

Przerzuty do skóry nowotworów narządów wewnętrznych

Dorothee Nashan*, Frank Meiss*, Markus Braun-Falco†, Sebastian Reichenberger‡

*Department of Dermatology, University Medical Center Freiburg, Freiburg,

†Department of Dermatology, Ludwig-Maximilians – University Munich

‡Department of Internal Medicine, Ludmillerstift, Meppen, Germany

Korespondencję i prośby o przedruki należy kierować pod adres: Dorothee Nashan, MD, Department of Dermatology, University Medical Center Freiburg, Hauptstr. 7, D-79104 Freiburg, Niemcy; e-mail: dorothee.nashan@uniklinik-freiburg.de.

W ciągu 3 lat od przesłania artykułu do publikacji nie występował konflikt interesów, dotyczący jakichkolwiek finansowych, osobistych ani żadnych innych związków autorów.

Dermatologic Therapy 2010;23:567-580

Dermatologia po Dyplomie 2011;2(3):58-70

STRESZCZENIE

Przerzuty nowotworów narządów wewnętrznych do skóry wydają się występować stosunkowo rzadko, chociaż dane z piśmiennictwa wskazują, że ich częstość sięga 10,4%. Zdrowy rozsądek podpowiada, że ten odsetek jest niedoszacowany, gdyż uwaga lekarzy skupia się zwykle na innych aspektach zaawansowanej choroby nowotworowej.

Zgodnie ze współczesną wiedzą, morfologia i zachowanie przerzutów nowotworowych do skóry są podobne, niezależnie od narządu, z którego pochodzą. W tym artykule podzielono objawy kliniczne nowotworów, biorąc pod uwagę narządy i układy, z których się wywodzą, charakterystyczne cechy oraz diagnostykę różnicową. Do tej pory czas przeżycia po wystąpieniu przerzutów do skóry był krótszy niż 12 miesięcy. Wzrastająca świadomość możliwości wystąpienia przerzutów do skóry, sprawia, że czas ten się wydłuża. Obecnie leczeniem z wyboru jest wycięcie zmiany. Podejmowane są próby opracowania chemio-/immunoterapii swoistej dla danego nowotworu. Autorzy starali się krytycznie spojrzeć na aktualny stan wiedzy o objawach klinicznych, rokowaniu i możliwościach terapeutycznych.

SŁOWA KLUCZOWE

rak o nieznanym ognisku pierwotnym, złośliwe nowotwory narządów wewnętrznych, przerzuty, guzek siostry Joseph, rak skóry

Wprowadzenie

Głównymi zagadnieniami, z którymi spotykają się lekarze zajmujący się rozpoznawaniem i leczeniem przerzutów nowotworowych do skóry są:

1. Objawy kliniczne nowotworu,
2. Opóźnienie diagnozy lub nierozpoznanie przerzutu,
3. Ich wpływ na śmiertelność i rokowanie,
4. Właściwe leczenie.

Przerzuty są przyczyną jedynie 2% nowotworów skóry, dlatego wydaje się, że są one rzadkie, jednak u chorych z nowotworami narządów wewnętrznych częstość ich występowania może wynosić nawet 10,4%,¹⁻⁷ przynajmniej takie wyniki otrzymano w podsumowaniu analizy dwóch dużych rejestrów nowotworów obejmujących odpowiednio 20 380 i 7316 chorych. Z badań autopsyjnych wynika, że częstość występowania przerzutów do skóry jest mniejsza i waha się między 1 a 5,3%. Może to wynikać zarówno z wcześniejszej skutecznej terapii chirurgicznej przerzutów bądź niedokładnych oględzin skóry po śmierci pacjenta.

Ostatnie retrospektywne próby rejestracji skórnych przerzutów nowotworów narządów wewnętrznych prowadzone w Niemczech, na Tajwanie i w Turcji świadczą o międzynarodowym zainteresowaniu problemem, jednak niektóre z tych danych są zawężone, co stwarza potrzebę ich uwiarygodnienia.⁸⁻¹¹

W tym artykule dokonano przeglądu klinicznych objawów przerzutów do skóry, porządkując je w zależności od układu lub narządu, z którego pochodzą. Zawarto również aktualne informacje na temat guzka siostry Mary Joseph (sister Mary Joseph's nodule, SMJN) i przerzutów do skóry pochodzących z nowotworów o nieznanym ognisku pierwotnym (cancer of unknown

primary site, CUP), a także przedstawiono diagnostykę różnicową oraz strategie diagnostyczne, rokowania i dostępne opcje terapeutyczne.

Metody

Przedmiotem szczegółowych poszukiwań w bazie PubMed były artykuły medyczne zawierające następujące słowa kluczowe oraz ich połączenia: „przerzuty do skóry”, „nowotwory złośliwe narządów wewnętrznych”, „guzy trzewne” w powiązaniu z hasłami: „badania kliniczne”, „badania randomizowane” oraz „terapia” lub „leczenie”. Dodatkowo poszukiwano skojarzeń terminów „przerzuty do skóry” z nazwami poszczególnych narządów. Wyniki umożliwiły uaktualnienie informacji na temat przerzutów zawartych w poprzednim artykule.¹²

Objawy kliniczne przerzutów do skóry podzielono w zależności od układów i narządów, z których się wywodzą. W podrozdziałach 1) głowa i szyja, 2) klatka piersiowa, 3) rak piersi, 4) nowotwory żołądkowo-jelitowe i 5) nowotwory układu moczowo-płciowego, scharakteryzowano przerzuty do skóry, uwzględniając morfologię i lokalizację swoiste dla poszczególnych narządów. Rodzaje nowotworów, które opisano dokładniej, to: 1) rak tarczycy, płaskonabłonkowy rak gardła, krtani i górnych dróg pokarmowych, 2) różne rodzaje raka płuca i międzybłoniak płaskonabłonkowy 3) warianty guzkowe raka piersi, 4) rak żołądka, wątroby, pęcherzyka żółciowego, trzustki i okrężnicy, 5) raki układu moczowo-płciowego, tj: nerki i pęcherza moczowego, z wyjątkiem raka jąder, stercza, jajników, macicy i szyjki macicy.

Przedstawienie charakterystycznych cech i diagnostyki różnicowej przerzutów do skóry ma za zadanie ułatwić zachowanie czujności diagnostycznej. Podsumowano aktualne dane na temat rokowania i leczenia zawierające tylko niewielką liczbę konkretnych wskazówek, które mogą jednak pozwolić na bardziej całościowe spojrzenie.

Wszystkie rodzaje raków skóry, a także skórne nacieki nowotworów hematologicznych zostały wyłączone z badania. W pierwszym przypadku mamy do czynienia z pierwotną skórną lokalizacją nowotworu, w drugim natomiast infiltracja skóry jest cechą charakterystyczną, a nie przerzutem odległym.

Wyniki

Przerzuty nowotworowe do skóry są traktowane jako objaw zaawansowania choroby i wskaźnik gorszego rokowania. Złośliwe zmiany skórne charakteryzują się bólem, krwawieniem, świądem, nieustępowaniem zmian oraz ich nagłym wzrostem w ciągu krótkiego czasu – od kilku tygodni do kilku miesięcy. W większości przypadków choroba dotyczy osób po 60 r.ż., jednak może się rozwi-

jać u młodszych pacjentów, począwszy od 20 r.ż.^{9,10,13-15}

Wśród nowotworów dających przerzuty do skóry dominują, z malejącą częstością: rak piersi, płuca, jelita grubego, jajników, głowy i szyi, nerki i żołądka.^{5,9,16} W populacji osób rasy kaukaskiej częstość występowania przerzutów do skóry jest wprost proporcjonalna do częstości nowotworów złośliwych narządów wewnętrznych. W porównaniu z danymi historycznymi odsetek przerzutów raka płuc rośnie, a raka żołądka maleje.¹⁷⁻¹⁹ W populacji Tajwanu występowanie wtórnych nowotworów skóry nie koreluje z wybijającą się częstością występowania raka wątrobowokomórkowego, raka pęcherza moczowego i mocznodu.⁹ W tej populacji przerzuty do skóry powoduje głównie rak płuca i piersi, dlatego skłonność określonych nowotworów do tworzenia przerzutów w skórze może być niezauważona.

Przerzuty do skóry mogą być klasyfikowane jako lokalne, typu in transit lub odległe. Poza rozsiewem limfatycznym przerzuty lokalne mogą być spowodowane szerzeniem się nowotworu przez ciągłość lub być pochodzenia jatrogenne, w związku z implantacją komórek nowotworowych w trakcie punkcji, biopsji i innych przezskórnych zabiegów diagnostycznych lub terapeutycznych,^{20,21} co dotyczy zwłaszcza nowotworów wątroby, piersi, tarczycy czy międzybłoniaka opłucnej.²¹⁻²⁵

Przerzuty do skóry najczęściej pojawiają się na klatce piersiowej, brzuchu i na głowie owłosionej. W badaniu 141 chorych, głównie z rakiem piersi (36,2%), płuc (16,3%), okrężnicy (11,3%) i żołądka (7,1%), odległe przerzuty skórne lokalizowały się głównie na klatce piersiowej (30,3%), brzuchu (20,2%), skórze owłosionej głowy (12,6%) i kończynach (7,4%).⁹ Benmously określił częstość występowania przerzutów w skórze klatki piersiowej na 50%, 29% dotyczyło skóry brzucha a 21% skóry głowy i szyi.¹⁰ W metaanalizie siedmiu badań, z których pięć było badaniami autopsyjnymi, stwierdzono odsetek przerzutów do skóry klatki piersiowej wynoszący 28,4%, skóry brzucha – 20,2%, skóry kończyn – 12%, skóry szyi i pleców – po 11%, skóry owłosionej głowy – 7%, skóry bioder – 6% i twarzy – 5%.⁵ W przeglądzie opisano rzadkie przypadki przerzutów do błon śluzowych jamy ustnej wywodzące się w 31% z raka płuc, w 14% z raka nerki, w 24% z raka piersi i w 15% z raka narządów płciowych.²⁶

Głowa i szyja

Do tej pory opisano kilka przypadków przerzutów do skóry pochodzących ze ślinianki przyusznej oraz znacznie więcej przypadków wywodzących się z komórek tarczycy. Wśród brodawkowatych, pęcherzykowych, anaplastycznych i rdzeniastych raków tarczycy^{27,28} dwa pierwsze rodzaje częściej od pozostałych powodują przerzuty do skóry.²⁹⁻³¹ Występują one zwykle w obrębie skóry głowy,



Rycina 1. Jednoczesny wieloogniskowy rozwój przerzutów do skóry (m.in. w okolicy ciemieniowej i zausznej głowy) 10 lat po usunięciu raka piersi.

włącznie z częścią owłosioną. Ogniska przerzutowe rozwijają się z grudki, przez masę o miękkiej konsystencji i kolorze skóry, do destrukcyjnych nacieków.^{12,29,32,33} Quinn zebrał opisy 14 chorych i stwierdził, że średni czas przeżycia po pojawieniu się przerzutów skórnych wynosił 19 miesięcy. Ta obserwacja wymaga potwierdzenia, ponieważ w dostępnych opisach przypadków odnotowywano przeżywalność wynoszącą kilka miesięcy.¹²

Płaskonabłonkowe raki gardła/krtani częściej powodują przerzuty do skóry, w porównaniu z innymi rodzajami nowotworów, takimi jak rak naskórkowy, neuroendokryny czy gruczolowy.^{22,34} W retrospektywnym badaniu 4020 chorych z nowotworami złośliwymi narządów wewnętrznych, u 420 osób stwierdzono przerzuty do skóry, z których 29 przypadków (6,9%) pochodziło z górnego odcinka przewodu pokarmowego. Występowały one częściej u mężczyzn.⁴ Spośród 798 kolejnych chorych, u których rozpoznano płaskonabłonkowego raka zlokalizowanego w obrębie głowy lub szyi, do przerzutów skórnych doszło u 19 (2,4%), średnio po 17,6 miesiąca od rozpoznania ogniska pierwotnego. Natomiast średni czas przeżycia po stwierdzeniu przerzutu wynosił 7,2 miesiąca.³⁵ Durvasula i wsp. rozpoznali i opisali siedem przypadków rozsianych przerzutów raka krtani/gardła do skóry klatki piersiowej, kończyn i głowy.³⁶ Przerzuty nowotworowe do skóry głowy i szyi są opisywane jako czerwone, czerwono-fioletowe grudki, często bolesne, szybko rosnące, przybierające postać płaskiej, rozlanej tarczki czy nacieku.¹²

Klatka piersiowa

Skórne przerzuty mogą wywodzić się z różnych typów nowotworów płuc, z przewagą raka płaskonabłonkowego i drobnokomórkowego. Były także opisywane

w przypadku raka podstawnokomórkowego, gruczolakoraka brodawkowego, wysoko zróżnicowanego gruczolakoraka zarodkowego.^{37,38} W analizie 1806 chorych z różnymi typami nowotworów płuc, u 56 (3,1%) stwierdzono przerzuty do skóry. W grupie tej stosunek mężczyzn do kobiet wynosił 3,6:1, częstość ogniska pierwotnego w prawym płucu wyniosła 62%, a w lewym 38%. W przypadku raka płuca odsetek przerzutów do skóry może osiągać nawet 12%. Zanotowano częstsze metachroniczne występowanie pierwotnego i wtórnego ogniska, między którymi różnica w czasie ujawnienia się wynosiła średnio 3,7 miesiąca. Synchroniczne występowanie ognisk odnotowano tylko u 16% chorych.³⁹ Pomijając cechy charakterystyczne konkretnej lokalizacji, przerzuty nowotworowe do skóry klatki piersiowej mogą mieć różne postacie, kolory od różowego, przez czerwony do fioletowego, są twarde, nieprzesuwalne, czasem z owrzodzeniem.

Międzybłoniaki opłucnej są rzadkie. W przypadku zachorowania przerzuty do skóry mogą pojawiać się częściej w związku z możliwością przeniesienia komórek nowotworowych do skóry w czasie torakoskopii. Przerzuty lokalizują się więc często w bliznach po tym zabiegu. Ale opisywano również przypadki wystąpienia wtórnych ognisk na twarzy.⁴⁰

Rak piersi

Histologiczne typy nowotworów piersi mogące powodować przerzuty do skóry to: rak przewodowy, zrazikowy, rdzeniasty a także warianty nieswoiste. Przerzuty mogą mieć postać żółtawych i czerwonych guzków o różnych rozmiarach lub płaskich nacieków, mogą przypominać półpasec lub różę i powodować rozlany obrzęk. Kliniczny zakres tych zmian przedstawiają ryciny 1-4.^{41,42} Nie-



Rycina 2. Stan po usunięciu w 1993 roku lewej piersi z powodu raka, wystąpieniu skórnych przerzutów w obszarze owłosionej części głowy, okolicy przymostkowej i wżgórka łonowego w 2005 i 2007 roku. Ten hiperkeratotyczny, pokryty strupem przerzut pojawił się w 2008 roku.



Rycina 4. Rozproszone brodawkowe i plamkowe zapalne zmiany, niezbyt dobrze odgraniczone, miejscami przypominające ziarniniaka pierścieniowego, 9 miesięcy po rozpoznaniu pierwotnego raka piersi.



Rycina 3. Resekcja prawej piersi w 1988 roku, pojawienie się przerzutów w bliznach pooperacyjnych w 1990 i 1994 roku, rozwój stwardniałej płaskiej narośli zawierającej nadzerekę połączonej z znajdującą się poniżej tkanką łączną.



Rycina 5. Przerzut do skóry moszny 6 miesięcy po rozpoznaniu raka odbytu. Jest przesuwalny, dobrze odgraniczony, o zwartej konsystencji.

swoiste, ale częściej obserwowane w raku piersi są zapalne postaci zmian przerzutowych w skórze, spowodowane rozprzestrzenianiem się komórek nowotworowych w naczyniach limfatycznych skóry. Przerzuty raka piersi do skóry lokalizują się najczęściej w obrębie klatki piersiowej, w miejscach wyznaczonych przez kierunek rozprzestrzeniania się ogniska pierwotnego. Przerzuty do skóry twarzy dotyczą zwykle powiek i nosa. Na skórze głowy mogą mieć postać nowotworowych guzków lub objawiać się łysieniem.⁴³⁻⁴⁷

Żołądek i jelito cienkie

Wśród nowotworów żołądka powodujących przerzuty do skóry wyróżnia się gruczolakoraki, raki z komórek syngnetowatych i guzy stromalne. Chociaż te ostatnie charakteryzuje niewielka złośliwość, opisywano przypadki wtórnych ognisk w skórze głowy, twarzy, ud i pachwin.^{48,49} Oprócz tułowia i kończyn przerzuty nowotworów żołądka do skóry lokalizują się także typowo na głowie, twarzy i szyi.⁵⁰⁻⁵⁴ Kliniczne kryteria nowotworu obejmują twarde, czerwone guzki, płaskie nacieki,

masy mogące ulegać maceracji, a także zmiany przypominające różę (ryc. 5).¹²

Rzadziej opisywane są przypadki skórnych przerzutów raka wątroby, jeszcze rzadziej – raka pęcherzyka żółciowego czy trzustki.^{55,56} Jest to zrozumiałe, zważywszy, że guzy trzustki stanowią mniej niż 5% wszystkich nowotworów złośliwych występujących u ludzi. Dla wszystkich tych trzech narządów objawy kliniczne są wyraźniejsze, ponieważ mają postać zapalnych guzków i owrzodziałych mas guzowych.^{55,57,58} Nierzadki jest rozśiew komórek nowotworowych w trakcie laparoskopii lub cewnikowania.^{59,60}

Skórne przerzuty nowotworów trzustki najczęściej występują w okolicy okołopępkowej.^{61,62} Na podstawie rejestru wnękowych nowotworów dróg żółciowych, obejmującego jedynie 4 chorych oraz pojedynczego opisu przypadku ustalono, że przerzuty do skóry u tych pacjentów umiejscawiały się na głowie, klatce piersiowej i kończynach dolnych.^{58,60}

W 2003 roku Rendi i Dhar opublikowali przegląd dotyczący przerzutów raka okrężnicy. W grupie 413 chorych z rakiem jelita grubego dającym przerzuty u 18 (4,4%) badanych wtórne ognisko dotyczyło skóry.^{4,63} Najczęściej obserwowane objawy kliniczne obejmują kopułowate, białawe lub czerwone guzki, płaskie nacieki, owrzodzenia i podskórne guzy. Najczęstszym umiejscowieniem skórnych przerzutów raka okrężnicy są pooperacyjne blizny na brzuchu. W pozostałych przypadkach mogą lokalizować się na całej powierzchni skóry.^{12,64}

Nowotwory układu moczowo-płciowego

Typy nowotworów układu moczowego powodujące przerzuty do skóry obejmują w przypadku nerek: raka jasnokomórkowego, nowotwory nieswoiste, guzy wywodzące się z nabłonka przejściowego miedniczki nerkowej; w przypadku pęcherza moczowego: nowotwory nabłonka przejściowego i raka mikrobrodawkowego.^{12,65} Lokalizacja przerzutów skórnych u 75 chorych na raka nerki w 40% dotyczyła klatki piersiowej, w 25,3% owłosionej skóry głowy i w 10,7% kończyn.^{6,14,66} Kolejne przypadki wskazują na częste występowanie przerzutów na twarzy i skórze owłosionej głowy.^{12,67,68} Skórne przerzuty raka nerki i pęcherza moczowego są uznawane za groźniejsze, ponieważ często tworzą masy o płatowej budowie, są kruche, cechują się tendencją do owrzodzeń i krwawień oraz zajmowania głębszych warstw skóry.⁶⁹⁻⁷⁴ Wyjątkowo rzadkim skórny przerzutem nowotworu nerki był martwiczny guz, który doprowadził do zniszczenia dystalnego paliczka palucha oraz brodawkowata zmiana obejmująca żołądź prącia.^{73,75}

Wśród nowotworów układu rozrodczego najczęściej przerzuty do skóry powoduje rak jąder, gruczolakorak

stercza oraz surowicze, brodawkowate i cewkowe gruczolakoraki jajników.⁷⁶ Wtórne ogniska raka stercza i jąder wykazują predylekcję do zajmowania skóry w obszarze nadłonowym.⁷⁷⁻⁷⁹ W ciągu dwóch lat wśród 220 chorych z rakiem jajników przerzuty skórne wystąpiły u 9 z nich. Średni czas przeżycia tych chorych wyniósł 4 miesiące.⁸⁰ Częstość występowania przerzutów do skóry w przypadku raka jajnika wynosi 3-4% i wiąże się ze złym rokowaniem.⁸¹

Pozostałe rzadkie przypadki przerzutów do skóry nowotworów układu moczowo-płciowego dotyczą mięsaka gładkokomórkowego cewki, endometrialnego lub brodawkowego surowiczego raka trzonu macicy, raka płaskonabłonkowego lub neuroendokrynnego szyjki macicy i warg sromowych.⁸²⁻⁸⁵ Rak szyjki macicy nadal jest jednym z najczęstszych nowotworów złośliwych u kobiet. Skuteczność diagnostyczna i szeroka dostępność cytologicznych testów Papanicolau w ogromnym stopniu zmniejszyły śmiertelność, skutkiem czego wtórne ogniska skórne stały się rzadkością. W 22 przypadkach płaskonabłonkowego raka szyjki macicy przerzuty do skóry lokalizowały się głównie na podbrzuszu. Podobne umiejscowienie przerzutów występuje w przypadku nowotworu cewki moczowej,^{86,87} przy czym rozproszone komórki nowotworowe z szyjki macicy mogą ogniskować się również w górnej części skóry brzucha.^{88,89} Wśród przerzutów skórnych wszystkich nowotworów układu moczowo-płciowego, dominują postaci guzkowe, twardej spistości, barwy fioletowej, swędzące i krwotoczne. Niejednokrotnie opisywano obraz kliniczny ogniska przerzutowego przypominający różę.

Cechy charakterystyczne

GUZEK SIOSTRY MARY JOSEPH (SISTER MARY JOSEPH'S NODULE, SMJN)

Przerzuty do skóry okolicy pępka, nazywane również „guzkami siostry Mary Joseph” (SMJN), do niedawna wiązane z rakiem jajników, mogą pojawiać się także w nowotworach złośliwych przewodu pokarmowego lub raku stercza.^{90,91} W badaniu 23 chorych z rakiem trzustki i przerzutami do skóry stwierdzono, że u 16 z nich (70%) wtórne ogniska umiejscawiały się okołopępkowo.⁹² Yendluri, opierając się na poprzednich badaniach obejmujących ponad 400 przypadków, uaktualnił dane dotyczące SMJN, określając częstość ich występowania u pacjentów z nowotworem trzustki na 7-9%, a średni czas przeżycia na 3,5-5,8 miesiąca.^{61,93,94}

Pojawienie się nowotworowych guzków okołopępkowych, nawet jeśli są jedynym objawem, powinno zawsze budzić podejrzenie skórnych przerzutów nowotworowych.⁹⁵ Pozostałe, rzadziej powodujące przerzuty do tej okolicy nowotwory to rak piersi, pęcherzyka żółciowego,

wątroby, płuca, pęcherza moczowego, nerki, macicy, łącznie z szyjką, jajowodu, stercza i prącia.⁹⁶⁻⁹⁸

CANCER EN CUIRASSE

Po raz pierwszy został opisany przez Valpeau w 1838 roku jako zwarty, skórzasty, płaski naciek, a Handley w 1922 roku porównał ten rodzaj nowotworzenia do obrazu obstrukcji dróg limfatycznych i nazwał go „pachydermia”. Jest także nazywany rakiem włóknistym, rakiem twardym lub „Acarcine eburnee”. Ten rodzaj nowotworu opisywany jest prawie wyłącznie w raku piersi, ale może dotyczyć także raka płuca, przewodu pokarmowego i nerki.^{12,99}

NOWOTWÓR O NIEZNYM OGNISKU PIERWOTNYM

Nowotwór o nieznanym ognisku pierwotnym (cancer of unknown primary site, CUP) definiowany jest jako przerzut nowotworu, którego źródła nie udało się zidentyfikować mimo intensywnej diagnostyki. Terminem CUP objętych jest 3-10% nowotworów o heterologicznym zakresie postaci klinicznych. W diagnostyce i terapii CUP stosowane są metody i procedury przedstawione w tabeli 1.^{100,101} Różnice w częstości występowania zależą od tego, jak szeroko prowadzona jest diagnostyka ogniska pierwotnego. Mimo że skórne i podskórne zmiany stanowią niewielki odsetek przerzutów o nieznanym ognisku pierwotnym, dermatolodzy i chirurdzy wolą profilaktycznie usuwać tego rodzaju zmiany.

Celem jest identyfikacja zlokalizowanej lub rozsianej choroby, by móc zastosować skuteczną terapię, jeśli okaże się, że źródłem przerzutów jest uleczalny nowotwór (tab. 1). CUP częściej dotyczy mężczyzn. Tylko w 10-20% przypadków odnajduje się źródło nowotworu, w 50-75% udaje się to dopiero podczas autopsji, w trakcie której ognisko pierwotne wykrywane jest w ponad połowie przypadków w płucach i trzustce. Na podstawie danych historycznych Neban i wsp. określili częstość występowania CUP w płucach na 5-35%, trzustce na 15-20%, wątrobie i drogach żółciowych na 10-15%, okrężnicy na 3-8% i w nerce na 3-5%.¹⁰¹ W pozostałych przypadkach źródłem były nowotwory jajników/jąder, żołądka, przyusznicy, tarczycy oraz międzybłonniak opłucnej.^{12,102-105}

Obraz kliniczny i diagnostyka różnicowa

Ogniska przerzutowe w skórze tworzą szeroki zakres zmian, często opisywanych jako guzy, guzkowe lub płaskie nacieki czy masy, nieruchome bądź ruchome, twarde lub elastyczne, pojedyncze lub mnogie, swędzące, bolesne lub bezbolesne, różnego koloru – od różowego przez czerwony do fioletowego, krwawiące lub wrzodzie-

Tabela 1. Diagnostyka pacjentów z CUP^{101,106,107}

Wywiad, badanie przedmiotowe całego ciała, włącznie z jądrami i piersiami
Badania histologiczne, cytologiczne i immunohistologiczne tkanki guza
TK szyi, klatki piersiowej, brzucha, miednicy, trzykrotne badanie obecności w kale krwi utajonej
Kobiety: badanie ginekologiczne
Rutynowe badania laboratoryjne krwi, LDH, PSA (mężczyźni >40 r.ż.), AFP, β-hCG
Dalszą diagnostykę, zależnie od rozpoznania, przeprowadza się jeśli dostępna jest swoista i możliwa do zastosowania terapia, a badania są potrzebne do jej przeprowadzenia

jące. Trudności diagnostyczne mogą być spowodowane bardzo podobnym obrazem klinicznym różnych rodzajów nowotworów lub dużym zróżnicowaniem postaci klinicznych tego samego typu nowotworu.⁴¹

Podział przerzutów do skóry powodowanych przez nowotwory narządów wewnętrznych opublikowany na początku lat 70. ubiegłego wieku obejmujący: typy guzkowe, zapalne, włókniste i sklerodermalne, nie oddaje w pełni ich różnorodności.^{4,108,109} Mimo głównych postaci klinicznych, takich jak guzki mnogie (37,7%), płaskie nacieki, rumieniowate wykwity (9,4%) czy owrzodzenia (6,5%),⁹ nie powinno się przedwcześnie klasyfikować przerzutów skórnych, dopóki nie zostanie oszacowana wartość prognostyczna swoistych kryteriów morfologicznych. Takie uproszczenie może spowodować przeoczenie pewnych strategicznych kryteriów. Podobnie jak w czerniaku, w przypadku którego pojawienie się owrzodzenia zostało ostatnio uznane za użyteczne kryterium prognostyczne, możliwe jest również sformułowanie takich kryteriów dla skórnych przerzutów nowotworów narządów wewnętrznych.¹¹⁰

Ze względu na nietypowy obraz kliniczny 29-45% nowotworowych zmian skórnych nie zostaje właściwie rozpoznana jako przerzut.^{9,111} Powszechne w takich przypadkach mylne rozpoznania to rak, chłoniak i mięsak skóry. Przykłady rzadkich zmian naśladujących przerzuty do skóry przedstawiono w tabeli 2. Dokładna obserwacja zmiany ułatwiająca różnicowanie, w połączeniu ze szczegółowym wywiadem i badaniem przedmiotowym całego ciała, często rozwiązuje ten problem.¹¹²

Strategie diagnostyczne

Najważniejsze jest badanie przedmiotowe całego ciała i zebranie wywiadu. W około 20% przypadków lekarz może spodziewać się nowotworu złośliwego na podsta-

Tabela 2. Rzadkie rozpoznania różnicowe, które mogą imitować przerzuty do skóry, pochodzące z różnych nowotworów narządów wewnętrznych. Większość tych przypadków została dobrze udokumentowana¹¹⁵

Nowotwór pierwotny	Obraz kliniczny przerzutu do skóry	Rozpoznanie różnicowe	Autor
Nowotwory klatki piersiowej			
Drobnokomórkowy neuroendokrynnny rak płuca	Pojedynczy, różowo-czerwony guzek dolnej wargi	Rak z komórek Merkla	De Argila, ¹¹³ 1992
Międzybłonniak opłucnej	Rogowaciejący krwawiący guzek wargi	Keratoacanthoma, SCC (spinocellular carcinoma)	Cassarino, ¹¹² 2003
Nowotwór piersi			
Rak piersi	Ostro odgraniczone, ognisko wypryskowe, ciemne, tworzące strup, sączące	Rak Pageta	Helm, ¹¹⁴ 1974
Rak piersi	Wyprysk	Rumień obrączkowy odśrodkowy	Stahl, ¹¹⁵ 1980
Rak piersi	Żółtawe, rumieniowate, zwarte stwardniałe płaskie nacieki na skórze klatki piersiowej po mastektomii	Keloidy	Mullinax, ¹¹⁶ 2004
Rak piersi	Rumieniowaty naciek skóry na obszarze neurotomów T4-T7	Pótpasiec	Bassioukas, ⁴² 2005
Rak piersi	3 ogniska łysienia	Łysienie plackowate	Shamsadin, ⁴⁵ 2006
Rak piersi (mężczyzna)	Rumieniowy elastyczny obrzęk uda i podudzia	Obrzęk, zapalenie naczyń	Ai-ping, ¹¹⁷ 2007
Nowotwory przewodu pokarmowego			
Rak żołądka	Nie opisano	Torbiel naskórkowa	Helm, ¹¹⁴ 1974
Rak żołądka z komórek sygnetywowych	Rozlane pierścieniowate zapalne płaskie wykwyty na brzuchu	Rumień obrączkowy odśrodkowy	Reichel, ¹¹⁸ 1993
Rak żołądka z komórek sygnetywowych	Bezbolesne, różopodobne płaskie wyrosła na twarzy i szyi	Róża	Acikalin, ⁵² 2005
Rak żołądka	Swędzący wyprysk na twarzy	Ostre zapalenie skóry	Koo Chang, ¹¹⁹ 2007
Rak wątrobowokomórkowy	Owrodziła, bolesna masa nad łopatką	Naczyniak	Ackerman, ⁵⁷ 2001
Rak wątrobowokomórkowy	Szybko rosnąca, łatwo krwawiąca zmiana na brzuchu lub policzku	Ziarniniak ropotwórczy	Lee SY, ²³ 2004; Magana, ¹²⁰ 2009
Rak jelita grubego	Łysienie i zgrupowani brodawek	Łysienie (neoplastyczne)	Gul, ¹²¹ 2007
Nowotwory układu moczowo-płciowego			
Rak nerkowokomórkowy	Uszypułowany guzek	Ziarniniak ropotwórczy	Batres E, ¹²² 1978
Rak nerkowokomórkowy	Róg skóry	Róg skóry	Peterson, ¹⁶¹ 1983
Rak nerkowokomórkowy	Przesuwalny guz w powłokach z podskórnym wzrostem	Torbiel naskórkowa	Snow, ⁶⁷ 2001
Rak nerkowokomórkowy	Czerwony stożkowy guzek na brodzie	Ropień	Porter, ¹²³ 2006
Rak szyjki macicy	Rumieniowate łuszczące płaskie nacieki	Łysienie (neoplastyczne)	Chung, ¹²⁴ 2007
Rak pochwy	Owrodzenie o uniesionych brzegach	Owrodzenie podudzia	van Ruth, ¹²⁵ 2007
Inne			
Mięsak naczyniowy aorty	Sinica stóp, zgorzel trzeciego palca stopy	Zapalenie naczyń	Rudd, ¹²⁶ 2000
Rak o nieznanym ognisku pierwotnym	Fioletowy guzek i pierścieniowata plamica	Wykwyty tarczowe	Dereure, ¹²⁷ 2003

wie klinicznych cech zmiany skórnej.^{9,12} Jego wystąpienie jest prawdopodobne, zwłaszcza gdy pacjent był lub jest leczony z powodu choroby nowotworowej. Decydujące znaczenie w różnicowaniu pierwotnych nowotwo-

rów skóry, takich jak czerniak złośliwy lub rak podstawonokomórkowy, ma badanie dermoskopowe.¹²⁸ Przerzuty do skóry uwidaczniają się w nim jako zmiany polimorficzne, nieregularne, o wyraźnie zarysowanych naczynia

krwionośnych.¹²⁹ Nie do przecenienia jest również badanie ultrasonograficzne. W grupie 51 pacjentów z 69 podskórnymi guzkami nowotworowymi kolorowe badanie dopplerowskie wysokiej rozdzielczości umożliwiło odróżnienie przerzutów ($n=21$) od zmian łagodnych i chłoniaka z komórek B. Przerzuty cechowały się policystycznym kształtem, większą liczbą naczyń krwionośnych, wielobiegunowością oraz obecnością własnych naczyń krwionośnych.¹³⁰

Przerzuty do skóry mogą być pierwszym objawem niezrozpoznanego nowotworu (CUP).^{100,131} Poszukiwanie pierwotnego ogniska może być trudnym wyzwaniem. Postępowanie diagnostyczne w tych przypadkach zostało ogólnie opisane przez Bugata¹³² i Varadhachery'ego¹³³ i przedstawione w tabeli 1. Badanie histopatologiczne ogniska skórniego pozwala niekiedy zawęzić obszar poszukiwań do konkretnych układów lub narządów.

Główną rolę odgrywa pozytonowa tomografia emisyjna (PET), oferująca 8-53% wykrywalność, 91,9% czułość i 81,9% swoistość. Niestety cechuje się ona dużym odsetkiem wyników fałszywie dodatnich.¹³⁴

Podobną skutecznością (40%) w rozpoznawaniu guzów pierwotnych charakteryzuje się PET/tomografia komputerowa z dodatkową zaletą w postaci mniejszego odsetka wyników fałszywie dodatnich.¹⁰¹ Natomiast PET jest pomocna w określaniu zaawansowania nowotworów (staging) narządowych, ponieważ pozwala wykryć przerzuty do skóry.¹³⁵

Obecnie złotym standardem pozostaje konwencjonalna analiza histologiczna i immunohistochemiczna klasyfikacja zaawansowania nowotworu. Rozpoznanie skórnych przerzutów często jest wyzwaniem, nawet dla ekspertów, zwłaszcza jeśli wywiad ani objawy kliniczne nie wskazują na istnienie nowotworu.^{1,13,16,136,137} Ogromna większość przerzutów skórnych ogranicza się do zajęcia skóry właściwej lub podskórnej tkanki tłuszczowej. Komórki nowotworowe mogą tam namnażać się, budując guzek lub masę o kształcie gwiazdy, wewnątrz lub wokół poszerzonych naczyń limfatycznych i krwionośnych albo układając się liniowo w małych grupkach, między wiązkami włókien kolagenowych, tworząc „indyjskie wypełnienie”.

Tkanka łączna nowotworu cechuje się względnie prawidłową budową, może być tkanką włóknistą lub zawierać duże ilości mucyny. Tylko czasem zdarza się, że przerzut nowotworowy w skórze osiąga naskórek i powoduje jego naciek.¹³⁸ Dochodzi do tego najczęściej, gdy źródłem jest rak piersi lub odbytu, ale taką inwazję naskórka opisywano również w przerzutach raka dolnej części gardła, pęcherzykowym rhabdomyosarkoma/mięsakomięśniaku prążkowanokomórkowym, raku krtani i jelit.¹³⁶ Konwencjonalne barwienie hematoksyliną i eozyną w diagnostyce histologicznej często nie pozwala na rozpoznanie, ponieważ nowotworowe komórki przerzutowe

typowo tracą typowe cechy tkanki, z której pochodzą. Lepiej sprawdzają się tu techniki immunohistochemiczne, które zwiększają szansę zlokalizowania pierwotnego ogniska. Niestety, nie jest tak, że każdy nowotwór ma jeden charakterystyczny rodzaj antygenów. Zwykle zawiera zestaw różnych antygenów. Na przykład gruczolakoraki różnych narządów wytwarzają cytokeratyny (CK) 8,18 i 19, podczas gdy CK20 występuje w rakach jelita grubego i żołądka, natomiast nie ma go w raku piersi, jajników czy nerki. Antygen CK7 jest obecny w nowotworze piersi i jajnika, ale nieobecny w nowotworze nerki, GCDFP-15 jest dodatni w raku piersi, ujemny zaś w raku jajnika. W raku oskrzela i kolczystokomórkowym raku skóry stwierdza się niemal te same antygeny CK, ale ten pierwszy wytwarza antygen karcynoembryonalny (CEA), zwykle niewystępujący w raku kolczystokomórkowym. Nietrudno jest pomylić raka z komórek Merkla z owsiano komórkowym rakiem płuca, natomiast występowanie antygeny CD20 jest zwykle ograniczone do pierwszego typu nowotworu, a transkrypcyjny czynnik tarczycowy (TF-1) – do drugiego typu.¹³⁹

W diagnostyce nowotworowej, zwłaszcza CUP bardzo pomocne byłoby określenie selektywnych profili genów. Nie jest to na razie dostępne, choć próby opracowania diagnostyki molekularnej z wykorzystaniem mikromacierzy DNA w CUP cały czas trwają. Analiza ekspresji genów za pomocą technik wykorzystujących mikromacierze cDNA w 229 wycinkach nowotworów z 89% skutecznością, umożliwiła zaklasyfikowanie ich do 13 jednostek chorobowych.¹⁴⁰

Rokowanie i leczenie

Czas między rozpoznaniem ogniska pierwotnego i wtórnego ogniska przerzutowego w skórze wynosi przeciętnie 2-3 lata, choć przerzuty mogą pojawić się nawet 22 lata po rozpoznaniu nowotworu. Ogólnie, czas wystąpienia przerzutu wydaje się być niezależny od typu nowotworu, choć w nowszych badaniach w niektórych przypadkach stwierdzono taki związek.^{47,65,66,141}

W analizie 141 nowotworów powodujących przerzuty do skóry przeprowadzonej przez Hu i wsp. różnice w czasie wystąpienia wtórnych ognisk po wycięciu lub innej terapii ogniska pierwotnego były zauważalne. Na przykład w raku piersi czas ten wynosił średnio 47,2 miesiąca, w raku płuca – 15,7 miesiąca, w raku żołądka – 19,8 miesiąca, a w raku jelita grubego – 16,5 miesiąca.⁹ Inni badacze określili rak płuca jako najszybciej dający przerzuty do skóry nowotwór narządów wewnętrznych.^{39,142}

Tylko 6,4-7,8% przerzutów do skóry zostaje rozpoznanych przed zdiagnozowaniem innych przerzutów odległych.^{1,4,143} Większość skórnych ognisk rośnie jednocześnie z innymi nowotworami wtórnymi. Dlatego

rozpoznanie przerzutu w skórze obliguje do włączenia leczenia. Opcją pierwszego wyboru jest narządowo swoista chemioterapia, natomiast zmiany skórne wycina się lub poddaje radioterapii. Istnieją hipotezy, że wycięcie przerzutu skórnoego u kilku pacjentów z rakiem płuca lub żołądka mogło wydłużyć czas przeżycia.^{54,144,145} Opublikowano doniesienie o skutecznej radioterapii w przypadkach przerzutów skórnych raka nerkowokomórkowego – uzyskano całkowitą remisję i długotrwałe działanie paliatywne.¹⁴⁶ Także pulsy brachyterapii okazały się skuteczne, dając lokalną kontrolę przerzutów do skóry raka piersi u 41 spośród 46 chorych (89%).¹⁴⁷

Pozycja raka piersi jest wyjątkowa. Więcej badań dotyczyło tego nowotworu niż jakiegokolwiek innego typu nowotworu narządowego powodującego przerzuty do skóry. Badania randomizowane dotyczące przerzutów do skóry raka piersi udowodniły skuteczność 6% roztworu miltefozyny aplikowanego zewnątrz na zmiany w porównaniu z placebo.¹⁴⁸ Dziesięć pacjentek z ogniskami skórnymi raka piersi lub jelita grubego leczono doguzowymi wstrzyknięciami rekombinowanych przeciwciał jednołańcuchowych swoistych dla antygenu ErbB2/HER2. Badaczom udało się osiągnąć całkowitą remisję u czterech spośród dziesięciu kobiet.¹⁴⁹ Wyniki podobnie prowadzonej terapii z użyciem interferonu α lub IL-2 były niejednoznaczne.^{51,150}

Ponadto za pomocą elektrokoagulacji, elektroporacji, elektrowaporyzacji można osiągnąć miejscowe zniszczenie guza.¹⁵¹ Elektrochemioterapia oparta na bleomycynie (ECT) jest opcją leczenia wielogniskowych skórnych i podskórnych ognisk przerzutowych. Zbadano skuteczność ECT w grupie 52 pacjentek z rakiem piersi i 174 guzkami przerzutowymi do skóry. Wyniki określono po wielokrotnym zastosowaniu terapii. Całkowitą remisję osiągnięto u 80% chorych, u pozostałych 20% odpowiedź była częściowa.¹⁵² Próbowano również wykorzystać w terapii połączenie ECT z cisplatyną, ale wynik nie był tak dobry.

Żaden z leków powszechnie używanych w terapii nowotworów nie jest skuteczniejszy od innych. Regresja przerzutów do skóry w trakcie ogólnej chemioterapii jest ograniczona. Osiągana jest najczęściej w raku trzustki leczonym gemcytabiną,⁵⁵ urotelialnych rakach pęcherza moczowego leczonych cyklofosfamidem, metotreksatem i 5-fluorouracylem.⁷⁴ Substancjami użytymi w pojedynczych przypadkach w terapii CUP były cisplatyna, gemcytabina, winorelbina i paklitaksel.^{154,155}

Potencjalnymi punktami docelowymi układowej terapii mogą być receptory dla naskórkowego czynnika wzrostu (EGF), Her-2/neu i kinaza tyrozynowa c-Kit. Warte rozważenia jest wykorzystanie leków hamujących angiogenezę lub czynność zębowa.¹⁵⁶

Leczenie paliatywne chorych z przerzutami do skóry obejmuje terapię uśmierzającą ból, świąd i nieprzyjemny

zapach oraz unikanie bakteryjnego nadkażenia zmian.¹⁵⁷ W ostatnim czasie badaczom udało się osiągnąć duży postęp w leczeniu zmian skórnych i świądu wywołanych naciekiem nowotworu.¹⁵⁸⁻¹⁶⁰

Analizy czasu przeżycia pacjentów z przerzutami nowotworowymi do skóry opublikowali: Hu,⁹⁰ Benמושly,¹⁰ Schoenlaub.¹⁵ Zgodnie odnotowali wyższe współczynniki przeżycia w przypadku raka piersi, w porównaniu z innymi nowotworami, np. mediana czasu przeżycia w raku piersi z wtórnymi ogniskami w skórze wynosi 42 miesiące, dla innych nowotworów z przerzutami do skóry – średnio 6 miesięcy,⁹ raka płuca – 2,9 miesiąca.¹⁵ Natomiast skumulowany całkowity czas przeżycia pacjentów z nowotworami narządowymi powodującymi przerzuty do skóry jest nadal szacowany na mniej niż 12 miesięcy.^{15,47,60}

Podsumowanie

Nawroty choroby nowotworowej często udaje się wykryć za pomocą szczegółowego, skrupulatnie zebranego wywiadu dotyczącego choroby oraz dokładnego badania fizykalnego w połączeniu z badaniami obrazowymi. Przerzuty do skóry mogą być objawem nawrotu raka, a nawet pierwszym objawem niewykrytej do tej pory choroby nowotworowej. Wygląd kliniczny skórnoego ogniska nie daje wystarczających wskazówek co do umiejscowienia jego źródła.

Udoskonalenie profilu klinicznego, umożliwiające stworzenie wiarygodnych kryteriów, pozwoliłoby przewidzieć dalszy rozwój choroby i określić jej rokowanie.

W niektórych przypadkach umiejscowienie przerzutu może być pewną wskazówką co do lokalizacji ogniska pierwotnego. Nie dotyczy to jednak przerzutów na twarzy i skórze owłosionej głowy.

Rutynowe badania i samodzielnie przeprowadzane badanie skóry, tkanki podskórnej i widocznych błon śluzowych mogą przyczynić się do wczesnego wykrycia przerzutów, zwłaszcza że wielu pacjentów twierdzi, że zmiany znajdują się na skórze od miesięcy, lecz do tej pory im nie przeszkadzały. Decydują się na podjęcie leczenia dopiero, gdy zmiana staje się na tyle zaawansowana, że zmienia wygląd pacjenta lub zaczyna zaburzać funkcjonowanie narządu.

Nie ma dowodów na to, że wczesne wykrycie przerzutów skórnych poprawia rokowanie, jednak prawidłowość tej hipotezy potwierdzają pojedyncze opisy przypadków, własna obserwacja autorów i niektóre wstępne wyniki badań.⁹ Dobry stan kliniczny i psychiczny chorego, próba zaoszczędzenia niepotrzebnego stresu związanego z chorobą nowotworową i możliwe wydłużenie czasu przeżycia pacjenta powinny być wystarczającymi argumentami przemawiającymi za rozpoczęciem wczesnej diagnostyki i ewentualnej terapii. Konsekwentnie,

szczegółowo i profesjonalnie prowadzona rejestracja przypadków pozwoliłaby sprawdzić słuszność tej hipotezy, co przyniosłoby korzyść pacjentom.

©2010 Wiley Periodicals, Inc. This translation of the article Cutaneous metastases from internal malignancies by Dorothée Nashan, Frank Meiss, Markus Braun-Falco and Sebastian Reichenberger from *Dermatologic Therapy*, Vol. 23, 2010, 567–580 is reproduced with permission of John Wiley & Sons, Inc.

Piśmiennictwo

- Saeed S, Keehn CA, Morgan MB. Cutaneous metastasis: a clinical, pathological, and immunohistochemical appraisal. *J Cutan Pathol* 2004;31:419–430.
- Spencer PS, Helm TN. Skin metastases in cancer patients. *Cutis* 1987;39:119–121.
- Kleyn CE, Lai-Cheong JE, Bell HK. Cutaneous manifestations of internal malignancy: diagnosis and management. *Am J Clin Dermatol* 2006;7:71–84.
- Lookingbill DP, Spangler N, Helm KF. Cutaneous metastases in patients with metastatic carcinoma: a retrospective study of 4020 patients. *J Am Acad Dermatol* 1993;29:228–236.
- Krathen RA, Orenge IF, Rosen T. Cutaneous metastasis: a meta-analysis of data. *South Med J* 2003;96:164–167.
- Mueller TJ, Wu H, Greenberg RE, et al. Cutaneous metastases from genitourinary malignancies. *Urology* 2004;63:1021–1026.
- Luh JY, Han ES, Simmons JR, Whitehead RP. Poorly differentiated colon carcinoma with neuroendocrine features presenting with hypercalcemia and cutaneous metastases: case report and review of the literature. *Am J Clin Oncol* 2002;25:160–163.
- Wollina U, Graefe T, Konrad H, et al. Cutaneous metastases of internal cancer. *Acta Dermatovenerol Alp Panonica Adriat* 2004;13:79–84.
- Hu SC, Chen GS, Lu YW, Wu CS, Lan CC. Cutaneous metastases from different internal malignancies: a clinical and prognostic appraisal. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2008;22:735–740.
- Benmously R, Souissi A, Badri T, et al. Cutaneous metastases from internal cancers. *Acta Dermatovenerol Alp Panonica Adriat* 2008;17:167–170.
- Itin P, Tomaschett S. [Cutaneous metastases from malignancies which do not originate from the skin. An epidemiological study]. *Internist (Berl)* 2009;50:179–186.
- Nashan D, Muller ML, Braun-Falco M, Reichenberger S, Szeimis RM, Bruckner-Tuderman L. Cutaneous metastases of visceral tumours: a review. *J Cancer Res Clin Oncol* 2009;135:1–14.
- Azulay S, Adem C, Pelletier FL, Barete S, Francès C, Capron F. 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.
- Koga S, Tsuda S, Nishikido M, Matsuya F, Saito Y, Kanetake H. Renal cell carcinoma metastatic to the skin. *Anticancer Res* 2000;20:1939–1940.
- Schoenlaub P, Sarraux A, Grosshans E, Heid E, Cribier B. [Survival after cutaneous metastasis: a study of 200 cases]. *Ann Dermatol Venereol* 2001;128:1310–1315.
- Moll I, Moll R. Kutane Metastasen – Klinik, Histopathologie und spezielle Marker. *Akt Dermatol* 2005;31:541–548.
- Reingold I. Cutaneous metastases from internal carcinoma. *Cancer* 1965;19:162–168.
- Beerman R. Some aspects of cutaneous malignancy. *Arch Dermatol* 1969;99:617–626.
- Brenner S, Tamir E, Maharshak N, Shapira J. Cutaneous manifestations of internal malignancies. *Clin Dermatol* 2001;19:290–297.
- Coman I, Crisan N, Petrut B, Bungardean C, Cristea T, Crisan D. Hepatic and skin metastases after laparoscopic radical prostatectomy for prostate cancer. *J Gastrointest Liver Dis* 2007;16:333–335.
- Gaudy-Marqueste C, Dales JP, Collet-Villette AM, Giob JJ, Astoul P, Richard MA. [Cutaneous metastasis of pleural mesothelioma: two cases]. *Ann Dermatol Venereol* 2003;130:455–459.
- Bottoni U, Innocenzi D, Mannoaranparampil TJ, Richetta A, De Guidice M, Colvieri S. Inflammatory cutaneous metastasis from laryngeal carcinoma. *Eur J Dermatol* 2001;11:124–126.
- Lee MC, Huang YL, Yang CH, Kuo TT, Hong HS. Cutaneous seeding of hepatocellular carcinoma due to percutaneous ethanol injection and masquerading as a pyogenic granuloma. *Dermatol Surg* 2004;30:438–440.
- Lehman JS, Benacci JC. Cutaneous metastasis of invasive ductal carcinoma of the breast to an infusaport site. *Cutis* 2008;81:223–226.
- Morelli U, Cirocchi R, Mecarelli V, et al. Gastric adenocarcinoma cutaneous metastasis arising at a previous surgical drain site: a case report. *J Med Case Rep* 2009;3:65.
- Hirshberg A, Shnaiderman-Shapiro A, Kaplan I, Berger R. Metastatic tumours to the oral cavity – pathogenesis and analysis of 673 cases. *Oral Oncol* 2008;44:743–752.
- Chang CH, Liao YL, Hong HS. Cutaneous metastasis from adenoid cystic carcinoma of the parotid gland. *Dermatol Surg* 2003;29:775–779.
- Patel RS, Enepekides DJ, Higgins KM, Raphael S, Balogh JM. Cutaneous metastases in one of the youngest reported patients with anaplastic thyroid carcinoma. *Thyroid* 2009;19:781–783.
- Dahl PR, Brodland DG, Goellner JR, Hay ID. Thyroid carcinoma metastatic to the skin: a cutaneous manifestation of widely disseminated malignancy. *J Am Acad Dermatol* 1997;36:531–537.
- Jee MS, Chung YI, Lee MW, Choi JH, Moon KC, Koh JK. Cutaneous metastasis from medullary carcinoma of thyroid gland. *Clin Exp Dermatol* 2003;28:670–671.
- 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;57:435–438.
- Ghfir I, Ccedil Aoui M, Ben Rais N. [Follicular thyroid carcinoma: metastasis to unusual skin locations]. *PresseMed* 2005;34:1145–1146.
- Quinn TR, Duncan LM, Zembowicz A, Faquin WC. Cutaneous metastases of follicular thyroid carcinoma: a report of four cases and a review of the literature. *Am J Dermatopathol* 2005;27:306–312.
- Ottinetti A, Colombo E, Dardano F, et al. Cutaneous metastasis of neuroendocrine carcinoma of the larynx: report of a case. *J Cutan Pathol* 2003;30:512–515.
- Yoskovitch A, Hier MP, Okrainec A, Black HJ, Rochon L. Skin metastases in squamous cell carcinoma of the head and neck. *Otolaryngol Head Neck Surg* 2001;124:248–252.
- Durvasula VS, Mahendran S, Grant JW, Jani P. Cutaneous metastases from a hypopharyngeal malignancy. *J Laryngol Otol* 2005;119:319–321.
- Mahalingam M, Bhawan J. Metastatic papillary carcinoma of the thyroid. *J Cutan Pathol* 2004;31:509–512.
- Chao SC, Lee JY. Well-differentiated fetal adenocarcinoma presenting with cutaneous metastases. *Br J Dermatol* 2004;150:778–780.
- Mollet TW, Garcia CA, Koester G. Skin metastases from lung cancer. *Dermatol Online J* 2009;15:1.
- Elbahaie AM, Kamel DE, Lawrence J, Davidson NG. Late cutaneous metastases to the face from malignant pleural mesothelioma: a case report and review of the literature. *World J Surg Oncol* 2009;7:84.
- Cox SE, Cruz PD Jr. A spectrum of inflammatory metastasis to skin via lymphatics: three cases of carcinoma erysipeloïdes. *J Am Acad Dermatol* 1994;30:304–307.
- Bassioukas K, Nakuci M, Dimou S, Kanellopoulou M, Alexis I. Zosteriform cutaneous metastases from breast adenocarcinoma. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2005;19:593–596.
- Wagner G. Häufige und seltene Formen kutaner Metastasen des Mammakarzinoms. *Akt Dermatol* 2007;33:174–179.
- Haas N, Hauptmann S. Alopecia neoplastica due to metastatic breast carcinoma vs. extramammary Paget's disease: mimicry in epidermotropic carcinoma. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2004;18:708–710.
- Shamsadin S, Esfandiarpour I, Zeinali H, Kalantan B, Ebrahimi H. Multifocal scalp hair loss. *Dermatol Online J* 2006;12:24.
- Brady LW, O'Neill EA, Farber SH. Unusual sites of metastases. *Semin Oncol* 1977;4:59–64.
- Braverman IM. Skin manifestations of internal malignancy. *Clin Geriatr Med* 2002;18:1–19.
- Shabahang M, Livingstone AS. Cutaneous metastases from a gastrointestinal stromal tumor of the stomach: review of literature. *Dig Surg* 2002;19:64–65.
- Wang WL, Hornick JL, Mallipeddi R, et al. Cutaneous and subcutaneous metastases of gastrointestinal stromal tumors: a series of 5 cases with molecular analysis. *Am J Dermatopathol* 2009;31:297–300.

50. Michiya Y, Earashi M, Kobayashi H, Matsuki N. Cutaneous metastases from gastric adenocarcinoma treated with combination chemotherapy producing complete response with long survival. *J Exp Clin Cancer Res* 2001;20:297-299.
51. Lifshitz OH, Berlin JM, Taylor JS, Bergfeld WF. Metastatic gastric adenocarcinoma presenting as an enlarging plaque on the scalp. *Cutis* 2005;76:194-196.
52. Acikalın MF, Vardareli E, Tel N, Sarikam T, Urer S. Erysipelas-like cutaneous metastasis from gastric signet ring cell carcinoma. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2005;19:642-643.
53. Charfeddine A, Tahri N, Ben Ali H, et al. [Cutaneous metastases revealing gastric linitis]. *Ann Dermatol Venereol* 2001;128:141-143.
54. Fruh M, Ruhstaller T, Neuweiler J, Cerny T. Resection of skin metastases from gastric carcinoma with long-term follow-up: an unusual clinical presentation. *Onkologie* 2005;28:38-40.
55. Florez A, Roson E, Sanchez-Aguilar D, Peteiro C, Toribio J. Solitary cutaneous metastasis on the buttock: a disclosing sign of pancreatic adenocarcinoma. *Clin Exp Dermatol* 2000;25:201-203.
56. Lu CI, Wong WR, Hong HS. Distant cutaneous metastases of cholangiocarcinoma: report of two cases of a previously unreported condition. *J Am Acad Dermatol* 2004;51:S108-S111.
57. Ackerman D, Barr RJ, Elias AN. Cutaneous metastases from hepatocellular carcinoma. *Int J Dermatol* 2001;40:782-784.
58. Lee WJ, Kim MS, Chang SE, et al. Multiple cutaneous metastases from hilar cholangiocarcinoma. *Clin Exp Dermatol* 2009;34:e174-e176.
59. Thouvenin-Heysch De La Borde MD, Loche F, Alric L, Reyre J, Bazex J [Cutaneous metastasis of a cholangiocarcinoma at the site of a percutaneous biliary catheter]. *Ann Dermatol Venereol* 2000;127:212-213.
60. 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;16:502-503.
61. Yendluri V, Centeno B, Springett GM. Pancreatic cancer presenting as a Sister Mary Joseph's nodule: case report and update of the literature. *Pancreas* 2007;34:161-164.
62. Takeuchi H, Kawano T, Toda T, et al. Cutaneous metastasis from pancreatic adenocarcinoma: a case report and a review of the literature. *Hepatogastroenterology* 2003;50:275-277.
63. Rendi MH, Dhar AD. Cutaneous metastasis of rectal adenocarcinoma. *Dermatol Nurs* 2003;15:131-132.
64. Stavrianos SD, McLean NR, Kelly CG, Fellows S. Cutaneous metastasis to the head and neck from colonic carcinoma. *Eur J Surg Oncol* 2000;26:518-519.
65. Lim C, Chan R, Regan W. Renal cell carcinoma with cutaneous metastases. *Australas J Dermatol* 2005;46:158-160.
66. Dorairajan LN, Hemal AK, Aron M, et al. Cutaneous metastases in renal cell carcinoma. *Urol Int* 1999;63:164-167.
67. Snow S, Madjar D, Reizner G, Mack E, Bentz M. Renal cell carcinoma metastatic to the scalp: case report and review of the literature. *Dermatol Surg* 2001;27:192-194.
68. Held B, Johnson DE. Cutaneous metastases from malignant genitourinary disease. *South Med J* 1972;65:569-571.
69. Peris K, Fargnoli MC, Lunghi F, Chimenti S. Unusually large cutaneous metastases of renal cell carcinoma. *Acta Derm Venereol* 2001;81:77-78.
70. Preetha R, Kavishwar VS, Butle P. Cutaneous metastasis from silent renal cell carcinoma. *J Postgrad Med* 2004;50:287-288.
71. Lee JH, Lee PK, Ahn ST, Oh DY, Rhie JW, Han KT. Unusually huge metastatic cutaneous renal cell carcinoma to the right buttock: case report and review of the literature. *Dermatol Surg* 2006;32:159-160.
72. Katta R. What's causing these scalp nodules? Cutaneous metastasis. *Postgrad Med* 2000;108:115-116.
73. Pomara G, Pastina I, Simone M, Casale P, Marchetti G, Francesca F. Penile metastasis from primary transitional cell carcinoma of the renal pelvis: first manifestation of systemic spread. *BMC Cancer* 2004;4:90.
74. Rosati G, Rossi A, Germano D, Piccirillo A, De Santis D, Manzione L. Responsiveness of skin metastases to CMF in a patient with urothelial carcinoma of the bladder: a case report. *Tumori* 2003;89:85-87.
75. Perdona S, Autorino R, Gallo L, et al. Renal cell carcinoma with solitary toe metastasis. *Int J Urol* 2005;12:401-404.
76. Schonmann R, Altaras M, Biron T, et al. Inflammatory skin metastases from ovarian carcinoma - a case report and review of the literature. *Gynecol Oncol* 2003;90:670-672.
77. Gleizal A, Torossian JM, Wan DC, Beziat JL. Testicular carcinoma presenting as cutaneous nasal metastasis: case report and review of the literature. *Br J Oral Maxillofac Surg* 2008;46:416-418.
78. Arita K, Kawashima T, Shimizu H. Cutaneous metastasis of prostate carcinoma. *Clin Exp Dermatol* 2002;27:64-65.
79. Rubegni P, Poggiali S, De Santi M, et al. Cutaneous metastases from adenocarcinoma of the rete testis. *J Cutan Pathol* 2006;33:181-184.
80. Cormio G, Capotorto M, Vagno GD, Cazolla A, Carriero C, Selvaggi L. Skin metastases in ovarian carcinoma: a report of nine cases and a review of the literature. *Gynecol Oncol* 2003;90:682-685.
81. Dauplat J, Hacker NF, Nieberg RK, Berek JS, Rose TP, Sagae S. Distant metastases in epithelial ovarian carcinoma. *Cancer* 1987;60:1561-1566.
82. Baydar M, Dikilitas M, Sevinc A, Senel S, Senel F, Aydogdu I. Cutaneous metastasis of endometrial carcinoma with hemorrhagic nodules and papules. *Eur J Gynaecol Oncol* 2005;26:464-465.
83. Elit L, Lukka H, Friedman E. Cutaneous metastasis of papillary serous uterine cancer. *Gynecol Oncol* 2001;82:208-211.
84. Lee WJ, Lee DW, Lee MW, Choi JH, Moon KC, Koh JK. Multiple cutaneous metastases of neuroendocrine carcinoma derived from the uterine cervix. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2009;23:494-496.
85. Barbetakis N, Paliouras D, Asteriou C, et al. Cutaneous skull metastasis from uterine leiomyosarcoma: a case report. *World J Surg Oncol* 2009;7:45.
86. Kim ES, Lee DP, Lee MW, Choi JH, Moon KC, Koh JK. Cutaneous metastasis of uterine papillary serous carcinoma. *Am J Dermatopathol* 2005;27:436-438.
87. Hayes AG, Berry AD 3rd. Cutaneous metastasis from squamous cell carcinoma of the cervix. *J Am Acad Dermatol* 1992;26:846-850.
88. Park JY, Lee HS, Cho KH. Cutaneous metastasis to the scalp from squamous cell carcinoma of the cervix. *Clin Exp Dermatol* 2003;28:28-30.
89. Maheshwari GK, Baboo HA, Ashwathkumar R, Dave KS, Wadhwa MK. Scalp metastasis from squamous cell carcinoma of the cervix. *Int J Gynecol Cancer* 2001;11:244-246.
90. Fukuda H, Saito R. A case of Sister Mary Joseph's nodule from prostatic cancer. *J Dermatol* 2006;3:46-51.
91. Stanko C, Grandinetti L, Baldassano M, Mahmoodi M, Kantor GR. Epidermotropic metastatic prostate carcinoma presenting as an umbilical nodule-Sister Mary Joseph nodule. *Am J Dermatopathol* 2007;29:290-292.
92. Miyahara M, Hamanaka Y, Kawabata A, et al. Cutaneous metastases from pancreatic cancer. *Int J Pancreatol* 1996;20:127-130.
93. Barrow MV. Metastatic tumors of the umbilicus. *J Chronic Dis* 1966;19:1113-1117.
94. Sener SF, Fremgen A, Menck HR, Winchester DP. Pancreatic cancer: a report of treatment and survival trends for 100,313 patients diagnosed from 1985-1995, using the National Cancer Database. *J Am Coll Surg* 1999;189:1-7.
95. Rodriguez JM, Sanz Peláez O, Santana L, Rey A, Suárez Ortega S, Betancón León P. [The Sister Joseph's nodule-like manifestation of carcinoma of unknown origin: presentation of one case]. *An Med Interna* 2005;22:285-287.
96. Gabriele R, Conte M, Egidi F, Borghese M. Umbilical metastases: current viewpoint. *World J Surg Oncol* 2005;3:13.
97. Lee WJ, Kang SM, Won CH, et al. Cutaneous metastasis of uterine papillary serous carcinoma presenting as a solitary nodule on the umbilical area. *Acta Derm Venereol* 2009;89:544-545.
98. Behtash N, Mehrdad N, Shamshirsaz A, Hashemi R, Amouzegar Hashemi F. Umbilical metastasis in cervical cancer. *Arch Gynecol Obstet* 2008;278:489-491.
99. Siddiqui MA, Zaman MN. Primary carcinoma en cuirasse. *J Am Geriatr Soc* 1996;44:221-222.
100. Carroll MC, Fleming M, Chitambar CR, et al. Diagnosis, workup, and prognosis of cutaneous metastases of unknown primary origin. *Dermatol Surg* 2002;28:533-535.
101. Neben K, Hubner G, Folprecht G, Jäger D, Krämer A. Metastases in the absence of a primary tumor: advances in the diagnosis and treatment of CUP syndrome. *Dtsch Arztebl Int* 2008;105:733-740.
102. Maiorana A, Giusti F, Cesinaro AM, Conti A, Rossi G. Cutaneous metastases as the first manifestation of pleural malignant mesothelioma. *J Am Acad Dermatol* 2006;54:363-365.

103. Sunderkötter CND, Nashan D, Bonsmann G, Hamm H. Umbilical metastasis (Sister Joseph's nodule) as the presenting sign of a pancreatic carcinoma. *Eur J Dermatol* 1993;3:561-563.
104. Seeber S, Strumberg D. [Metastases with CUP syndrome]. *Urologe A* 2006;45:614-619.
105. Schwartz RA. Cutaneous metastatic disease. *J Am Acad Dermatol* 1995;33:161-182; quiz 83-86.
106. Losa Gaspa F, Germa JR, Albareda JM, Fernández-Ortega A, Sanjose S, Fernandez Trigo V. [Metastatic cancer presentation. Validation of a diagnostic algorithm with 221 consecutive patients]. *Rev Clin Esp* 2002;202:313-319.
107. Abbruzzese JL, Abbruzzese MC, Lenzi R, Hess KR, Raber MN. Analysis of a diagnostic strategy for patients with suspected tumors of unknown origin. *J Clin Oncol* 1995;13:2094-2103.
108. Brownstein MH, Helwig EB. Patterns of cutaneous metastasis. *Arch Dermatol* 1972;105:862-868.
109. Brownstein MH, Helwig EB. Spread of tumors to the skin. *Arch Dermatol* 1973;107:80-86.
110. Balch CM, Gershenwald JE, Soong SJ, et al. Final version of 2009 AJCC melanoma staging and classification. *J Clin Oncol* 2009;27:6199-6206.
111. Sariya D, Ruth K, Adams-McDonnell R, et al. Clinicopathologic correlation of cutaneous metastases: experience from a cancer center. *Arch Dermatol* 2007;143:613-620.
112. Cassarino DS, XueW, Shannon KJ. Widespread cutaneous and perioral metastases of mesothelioma. *J Cutan Pathol* 2003;30:582-585.
113. De Argila D, Bureo JC, Marquez FL, Pimentel JJ. Small-cell carcinoma of the lung presenting as a cutaneous metastasis of the lip mimicking a Merkel cell carcinoma. *Clin Exp Dermatol* 1999;24:170-172.
114. Helm F, Klein E. Cutaneous clues to malignant disease. *J Surg Oncol* 1974;6:481-498.
115. Stahl D, Veien NK. Cutaneous metastases simulating other dermatoses. *Cutis* 1980;26:282-284.
116. Mullinax K, Cohen JB. Carcinoma en cuirasse presenting as keloids of the chest. *Dermatol Surg* 2004;30:226-228.
117. Ai-Ping F, Yue Q, Yan W. A case report of remote cutaneous metastasis from male breast carcinoma. *Int J Dermatol* 2007;46:738-739.
118. Reichel M, Wheeland RG. Inflammatory carcinoma masquerading as erythema annulare centrifugum. *Acta Derm Venereol* 1993;73:138-140.
119. Koo DH, Chang HM, Jung JY, et al. Cutaneous metastasis resembling acute dermatitis in patient with advanced gastric cancer. *Clin Exp Dermatol* 2007;32:284-286.
120. Magana M, Gomez LM. Skin metastasis from hepatocarcinoma. *Am J Dermatopathol* 2009;31:502-505.
121. Gul U, Kilic A, Akbas A, Aslan E, Demiriz M. Alopecia neoplastica due to metastatic colon adenocarcinoma. *Acta Derm Venereol* 2007;87:93-94.
122. Batres E, Knox JM, Wolf JE Jr. Metastatic renal cell carcinoma resembling a pyogenic granuloma. *Arch Dermatol* 1978;114:1082-1083.
123. Porter NA, Anderson HL, Al-Dujaily S. Renal cell carcinoma presenting as a solitary cutaneous facial metastasis: case report and review of the literature. *Int Semin Surg Oncol* 2006;3:27.
124. Chung JJ, Namiki T, Johnson DW. Cervical cancer metastasis to the scalp presenting as alopecia neoplastica. *Int J Dermatol* 2007;46:188-189.
125. van Ruth S, van Dorst EB, Canninga-van Dijk MR, de Bruik-Weller MS. A leg ulcer as manifestation of metastatic squamous cell vaginal carcinoma. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2007;21:678-680.
126. Rudd RJ, Fair KP, Patterson JW. Aortic angiosarcoma presenting with cutaneous metastasis: case report and review of the literature. *J Am Acad Dermatol* 2000;43:930-933.
127. Dereure O, Guilhou JJ, Guillot B. An unusual clinical pattern of cutaneous metastasis: target-like lesions. *Br J Dermatol* 2003;148:361.
128. Marti N, Molina I, Monteagudo C, López V, García L, Jordá E. Cutaneous metastasis of breast carcinoma mimicking malignant melanoma in scalp. *Dermatol Online J* 2008;14:12.
129. de Giorgi V, Alfaioli B, Massi D, et al. Solitary cutaneous metastasis as the first sign of relapse of thyroid carcinoma: a clinical, dermoscopic-pathologic case study. *Dermatol Surg* 2009;35:523-526.
130. Giovagnorio F, Valentini C, Paonessa A. High-resolution and color doppler sonography in the evaluation of skin metastases. *J Ultrasound Med* 2003;22:1017-1022; quiz 23-25.
131. Lookingbill DP, Spangler N, Sexton FM. Skin involvement as the presenting sign of internal carcinoma. A retrospective study of 7316 cancer patients. *J Am Acad Dermatol* 1990;22:19-26.
132. Bugat R, Bataillard A, Lesimple T, et al. Summary of the Standards, Options and Recommendations for the management of patients with carcinoma of unknown primary site (2002). *Br J Cancer* 2003;89 (Suppl. 1):S59-S66.
133. Varadhachary GR, Abbruzzese JL, Lenzi R. Diagnostic strategies for unknown primary cancer. *Cancer* 2004;100:1776-1785.
134. Seve P, Billotey C, Broussolle C, Dumontet C, Mackey JR. The role of 2-deoxy-2-[F-18]fluoro-D-glucose positron emission tomography in disseminated carcinoma of unknown primary site. *Cancer* 2007;109:292-299.
135. Borkar S, Pandit-Taskar N. F-18 FDG uptake in cutaneous metastases from breast cancer. *Clin Nucl Med* 2008;33:488-489.
136. Brasanac D, Boricic I, Todorovic V. Epidermotropic metastases from breast carcinoma showing different clinical and histopathological features on the trunk and on the scalp in a single patient. *J Cutan Pathol* 2003;30:641-646.
137. Kanitakis J, Causeret AS, Claudy A, Szaazec JY. Cutaneous metastasis of hepatocellular carcinoma diagnosed with hepatocyte paraffin (Hep Par 1) antibody immunohistochemistry. *J Cutan Pathol* 2003;30:637-640.
138. Aguilar A, Schoendorff C, Lopez Redondo MJ, Ambrojo P, Requena L, Sanchez Yus E. Epidermotropic metastases from internal carcinomas. *Am J Dermatopathol* 1991;13:452-458.
139. Agoff SN, Lamps LW, Philip AT, et al. Thyroid transcription factor-1 is expressed in extrapulmonary small cell carcinomas but not in other extrapulmonary neuroendocrine tumors. *Mod Pathol* 2000;13:238-242.
140. Tothill RW, Kowalczyk A, Rischin D, et al. An expression-based site of origin diagnostic method designed for clinical application to cancer of unknown origin. *Cancer Res* 2005;65:4031-4040.
141. Gowardhan B, Mathers ME, Feggetter JG. Twenty-three years of disease-free survival following cutaneous metastasis from a primary bladder transitional cell carcinoma. *Int J Urol* 2004;11:1031-1032.
142. Marcoval J, Moreno A, Peyri J. Cutaneous infiltration by cancer. *J Am Acad Dermatol* 2007;57:577-580.
143. Hamdan A, Dezube BJ, Pantanowitz L. Human immunodeficiency virus-associated lung carcinoma presenting as cutaneous metastases. *Clin Lung Cancer* 2009;10:441-444.
144. Ambrogio V, Nofroni I, Tonini G, Mineo TC. Skin metastases in lung cancer: analysis of a 10-year experience. *Oncol Rep* 2001;8:57-61.
145. Ambrogio V, Tonini G, Mineo TC. Prolonged survival after extracranial metastasectomy from synchronous resectable lung cancer. *Ann Surg Oncol* 2001;8:663-666.
146. Gay HA, Cavalieri R, Allison RR, Finley J, Quan WD Jr. Complete response in a cutaneous facial metastatic nodule from renal cell carcinoma after hypofractionated radiotherapy. *Dermatol Online J* 2007;13:6.
147. Fritz P, Hensley FW, Berns C, Harms W, Wannemacher M. Long-term results of pulsed irradiation of skin metastases from breast cancer. Effectiveness and sequelae. *Strahlenther Onkol* 2000;176:368-376.
148. Leonard R, Hardy J, van Tienhoven G, et al. Randomized, double-blind, placebo-controlled, multicenter trial of 6% mitofosine solution, a topical chemotherapy in cutaneous metastases from breast cancer. *J Clin Oncol* 2001;19:4150-4159.
149. 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;82:155-164.
150. Tjalma WA, Watty K. Skin metastases from vulvar cancer: a fatal event. *Gynecol Oncol* 2003;89:185-188.
151. Gotthelf A, Mir LM, Gehl J. Electrochemotherapy: results of cancer treatment using enhanced delivery of bleomycin by electroporation. *Cancer Treat Rev* 2003;29:371-387.
152. Campana LG, Mocellin S, Basso M, et al. Bleomycin-based electrochemotherapy: clinical outcome from a single institution's experience with 52 patients. *Ann Surg Oncol* 2009;16:191-199.
153. Rebersek M, Cufer T, Cemazar M, Kranjc S, Sersa G. Electrochemotherapy with cisplatin of cutaneous tumor lesions in breast cancer. *Anticancer Drugs* 2004;15:593-597.
154. Massard C, Voigt JJ, Laplanche A, et al. Carcinoma of an unknown primary: are EGF receptor, Her-2/neu, and c-Kinase tyrosine kinases potential targets for therapy? *Br J Cancer* 2007;97:857-861.
155. Palmeri S, Lorusso V, Palmeri L, et al. Cisplatin and gemcitabine with either vinorelbine or paclitaxel in the treatment of carcinomas of unknown primary site: results of an Italian multicenter, randomized, phase II study. *Cancer* 2006;107:2898-2905.

156. Hafner C, Landthaler M, Vogt T. [Stroma-targeted palliative tumor therapy with biomodulators]. *JDtschDermatol Ges* 2006;4:242–253; quiz 54–55.
157. Borgermann C, Vom Dorp F, Krege S, Rübber H. [The management of cutaneous metastases]. *Urologe A* 2007;46:56–58.
158. Pogatzki-Zahn E, Marziniak M, Schneider G, Luger TA, Ständer S. Chronic pruritus: targets, mechanisms and future therapies. *Drug News Perspect* 2008;21:541–551.
159. Alexander S. Malignant fungating wounds: managing pain, bleeding and psychosocial issues. *J Wound Care* 2009;18:418–425.
160. Stephen Haynes J. An overview of caring for those with palliative wounds. *Br J Community Nurs* 2008;13:S24, S6, S8 passim.
161. Peterson JL, McMarlin SL. Metastatic renal-cell carcinoma presenting as a cutaneous horn. *J Dermatol Surg Oncol* 1983;9:815–818. Nashan et al. 580

K O M E N T A R Z



Dr hab. n. med.
Mariola Pawlaczyk

Kierownik Zakładu Profilaktyki Chorób Skóry Katedry Biologii i Ochrony Środowiska Uniwersytetu Medycznego im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu

Wydłużenie średniej długości i zmiana trybu życia, nawyków żywieniowych oraz coraz większe narażenie na kancerogeny sprawiły, że w ostatnich dziesięcioleciach wzrosła w Polsce zapadalność na choroby nowotworowe. Wśród Polek między 40 a 65 r.ż. nowotwory stały się główną przyczyną zgonu.

Nowotwory złośliwe z definicji są zdolne do tworzenia odległych przerzutów. Narządami będącymi najczęstszym miejscem powstawania zmian wtórnych są wątroba, kości, mózg. Miejsca powstawania przerzutów zależą od położenia ogniska pierwotnego, ukrwienia i drenażu limfatycznego, a także cech indywidualnych samego nowotworu. Wykrycie przerzutów odległych ma zasadnicze znaczenie w ustaleniu stopnia zaawansowania choroby, rokowania i postępowania terapeutycznego.

Szczególne budowa skóry jako elementu układu immunologicznego umożliwia wystąpienie przerzu-

tów, między innymi przez immunomodulację, immunoselekcję czy maskowania antygenów na komórkach nowotworowych. Zmniejszona produkcja niektórych cytokin i osłabiona ekspresja cząsteczek adhezyjnych na komórkach nowotworowych, niszczenie błony podstawnej przez proteazy oraz wzmożona angiogeneza prowadzą do utraty kontroli immunologicznej. Mechanizmy te mają charakter swoisty, to znaczy, że interferują one z reaktywnością immunologiczną tylko w stosunku do określonego nowotworu. Przerzuty nowotworu do skóry nie są rzadkie, jednak często bywają przeoczone. Rozpoznanie przerzutów do skóry w chorobie ograniczonej zmienia klasyfikację stadium choroby nowotworowej, a przez to leczenie, rokowanie oraz opiekę wspomagającą. Znajomość zmian skórnych, które wiążą się z przerzutami nowotworowymi, ma więc istotne znaczenie dla oceny procesu nowotworowego i dalszego postępowania. Wycinki skórne pobrane w tych przypadkach do diagnostyki powinny być oceniane przez doświadczonych patomorfologów i uzupełnione, na ile to możliwe, szczegółowymi danymi klinicznymi dotyczącymi choroby nowotworowej.

Prezentowany artykuł przedstawia przegląd aktualnych metaanaliz dotyczących przerzutów nowotworów narządów wewnętrznych do skóry i pozwala na pogłębienie wiedzy na temat ich klinicznych odmian.