



## EDUCAÇÃO MÉDICA CONTINUADA

# Metástases cutâneas de neoplasias sólidas – Revisão de literatura<sup>☆,☆☆</sup>



Bruno de Castro e Souza \*, Denis Miyashiro , Marcella Soares Pincelli   
e José Antonio Sanches 

Departamento de Dermatologia, Hospital das Clínicas, Universidade de São Paulo, São Paulo, SP, Brasil

Recebido em 29 de agosto de 2022; aceito em 25 de outubro de 2022

### PALAVRAS-CHAVE

Imuno-histoquímica;  
Metástase neoplásica;  
Oncologia

**Resumo** As metástases cutâneas de tumores sólidos são eventos pouco frequentes na prática clínica. Na maioria das vezes, o paciente já tem o diagnóstico de neoplasia maligna quando a metástase cutânea é detectada. No entanto, em até um terço dos casos a metástase cutânea é identificada antes do tumor primário – portanto, seu reconhecimento pode ser fundamental para o início do tratamento, embora geralmente seja indicativo de prognóstico ruim. O diagnóstico dependerá da análise clínica, histopatológica e imuno-histoquímica. A identificação do sítio primário pode ser difícil; assim, é importante uma análise minuciosa por meio de exames de imagem e constante vigilância.

© 2023 Sociedade Brasileira de Dermatologia. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Este é um artigo Open Access sob uma licença CC BY (<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>).

## Introdução

As metástases cutâneas de tumores sólidos são eventos pouco frequentes na prática clínica. Estima-se que entre 0,7 e 9% das metástases desses tumores tenham a pele como destino.<sup>1</sup>

Na maioria das vezes, o paciente já tem o diagnóstico de neoplasia maligna quando a metástase cutânea é detectada. No entanto, em até um terço dos casos a metástase cutânea é identificada antes do tumor primário.<sup>2</sup> Em alguns casos, a identificação da metástase cutânea indica a recidiva do câncer, e em 79% das vezes há concomitantemente metástases viscerais.<sup>3</sup> A apresentação clínica é diversa e pode simular doenças inflamatórias, tumores benignos ou até mesmo tumores cutâneos malignos. Nesta revisão, discutimos o paradigma atual dos mecanismos de metástase e expomos as principais formas clínicas de sua apresentação. Por questões didáticas, discutiremos as apresentações clínicas de acordo com o sítio do tumor primário, incluindo aqueles originalmente cutâneos. As manifestações paraneoplásicas e as neoplasias hematológicas não serão revisadas neste artigo.

DOI referente ao artigo:

<https://doi.org/10.1016/j.abd.2022.10.009>

☆ Como citar este artigo: Souza BC, Miyashiro D, Pincelli MS, Sanches JA. Cutaneous metastases from solid neoplasms – Literature review. An Bras Dermatol. 2023;98:571–9.

☆☆ Trabalho realizado no Hospital das Clínicas, Universidade de São Paulo, São Paulo, SP, Brasil.

\* Autor para correspondência.

E-mail: [bruno.csouza@hc.fm.usp.br](mailto:bruno.csouza@hc.fm.usp.br) (B.C. Souza).

## Etiopatogenia

Metástase é definida como o desenvolvimento de um tumor a distância do sítio primário. A metástase desenvolve-se predominantemente por invasão vascular (linfática ou hematogênica). Discute-se na literatura se os implantes por contiguidade ou de forma iatrogênica devem ser considerados metástases de fato. Atualmente, entendemos o processo de metástase como um fenômeno complexo que ocorre paralelamente ao desenvolvimento do tumor primário. Pela maior importância, discutiremos com mais detalhes a metástase por invasão vascular.

A fisiopatologia da metástase é dividida em seis etapas: invasão local; intravasamento; sobrevivência na circulação; parada em órgão distante; extravasamento; formação de micrometástase e colonização metastática.<sup>4</sup>

### Invasão local

Após o desenvolvimento do tumor maligno no sítio primário, há a invasão local. Tal evento consiste na entrada das células malignas no estroma adjacente ao tumor. Para que isso ocorra, é necessário o rompimento da membrana basal secundário à ação de metaloproteinases de matriz.<sup>4</sup>

### Intravasamento

O intravasamento é o fenômeno complexo que possibilita a entrada das células malignas nos vasos sanguíneos ou linfáticos. Esse processo é fundamental para que as células malignas atinjam o sítio distante e continuem o processo de metástase. É bem descrito que os tumores malignos têm a capacidade de produzir neoangiogênese.<sup>5</sup> O que ocorre é que tais vasos neoformados apresentam pouca cobertura de pericitos e células endoteliais com pouca adesão celular, o que facilita a entrada das células malignas (intravasamento).<sup>4,5</sup> De maneira intrigante, evidências mais recentes demonstram que esse fenômeno ocorre predominantemente durante o sono.<sup>6</sup>

### Sobrevivência na circulação

Uma vez dentro dos vasos, as células malignas precisam sobreviver. Elas estão sujeitas ao trauma decorrente das forças hemodinâmicas e à ação do sistema imunológico. A principal forma adaptativa para evadir-se desses mecanismos é a formação de microtrombos plaquetários ao redor das células neoplásicas, que as protegem desses fenômenos.<sup>4</sup>

### Parada em órgão distante

Por meio da circulação sanguínea ou linfática, os tumores podem atingir virtualmente qualquer tecido do corpo. O grande questionamento é o motivo de alguns tumores apresentarem sítios preferenciais de metástase.<sup>7</sup> Por exemplo, há nítida preferência óssea nas metástases prostáticas ou, nos casos de tumores do cólon, para o fígado.<sup>8</sup> Acredita-se que seja necessária uma forte interação entre o tumor primário e o estroma do sítio alvo.<sup>4</sup> Apesar de a pele ser um órgão altamente vascularizado, poucos tumores como o

melanoma têm predileção evidente. Talvez isso ocorra por uma boa proteção imunológica ou baixa interação estroma-tumor maligno.

### Extravasamento

Após atingir a circulação do órgão alvo, as células malignas precisam sair dos vasos para atingir o estroma. Esse processo pode ocorrer pela ruptura mecânica vascular ou por um processo mais complexo. Nesse último caso, as células tumorais poderiam induzir a hiperpermeabilidade vascular secundária à liberação de proteínas como epiregulina (EREG), ciclooxigenase 2 (COX-2), metaloproteinase 1 e 2 (MMP-1 e MMP-2).<sup>9</sup> É importante frisar que cada proteína tem ação específica sobre a vascularização de cada órgão alvo, reforçando a ideia de que cada tumor maligno apresenta um ou mais sítios preferenciais de metástase.<sup>4</sup>

### Formação de micrometástase e colonização metastática

O último passo é o tumor sobreviver no estroma do sítio alvo. Para isso, o tumor precisa ter capacidade de autorrenovação e proliferação. Ademais, o tumor libera substâncias que tornam o estroma adjacente mais receptivo para sua multiplicação.<sup>4</sup> As micrometástases podem persistir em estado de latência por meses ou anos. Nesse período, aquelas micrometástases que adquirem alteração genéticas ou epigenéticas e que conseguem tornar o microambiente mais favorável ao seu desenvolvimento evoluirão com a formação de metástases macroscópicas com potencial letal significante.<sup>4</sup>

### Epidemiologia

Há divergência na literatura sobre quais tumores mais frequentemente metastatizam para a pele. Estudos mais recentes indicam que o melanoma é o mais frequente, porém em alguns estudos clássicos essa neoplasia aparece apenas em quarto lugar.<sup>10,11</sup> Uma metanálise de 2002 identificou que os tumores de mama são os mais frequentes (24%), seguidos de câncer renal (4%), ovários (3,8%), bexiga (3,6%), pulmão (3,4%), colorretal (3,4%) e de próstata (0,7%).<sup>12</sup> Porém, nesse estudo foram excluídos os casos de melanoma.

Há uma diferença epidemiológica de acordo com o sexo. Um estudo brasileiro com 209 casos de metástases cutâneas identificou que nas mulheres as metástases cutâneas mais frequentes tiveram origem de câncer de mama (63,19%), intestino grosso (10,41%) e pulmão (4,16%), enquanto nos homens a ordem de frequência foi pulmão, estômago e laringe (33,84%, 12,3% e 7,69%, respectivamente).<sup>13</sup> Quando analisamos especificamente a população pediátrica, os tumores primários mais frequentes são rhabdomyosarcoma e neuroblastoma.<sup>14</sup>

É fato notório que há alguns locais da pele nos quais é mais frequente o surgimento das lesões metastáticas. O tórax anterior é o local mais comum, seguindo de abdome, cabeça e pescoço (incluindo couro cabeludo) e membros.<sup>11-13</sup> Há nitidamente uma predileção de sítio acometido de acordo com o tumor primário, por isso o local

**Tabela 1** Principais localizações das metástases cutâneas de acordo com o tumor primário<sup>15</sup>

Sítio cutâneo	Tumor primário
Couro cabeludo	Mama, pulmão, rim
Face e pescoço	Carcinoma epidermoide de cabeça e pescoço, rim, pulmão
Tórax anterior	Mama, pulmão, melanoma
Abdome	Cólon, estômago, pulmão, ovário
Região umbilical	Estômago, pâncreas, cólon, ovários, rim, mama
Pelve	Cólon, bexiga

da metástase cutânea pode indicar a possível origem neoplásica. Por exemplo, o câncer de mama metastatiza mais frequentemente para o tórax anterior, enquanto os tumores do trato gastrointestinal acometem secundariamente mais frequentemente o abdome.<sup>15</sup> A [tabela 1](#) resume os locais preferenciais de metástases cutâneas.

## Apresentação clínica

### Pele

Diversas neoplasias malignas originalmente cutâneas podem evoluir com metástases para a pele. Dessas, o mais frequente é o melanoma e, por essa razão, discutiremos de modo mais aprofundado. Porém, é importante salientar que carcinoma espinocelular, carcinoma de células de Merkel e até pilomatricoma maligno podem desenvolver metástases cutâneas.<sup>11</sup>

Um estudo norte-americano demonstrou que o número de metástases cutâneas por melanoma vem aumentando nos últimos anos.<sup>16</sup> Esse não é um evento infrequente na história natural da doença. O envolvimento secundário da pele surge em 10-17% dos pacientes com melanoma e está presente em até 50% dos indivíduos com doença disseminada.<sup>17</sup> A pele é o primeiro sítio de envolvimento metastático na maioria dos casos, e em cerca de 30% das vezes ocorre após a metástase linfonodal.<sup>18</sup> Achado concomitante de metástase cutânea, nodal e visceral ocorre em aproximadamente 10% dos casos.<sup>18</sup>

As metástases cutâneas do melanoma são divididas em microssatélites, satélites, em trânsito ou a distância. As primeiras são metástases microscópicas (cutâneas ou subcutâneas) descontínuas do tumor primário – logo, não é percebida no exame clínico. A metástase satélite é aquele tumor metastático visível até 2 cm do sítio do tumor primário. Metástase em trânsito é definida como qualquer metástase cutânea ou subcutânea que esteja a mais de 2 cm da lesão primária, mas dentro da drenagem linfática regional.<sup>19</sup> Apesar dessa distinção, tanto as lesões satélites quanto a metástase em trânsito correspondem à disseminação intralinfática e apresentam implicações terapêuticas e prognósticas semelhantes.<sup>20</sup> É importante, ainda, diferenciar as metástases linfáticas da recorrência local que ocorre como resultado de uma ressecção incompleta do tumor primário.

Já a metástase a distância está relacionada à disseminação hematogênica e ocorre quando o sítio



**Figura 1** Paciente com metástases cutâneas de melanoma com lesão tumoral ulcerada e diversas pápulas e nódulos satélites no pé

metastático cutâneo está longe do foco de drenagem linfática do tumor primário. Essa distinção é importante pois nos dois primeiros cenários considera-se o paciente com doença locorregional, enquanto no último há metástase a distância piorando consideravelmente o prognóstico do paciente.<sup>19</sup> O estadiamento do melanoma foge do escopo deste artigo e, portanto, não será discutido.

As metástases cutâneas do melanoma são mais comumente encontradas no dorso em homens e nos membros inferiores em mulheres. O fato de as localizações cutâneas secundárias ocorrerem na mesma localização anatômica das localizações cutâneas iniciais em mais de 30% dos casos explica os padrões distintos das metástases entre os sexos.<sup>18</sup> Clinicamente, há pápulas ou nódulos dérmicos ou subcutâneos geralmente pretos ou amarronzados que podem ulcerar ([fig. 1](#)).<sup>21</sup> Eventualmente, podem ser amelanóticos e atingir grandes dimensões levando à morbidade significativa.<sup>16</sup> No caso das metástases em trânsito, geralmente estão localizadas entre o sítio do tumor primário e o linfonodo regional. Porém, em algumas situações pode surgir do lado oposto, em decorrência de uma alteração do fluxo linfático secundário à presença do tumor.<sup>20</sup> Casos mais atípicos, como placas eritematosas (erisipela-símile), lesões esclerodermiformes (em couraça), purpúricas e telangiectásicas, já foram descritas.<sup>22</sup> Há ainda relatos de metástases zosteriformes com lesões vesicobolhosas e nódulos distribuídos por um dermatomo.<sup>23</sup>

### Mama

A maioria dos casos de metástase cutânea do câncer de mama decorre de adenocarcinomas (77-82%).<sup>17,24</sup> Em geral, surge no tórax anterior em decorrência da disseminação linfática regional.<sup>25</sup> Clinicamente, a forma mais comum de apresentação são pápulas ou nódulos normocrômicos.



**Figura 2** Placa eritematosa e infiltrada no tórax em paciente com metástase cutânea de câncer de mama

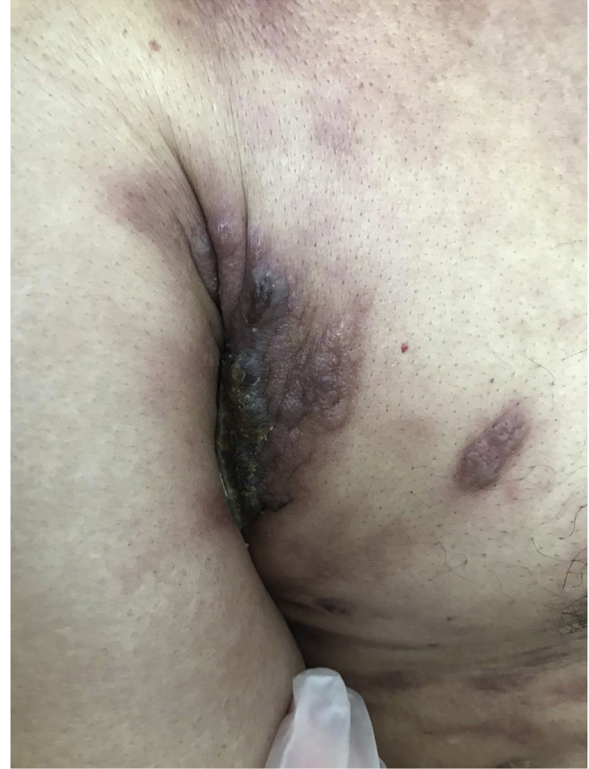
Porém, são descritas algumas apresentações bem caracterizadas, a saber: carcinoma telangiectóide, carcinoma erisipeloide, carcinoma em couraça (*en courasse*) e alopecia neoplásica.<sup>26</sup>

O carcinoma telangiectóide se apresenta com pápulas violáceas sobre superfície telangiectásica surgindo próximo à cicatriz da mastectomia prévia. De maneira menos comum, surgem lesões papulovesiculares semelhante ao linfangioma circunscrito.<sup>27</sup> O carcinoma erisipeloide (ou inflamatório) surge como placas eritematosas, quentes e com bordas bem delimitadas afetando a pele da mama e adjacente (fig. 2).<sup>26</sup> Marneros et al. demonstraram que a disseminação no carcinoma telangiectóide ocorre predominantemente por vasos sanguíneos, enquanto no carcinoma erisipeloide a disseminação é linfática.<sup>27</sup> No carcinoma em couraça, a pele adquire aspecto infiltrado e endurecido semelhante à esclerodermia. Por fim, na alopecia neoplásica há nódulos ou placas endurecidas no couro cabeludo que resultam em alopecia.<sup>26</sup> A alopecia pode ser cicatricial e irreversível, já que as células neoplásicas podem destruir os folículos pilosos e induzir fibroplasia.<sup>28</sup> Assim como no melanoma, também já foram descritos casos com pápulas dispostas em aspecto zosteriforme.<sup>26</sup> É importante salientar que apresentações semelhantes ao carcinoma telangiectásico, em couraça, erisipeloide e alopecia mucinosa já foram descritas em metástases de outros tumores, porém são mais comuns secundárias ao adenocarcinoma de mama.<sup>21</sup>

Quanto ao prognóstico, Hu et al. demonstraram que a sobrevida média de pacientes com câncer de mama e metástase cutânea é de 57 meses, e de apenas 25 meses entre aqueles com metástase visceral concomitantemente.<sup>29</sup>

## Pulmão

As metástases de câncer de pulmão ocorrem mais frequentemente para o fígado, ossos, sistema nervoso central, glândulas adrenais e linfonodos mediastinais; a metástase cutânea é pouco frequente.<sup>30</sup> Estima-se que entre 1 a 12%



**Figura 3** Metástase de adenocarcinoma de pulmão apresentando-se como placa eritemato-violácea localizada na axila direita

dos pacientes com câncer de pulmão cursem com metástases para a pele.<sup>30,31</sup> Quando analisados todos os tipos de metástases cutâneas, os pacientes com metástases por câncer de pulmão apresentaram o pior prognóstico.<sup>32</sup> Embora possam afetar qualquer sítio da pele, acometem preferencialmente a região da cabeça e pescoço, tórax anterior e abdome. Assim como no câncer de mama, o adenocarcinoma é o tipo metastático mais comum, seguido pelo carcinoma de células escamosas; o câncer de pulmão de pequenas células é o menos frequente.<sup>21</sup> Em geral, o tumor primário está localizado nos lobos pulmonares superiores.<sup>30,31</sup>

Clinicamente, as metástases de câncer de pulmão são indistinguíveis de metástases de tumores de outras origens. Em geral, apresentam-se como nódulos subcutâneos normocrômicos ou levemente eritematosos, endurecidos e aderidos a planos profundos (fig. 3). Na maior parte das vezes, surgem de maneira solitária, mas posteriormente podem surgir múltiplas lesões. Há relatos de metástases simulando ceratoacantomas,<sup>33</sup> nódulos eritematosos localizados na ponta do nariz ("nariz de palhaço"),<sup>34</sup> com distribuição zosteriforme ou simulando erisipela.<sup>35</sup> Um acometimento pouco conhecido é o subungueal. Uma revisão de literatura demonstrou que a metástase subungueal ocorre mais frequentemente em pacientes com câncer de pulmão (41%), órgãos genitourinários (17%) e mama (9%).<sup>36</sup> Essas metástases se manifestam como nódulos eritemato-violáceos subungueais ou com edema, eritema e dor das falanges distais simulando um quadro infeccioso.<sup>36</sup>

É importante salientar que, na maioria das vezes, quando há metástase cutânea, outros sítios extrapulmonares também estão acometidos.<sup>21</sup>

## Trato gastrointestinal

Dentre as neoplasias malignas do trato gastrointestinal, o adenocarcinoma colorretal é o que mais leva a metástases cutâneas.<sup>12</sup> No momento do diagnóstico, cerca de 10% dos casos já apresentam metástase a distância; os locais mais comumente acometidos são o fígado, os pulmões e o sistema nervoso central.<sup>37</sup> Estima-se que cerca de 4% de pacientes com câncer colorretal evoluam com alguma metástase para a pele, e o tempo médio do diagnóstico até a metástase é de 25 meses.<sup>17,38</sup> A idade média no momento do diagnóstico da metástase é de 55 anos.<sup>39</sup>

O acometimento da pele pode se dar por contiguidade, por disseminação linfática ou hematogênica ou, ainda por disseminação ao longo dos remanescimentos embrionários, como o úraco.<sup>40</sup> Por isso, a pele do abdome é o sítio do tegumento mais frequentemente afetado, seguido pela região pré-sacral e perineal, esta última mais relacionada ao câncer retal.<sup>38</sup> Num estudo, a maioria das metástases cutâneas surgiu nos locais da incisão cirúrgica da colectomia.<sup>17</sup> Apesar disso, há relatos de disseminação para as mais diversas localidades, como tórax, membros superiores e região de cabeça e pescoço.<sup>40</sup> Quando a metástase acomete a região umbilical, é denominada nódulo da irmã Mary Joseph.<sup>41</sup> Esse achado não é patognomônico de tumores colorretais, já que foi relatado em outras malignidades como estômago, ovário, pâncreas e até mesmo de colo uterino, vesícula biliar e intestino delgado.<sup>41</sup>

Não há uma apresentação clínica característica; a maioria surge como lesões nodulares firmes de coloração rósea ou avermelhada que pode ulcerar.<sup>38</sup> Outras apresentações descritas são lesões semelhantes a cistos epidérmicos, neurofibromas, eritema anular, condilomas, elefantíase nostra verrucosa e áreas de alopecia.<sup>17,40</sup> No caso do nódulo da irmã Mary Joseph, tipicamente há nódulos firmes medindo de 0,5 a 2 cm, que podem eventualmente drenar secreção purulenta, serosa ou sangue.<sup>21</sup>

No caso de tumores gástricos, o que mais se metastatiza para a pele é o carcinoma de células de anel de sinete.<sup>42</sup> Assim como o adenocarcinoma colorretal, o abdome é o local mais comumente acometido e clinicamente podem se apresentar como nódulos, lesões do tipo erisipela-símile, ou semelhantes a cistos epidérmicos.<sup>42</sup> O prognóstico é muito ruim em ambas as metástases, com sobrevida média de poucos meses.

Por fim, há raros relatos de metástases cutâneas oriundas de neoplasias malignas do esôfago, pâncreas e fígado.<sup>43</sup> Nesses casos, as lesões foram identificadas em diferentes sítios como couro cabeludo, abdome e dorso.

## Sistema genitourinário

Dos cânceres do sistema urinário, o renal é o mais comum. Como o carcinoma de células renais produz poucos sinais e sintomas, a maioria é diagnosticada em fases tardias, quando já há metástases.<sup>44</sup> Desses casos metastáticos, em menos de 2% das vezes o sítio da metástase é a pele; o carcinoma renal de células claras é o subtipo histológico mais comum.<sup>21</sup> Na maioria dos casos, o paciente já tem o diagnóstico de câncer renal quando a metástase cutânea é identificada (seis a cinco anos após o diagnóstico),

porém em até 20% dos casos a lesão cutânea surge antes da identificação do tumor renal primário.<sup>45</sup>

A região da cabeça e pescoço é frequentemente acometida pelas metástases do carcinoma de células renais. A teoria vigente explica que as veias renais apresentam anastomoses com os plexos vertebrais, que por sua vez têm conexão com a vascularização cefálica. Isso tornaria possível a disseminação hematogênica das células neoplásicas renais para a região da cabeça e pescoço.<sup>46</sup> É importante frisar que o carcinoma de células renais, bem como o carcinoma folicular de tireoide e o carcinoma hepatocelular, se disseminam preferencialmente por via hematogênica.<sup>46</sup>

As metástases cutâneas do carcinoma de células renais se apresentam como nódulos de crescimento rápido, que podem ser normocrômicos ou mais caracteristicamente avermelhados. Isso ocorre pela alta vascularização do tumor e, por isso, podem ser confundidos com hemangiomas, angiomas rubis ou granuloma piogênico.<sup>47</sup> A presença de metástase é um marcador de pior prognóstico, e a expectativa de vida é de aproximadamente seis meses.

Mais raramente são descritos casos de metástase cutânea de carcinoma urotelial da bexiga com sobrevida média de menos de 12 meses. Na maioria das vezes o envolvimento cutâneo ocorre por invasão tumoral direta, mas também pode ser secundário a disseminação vascular (linfática ou hematogênica) ou implante iatrogênico (pós-procedimentos, como cistectomia).<sup>48</sup> Por isso, na maioria das vezes a lesão se localiza no abdome inferior, pelve ou escroto. A apresentação clínica é inespecífica e pode ser única ou múltipla, surgindo como nódulos, placas infiltradas ou até mesmo com aspecto esclerodermiforme.<sup>49</sup> Por fim, Savell et al. descreveram um caso de carcinoma urotelial se manifestando como livedo racemosa em decorrência de oclusão vascular.<sup>50</sup>

As metástases cutâneas de tumores ginecológicos (excluindo mama) podem corresponder a até 8,5% dos implantes secundários em pacientes do sexo feminino.<sup>43</sup> A maioria dos casos é derivada de neoplasias malignas do ovário, mas também pode ser oriunda de câncer do colo uterino. Por questões anatômicas, o abdome (principalmente cicatriz umbilical) é o local mais comumente atingido.<sup>43</sup> Quanto ao sexo masculino, sabe-se que o câncer de próstata raramente cursa com metástase cutânea, embora seja muito frequente.<sup>11</sup>

## Cabeça e pescoço

Os carcinomas espinocelulares de cabeça e pescoço têm como sítio mais comum de metástase a distância o pulmão e os ossos. Pitman et al., em uma coorte de 2.491 pacientes com carcinoma espinocelular de cabeça e pescoço, identificaram apenas 19 (0,763%) com metástase cutânea.<sup>51</sup> Já Yoskovitch et al. identificaram 19 casos (2,4%) de metástases cutâneas entre 798 carcinomas espinocelulares de cabeça e pescoço.<sup>52</sup> É importante notar que nesses estudos foram excluídos os casos de acometimento cutâneo por contiguidade tumoral, incluídos apenas aqueles com metástase a distância.

Os carcinomas espinocelulares da cavidade oral, principalmente do assoalho, são os que mais levam a metástases cutâneas.<sup>52</sup> O pescoço, couro cabeludo e tórax anterior são



**Figura 4** Lesão tumoral com pápulas e eritema satélite no tórax anterior em paciente com metástase cutânea de câncer de tireoide. Note a cicatriz de tireoidectomia prévia

os sítios acometidos em 63%, 15% e 10%, respectivamente e, na maioria dos casos, as lesões são múltiplas.<sup>52</sup> A sobrevida média após o surgimento da metástase é de apenas três meses.<sup>51</sup>

Outro tumor maligno frequente do pescoço é carcinoma de tireoide, a malignidade endocrinológica mais comum.<sup>53</sup> Os dois principais tipos histológicos (papilar e folicular) são os que mais frequentemente acometem a pele secundariamente, com incidência estimada de menos de 1 para 1.000 casos.<sup>54,55</sup> Há raríssimos casos de metástase cutânea de carcinomas anaplásicos ou medulares;<sup>56</sup> a ocorrência em homens e mulheres se dá na mesma proporção, com média de idade de 50 anos.<sup>54</sup> Na maioria dos casos, o couro cabeludo é a região da pele envolvida, embora outras áreas como tronco (anterior e posterior), face e pescoço também tenham sido relatados (fig. 4).<sup>54,57</sup> Há uma apresentação clínica característica, já que a maioria dos relatos da literatura descrevem nódulos eritematosos, pruriginosos ou ulcerados, localizados no couro cabeludo.<sup>53,57</sup> A

**Tabela 2** Indícios histopatológicos para a suspeita de metástases cutâneas<sup>58</sup>

Presença de células neoplásicas dentro de vasos linfáticos ou sanguíneos.
Nódulos localizados na derme reticular e/ou hipoderme sem contato com a epiderme (zona grenz).
Presença de células neoplásicas alinhadas entre as fibras de colágeno ("filas indianas")

sobrevida média após o diagnóstico da metástase cutânea é de 19 meses.<sup>54</sup>

## Diagnóstico

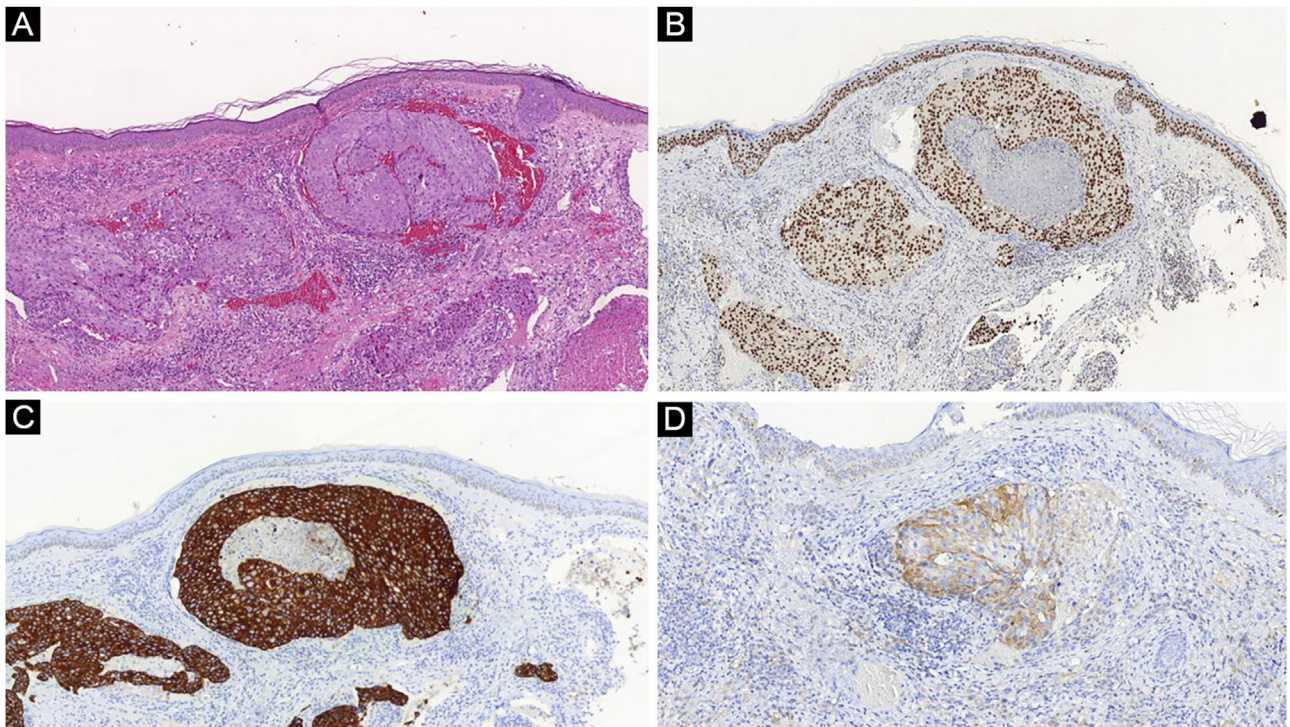
O diagnóstico definitivo depende de exame clínico minucioso, exames de imagem e análise histopatológica. A **tabela 2** resume indícios histopatológicos para a suspeita de metástases cutâneas.

As características histopatológicas e imuno-histoquímicas da metástase cutânea tendem a ser semelhantes ao do tumor primário, porém as células metastáticas tendem a ser mais anaplásicas e menos diferenciadas.<sup>58</sup> Hussein recomenda que um painel imuno-histoquímico básico inclua CD45 (para malignidades linfoides), panqueratinas AE1/AE3 (para a maioria dos carcinomas), S100 (melanomas) e CD34 (neoplasias vasculares e leucemias). A partir daí é realizado um segundo painel, que pode incluir marcados linfoides (CD3 e CD20 para linfócitos T e B, respectivamente), marcadores epiteliais (EMA e CEA), cromogranina (tumores neuroendócrinos), fator de transcrição tireoidiano (câncer de pulmão), WT1 (carcinoma de ovário), antígeno específico da próstata e fosfatase ácida (carcinoma de próstata).<sup>58</sup> A **tabela 3** resume os imunofenótipos dos principais tumores que sofrem metástases para a pele, e as **figuras 5 e 6** exemplificam.

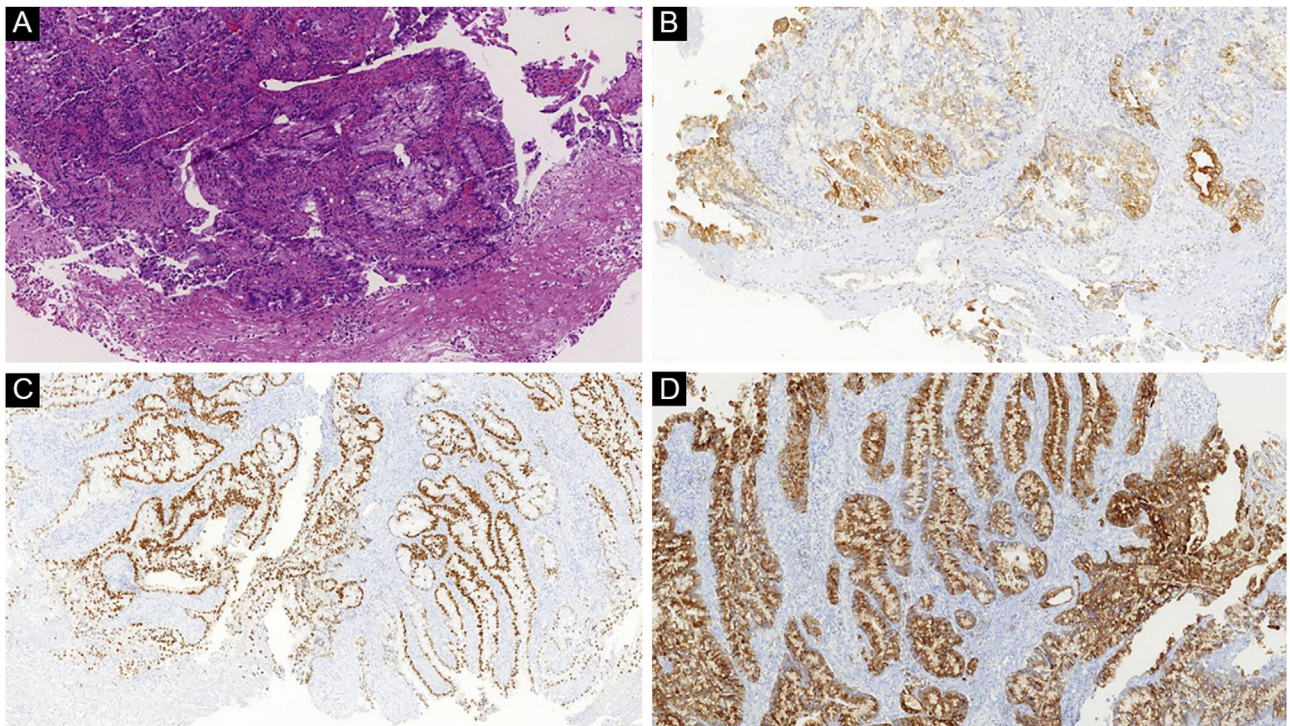
Mesmo após a avaliação imuno-histoquímica, por vezes o patologista não consegue determinar com exatidão o tumor primário e apenas classifica em classes genéticas

**Tabela 3** Resumo de imunofenótipos dos principais tumores que metastatizam para a pele<sup>58</sup>

Tumor primário	Marcadores imuno-histoquímicos positivos	Marcadores imuno-histoquímicos negativos
Adenocarcinoma de mama	CK7, receptor de estrogênio e progesterona, Ber-EP4, Gata 3, mamoglobina	CK20, CK5/6
Adenocarcinoma de cólon	CK20, CDX2, CEA.	CK7 (alguns casos podem ser positivos)
Adenocarcinoma de estômago	CK20, CK7, CEA, CDX2	CK7 (alguns casos podem ser positivos)
Adenocarcinoma de pulmão	FTT-1, CK7, CEA, EMA	CK5/6, CK20
Câncer de pulmão de pequenas células	FTT-1, enolase neuronal específica (NSE), cromogranina, sinaptofisina	CK7, CK20, CD99
Carcinoma renal de células claras	CAM5.2, EMA, CD10, RCC-Ma, vimentina, S100	melan-A, TTF-1, CK7, CK20
Melanoma	Vimentina, S100, tirosinase, melan-A, HMB45, MITF	-
Bexiga/urotelial	P63, CK5/6, CK7, CK20, uroplaquina III	-
Próstata	PSA, fosfatase ácida prostática,	CK7, CK20, trombomodulina
Ovário	CA.125, CK7, PAX8	CK20 (exceto algumas variantes mucinosas)
Carcinoma espinocelular de cabeça e pescoço	CK5/6, p63, CK903	-
Tireoide	FTT-1, tiroglobulina, PAX8	-



**Figura 5** (A) Nódulos de células atípicas dentro de capilares dérmicos em um caso de metástase de adenocarcinoma de mama (Hematoxilina & eosina, 100 × ). GATA-3 (B) CK7 (C) e mamoglobina (D) positivos corroboram o diagnóstico



**Figura 6** (A) Proliferação nodular atípica na derme profunda em paciente com metástase cutânea de adenocarcinoma de cólon (Hematoxilina & eosina, 100 × ). CK7 (B) CDX2 (C) e EMA (D) positivos corroboram o diagnóstico

como adenocarcinoma, carcinoma de células escamosas ou carcinoma indiferenciado.<sup>15</sup> Em alguns casos, após a avaliação inicial, não se consegue determinar a origem primária do tumor e são classificados como câncer de sítio primário desconhecido.<sup>59</sup> Nesses casos, é preciso uma

avaliação mais aprofundada. Os primeiros exames radiológicos são a tomografia computadorizada (TC) e/ou ressonância magnética (RM) de vários segmentos do corpo, associado à mamografia quando há suspeita de câncer de mama. Se esses exames forem inconclusivos, o próximo

passo é uma tomografia por emissão de pósitrons (PET) e TC (PET-CT) combinadas.<sup>59</sup>

## Tratamento

De modo geral, o tratamento deve ser direcionado ao tumor primário. Como na maioria das vezes a presença de metástase cutânea indica doença avançada, a terapia sistêmica antineoplásica usualmente é a opção terapêutica escolhida. Porém, a terapia sistêmica pode ter eficácia reduzida nas lesões cutâneas, e terapias dirigidas à pele têm função adjuvante.

Uma metanálise que incluiu 47 estudos e 4.313 metástases cutâneas avaliou cinco terapias dirigidas à pele: eletroquimioterapia, terapia fotodinâmica, radioterapia, terapia intralesional e terapia tópica.<sup>60</sup> Os pesquisadores encontraram taxa de resposta completa e taxa de resposta objetiva de 35,5% e 60,2%, respectivamente. A eletroquimioterapia para metástases cutâneas usa pulsos elétricos curtos direcionados ao tumor para permeabilizar as membranas celulares a fim de aumentar a absorção da quimioterapia intralesional ou intravenosa.

Quanto às terapias intralesionais, há estudos com injeções de anticorpos recombinantes direcionados para ErbB2/HER2 em casos de câncer de colo e de mama e de interferona e interleucina-2 em melanoma.<sup>61</sup> É possível, ainda, realizar tratamento com imunoterapia tópica para alguns tumores. Um estudo brasileiro demonstrou que a difenciprona pode levar a até 37% de resposta completa em casos de metástases de melanoma cutâneo.<sup>62</sup>

## Conclusão

Apesar de infrequente, a metástase cutânea pode ser o primeiro sinal de uma neoplasia maligna ou indicar sua recidiva. O dermatologista deve saber identificar as lesões suspeitas e realizar a biópsia de maneira adequada. O diagnóstico dependerá da análise clínica, histopatológica e imuno-histoquímica. Por vezes, a identificação do sítio primário é difícil, porém é importante a análise minuciosa por meio de exames de imagem e constante vigilância.

## Suporte financeiro

Nenhum.

## Contribuição dos autores

Bruno de Castro e Souza: Elaboração e redação do manuscrito; revisão crítica da literatura.

Denis Miyashiro: Obtenção, análise e interpretação de dados; elaboração e redação do manuscrito; revisão crítica da literatura.

Marcella Soares Pincelli: Concepção e planejamento do estudo, elaboração e redação do manuscrito; revisão crítica da literatura.

José Antonio Sanches: Concepção e planejamento do estudo, elaboração e redação do manuscrito; revisão crítica da literatura.

## Conflito de interesses

Nenhum.

## Referências

1. Llancapi P, Gutiérrez R, Paiva O. Cutaneous metastases Clinical pathological review. *Rev Med Chil.* 1996;124:1519–23.
2. Schwartz RA. Cutaneous metastatic disease. *J Am Acad Dermatol.* 1995;33:161–82.
3. Teyateeti P, Ungrakul T. Retrospective review of cutaneous metastasis among 11,418 patients with solid malignancy: a tertiary cancer center experience. *Medicine (Baltimore).* 2021;100:e26737.
4. Valastyan S, Weinberg RA. Tumor metastasis: molecular insights and evolving paradigms. *Cell.* 2011;147:275–92.
5. Carmeliet P, Jain RK. Principles and mechanisms of vessel normalization for cancer and other angiogenic diseases. *Nat Rev Drug Discov.* 2011;10:417–27.
6. Diamantopoulou Z, Castro-Giner F, Schwab FD, Foerster C, Saini M, Budinjas S, et al. The metastatic spread of breast cancer accelerates during sleep. *Nature.* 2022;607:156–62.
7. Friedl P, Wolf K. Tumour-cell invasion and migration: diversity and escape mechanisms. *Nat Rev Cancer.* 2003;3:362–74.
8. Auguste P, Fallavollita L, Wang N, Burnier J, Bikfalvi A, Brodt P. The host inflammatory response promotes liver metastasis by increasing tumor cell arrest and extravasation. *Am J Pathol.* 2007;170:1781–92.
9. Padua D, Zhang XH, Wang Q, Nadal C, Gerald WL, Gomis RR, et al. TGFbeta primes breast tumors for lung metastasis seeding through angiopoietin-like 4. *Cell.* 2008;133:66–77.
10. Brownstein MH, Helwig EB. Patterns of cutaneous metastasis. *Arch Dermatol.* 1972;105:862–8.
11. Queirós CS, Filipe PL, Soares de Almeida L. Cutaneous metastases from solid neoplasms in the 21st century: a retrospective study from a Portuguese tertiary care center. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2020;34:1218–24.
12. Krathen RA, Orengo IF, Rosen T. Cutaneous metastasis: a meta-analysis of data. *South Med J.* 2003;96:164–7.
13. Sittart JA, Senise M. Cutaneous metastasis from internal carcinomas: a review of 45 years. *An Bras Dermatol.* 2013;88:541–4.
14. Wesche WA, Khare VK, Chesney TM, Jenkins JJ. Non-hematopoietic cutaneous metastases in children and adolescents: thirty years' experience at St. Jude Children's Research Hospital. *J Cutan Pathol.* 2000;27:485–92.
15. Martínez MCFA, Parra-Blanco V, Izquierdo JAA, Fernández RMS. Cutaneous metastases of internal tumors. *Actas Dermosifiliogr.* 2013;104:841–53.
16. Wong CY, Helm MA, Helm TN, Zeitouni N. Patterns of skin metastases: a review of 25 years' experience at a single cancer center. *Int J Dermatol.* 2014;53:56–60.
17. Lookingbill DP, Spangler N, Helm KF. Cutaneous metastases in patients with metastatic carcinoma: a retrospective study of 4020 patients. *J Am Acad Dermatol.* 1993;29:228–36.
18. Savoia P, Fava P, Nardò T, Osella-Abate S, Quagliano P, Bernengo MG. Skin metastases of malignant melanoma: a clinical and prognostic survey. *Melanoma Res.* 2009;19:321–6.
19. Keung EZ, Gershenwald JE. The eighth edition American Joint Committee on Cancer (AJCC) melanoma staging system: implications for melanoma treatment and care. *Expert Rev Anticancer Ther.* 2018;18:775–84.
20. Balch CM, Gershenwald JE, Soong SJ, Thompson JF, Atkins MB, Byrd DR, et al. Final version of 2009 AJCC melanoma staging and classification. *J Clin Oncol.* 2009;27:6199–206.
21. Strickley JD, Jenson AB, Jung JY. Cutaneous metastasis. *Hematol Oncol Clin North Am.* 2019;33:173–97.



22. Sariya D, Ruth K, Adams-McDonnell R, Cusack C, Xu X, Eleintzas R, et al. Clinicopathologic correlation of cutaneous metastases: experience from a cancer center. *Arch Dermatol.* 2007;143:613–20.
23. Savoia P, Fava P, Deboli T, Quaglino P, Bernengo MG. Zosteriform cutaneous metastases: a literature meta-analysis and a clinical report of three melanoma cases. *Dermatol Surg.* 2009;35:1355–63.
24. Gan EY, Chio MT, Tan WP. A retrospective review of cutaneous metastases at the National Skin Centre Singapore. *Australas J Dermatol.* 2015;56:1–6.
25. Wong CY, Helm MA, Kalb RE, Helm TN, Zeitouni NC. The presentation, pathology, and current management strategies of cutaneous metastasis. *N Am J Med Sci.* 2015;5:499–504.
26. Mordenti C, Peris KM, Fagnoli C, Cerroni L, Chimenti S. Cutaneous metastatic breast carcinoma. *Acta dermatovenerologica.* 2000;9:143–8.
27. Marneros AG, Blanco F, Husain S, Silvers DN, Grossman ME. Classification of cutaneous intravascular breast cancer metastases based on immunolabeling for blood and lymph vessels. *J Am Acad Dermatol.* 2009;60:633–8.
28. Scheinfeld N. Review of scalp alopecia due to a clinically unapparent or minimally apparent neoplasm (SACUMAN). *Acta Derm Venereol.* 2006;86:387–92.
29. Hu SC, Chen GS, Lu YW, Wu CS, Lan CC. Cutaneous metastases from different internal malignancies: a clinical and prognostic appraisal. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2008;22:735–40.
30. Khaja M, Mundt D, Dudekula RA, Ashraf U, Mehershahi S, Niazi M, et al. Lung cancer presenting as skin metastasis of the back and hand: a case series and literature review. *Case Rep Oncol.* 2019;12:480–7.
31. Batailla A, Aranegui B, Torre C, de la, Prieto O. Cutaneous metastasis of lung cancer: two case reports and review of the literature. *Med Cutan Iber Lat Am.* 2012;40:24–7.
32. 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.
33. Reich A, Kobierzycka M, Woźniak Z, Cisto M, Szepietowski JC. Keratoacanthoma-like cutaneous metastasis of lung cancer: a learning point. *Acta Derm Venereol.* 2006;86:459–60.
34. Camarasa A, Chiner E, Sancho J. Clown nose as an initial manifestation of squamous cell carcinoma of the lung. *Arch Bronconeumol.* 2009;45:60–3.
35. Marcoval J, Gallego MI, Moreno A. Inflammatory cutaneous metastasis as a first sign of recurrence of squamous cell carcinoma of the lung. *Actas Dermosifiliogr.* 2008;99:157–9.
36. Cohen PR. Metastatic tumors to the nail unit: subungual metastases. *Dermatol Surg.* 2001;27:280–93.
37. Wong NS, Chang BM, Toh HC, Koo WH. Inflammatory metastatic carcinoma of the colon: a case report and review of the literature. *Tumori.* 2004;90:253–5.
38. Yilmaz K, Atalay C. Cutaneous metastases in colorectal cancer. *Trakya Univ Tip Fak Derg.* 2009;26:312–6.
39. Dehal A, Patel S, Kim S, Shapera E, Hussain F. Cutaneous metastasis of rectal cancer: a case report and literature review. *Perm J.* 2016;20:74–8.
40. Bittencourt MJS, Imbiriba AA, Oliveira OA, Santos JEBD. Cutaneous metastasis of colorectal cancer. *An Bras Dermatol.* 2018;93:884–6.
41. İřcan Y, Karip B, Onur E, Özbay N, Tezer S, Memişođlu K. Sister Mary Joseph nodule in colorectal cancer. *Ulus Cerrahi Derg.* 2014;32:295–7.
42. Abbasi F, Abbasi A, Mahmodlou R, Mehdipour E. Cutaneous metastasis of gastric carcinoma: a rare case with unusual presentation site. *Indian J Dermatopathol Diagn Dermatol.* 2018;5:54.
43. Verneemmen AIP, Li X, Roemen GMJM, Speel EM, Kubat B, Hausen AZ, et al. Cutaneous metastases of internal malignancies: a single-institution experience. *Histopathology.* 2022;81:329–41.
44. Graves A, Hessamodini H, Wong G, Lim WH. Metastatic renal cell carcinoma: update on epidemiology, genetics, and therapeutic modalities. *Immunotargets Ther.* 2013;2:73–90.
45. Bujons A, Pascual X, Martínez R, Rodríguez O, Palou J, Villavicencio H. Cutaneous metastases in renal cell carcinoma. *Urol Int.* 2008;80:111–2.
46. Errami M, Margulis V, Huerta S. Renal cell carcinoma metastatic to the scalp. *Rare Tumors.* 2016;20:6400.
47. Lee HJ, Lee A, Tan D, Du J, Wang Y, Tang PY, et al. Cutaneous metastasis of renal cell carcinoma. *Lancet Oncol.* 2020;21:e292.
48. Hasan O, Houlihan M, Wymer K, Hollowell CMP, Kohler TS. Cutaneous metastasis of bladder urothelial carcinoma. *Urol Case Rep.* 2019;28:101066.
49. Lees AN. Cutaneous metastasis of transitional cell carcinoma of the urinary bladder eight years after the primary: a case report. *J Med Case Rep.* 2015;9:102.
50. Savell AS, Morris B, Heaphy MR Jr. Cutaneous metastasis of urothelial carcinoma resulting in vascular occlusion and livedo racemosa. *JAAD Case Rep.* 2020;6:574–6.
51. Pitman KT, Johnson JT. Skin metastases from head and neck squamous cell carcinoma: incidence and impact. *Head Neck.* 1999;21:560–5.
52. Yoskovitch A, Hier MP, Okrainec A, Black MJ, Rochon L. Skin metastases in squamous cell carcinoma of the head and neck. *Otolaryngol Head Neck Surg.* 2001;124:248–52.
53. Alwaheeb S, Ghazarian D, Boerner SL, Asa SL. Cutaneous manifestations of thyroid cancer: a report of four cases and review of the literature. *J Clin Pathol.* 2004;57:435–8.
54. Dahl PR, Brodland DG, Goellner JR, Hay ID. Thyroid carcinoma metastatic to the skin: A cutaneous manifestation of a widely disseminated malignancy. *J Am Acad Dermatol.* 1997;36:531–7.
55. Cohen PR. Metastatic papillary thyroid carcinoma to the nose: report and review of cutaneous metastases of papillary thyroid cancer. *Dermatol Pract Concept.* 2015;5:7–11.
56. Koller EA, Tourtelot JB, Pak HS, Cobb MW, Moad JC, Flynn EA. Papillary and follicular thyroid carcinoma metastatic to the skin: a case report and review of the literature. *Thyroid.* 1998;8:1045–50.
57. Cheng SH, Hu SC. Skin metastasis from papillary thyroid carcinoma: a rare case with an unusual clinical presentation. *Australas J Dermatol.* 2020;61:e374–6.
58. Hussein MR. Skin metastasis: a pathologist's perspective. *J Cutan Pathol.* 2010;37:e1–20.
59. Tomuleasa C, Zaharie F, Muresan MS, Pop L, Fekete Z, Dima D, et al. How to diagnose and treat a cancer of unknown primary site. *J Gastrointest Liver Dis.* 2017;26:69–79.
60. Spratt DE, Spratt EAG, Wu S, DeRosa A, Lee NY, Lacouture ME, et al. Efficacy of skin-directed therapy for cutaneous metastases from advanced cancer: a meta-analysis. *J Clin Oncol.* 2014;32:3144–55.
61. Azemar M, Djahansouzi S, Jäger E, Solbach C, Schmidt M, Maurer AB, 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.
62. Gibbons IL, Sonagli M, Bertolli E, Macedo MP, Pinto CAL, Duprat Neto JP. Diphencyprone as a therapeutic option in cutaneous metastasis of melanoma. A single-institution experience. *An Bras Dermatol.* 2018;93:299–301.