidenecias de las neoplasias atendidas en cada institución. Aún en casos con un estudio completo, en un gran porcentaje de neoplasias no se identifica su origen (la incidencia de tumores de primarios desconocidos es de 4.6-7.8%) ^{3, 14}. En nuestro hospital se encontró un porcentaje ligeramente más alto (12.5%).

La biopsia de piel puede ser el único material identificable o accessible al momento de presentarse la neoplasia. El diagnóstico no certero puede llevar a tratamientos inapropiados para la enfermedad del paciente. En esta serie se presentaron 2 casos en los cuales la biopsia de piel no identificó oportunamente la neoplasia primaria, llevando a las pacientes a somenterse a cirugías cruentas e innecesarias. Signos clínicos adicionales (hematemesis) y la obtención de material de estudio adicional con nidos de mayor diferenciación (tras la mastectomía radical) ayudaron a obtener el diagnóstico final.

Así mismo observamos un caso que demuestra que aun en pacientes con historia de neoplasias previas, nuevos nódulos o lesiones con apariencia de metástasis deben biopsiarse para confirmar el origen del tumor, ya que pueden encontrarse segundas neoplasias.

Conclusiones

La biopsia de piel es un método accesible, rápido y útil para determinar el origen de una neoplasia metastásica. En 45% de los casos este fue el método para el diagnóstico inicial de cáncer, lo cual puede indicar una tendencia de nuestra población a buscar atención médica tardíamente. Sin embargo, en algunos casos es necesario confirmar la histología por medio de biopsia en el sitio primario del tumor o resección quirúrgica más amplia de las zonas afectadas

Bibliografía

- Schwartz RA. Cutaneous metastatic disease. J Am Acad Dermatol 1995; 33
 (2): 161-82
- 2. Broadland DG, Zitelli JA. Mechanisms of metastasis. J Am Acad Dermatol 1992;27 (1):1-8
- Lookinbill DP, Spangler N, Sexton FM. Skin involvement as the presenting sign of internal carcinoma. A retrospective study of 7316 patients. JAAD 1990; 22:19-26
- 4. Lookingbill DP, Spangler N, Helm KF. Cutaneous metastases with metastasic carcinoma: a retrospective study of 4020 patients. JAAD 1993; 29: 228-36
- 5. Brownstein MH, Helwig EB. Spread of tumors to the skin. Arch Dermatol. 1973; 107:80-6
- Spencer PS, Helm TN. Skin metastases in cancer patients. Cutis 1987;
 39:119-21
- 7. Rosen T. Cutaneous metastases. Med Clin North Am 1980; 64: 885-900
- 8. Maher-Wiese VL, Wenner NP, Grant-Kels JM. Metastasic cutaneous lesions in children and adolescents with a case report of neuroblastoma. J Am Acad Dermatol. 1992; 26:620-8
- 9. Powell FC, Cooper AJ, Massa MC, et al. Sister Mary Joseph's nodule: a clinical and hystologic study. J Am Acad Dermatol. 1984; 10: 610-15
- 10. Kouroupakis D, Patsea E, Sofras F. Renal cell carcinoma metastases to the skin: a not so rare case? Br J Urol 1995; 75:583-5
- 11. Dorairajan LN, Hemal AK. Cutaneous metastases in renal carcinoma. Urol Int1999; 63:164-7
- 12. Rolz-Cruz G, Kim CC. Tumor invasion of the skin. Dermatol Clin 2008; 26(1) :89-102

- 13. Cohen PR. Metastatic tumors to the nail unit: subungueal metastases.

 Dermatol Surg 2001; 27(3): 280-93
- Saeed S, Keehn CA, Morgan MB. Cutaneous metastasis: clinical, pathological, and immunohistochemical appraisal. J Cutan Pathol 2004; 31:419-30
- 15. Grenier DJ, Kaplan RP. Occult adenocarcinoma metastatic to graft donor site.

 J Dermatol Surg Oncol 1985. 11(12)_1213-6
- 16. Peterson JL, McMarlin SL. Metastatic renal-cell carcinoma presenting as cutaneous horn. J Dermatol Surg Oncol. 1983; 9(10):815-8
- 17. Carson HJ, Pelletiere EV, Lack E. Alopecia neoplastica simulating alopecia areata and antedating the detection of primary breast adenocarcinoma. J Cutan Pathol 1994;21(1): 67-70
- 18. Dogan Gursoy, Karincaoglu Y, Karingaoglu M, Aydin E. Scalp ulcer as first sign of cholangiocarcinoma. Am J Dermatol 2006; 7(6):387-9
- 19. Kikuchi Y, Matsuyama A, Nomura K. Zosteriform metastasic skin cancer: report of three cases and review of the literature. Dermatology. 2001; 202 (4): 336-8
- 20. Bassiokas K, Nakucci M, Dimou S et al. JEADV 2005; 19: 593-6
- 21. Török L, Krirshner A, Ócsai H, Olasz K. Hematoma-like metastasis in melanoma. J Am Acad Dermatol 2003; 49 (5); 912-3
- 22. Mullinax K, Cohen JB. Carcinoma *en cuirasse* presenting as keloids of the chest. Dermatol Surg. 2004; 30 (2 Pt 1): 226-8
- Sariya D, Ruth K, Adams-McDonnel R, Cusack C et al. Clinicopathologic correlation of cutaneous metastases: experience from a cancer center. Arch Dermatol 2007. 143:613-20
- 24. Schoenlaub P, Sarraux A, Grosshans E. Survival after cutaneous metastasis: a study of 200 cases. Ann Dermatol Venereol 2001; 128: 1310-5 Tharakaram S. Metastases to the skin. Int J Dermatol 1988; 27: 240-2

- 25. Cormio G, Capotorto M, Vagno GD. Skin metastases in ovarian carcinoma: a report of nine cases and a review of the literature. Gynecol Oncol 2003; 90:682-5
- 26. Pitman KT, Johnson JT. Skin metastases of head and neck squamous cell carcinoma: incidence and impact. Head Neck 1999; 21:560-5
- 27. Miyahara M, Hamanaka Y, Kawabata A. Cutaneous metastases from pancreatic cancer. Int J Pancreatol 1996, 20:127-30
- 28. Abrams HL, Siro R, Goldstein N. Metastases in carcinoma: analysis of 1000 cases of autopsied cases. Cancer 1950; 3:74-85
- 29. Enticknap JB. An analysis of 1000 cases of cancer with special reference to metastasis. Guy's Hosp Rep 1952; 101:273-9
- 30. McWhorter JE, Cloud AW. Malignant tumors and their metastases: a summary of the necropsies of eight hundred sixty-five cases performed at the Bellevue Hospital of New York. Ann Surg 1930; p