



Universidad de Valladolid

Facultad de Medicina

Valor pronóstico de las lesiones cutáneas en el desarrollo de un cáncer sistémico.

Análisis descriptivo y de supervivencia



TRABAJO FIN DE GRADO DE MEDICINA CURSO 2018/2019

VALLADOLID, 12 de JUNIO de 2019

Alejandra Blanco González

TUTORA: Dra. Gema Ruiz López del Prado

Resumen

INTRODUCCIÓN: Los síndromes cutáneos paraneoplásicos comprenden un grupo heterogéneo de enfermedades cutáneas que pueden alertar sobre el diagnóstico precoz de un tumor, pero existen otras lesiones mucocutáneas consideradas benignas que pudieran estar asociadas al desarrollo posterior de cáncer sistémico.

OBJETIVO: analizar la influencia de ciertas lesiones mucocutáneas benignas en el pronóstico de supervivencia hasta el desarrollo de una neoplasia sistémica.

MATERIAL Y MÉTODO: Estudio observacional analítico de cohortes histórico. Se analizaron 489 lesiones mucocutáneas benignas registradas en el Sº de Anatomía Patológica del Hospital Príncipe de Asturias, en Alcalá de Henares (Madrid), entre 1989-2017 y el tiempo de supervivencia hasta el desarrollo un tumor sistémico. Comparativa de las características epidemiológicas e histológicas de las lesiones cutáneas en ambos grupos (tumor sistémico posterior y no tumor) y análisis de supervivencia mediante curvas de Kaplan-Meier, modelo de regresión de Cox univariante y multivariante.

RESULTADOS: 489 lesiones cutáneas estudiadas. 103 de ellas desarrollaron cáncer sistémico posterior, principalmente en varones y mayores de 60 años. El tiempo de supervivencia entre el diagnóstico de la lesión cutánea y el desarrollo del tumor es superior en las mujeres (5 años). Los tumores anexiales benignos podrían ser indicativos de mal pronóstico ya que su tiempo de supervivencia es menor respecto al resto de lesiones estudiadas. La mitad de los pacientes con tumor anexial benigno de la población madrileña seleccionada posteriormente desarrollaron una neoplasia sistémica.

CONCLUSIONES: intensificar la vigilancia de ciertas lesiones cutáneas “benignas” en pacientes varones (dos veces más riesgo de desarrollar un cáncer sistémico) y/o mayores de 60 años (cuatro veces más riesgo de desarrollar cáncer sistémico). La queratosis liquenoide y el liquen plano fueron las lesiones cutáneas más frecuentes entre la población estudiada, así como los tumores del tracto genitourinario fueron los más frecuentes en desarrollarse posteriormente.

Palabras clave: síndrome paraneoplásico, *lesión cutánea benigna, cáncer, inflamación, supervivencia*

Índice de Abreviaturas

- HUPA: Hospital Universitario Príncipe de Asturias
- SAP: servicio de anatomía patológica
- RHT: registro hospitalario de tumores
- SP: síndromes paraneoplásicos
- Ca: cáncer
- CCR: cáncer colorectal
- LMA: leucemia mieloide aguda
- CBC: carcinoma basocelular
- N/C: no conocido

Índice de Tablas

- Tabla 1 “*Postulados de Curth*” 7
- Tabla 2 “criterios selección población de estudio” 9
- Tabla 3 “Grupos de lesiones dermatológicas a estudio” 10
- Tabla 4 “Frecuencias de las principales variables estudiadas” 13
- Tabla 5 “ Frecuencia y tiempo medio de supervivencia según la topografía y morfología del tumor” 13
- Tabla 6 “Regresión de COX univariante” 15
- Tabla 7 “Análisis regresión de COX multivariante” 15

Índice de Ilustraciones

- Ilustración 1 “Diagrama de flujo para la selección de las cohortes” 11
- Ilustración 2 “Prevalencia de lesiones cutáneas diagnosticadas en la población a estudio” 14
- Ilustración 3 “ Análisis de supervivencia, curva Kaplan-Meier según sexo y edad” 16

Índice de Anexos

- Anexo 1 “Características principales de las lesiones cutáneas no tumorales no inflamatorias” 22
- Anexo 2 ” Características principales de los tumores anexiales” 23
- Anexo 3 “Características principales de dermatopatías inflamatorias 24
- Anexo 4 “Póster” 25

Índice de Contenido

• Introducción	6
• Objetivos.....	8
• Material y método	8
• Resultados.....	12
• Discusión	16
• Conclusión.....	19
• Bibliografía.....	20
• Anexos.....	22

I. Introducción

La exploración completa de la piel debe ser parte imprescindible del examen físico de todo paciente, ya que puede proporcionar información muy útil sobre su estado de salud. La piel puede ofrecernos precozmente valiosas pistas que sugieran un proceso neoplásico subyacente. Aunque la base molecular de la asociación entre los cambios en la piel y el cáncer interno es a menudo poco clara, la aparición de estos signos de forma abrupta asociado a una edad avanzada y un desarrollo florido deben alertar al clínico en la búsqueda de patología tumoral, así como fomentar la pronta implementación de medidas preventivas (1).

La asociación entre malignidad sistémica y manifestaciones cutáneas ha sido reconocida desde hace mucho tiempo. Sin embargo, no es hasta 1940 cuando las manifestaciones cutáneas indirectas de las neoplasias adquieren la denominación de Síndrome Paraneoplásico (2). Fue en 1865 cuando Trousseau definió la primera manifestación cutánea paraneoplásica al señalar la tromboflebitis migratoria superficial como signo indicativo de neoplasia interna. Dos años después, él mismo fallece por un cáncer gástrico (2).

La piel puede estar directa ó indirectamente implicada en el desarrollo de una neoplasia. En la forma directa existen células tumorales en la piel. Sin embargo, en la indirecta la piel se afecta por la producción a distancia de factores inflamatorios, proliferativos ó metabólicos desde las células tumorales sin que exista invasión neoplásica a nivel dérmico ni epidérmico(3).

Los Síndromes Paraneoplásicos (SP) se definen como los diferentes signos y síntomas asociados a un tumor maligno que aparecen en localizaciones alejadas a éste o de sus metástasis. Existen una amplia gama de alteraciones, entre ellas destacamos, las endocrinas, que a día de hoy son las más frecuentes; seguidas de las dermatológicas. Manifestaciones neurológicas, reumatológicas o hematológicas, también pueden estar presentes.

La patogénesis de los SP cutáneos está pobremente estudiada. Se ha relacionado tanto con la producción como con la depleción de hormonas y factores de crecimiento biológicamente activos por parte del tumor. Otra hipótesis alternativa consiste en que el tumor induzca una respuesta inmunológica en el huésped, generando una reactivad cruzada entre la piel y el tumor (4).

La correlación entre los hallazgos dermatológicos y una neoplasia interna es difícil y más aún definir la frecuencia de esta asociación en la población general. Por ello en 1976, durante el estudio de la acantosis nigricans, Curth propuso algunos criterios para considerar una lesión cutánea como paraneoplásica (Tabla1):

Tabla 1: Postulados de Curth.

POSTULADOS DE CURTH	
CRITERIOS MAYORES	<ol style="list-style-type: none"> 1. Comienzo simultáneo o muy próximo entre la dermatosis y el tumor. 2. Dermatitis y neoplasia deben seguir un curso paralelo de tal forma que el éxito del tratamiento del tumor provoque la regresión de la dermatosis y su recurrencia la reaparición de los signos y síntomas cutáneos.
CRITERIOS MENORES	<ol style="list-style-type: none"> 3. Uniformidad entre la dermatosis y el tumor. (Un tipo específico de tumor ya sea por su histología ó por su localización debe provocar una lesión cutánea característica de forma constante). 4. Asociación estadísticamente significativa entre las lesiones cutáneas y el tipo de neoplasia basado en estudios de casos y controles. 5. Base genética (existencia de asociación genética ente la malignidad y la dermatosis).

La aparición de un SP implica *per sé* la existencia de una neoplasia. Generalmente, las dermatosis y la neoplasia debutan al mismo tiempo y siguen un curso paralelo. Sin embargo, el cáncer puede ser asintomático durante años y ser los cambios en la piel el único indicio de un proceso neoplásico subyacente (Anexo 1) Cuando esto sucede, su reconocimiento puede ayudar a establecer un diagnóstico de sospecha precoz e iniciar los estudios oportunos, de hecho las manifestaciones paraneoplásicas pueden acelerar el diagnóstico del tumor meses o años.

El éxito del tratamiento del cáncer radica en la precocidad de su instauración, por lo que, el retraso en su diagnóstico va a significar una peor evolución y por tanto mayor morbimortalidad.

Por otro lado, existen un conjunto de lesiones cutáneas no consideradas paraneoplásicas sobre las que desconocemos su asociación con el posible desarrollo posterior de un cáncer sistémico. Estas lesiones son los tumores anexiales, las dermatopatías inflamatorias y las dermatopatías autoinmunes (Anexo 2 y 3), todas ellas asociadas en mayor o menor medida con patología no tumoral o enfermedades raras y/o mutaciones genéticas (5). La literatura científica no deja clara la relación entre estas lesiones cutáneas y su posible asociación con neoplasias posteriores (6).

Desde el punto de vista epidemiológico los datos globales sobre incidencia y prevalencia de este tipo de lesiones cutáneas son muy escasos (7) y prácticamente inexistentes en la población española, siendo esta una de las principales razones que justifica el trabajo.

La importancia de la prevención secundaria y del diagnóstico precoz cobra especial relevancia en aquellas lesiones dermatológicas “benignas” que nos pudieran alertar sobre el desarrollo de un cáncer posterior.

El interés epidemiológico de este estudio no es sólo conocer la frecuencia de ciertas lesiones cutáneas en la población madrileña, sino también analizar su valor pronóstico en relación a un cáncer posterior. Obviamente las actividades preventivas que se pudieran derivar de nuestras conclusiones permitirían orientar la vigilancia dermatológica e implementar procedimientos diagnósticos y terapéuticos para mejorar el impacto sobre la morbi-mortalidad del cáncer.

II. OBJETIVOS

- **General**
 - Analizar la influencia de ciertas lesiones mucocutáneas benignas en el pronóstico de supervivencia hasta el desarrollo de un cáncer sistémico.

- **Específicos**
 - Conocer las características epidemiológicas de los pacientes con lesiones cutáneas benignas biopsiadas en el HUPA entre 1989-2017.
 - Analizar las variables anatomopatológicas de las lesiones cutáneas estudiadas y su asociación con ciertos tumores sistémicos.
 - Conocer la frecuencia y características de los tumores asociados a las lesiones cutáneas estudiadas.
 - Identificación del valor pronóstico de las lesiones cutáneas estudiadas respecto al desarrollo posterior de cáncer

III. MATERIAL Y MÉTODO

Estudio observacional analítico de cohortes histórico. Se analizó la relación entre lesiones mucocutáneas benignas de 489 pacientes registrados en el Sº de Anatomía Patológica del HUPA entre 1989-2017 y el tiempo de supervivencia hasta el desarrollo de un tumor sistémico, así como el análisis descriptivo de diferentes variables epidemiológicas.

- **Población a estudio**

De los 196.487 pacientes con algún diagnóstico dermatológico obtenido mediante biopsia en el Hospital Universitario Príncipe de Asturias de Madrid (HUPA) y número de historia definitivo registrados en PAT-WIN® (base de datos de Anatomía Patológica del HUPA) se identificaron aquellos pacientes cuyo diagnóstico anatomopatológico coincidiera con alguno de los 14 códigos cutáneos preseleccionados para este estudio:

Tabla 2: Criterios de selección de la población de estudio

<i>Criterios de inclusión</i>	<i>Criterios de Exclusión</i>
Edad superior o igual a 18 años	Menores de 18 años
Diagnóstico de lesión cutánea preseleccionada (coincidencia con alguno de los 15 códigos seleccionados) en su historia clínica confirmado mediante biopsia cutánea.	Se excluyen aquellos pacientes cuyas lesiones cutáneas se manifestaron simultáneamente o posterior al desarrollo del tumor.
Diagnóstico de tumor posterior al de la lesión cutánea.	Para reducir posibles factores de confusión se eliminaron tumores in situ, dermatopatías malignas, premalignas y las de etiología infecciosa, ya que nuestro objetivo pretendía analizar su asociación con una neoplasia sistémica y no con patología tumoral cutánea.
Seguimiento hospitalario al menos durante 100 días tras el diagnóstico de la lesión cutánea.	Fallecimiento por otras causas antes de los 100 días de seguimiento o pérdida de seguimiento.

NOTA: si el paciente presentase dos procesos neoplásicos se considerará el que se presentará con posterioridad con el fin de aumentar el periodo de latencia para el desarrollo de la carcinogénesis. A su vez, si el paciente tiene reflejado en su historia dos lesiones cutáneas de interés para nuestro estudio se considerará la más antigua por el mismo motivo.

- **Selección de lesiones dermatológicas a estudio:**

Se realizó una búsqueda bibliográfica sobre lesiones paraneoplásicas cutáneas y su relación con tumores sistémicos. En base a este conocimiento, y tras cruzar PAT-WIN® con la base de datos del RHT se identificaron aquellas lesiones cuya asociación con patología maligna reportaban mayor número de casos, de las 230 codificaciones cutáneas registradas en el SAP del HUPA se preseleccionaron aquellas dermatopatías cuyo porcentaje de asociación con procesos tumorales fue superior al 8%.

Posteriormente se agruparon las lesiones por similitudes histológicas obteniendo 17 entidades clasificadas en 4 categorías (Tabla 3). A lo largo del estudio se

eliminaron tres de estas patologías cutáneas: el acantoma epidermolítico al no cumplir secuencia temporal (dermatopatía seguida de cáncer), el acrospiroma ecino por desarrollar en todos los casos tumor y la piodermis, que al revisar la bibliografía la mayoría de las veces su etiología era infecciosa. Finalmente, se analizó la asociación entre las 14 patologías dermatológicas seleccionadas y su posible relación con neoplasias sistémicas.

Tabla 3: Grupos de lesiones dermatológicas a estudio

GRUPO	PATOLOGÍAS	DESCRITOS EN BIBLIOGRAFÍA COMO Sd. Paraneoplásico
1. Tumores anexiales benignos	Acantoma de células claras	NO
	Adenoma tubular apocrino	NO
	Poroma	NO
	Hidrocistoma ecino	NO
	Tumor anexial mixto	NO
	Adenoma sebáceo	NO
	Hiperplasia sebácea	NO
2. Dermatopatías inflamatorias	Trichilemoma	SI
	Pioderma gangrenoso	SI
	Síndrome de Sweet (dermatosis febril aguda neutrofílica)	SI
3. Dermatopatías autoinmunes	Dermatomiositis	SI
	Liquen plano	NO
4. Síndromes hiperqueratósicos	Queratosis liquenoide	NO
	Acantosis Nigricans	SI

- **Recogida de datos**

La recogida de datos para el presente estudio se realizó durante los meses de julio y agosto de 2018, creándose una base de datos en una hoja Excel.

- **VARIABLES DEL ESTUDIO**

- Variables epidemiológicas: demográficas (fecha de nacimiento, sexo, fecha de entrada y salida del estudio), clínicas (vivo/fallecido, tratamiento recibido, tumor sistémico si/no) y anatomopatológicas (tipo de lesión cutánea, grado de lesión, localización del tumor sistémico, morfología/tipo histológico del tumor, topografía/localización anatómica, extensión tumoral al diagnóstico y grado de diferenciación del tumor sistémico).
- Fecha de entrada y salida del análisis de supervivencia en los pacientes que desarrollaron neoplasia sistémica: fecha de entrada en el estudio fue la

correspondiente a la fecha de realización de la biopsia cutánea y la fecha fin de estudio se consideró la fecha del diagnóstico del tumor sistémico (en el grupo “tumor”) y la fecha del alta de consulta (grupo “no tumor” = casos censurados). Para el cálculo de la función de supervivencia se tuvo en cuenta el tiempo de seguimiento de los casos censurados, es decir los que no desarrollaron tumor sistémico.

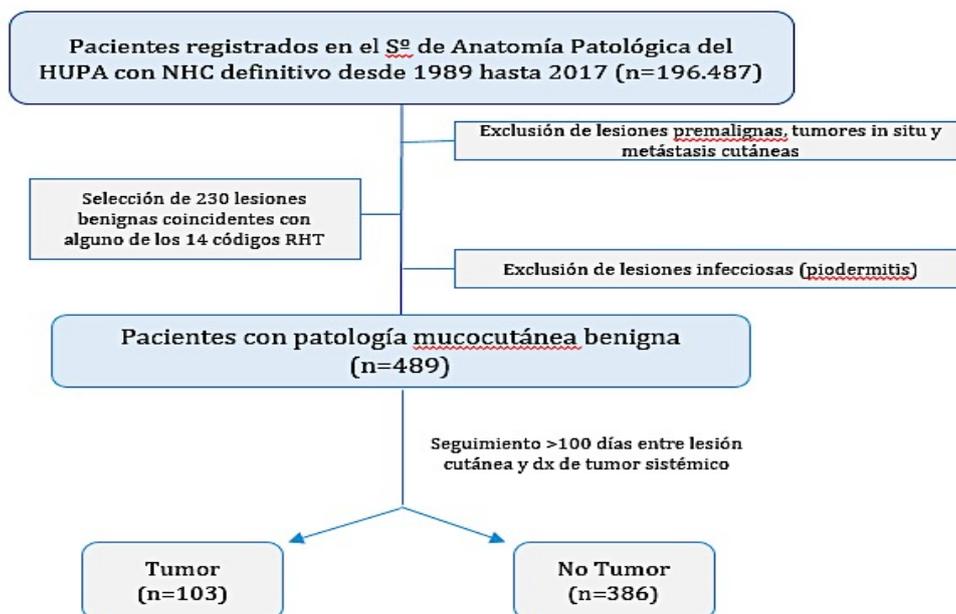


Ilustración 1: Diagrama selección de cohorte de pacientes.

- **Análisis estadístico**

Las variables cuantitativas se presentan con la media y la desviación típica y las cualitativas según su distribución de frecuencias. Mediante el test Chi-cuadrado de Pearson (χ^2) se ha analizado la asociación de las variables cualitativas. En el caso de que el número de celdas con valores esperados menores de 5 es mayor de un 20%, se ha utilizado el test exacto de Fisher o el test Razón de verosimilitud para variables con más de dos categorías. Las comparaciones de los valores cuantitativos se ha realizado mediante la prueba T de Student para muestras independientes.

La supervivencia de los pacientes se ha realizado mediante el análisis de supervivencia de Kaplan-Meier y la comparación con el test de Log Rank o el test generalizado de Wilcoxon según el caso. Se ha realizado un modelo de regresión de Cox univariante y multivariante con el objetivo de conocer los factores predictores. La fuerza de la asociación se expresó mediante Hazard Ratio.

Los datos han sido analizados con el programa estadístico IBM SPSS Statistics versión 24.0 para Windows. Aquellos valores de $p < 0,05$ han sido considerados estadísticamente significativos.

- **Aspectos ético-legales: compromiso de confidencialidad y autorización por el Comité de Ética e Investigación Clínica.**

El protocolo del estudio fue aprobado por el **Comité de Ética e Investigación Clínica (CEIC)** del Hospital Universitario Príncipe de Asturias, Alcalá de Henares, Madrid.

Los datos fueron tratados de manera confidencial y anónima, según lo dispuesto por el **Reglamento General de Protección de Datos (UE) 2016/679**, del Parlamento Europeo y del Consejo, asegurando el anonimato y confidencialidad de los datos a analizar. El compromiso de confidencialidad se cumplió en todo momento al extraer los datos de forma anonimizada y asignando un código numérico correlativo, sin reflejar nombre o iniciales en ningún campo. Así mismo se cumplió con el principio de minimización de datos que establece la Ley.

No fue preciso solicitar Consentimiento Informado por escrito y se cumplieron las condiciones del punto B3 del anexo facilitado por el Comité Ético de Investigación Clínica del Hospital Universitario Príncipe de Asturias TI-TFG/M basados en la revisión de historias clínicas del hospital o área sanitaria donde se incluyen posibles Trabajo de Fin de Grado susceptibles de un procedimiento de revisión abreviado.

IV. RESULTADOS

- **Análisis descriptivo**

De la cohorte de 196.487 pacientes registrados en el Sº de Anatomía Patológica del HUPA se obtuvo una cohorte de 489 pacientes con antecedente de lesión mucocutánea benigna biopsiada coincidente con alguno de los 14 códigos (sin la piodermatitis) diagnósticos preseleccionados. Un total de 103 pacientes desarrollaron un tumor sistémico posteriormente y 386 pacientes no desarrollaron tumor. La distribución por sexo y otras variables se refleja en la siguiente tabla:

Tabla 4: Frecuencias de las principales variables estudiadas.

	Total (489)	Tumor (103)	No Tumor (386)	p-valor
Sexo				
Hombre	220 (45%)	69 (67%)	150 (39,1%)	p<0,0001
Mujer	269 (55%)	34 (33%)	233 (60,9%)	
Edad (años)				
Biopsia piel		56,6 (DS:14,3)	60,4 (DS:13,6)	p<0,0001
Diagnóstico tumor		62,3 (DS:13,6)	No tumor	
Grupo				
Tumores cutáneos benignos	226 (46,2%)	51 (49,5%)	175 (45,3%)	p>0,05
Dermatopatía inflamatoria	52 (10,6%)	11 (10,7%)	41 (10,6%)	
Dermatopatía autoinmune	204 (41,7%)	39 (37,9%)	165 (42,7%)	
Sd. Hiperqueratósico	7 (1,4%)	2 (1,9%)	5 (1,3%)	

Según la localización del tumor, los tumores genitourinarios fueron los más frecuentes. Se observó que el tipo de tumor más frecuente encontrado fue el de próstata (23,3%), seguido de tumor de vejiga (5,8%), tumores de médula ósea y recto (4,9% respectivamente). Morfológicamente la mayoría de los tumores fueron epiteliales (90,3%), seguidos de los linfomas y leucemias (6,7%), sarcomatosos (2%) e indiferenciados (1%).

Tabla 5: Frecuencia y tiempo medio de supervivencia según la topografía y morfología del tumor.

	Total pacientes con tumor (103)	Tiempo medio supervivencia	IC95%	p-valor
	N (%)	Meses		Breslow
Topografía tumor				
Tumores cavidad oral	13 (12,6%)	102,7	78,7-126,6	0,315
Tumores digestivos	22 (20,4%)	94,1	56,6-131,6	
Tumores respiratorios	9 (7,7%)	147,0	41,5-252,5	
Tumores hematopoyéticos	6 (5,9%)	93,6	44,1-143,1	
Tumores de mama	10 (8,7%)	88,5	11,6-65,6	
Tumores genitourinarios	35 (33%)	212,2	163,9-260,5	

Morfología Tumor				
Epiteliales	93 (90,3%)	182,8	137,8-227,8	0,943
Sarcomatosos	2 (1,9%)	59,0	57,6-60,3	
Linfomas/leucemias	7 (6,8%)	93,6	44,1-143,1	

Según el tipo de lesión cutánea biopsiada se observó un predominio de la queratosis liquenoide (23,7%, N=116), de la hiperplasia sebácea (23,1%, N=113) y del liquen plano (16,4%, N=80) como lesiones cutáneas más frecuentes (Ilustración 2).

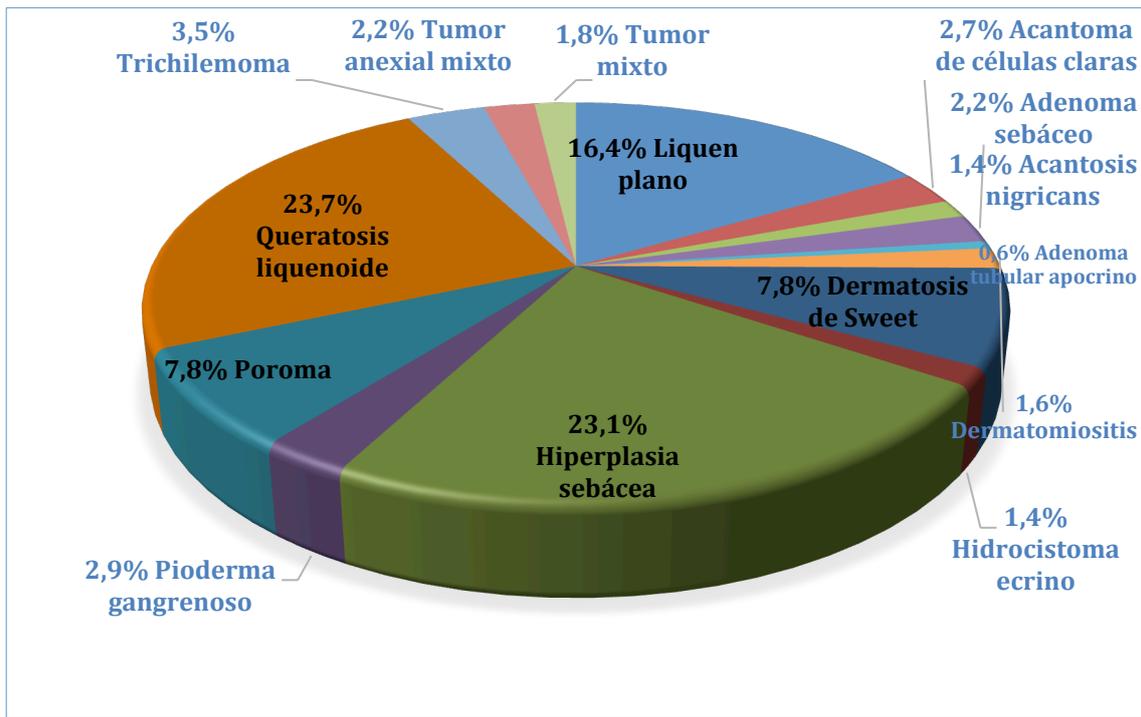


Ilustración 2: Prevalencia de lesiones cutáneas diagnosticadas en la población a estudio.

Según la extensión tumoral, la mayoría fueron tumores sistémicos localizados (N=62, 60,2%), seguidos de los metastásicos (N=12, 11,7%). El tratamiento más frecuentemente realizado fue el quirúrgico, llevándose a cabo en 68 pacientes (66%). El diagnóstico de certeza del tumor se realizó mediante histología del tumor primario en 47 pacientes (45,6%), seguido de cirugía sin histología en 15 pacientes (14,6%) y en autopsias en 13 pacientes (12,6%). De los 103 pacientes que desarrollaron tumor, fallecieron 30 (29,1%).

- **Análisis de regresión de COX univariante y multivariante**

En el análisis univariante de ambos grupos, la edad y el sexo son variables estadísticamente significativas (p -valor $<0,0001$) con un Hazard Ratio = 4,7 y 2,4 respectivamente (ver Tabla 9). En el análisis multivariante con regresión de Cox, la edad de la biopsia por encima de los 60 años es estadísticamente significativa (p -valor $<0,0001$) con un Hazard Ratio = 4, y el ser hombre también fue estadísticamente significativo (p -valor $<0,0004$) con un Hazard Ratio = 2. El tipo de lesión cutánea biopsiada no presentó diferencias estadísticamente significativas ni en el análisis univariante, ni en el multivariante (Ver Tabla 6 y 7).

Tabla 6: Regresión de COX univariante

	p-valor	HR	95,0% CI para HR	
			Inferior	Superior
Sexo (hombre vs mujer)	0,0001	2,449	1,620	3,700
Grupos edad biopsia (> 60 vs <= 60)	0,0001	4,721	3,063	7,277
Tumores cutáneas benignos	0,302			
Dermatopatías inflamatorias	0,061	0,514	0,256	1,031
Dermatopatías autoinmunes	0,504	0,867	0,571	1,318
Síndrome hiperqueratósico	0,599	0,681	0,163	2,846

Tabla 7: Regresión de COX multivariante

	p-valor	HR	95,0% CI para HR	
			Inferior	Superior
Grupos edad biopsia (> 60 vs <= 60)	<0,001	4,004	2,564	6,253
Sexo (hombre vs mujer)	0,004	1,911	1,237	2,953
Tumores cutáneas benignos	0,386			
Dermatopatías inflamatorias	0,091	0,536	0,260	1,104
Dermatopatías autoinmunes	0,536	0,875	0,573	1,336
Síndrome hiperqueratósico	0,870	1,129	0,265	4,819

- **Análisis de supervivencia. Curvas de Kaplan-Meier.**

El tiempo medio hasta el desarrollo de un tumor sistémico en la cohorte de 489 pacientes según el tipo de lesión dermatológica biopsiada fue de 21,94 años en las lesiones hiperqueratósicas, de 20,44 años en las dermatopatías inflamatorias, de 16,93 años en las dermatopatías autoinmunes y de 14,12 años en los tumores

anexiales benignos; sin embargo las diferencias no fueron estadísticamente significativas ($p=0,515$).

El tiempo medio de supervivencia de los 103 pacientes que desarrollaron tumor fue de 178,48 meses (IC95%: 161,74-195,22, DS: 8,5) hasta el evento final “Diagnóstico del tumor”. Los menores o igual de 60 años tardaron 210,08 meses (IC95%: 189,32-230,84, DS: 10,59) en desarrollar un cáncer sistémico y los mayores de 60 años 115,35 meses (IC95%: 101,57-129,13, DS:7,02). Estas diferencias por sexo y edad fueron estadísticamente significativas (p -valor < 0,0001).

Los hombres desarrollaron el tumor en un tiempo medio de 148,84 meses (IC95%: 129,94-195,22, DS: 10,15) y las mujeres en 210,86 meses (IC95%:188,06-233,67, DS:11,6), las diferencias fueron estadísticamente significativas (p -valor < 0,0001).

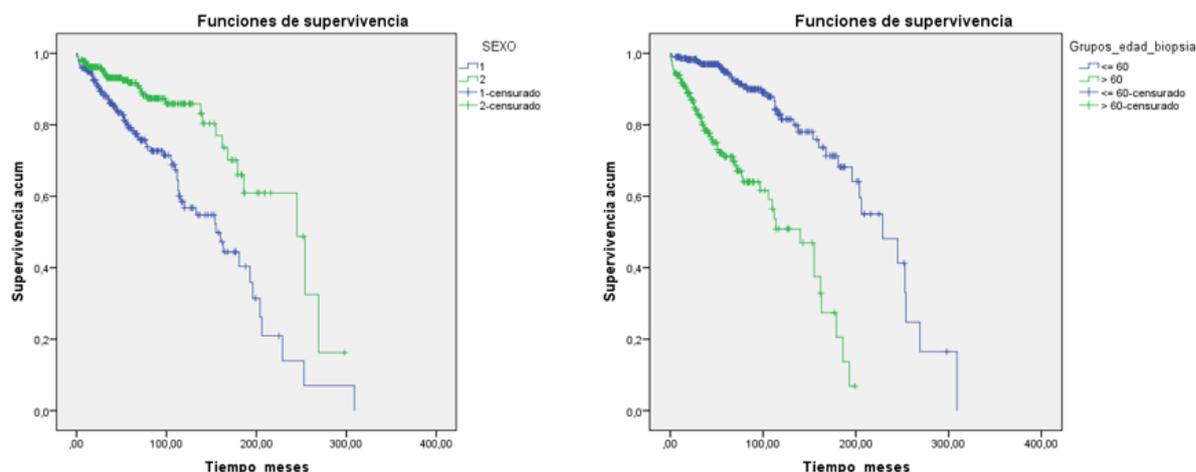


Ilustración 3: Análisis de supervivencia, curva Kaplan-Meier según sexo y según edad.

V. DISCUSIÓN

La literatura nos ha mostrado hasta ahora la relación entre los SP y el posterior desarrollo de una neoplasia, sin embargo nuestro estudio incluye lesiones dermatológicas benignas que hasta la fecha no estaban descritas como síndromes paraneoplásicos, ni se conocía su relación con diferentes tipos de cáncer. La falta de estudios descriptivos con muestras amplias, y sobre todo la falta estudios de supervivencia que permitan pronosticar qué lesiones dermatológicas se asocian a una mayor probabilidad de desarrollar un cáncer, son aún muy escasos (8).

Partiendo del análisis descriptivo, en nuestra muestra de 489 pacientes a los que se les ha biopsiado alguna lesión de la piel, observamos que hay un claro

predominio del sexo masculino (proporción hombre:mujer de 2:1) en el grupo que desarrolla tumor, mientras que en el otro grupo esta relación se invierte. Además, topográficamente los tumores más frecuentes fueron próstata seguidos del de vejiga.

Ambos datos concuerdan con los publicados en el informe de la SEOM “*Cifras del cáncer en España a 2018*” en el que destaca una mayor incidencia de cáncer en el sexo masculino (128.550 vs 86.984 en 2012) y propone al tumor de próstata como el segundo cáncer más diagnosticado en nuestro país por detrás del colorectal. (9)

Así, en nuestra muestra los varones con antecedente de lesión dermatológica (incluida en el estudio) tienen más posibilidades de desarrollar un tumor sistémico frente al sexo femenino.

Si observamos la tabla descriptiva de variables relacionadas con el tumor vemos que la topografía más frecuente tal y como cabría esperar es la genitourinaria (33%) ya que engloba los tumores de próstata y vejiga. Tras ella encontramos los tumores digestivos (20.4%) y en menor proporción de los de la cavidad oral (12,6%).

Estos datos se confirman con los aportados por la bibliografía ya que tal y como se refleja en los anexos ciertas lesiones cutáneas (acantosis nigricans, liquen plano, dermatomiositis, adenomas sebáceos y trichilemoma) tienen mayor tropismo por el sistema digestivo para el desarrollo de tumores. Finalmente los tumores de la cavidad oral podrían relacionarse mediante fenómenos inflamatorios con el liquen plano oral (10)

Dos de las tres lesiones cutáneas más prevalentes son de estirpe inflamatoria. Un 20% de los cánceres se desarrollan en el contexto de una inflamación crónica no resuelta. La infiltración de células inmunitarias puede desencadenar una respuesta antitumoral, pero también puede promover activamente la carcinogénesis dependiendo de la composición de las células inmunitarias reclutadas favoreciendo fenómenos de metaplasia y displasia (11).

A nivel histológico las neoplasias más frecuentes en nuestra muestra han sido las epiteliales (90%) seguidas de leucemias y linfomas (6.7%). Por el contrario los tumores sarcomatosos e indiferenciados sólo suponen el 3% de la muestra. La estirpe epitelial engloba a carcinomas escamosos, carcinomas de células transicionales y adenocarcinomas siendo respectivamente la base histológica de los tumores de cavidad oral, vejiga, próstata y la mayor parte de los asociados al sistema digestivo.

A su vez, los sarcomatosos debido a su comportamiento más agresivo (12) y evolución más rápida cuentan con la supervivencia más baja siendo el periodo de latencia entre el diagnóstico de la lesión cutánea y del tumor (59 meses). Sin embargo, los epiteliales como mama, y digestivo cuentan con supervivencias más largas (aproximadamente 90 meses).

Por otro lado el tiempo de supervivencia entre el diagnóstico de la lesión cutánea y el desarrollo del tumor es notablemente superior en las mujeres con una diferencia respecto a los hombres de aproximadamente 5 años.

Finalmente dentro de las variables descriptivas del tumor podemos concluir que el 60.2% de los casos se encontraban en un estadio localizado al diagnóstico (al cual se llegó en la mayor parte de los casos mediante biopsia) y que 2 de cada 3 recibieron como primera línea de tratamiento la cirugía. El 29% de los pacientes con tumor habían fallecido en el momento de la recogida de datos.

Una de las variables con mayor significación en nuestro estudio es la edad. Mientras que en el grupo de pacientes que desarrollan tumor la edad media para la realización de biopsia cutánea fue de 56.6 años, en los casos que permanecieron sin tumor fue de 60.4 años. Este dato es parcialmente concordante con la bibliografía publicada, ya que según el artículo "*Clinical and pathologic findings of paraneoplastic dermatoses*" (4) las lesiones cutáneas paraneoplásicas habitualmente aparecen a partir de la cuarta década de la vida. Sin embargo, su valor predictivo positivo respecto a malignidad aumenta con la edad.

En nuestra muestra, la edad media a la que se diagnosticó el tumor fue de 62,3 años, teniendo los mayores de 60 años hasta 4 veces más riesgo de desarrollar un tumor que los menores o igual a 60 años. El envejecimiento es un factor de riesgo fundamental para el desarrollo de tumores debido a una acumulación en la exposición a los factores de riesgo y a una tendencia a presentar mecanismos de reparación celular ineficientes por el deterioro gradual del sistema inmune ó inmunosenescencia (11).

Aunque que no encontramos significación estadística en el riesgo de desarrollar un proceso maligno en función del tipo histológico de las lesiones cutáneas estudiadas, si se observa una cierta tendencia a que los tumores anexiales benignos sean indicadores de mal pronóstico, ya que son los que menos tiempo de supervivencia han mostrado (14,8 años de media hasta desarrollar un tumor), respecto al resto de lesiones mucocutáneas (21,9 años de media en sd. Hiperqueratósicos). Tampoco se ha conseguido demostrar diferencias en función del tipo de tumor.

Probablemente sean necesarios más estudios y tamaños muestrales más amplios sobre este tema para llegar a conclusiones fiables. Entre las limitaciones de nuestro trabajo destacan el posible sesgo de selección, ya que la población reclutada procede de un centro hospitalario, sin embargo es difícil realizar estudios sobre histología cutánea en pacientes no biopsiados (13).

También habría que realizar estudios más específicos sobre el periodo de carcinogénesis estratificado por sexo o proponer estudios centrados en el sistema inmunológico de las lesiones cutáneas que actualmente se consideran benignas.

VI. CONCLUSIONES

1. De los 489 pacientes con lesión cutánea específica incluidos en nuestro estudio el 45% eran varones y el 55% mujeres. La biopsia de piel se practicó entre la cuarta y la séptima década de la vida, con una edad media entre los 56.6 años y los 60.4 años, siendo el grupo que desarrolló cáncer sistémico en el que apareció la lesión dermatológica de forma más precoz.
2. Globalmente el tipo de lesión dermatológica más frecuente encontrada fueron los tumores anexiales benignos seguidos de los síndromes hiperqueratósicos. Anatomopatológicamente las lesiones cutáneas con componente inflamatorio como la queratosis liquenoide y el liquen plano fueron las más prevalentes.
3. De los 489 pacientes estudiados, 103 desarrollaron cáncer sistémico existiendo un predominio en este grupo del sexo masculino y mayores de 60 años. El tiempo de supervivencia entre el diagnóstico de la lesión cutánea y el desarrollo del tumor es notablemente superior en las mujeres, con una diferencia respecto a los hombres de aproximadamente 5 años.
4. Las lesiones dermatológicas coincidentes con los 14 códigos incluidos en nuestro estudio (tumores anexiales benignos, dermatopatías inflamatorias y autoinmunes, y sd. Hiperqueratósicos) no han demostrado una clara asociación con el desarrollo posterior de una neoplasia en la población madrileña perteneciente al Hospital Universitario Príncipe de Asturias.
5. Tener una lesión dermatológica de las seleccionadas en este estudio y ser varón duplica el riesgo de desarrollar de un tumor sistémico posteriormente. Tener una lesión dermatológica de las seleccionadas en este estudio y una edad superior a 60 años cuadruplica el riesgo de desarrollar un tumor sistémico posteriormente.
6. Los tumores sistémicos de origen epitelial representan más del 90% de la muestra, topográficamente los tumores más frecuentemente desarrollados teniendo en cuenta el antecedente de lesión cutánea fueron los genitourinarios (33%), principalmente el de próstata. Dos de cada tres son diagnosticados mediante biopsia en estadios localizados y por ende el tratamiento más empleado fue la cirugía.

7. No se ha conseguido demostrar asociación entre un tipo concreto de cáncer sistémico y una lesión mucocutánea benigna específica. Sin embargo los tumores anexiales podrían ser indicativos de mal pronóstico ya que su tiempo de supervivencia es menor respecto al resto de lesiones mucocutáneas estudiadas. La mitad de los pacientes (226) con tumor anexial benigno de la población madrileña seleccionada, posteriormente desarrollaron una neoplasia sistémica.
8. Los síndromes hiperqueratósicos son los menos frecuentes en la población estudiada, y de estos pacientes sólo un 2% desarrolló una neoplasia sistémica.

VII. BIBLIOGRAFÍA

1. Thiers BH, Sahn RE, Callen JP. Cutaneous Manifestations of Internal Malignancy. *CA Cancer J Clin.* 1 de marzo de 2009;59(2):73-98.
2. Saettone-León A. Dermatitis paraneoplásicas. *Dermatol Perú* 2012; 22 (4):149-160 .
3. Da Silva JA, Mesquita K de C, Igreja AC de SM, Lucas ICRN, Freitas AF, de Oliveira SM, et al. Paraneoplastic cutaneous manifestations: concepts and updates. *An Bras Dermatol.* 2013;88(1):9-22.
4. Chung VQ, Moschella SL, Zembowicz A, Liu V. Clinical and pathologic findings of paraneoplastic dermatoses. *J Am Acad Dermatol.* 2006;54(5):745-62.
5. Liao JY, Tsai JH, Huang WC, et al. BRAF and KRAS mutations in tubular apocrine adenoma and papillary eccrine adenoma of the skin. *Hum Pathol* 2018; 73:59
6. Moyal-Barracco M, Wendling J. Vulvar dermatosis. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol* 2014; 28: 946–958.
7. Kazakov DV, Kacerovska D, Hantschke M. Cutaneous mixed tumor, eccrine variant: a clinicopathologic and immunohistochemical study of 50 cases, with emphasis on unusual histopathologic features. *Am J Dermatopathol.* 2011; 33 (6):557
8. Bogdanov I, Kazandjieva J, Darlenski R, Tsankov N: Dermatomyositis: Current concepts. *Clinics in Dermatology.* 2018, 36 (4): 450-458.

9. SEOM.org [Internet]. Sociedad Española de oncología médica, 2018 (Enero 2018; Abril 2019). Las cifras del cáncer en España 2018.pdf [about 23 pag.] Disponible en https://seom.org/seomcms/images/stories/recursos/Las_Cifras_del_cancer_en_Espana2018.pdf
- 10.. Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology and Oral Radiology, 2016-10-01, Volumen 122, Número 4, Pág. (440-441).
- 11.. Pesic M, Greten FR. Inflammation and cáncer: tissue regeneration gone awry. *Current Opinion in Cell Biology*. 2016; 43:55–61
- 12.. Pérez Carreras M, Vázquez Sequeiros E. Actualización: tumores del estroma gastrointestinal, diagnóstico y estadificación. *GH continuada*. 2009, 8 (2): 69-75.
13. Manterola, C. & Otzen. Los sesgos en investigación clínica. *Int. J. Morphol*. 2015,.33(3):1156-1164,
14. UpToDate [Internet]. Uptodate Waltham, Massachusetts 2017 [Enero 2017; Agosto 2018). Cutaneous manifestations of internal malignancy. [about 20 pag]. Available from: <http://www.uptodate.com/>
15. UpToDate [Internet]. Uptodate Waltham, Massachusetts 2018 [Marzo 2018; Febrero 2019). PTEN hamartoma tumor syndromes, including Cowden syndrome [about 38 pag]. Available from: <http://www.uptodate.com/>
16. Requena L. Neoplasias anexas cutáneas. Vol 1. 1th Ed. Madrid: Grupo Aula Médica; 2004.
17. Bologna JL, Schaffer JV, Cerroni L, Callen JP. *Dermatología*. Vol1. 1th Ed. Barcelona: Elsevier; 2016.
18. Blanco Carrión A, Otero Rey E, Peñamaría Mallón M, Diniz Freitas M. Diagnóstico del liquen plano oral. *Av en odontoestomatol*. 2008;24(1):11-31.
19. Giménez-García R, Pérez-Castrillón JL. Liquen plano y enfermedades asociadas: estudio clinicoepidemiológico. *Actas Dermo-Sifiliográficas*. 2004; 95 (3): 154-60.

VIII. ANEXOS

Anexo 1. Características principales de las lesiones cutáneas no tumorales no inflamatorias (4)(14)(15)

Patología	Clínica	Anatomía Patológica	Asociación con cáncer	Epidemiología	Curso y desarrollo
Acantosis Nigricans	Placas aterciopeladas y pigmentación en pliegues, sobre todo axila.	Hiperqueratosis, acantosis con elongación de papilas dérmicas	Adenocarcinoma intraabdominal (70-90%) st. gástrico	20% malignas. Mayor incidencia en > 40 años.	20% antes, 60% durante la neoplasia Curso paralelo
Dermatomiositis	Eritema heliotropo periórbital. Pápulas de Gottron. Debilidad simétrica en musculatura proximal de extremidades	Dermatitis de interfase inespecífica.	En mujeres: Cáncer de ovario Otros: pulmón, estómago	20-30% asocian neoplasia. Infantiles son benignas. Malignidad aumenta con la edad.	Neoplasia simultánea o en el primer año tras el Dx cutáneo. Paralelo.
Queratosis liquenoide	Pápula ó placa solitaria. > en tronco y zonas foto-expuestas. Coloración variada. Formas azuladas pueden confundirse con melanoma. En etapas finales: máculas	Acantosis con hiperqueratosis asociado a intenso infiltrado liquenoide en dermis. Transición abrupta con piel sana en "dientes de sierra"	DD con otros tumores cutáneos. En la piel fotodañada pueden ser múltiples y extensas (entre 20-40 lesiones)	Caucásicos 50-70 años > en mujeres regresión de una lesión cutánea preexistente	Crioterapia, afeitado, electrocoagulación ó corticoide tópico.
Liquen plano	Pápulas eritematovioláceas, planas poligonales, pruriginosas y cuya resolución deja pigmentación. > en muñecas, región lumbar y extremidades. Un 30-70% afectación de mucosa st, oral (patrón reticular.)	Hiperqueratosis y acantosis en diente de sierra asociado a infiltrado en banda en dermis. Degeneración hidrópica de la capa basal con cuerpos de Civatte (queratinocitos necróticos)	Neoplasias, DM, enfermedades tiroideas, psiquiátricas, autoinmunes y hepáticas (VHB y VHC).	Edad media entre 50-70 años. Más en mujeres	TTO; corticoides tópicos y antihistamínico

Anexo 2. Características principales de los tumores anexiales. (16)(17)

Lesión	Clínica	AP	Asociaciones	Epidemiología	Curso y desarrollo
Adenoma tubular apocrino	Pápulas o nódulo único, liso. Asintomático. Más en EEII	Neoplasia circunscritas en dermis a expensas de tejido glandular y epitelio cúbico de revestimiento.	DD con adenocarcinoma de glándulas. sudoríparas	Mujeres de edad media.	Extirpación
Adenoma ecrino, hidrocistoma ecrino, cistoadenoma	pápulas solitarias azuladas, con predominio en párpados.	Difícil diferenciarlo del apocrino, NUNCA secreción por decapitación. Multilobulado	Climas cálidos, hiperhidrosis, enfermedad de Graves	Mujeres de edad media	Escisión y/o láser
Tumor mixto	Nódulo liso, solitario, bien circunscrito. Puede presentar aspecto brillante y telangiectasias. Más en cara y cuello	Hamartoma adquirido. Localizado en dermis reticular o tejido subcutáneo. Morfología bifásica: estructuras epiteliales rodeadas por un estroma abundante de colágeno.	Existe variante maligna. Su origen es de “novo” y no por degeneración de un benigno	Varones de edad media 3:1	Extirpación
Poroma	Pápulas, placas o nódulos solitarios Muy sugestivo: placas vasculares sésiles rodeadas por pequeñas depresiones en palmas y plantas.	Proliferación circunscrita de queratinocitos Pueden localizarse en todo el espesor de la piel. Suelen contener productos de células en proceso de necrosis sin ser una neoplasia maligna.	De forma excepcional existe forma múltiple “poromatosis” relacionada con quimio y radioterapia.	>40 años	Afeitado ó destrucción electroquirúrgica vs escisión simple.
Acantoma de células claras	Nódulo solitario, rojizo y firme con red vascular puntiforme (facilita el sangrado) Típico de MMII	Infiltrado epidérmico de queratinocitos llenos de glucógeno (PAS+), causando acantosis, paraqueratosis, agranulosis, espongiosis”. Respeta capa basal	Dermatosis reactiva. Forma localizada de psoriasis ¿? (AP y dermatoscopia similares)	40 años	Evolución durante 2-10 años. TTO: escisión completa
Hiperplasia de glándulas sebáceas	Pápula umbilicada, amarillenta. En “alas de mariposa”. Agrupación lineal cerca de la clavícula o cuello es patognomónico	Lóbulos sebáceos que vierten su contenido a un infundíbulo dérmico. Morfología idéntica a los normales salvo un aumento en número.	Trasplantados renales en tratamiento con ciclosporina	Más en varones.	Afeitado, laser, crioterapia. Retinoides/ isotretinoína.

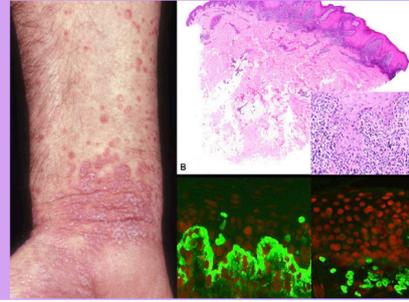
Lesión	Clínica	AP	Asociaciones	Epidemiología	Curso y desarrollo
Adenoma sebáceo	Nódulo único <1cm amarillento, > en cara y cuello..	Múltiples lóbulos delimitados por septos. En función del nivel madurativo se presentan más superficiales (convencional: sebocitos maduros) ó más profundos (sebaceoma, predominio de seboblastos)	Formas quísticas múltiples, sugieren Sd. de Muir-Torre , (adenomas + queratoacantomas + carcinomas viscerales, st. CCR.)	Ancianos	Resección completa DD con CBC ó carcinoma sebáceo.
Trichilemoma	Tumores hamartomatosos del folículo piloso. Lesión papulosa en cara y cuello. Simulan carcinoma basocelular o verruga	Proliferaciones de la vaina externa del folículo, rellenas de glucógeno en dermis. Epidermisis sufre acantosis, e hiperqueratosis. Imita a verruga.	Lesione múltiples sugieren Síndrome de Cowden (> RR de Ca de mamá, endometrio, tiroides, riñón, y CCR).	Pico de incidencia tumoral entre los 35-45 años.	N/C

Anexo 3. Características principales de las dermatopatías inflamatorias. (17)(18)(19)

Lesión	Clínica	AP	Asociaciones	Epidemiología	Curso y desarrollo
Síndrome de Sweet	Placas ó nódulos eritematosos y dolorosos en EESS, cara y cuello junto fiebre y neutrofilia.	Infiltrado neutrofilico denso en dermis +/- vasculopatía	85% leucemia mieloide aguda. Otros: genitourinarios	11-20%: malignidad si afectación de mucosa oral. Incidencia máxima: 50-55 años	2/3 asociados a neoplasia. 40% Dx de cáncer en el primer mes tras biopsia dermatológica
Pioderma Gangrenoso	Úlceras violáceas, necróticas con bordes no definidos. Patergia	Infiltrado neutrofilico denso en dermis asociado a necrosis epidérmica	LMA, es la más frecuente seguida del mieloma	> Mujeres mediana edad. N/C % asociación con cáncer	N/C

VALOR PRONÓSTICO DE LAS LESIONES CUTÁNEAS EN EL DESARROLLO DE UN TUMOR SISTÉMICO

Análisis descriptivo y de supervivencia



TRABAJO FIN DE GRADO DE MEDICINA CURSO 2018/2019
Alejandra Blanco González
Tutora: Dra. Gema Ruiz López del Prado. Cotutor: Dr. Miguel Sanz Anquela

MATERIAL Y MÉTODOS

2

Estudio observacional analítico de cohortes histórico:

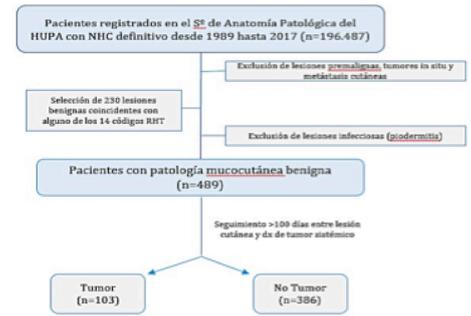
- Selección de 14 lesiones dermatológicas de interés a partir de 489 lesiones mucocutáneas benignas registradas en el Sº de Anatomía Patológica del Hospital Príncipe de Asturias, entre 1989-2017.
- Selección población de estudio y recolección de variables.
- Comparativa de las características epidemiológicas e histológicas de las lesiones cutáneas en ambos grupos (tumor sistémico posterior y no tumor) y análisis de supervivencia mediante curvas de Kaplan-Meier, Modelo de regresión de Cox univariante y multivariante.

1 INTRODUCCIÓN

La afectación de la piel por la producción a distancia de factores inflamatorios, proliferativos ó metabólicos desde las células tumorales sin que exista invasión neoplásica a nivel dérmico ni epidérmico se define como SP cutáneo. Generalmente, las dermatosis y la neoplasia debutan al mismo tiempo y siguen un curso paralelo. Sin embargo, el cáncer puede ser asintomático durante años y ser los cambios en la piel el único indicio de un proceso neoplásico subyacente. Por tanto, la exploración de la piel debe ser parte imprescindible del examen físico de todo paciente, ya que puede proporcionar información muy útil sobre su estado de salud.

La importancia de la prevención secundaria y del diagnóstico precoz cobra especial relevancia en aquellas lesiones dermatológicas "benignas" que nos pudieran alertar sobre el desarrollo de un cáncer posterior, hipótesis y principal justificación para la elaboración de este trabajo.

OBJETIVO: Analizar la influencia de ciertas lesiones mucocutáneas benignas en el pronóstico de supervivencia hasta el desarrollo de un cáncer sistémico.



3 RESULTADOS

	Total (489)	Tumor (103)	No Tumor (386)	p-valor
Género				
Hombre	220 (45%)	69 (67%)	150 (39.1%)	p<0,0001
Mujer	269 (55%)	34 (33%)	233 (60.9%)	
Edad (años)				
Biopsia piel	56,6 (DS:14,3)	60,4 (DS:13,6)		p<0,0001
Diagnóstico tumor	62,3 (DS:13,6)	No tumor		
Grupo				
Tumores cutáneos benignos	226 (46,2%)	51 (49,5%)	175 (45,3%)	p>0,05
Dermatopatía inflamatoria	52 (10,6%)	11 (10,7%)	41 (10,6%)	
Dermatopatía autoinmune	204 (41,7%)	39 (37,9%)	165 (42,7%)	
Síndrome hiperqueratósico	7 (1,4%)	2 (1,9%)	5 (1,3%)	
Síndrome hiperqueratósico	7 (1,4%)	2 (1,9%)	5 (1,3%)	

FIG. 1. Frecuencias de las principales variables estudiadas

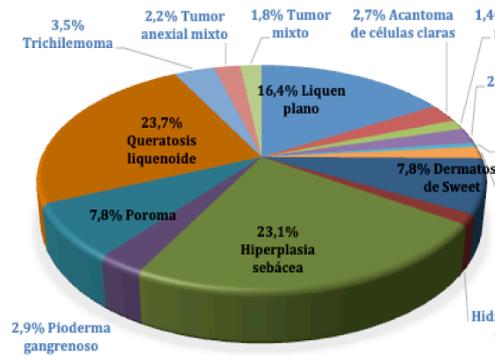


FIG. 3. Prevalencia de lesiones cutáneas diagnosticadas en la población a estudio.

	p-valor	HR	95,0% CI para HR	
			Inferior	Superior
Género (hombre vs mujer)	0,0001	2,449	1,620	3,700
Grupos edad biopsia (> 60 vs <= 60)	0,0001	4,721	3,063	7,277
Tumores cutáneos benignos	0,302			
Dermatopatías inflamatorias	0,061	0,514	0,256	1,031
Dermatopatías autoinmunes	0,504	0,867	0,571	1,318
Síndrome hiperqueratósico	0,599	0,681	0,163	2,846

FIG. 4. Regresión de COX univariante

	p-valor	HR	95,0% CI para HR	
			Inferior	Superior
Grupos edad biopsia (> 60 vs <= 60)	<0,0001	4,004	2,564	6,253
Género (hombre vs mujer)	0,004	1,911	1,237	2,963
Tumores cutáneos benignos	0,386			
Dermatopatías inflamatorias	0,091	0,536	0,260	1,104
Dermatopatías autoinmunes	0,536	0,875	0,573	1,336
Síndrome hiperqueratósico	0,870	1,129	0,265	4,619

FIG. 5. Regresión de COX multivariante

	Total pacientes con tumor (103)	Tiempo medio supervivencia Meses	IC95%	p-valor Breslow
Topografía tumor				
Tumores cavidad oral	13 (12,6%)	102,7	78,7-126,6	0,315
Tumores digestivos	22 (20,4%)	94,1	56,6-131,6	
Tumores respiratorios	9 (7,7%)	147,0	41,5-252,5	
Tumores hematopoyéticos	6 (5,9%)	93,6	44,1-143,1	
Tumores de mama	10 (8,7%)	88,5	11,6-65,6	
Tumores genitourinarios	35 (33%)	212,2	163,9-260,5	
Morfología Tumor				
Epiteliales	93 (90,3%)	182,8	137,8-227,8	0,943
Sarcomatosis	2 (1,9%)	59,0	57,6-60,3	
Linfomas/leucemias	7 (6,8%)	93,6	44,1-143,1	

FIG. 2. Frecuencia y tiempo medio de supervivencia según la topografía y morfología del tumor

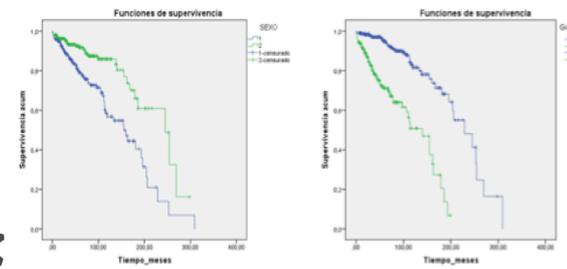


FIG. 6. Análisis de supervivencia, curva Kaplan-Meier según sexo y según edad.

4 CONCLUSIONES

- De 489 pacientes con lesiones cutáneas estudiadas, 103 desarrollaron cáncer, principalmente varones y mayores de 60 años.
- Ser varón y tener una lesión dermatológica de las seleccionadas duplica el riesgo de desarrollar de un tumor sistémico posteriormente. De igual forma tener <60 años lo cuadruplica.
- El tiempo de supervivencia entre el diagnóstico de la lesión cutánea y el desarrollo del tumor es superior en las mujeres con una diferencia respecto a los hombres de aproximadamente 5 años.
- La topografía tumoral más frecuente fue la genitourinaria (33%). Tras ella tumores digestivos (20,4%) y de la cavidad oral (12,6%).
- A nivel histológico las neoplasias de estripe epitelial han sido las más frecuentes (90%) seguidas de leucemias y linfomas (6,7%). Sarcomatosis e indiferenciados sólo suponen el 3%, sin embargo cuentan con supervivencias más cortas.
- Dos de las tres lesiones cutáneas más prevalentes (liquen plano y queratosis liquenoide) son de estirpe inflamatoria lo que no es de extrañar ya que un 20% de los cánceres se desarrollan en el contexto de una inflamación crónica no resuelta.
- Los tumores aneales benignos podrían ser indicativos de mal pronóstico. Su tiempo de supervivencia es menor respecto al resto de lesiones estudiadas. La mitad de los pacientes con tumor aneal benigno de la población madrelella seleccionada desarrollaron posteriormente una neoplasia sistémica.
- No se ha demostrado una clara asociación entre las lesiones cutáneas incluidas en nuestro estudio y el desarrollo posterior de una neoplasia. Tampoco se ha conseguido demostrar asociación entre un tipo concreto de cáncer sistémico y una lesión mucocutánea benigna específica.

REFERENCIAS

1. Hersh W, Sato M, Cullen JF. Cutaneous manifestations of internal malignancy. CA Cancer J Clin. 1 de marzo de 2009;92(3):48-51. doi:10.1200/JCO.2008.16.1000. 2. Sestini L, et al. Dermatosi paraneoplasiche. Dermatol Pers. 2012; 22(4):58-60. 3. Sato M, et al. Paraneoplastic cutaneous manifestations: concepts and updates. An Bras Dermatol. 2010;85(3):21-22. 4. Zaccaro G, et al. Paraneoplastic cutaneous manifestations: concepts and updates. An Bras Dermatol. 2010;85(3):21-22. 5. Sestini L, et al. Paraneoplastic cutaneous manifestations: concepts and updates. An Bras Dermatol. 2010;85(3):21-22. 6. Sestini L, et al. Paraneoplastic cutaneous manifestations: concepts and updates. An Bras Dermatol. 2010;85(3):21-22. 7. Sestini L, et al. Paraneoplastic cutaneous manifestations: concepts and updates. An Bras Dermatol. 2010;85(3):21-22. 8. Sestini L, et al. Paraneoplastic cutaneous manifestations: concepts and updates. An Bras Dermatol. 2010;85(3):21-22. 9. Sestini L, et al. Paraneoplastic cutaneous manifestations: concepts and updates. An Bras Dermatol. 2010;85(3):21-22. 10. Sestini L, et al. Paraneoplastic cutaneous manifestations: concepts and updates. An Bras Dermatol. 2010;85(3):21-22. 11. Sestini L, et al. Paraneoplastic cutaneous manifestations: concepts and updates. An Bras Dermatol. 2010;85(3):21-22. 12. Sestini L, et al. Paraneoplastic cutaneous manifestations: concepts and updates. An Bras Dermatol. 2010;85(3):21-22. 13. Sestini L, et al. Paraneoplastic cutaneous manifestations: concepts and updates. An Bras Dermatol. 2010;85(3):21-22. 14. Sestini L, et al. Paraneoplastic cutaneous manifestations: concepts and updates. An Bras Dermatol. 2010;85(3):21-22. 15. Sestini L, et al. Paraneoplastic cutaneous manifestations: concepts and updates. An Bras Dermatol. 2010;85(3):21-22. 16. Sestini L, et al. Paraneoplastic cutaneous manifestations: concepts and updates. An Bras Dermatol. 2010;85(3):21-22. 17. Sestini L, et al. Paraneoplastic cutaneous manifestations: concepts and updates. An Bras Dermatol. 2010;85(3):21-22. 18. Sestini L, et al. Paraneoplastic cutaneous manifestations: concepts and updates. An Bras Dermatol. 2010;85(3):21-22. 19. Sestini L, et al. Paraneoplastic cutaneous manifestations: concepts and updates. An Bras Dermatol. 2010;85(3):21-22. 20. Sestini L, et al. Paraneoplastic cutaneous manifestations: concepts and updates. An Bras Dermatol. 2010;85(3):21-22. 21. Sestini L, et al. Paraneoplastic cutaneous manifestations: concepts and updates. An Bras Dermatol. 2010;85(3):21-22. 22. Sestini L, et al. Paraneoplastic cutaneous manifestations: concepts and updates. An Bras Dermatol. 2010;85(3):21-22. 23. Sestini L, et al. Paraneoplastic cutaneous manifestations: concepts and updates. An Bras Dermatol. 2010;85(3):21-22. 24. Sestini L, et al. Paraneoplastic cutaneous manifestations: concepts and updates. An Bras Dermatol. 2010;85(3):21-22. 25. Sestini L, et al. Paraneoplastic cutaneous manifestations: concepts and updates. An Bras Dermatol. 2010;85(3):21-22. 26. Sestini L, et al. Paraneoplastic cutaneous manifestations: concepts and updates. An Bras Dermatol. 2010;85(3):21-22. 27. Sestini L, et al. Paraneoplastic cutaneous manifestations: concepts and updates. An Bras Dermatol. 2010;85(3):21-22. 28. Sestini L, et al. Paraneoplastic cutaneous manifestations: concepts and updates. An Bras Dermatol. 2010;85(3):21-22. 29. Sestini L, et al. Paraneoplastic cutaneous manifestations: concepts and updates. An Bras Dermatol. 2010;85(3):21-22. 30. Sestini L, et al. Paraneoplastic cutaneous manifestations: concepts and updates. An Bras Dermatol. 2010;85(3):21-22. 31. Sestini L, et al. Paraneoplastic cutaneous manifestations: concepts and updates. An Bras Dermatol. 2010;85(3):21-22. 32. Sestini L, et al. Paraneoplastic cutaneous manifestations: concepts and updates. An Bras Dermatol. 2010;85(3):21-22. 33. Sestini L, et al. Paraneoplastic cutaneous manifestations: concepts and updates. An Bras Dermatol. 2010;85(3):21-22. 34. Sestini L, et al. Paraneoplastic cutaneous manifestations: concepts and updates. An Bras Dermatol. 2010;85(3):21-22. 35. Sestini L, et al. Paraneoplastic cutaneous manifestations: concepts and updates. An Bras Dermatol. 2010;85(3):21-22. 36. Sestini L, et al. Paraneoplastic cutaneous manifestations: concepts and updates. An Bras Dermatol. 2010;85(3):21-22. 37. Sestini L, et al. Paraneoplastic cutaneous manifestations: concepts and updates. An Bras Dermatol. 2010;85(3):21-22. 38. Sestini L, et al. Paraneoplastic cutaneous manifestations: concepts and updates. An Bras Dermatol. 2010;85(3):21-22. 39. Sestini L, et al. Paraneoplastic cutaneous manifestations: concepts and updates. An Bras Dermatol. 2010;85(3):21-22. 40. Sestini L, et al. Paraneoplastic cutaneous manifestations: concepts and updates. An Bras Dermatol. 2010;85(3):21-22. 41. Sestini L, et al. Paraneoplastic cutaneous manifestations: concepts and updates. An Bras Dermatol. 2010;85(3):21-22. 42. Sestini L, et al. Paraneoplastic cutaneous manifestations: concepts and updates. An Bras Dermatol. 2010;85(3):21-22. 43. Sestini L, et al. Paraneoplastic cutaneous manifestations: concepts and updates. An Bras Dermatol. 2010;85(3):21-22. 44. Sestini L, et al. Paraneoplastic cutaneous manifestations: concepts and updates. An Bras Dermatol. 2010;85(3):21-22. 45. Sestini L, et al. Paraneoplastic cutaneous manifestations: concepts and updates. An Bras Dermatol. 2010;85(3):21-22. 46. Sestini L, et al. Paraneoplastic cutaneous manifestations: concepts and updates. An Bras Dermatol. 2010;85(3):21-22. 47. Sestini L, et al. Paraneoplastic cutaneous manifestations: concepts and updates. An Bras Dermatol. 2010;85(3):21-22. 48. Sestini L, et al. Paraneoplastic cutaneous manifestations: concepts and updates. An Bras Dermatol. 2010;85(3):21-22. 49. Sestini L, et al. Paraneoplastic cutaneous manifestations: concepts and updates. An Bras Dermatol. 2010;85(3):21-22. 50. Sestini L, et al. Paraneoplastic cutaneous manifestations: concepts and updates. An Bras Dermatol. 2010;85(3):21-22. 51. Sestini L, et al. Paraneoplastic cutaneous manifestations: concepts and updates. An Bras Dermatol. 2010;85(3):21-22. 52. Sestini L, et al. Paraneoplastic cutaneous manifestations: concepts and updates. An Bras Dermatol. 2010;85(3):21-22. 53. Sestini L, et al. Paraneoplastic cutaneous manifestations: concepts and updates. An Bras Dermatol. 2010;85(3):21-22. 54. Sestini L, et al. Paraneoplastic cutaneous manifestations: concepts and updates. An Bras Dermatol. 2010;85(3):21-22. 55. Sestini L, et al. Paraneoplastic cutaneous manifestations: concepts and updates. An Bras Dermatol. 2010;85(3):21-22. 56. Sestini L, et al. Paraneoplastic cutaneous manifestations: concepts and updates. An Bras Dermatol. 2010;85(3):21-22. 57. Sestini L, et al. Paraneoplastic cutaneous manifestations: concepts and updates. An Bras Dermatol. 2010;85(3):21-22. 58. Sestini L, et al. Paraneoplastic cutaneous manifestations: concepts and updates. An Bras Dermatol. 2010;85(3):21-22. 59. Sestini L, et al. Paraneoplastic cutaneous manifestations: concepts and updates. An Bras Dermatol. 2010;85(3):21-22. 60. Sestini L, et al. Paraneoplastic cutaneous manifestations: concepts and updates. An Bras Dermatol. 2010;85(3):21-22. 61. Sestini L, et al. Paraneoplastic cutaneous manifestations: concepts and updates. An Bras Dermatol. 2010;85(3):21-22. 62. Sestini L, et al. Paraneoplastic cutaneous manifestations: concepts and updates. An Bras Dermatol. 2010;85(3):21-22. 63. Sestini L, et al. Paraneoplastic cutaneous manifestations: concepts and updates. An Bras Dermatol. 2010;85(3):21-22. 64. Sestini L, et al. Paraneoplastic cutaneous manifestations: concepts and updates. An Bras Dermatol. 2010;85(3):21-22. 65. Sestini L, et al. Paraneoplastic cutaneous manifestations: concepts and updates. An Bras Dermatol. 2010;85(3):21-22. 66. Sestini L, et al. Paraneoplastic cutaneous manifestations: concepts and updates. An Bras Dermatol. 2010;85(3):21-22. 67. Sestini L, et al. Paraneoplastic cutaneous manifestations: concepts and updates. An Bras Dermatol. 2010;85(3):21-22. 68. Sestini L, et al. Paraneoplastic cutaneous manifestations: concepts and updates. An Bras Dermatol. 2010;85(3):21-22. 69. Sestini L, et al. Paraneoplastic cutaneous manifestations: concepts and updates. An Bras Dermatol. 2010;85(3):21-22. 70. Sestini L, et al. Paraneoplastic cutaneous manifestations: concepts and updates. An Bras Dermatol. 2010;85(3):21-22. 71. Sestini L, et al. Paraneoplastic cutaneous manifestations: concepts and updates. An Bras Dermatol. 2010;85(3):21-22. 72. Sestini L, et al. Paraneoplastic cutaneous manifestations: concepts and updates. An Bras Dermatol. 2010;85(3):21-22. 73. Sestini L, et al. Paraneoplastic cutaneous manifestations: concepts and updates. An Bras Dermatol. 2010;85(3):21-22. 74. Sestini L, et al. Paraneoplastic cutaneous manifestations: concepts and updates. An Bras Dermatol. 2010;85(3):21-22. 75. Sestini L, et al. Paraneoplastic cutaneous manifestations: concepts and updates. An Bras Dermatol. 2010;85(3):21-22. 76. Sestini L, et al. Paraneoplastic cutaneous manifestations: concepts and updates. An Bras Dermatol. 2010;85(3):21-22. 77. Sestini L, et al. Paraneoplastic cutaneous manifestations: concepts and updates. An Bras Dermatol. 2010;85(3):21-22. 78. Sestini L, et al. Paraneoplastic cutaneous manifestations: concepts and updates. An Bras Dermatol. 2010;85(3):21-22. 79. Sestini L, et al. Paraneoplastic cutaneous manifestations: concepts and updates. An Bras Dermatol. 2010;85(3):21-22. 80. Sestini L, et al. Paraneoplastic cutaneous manifestations: concepts and updates. An Bras Dermatol. 2010;85(3):21-22. 81. Sestini L, et al. Paraneoplastic cutaneous manifestations: concepts and updates. An Bras Dermatol. 2010;85(3):21-22. 82. Sestini L, et al. Paraneoplastic cutaneous manifestations: concepts and updates. An Bras Dermatol. 2010;85(3):21-22. 83. Sestini L, et al. Paraneoplastic cutaneous manifestations: concepts and updates. An Bras Dermatol. 2010;85(3):21-22. 84. Sestini L, et al. Paraneoplastic cutaneous manifestations: concepts and updates. An Bras Dermatol. 2010;85(3):21-22. 85. Sestini L, et al. Paraneoplastic cutaneous manifestations: concepts and updates. An Bras Dermatol. 2010;85(3):21-22. 86. Sestini L, et al. Paraneoplastic cutaneous manifestations: concepts and updates. An Bras Dermatol. 2010;85(3):21-22. 87. Sestini L, et al. Paraneoplastic cutaneous manifestations: concepts and updates. An Bras Dermatol. 2010;85(3):21-22. 88. Sestini L, et al. Paraneoplastic cutaneous manifestations: concepts and updates. An Bras Dermatol. 2010;85(3):21-22. 89. Sestini L, et al. Paraneoplastic cutaneous manifestations: concepts and updates. An Bras Dermatol. 2010;85(3):21-22. 90. Sestini L, et al. Paraneoplastic cutaneous manifestations: concepts and updates. An Bras Dermatol. 2010;85(3):21-22. 91. Sestini L, et al. Paraneoplastic cutaneous manifestations: concepts and updates. An Bras Dermatol. 2010;85(3):21-22. 92. Sestini L, et al. Paraneoplastic cutaneous manifestations: concepts and updates. An Bras Dermatol. 2010;85(3):21-22. 93. Sestini L, et al. Paraneoplastic cutaneous manifestations: concepts and updates. An Bras Dermatol. 2010;85(3):21-22. 94. Sestini L, et al. Paraneoplastic cutaneous manifestations: concepts and updates. An Bras Dermatol. 2010;85(3):21-22. 95. Sestini L, et al. Paraneoplastic cutaneous manifestations: concepts and updates. An Bras Dermatol. 2010;85(3):21-22. 96. Sestini L, et al. Paraneoplastic cutaneous manifestations: concepts and updates. An Bras Dermatol. 2010;85(3):21-22. 97. Sestini L, et al. Paraneoplastic cutaneous manifestations: concepts and updates. An Bras Dermatol. 2010;85(3):21-22. 98. Sestini L, et al. Paraneoplastic cutaneous manifestations: concepts and updates. An Bras Dermatol. 2010;85(3):21-22. 99. Sestini L, et al. Paraneoplastic cutaneous manifestations: concepts and updates. An Bras Dermatol. 2010;85(3):21-22. 100. Sestini L, et al. Paraneoplastic cutaneous manifestations: concepts and updates. An Bras Dermatol. 2010;85(3):21-22. 101. Sestini L, et al. Paraneoplastic cutaneous manifestations: concepts and updates. An Bras Dermatol. 2010;85(3):21-22. 102. Sestini L, et al. Paraneoplastic cutaneous manifestations: concepts and updates. An Bras Dermatol. 2010;85(3):21-22. 103. Sestini L, et al. Paraneoplastic cutaneous manifestations: concepts and updates. An Bras Dermatol. 2010;85(3):21-22. 104. Sestini L, et al. Paraneoplastic cutaneous manifestations: concepts and updates. An Bras Dermatol. 2010;85(3):21-22. 105. Sestini L, et al. Paraneoplastic cutaneous manifestations: concepts and updates. An Bras Dermatol. 2010;85(3):21-22. 106. Sestini L, et al. Paraneoplastic cutaneous manifestations: concepts and updates. An Bras Dermatol. 2010;85(3):21-22. 107. Sestini L, et al. Paraneoplastic cutaneous manifestations: concepts and updates. An Bras Dermatol. 2010;85(3):21-22. 108. Sestini L, et al. Paraneoplastic cutaneous manifestations: concepts and updates. An Bras Dermatol. 2010;85(3):21-22. 109. Sestini L, et al. Paraneoplastic cutaneous manifestations: concepts and updates. An Bras Dermatol. 2010;85(3):21-22. 110. Sestini L, et al. Paraneoplastic cutaneous manifestations: concepts and updates. An Bras Dermatol. 2010;85(3):21-22. 111. Sestini L, et al. Paraneoplastic cutaneous manifestations: concepts and updates. An Bras Dermatol. 2010;85(3):21-22. 112. Sestini L, et al. Paraneoplastic cutaneous manifestations: concepts and updates. An Bras Dermatol. 2010;85(3):21-22. 113. Sestini L, et al. Paraneoplastic cutaneous manifestations: concepts and updates. An Bras Dermatol. 2010;85(3):21-22. 114. Sestini L, et al. Paraneoplastic cutaneous manifestations: concepts and updates. An Bras Dermatol. 2010;85(3):21-22. 115. Sestini L, et al. Paraneoplastic cutaneous manifestations: concepts and updates. An Bras Dermatol. 2010;85(3):21-22. 116. Sestini L, et al. Paraneoplastic cutaneous manifestations: concepts and updates. An Bras Dermatol. 2010;85(3):21-22. 117. Sestini L, et al. Paraneoplastic cutaneous manifestations: concepts and updates. An Bras Dermatol. 2010;85(3):21-22. 118. Sestini L, et al. Paraneoplastic cutaneous manifestations: concepts and updates. An Bras Dermatol. 2010;85(3):21-22. 119. Sestini L, et al. Paraneoplastic cutaneous manifestations: concepts and updates. An Bras Dermatol. 2010;85(3):21-22. 120. Sestini L, et al. Paraneoplastic cutaneous manifestations: concepts and updates. An Bras Dermatol. 2010;85(3):21-22. 121. Sestini L, et al. Paraneoplastic cutaneous manifestations: concepts and updates. An Bras Dermatol. 2010;85(3):21-22. 122. Sestini L, et al. Paraneoplastic cutaneous manifestations: concepts and updates. An Bras Dermatol. 2010;85(3):21-22. 123. Sestini L, et al. Paraneoplastic cutaneous manifestations: concepts and updates. An Bras Dermatol. 2010;85(3):21-22. 124. Sestini L, et al. Paraneoplastic cutaneous manifestations: concepts and updates. An Bras Dermatol. 2010;85(3):21-22. 125. Sestini L, et al. Paraneoplastic cutaneous manifestations: concepts and updates. An Bras Dermatol. 2010;85(3):21-22. 126. Sestini L, et al. Paraneoplastic cutaneous manifestations: concepts and updates. An Bras Dermatol. 2010;85(3):21-22. 127. Sestini L, et al. Paraneoplastic cutaneous manifestations: concepts and updates. An Bras Dermatol. 2010;85(3):21-22. 128. Sestini L, et al. Paraneoplastic cutaneous manifestations: concepts and updates. An Bras Dermatol. 2010;85(3):21-22. 129. Sestini L, et al. Paraneoplastic cutaneous manifestations: concepts and updates. An Bras Dermatol. 2010;85(3):21-22. 130. Sestini L, et al. Paraneoplastic cutaneous manifestations: concepts and updates. An Bras Dermatol. 2010;85(3):21-22. 131. Sestini L, et al. Paraneoplastic cutaneous manifestations: concepts and updates. An Bras Dermatol. 2010;85(3):21-22. 132. Sestini L, et al. Paraneoplastic cutaneous manifestations: concepts and updates. An Bras Dermatol. 2010;85(3):21-22. 133. Sestini L, et al. Paraneoplastic cutaneous manifestations: concepts and updates. An Bras Dermatol. 2010;85(3):21-22. 134. Sestini L, et al. Paraneoplastic cutaneous manifestations: concepts and updates. An Bras Dermatol. 2010;85(3):21-22. 135. Sestini L, et al. Paraneoplastic cutaneous manifestations: concepts and updates. An Bras Dermatol. 2010;85(3):21-22. 136. Sestini L, et al. Paraneoplastic cutaneous manifestations: concepts and updates. An Bras Dermatol. 2010;85(3):21-22. 137. Sestini L, et al. Paraneoplastic cutaneous manifestations: concepts and updates. An Bras Dermatol. 2010;85(3):21-22. 138. Sestini L, et al. Paraneoplastic cutaneous manifestations: concepts and updates. An Bras Dermatol. 2010;85(3):21-22. 139. Sestini L, et al. Paraneoplastic cutaneous manifestations: concepts and updates. An Bras Dermatol. 2010;85(3):21-22. 140. Sestini L, et al. Paraneoplastic cutaneous manifestations: concepts and updates. An Bras Dermatol. 2010;85(3):21-22. 141. Sestini L, et al. Paraneoplastic cutaneous manifestations: concepts and updates. An Bras Dermatol. 2010;85(3):21-22. 142. Sestini L, et al. Paraneoplastic cutaneous manifestations: concepts and updates. An Bras Dermatol. 2010;85(3):21-22. 143. Sestini L, et al. Paraneoplastic cutaneous manifestations: concepts and updates. An Bras Dermatol. 2010;85(3):21-22. 144. Sestini L, et al. Paraneoplastic cutaneous manifestations: concepts and updates. An Bras Dermatol. 2010;85(3):21-22. 145. Sestini L, et al. Paraneoplastic cutaneous manifestations: concepts and updates. An Bras Dermatol. 2010;85(3):21-22. 146. Sestini L, et al. Paraneoplastic cutaneous manifestations: concepts and updates. An Bras Dermatol. 2010;85(3):21-22. 147. Sestini L, et al. Paraneoplastic cutaneous manifestations: concepts and updates. An Bras Dermatol. 2010;85(3):21-22. 148. Sestini L, et al. Paraneoplastic cutaneous manifestations: concepts and updates. An Bras Dermatol. 2010;85(3):21-22. 149. Sestini L, et al. Paraneoplastic cutaneous manifestations: concepts and updates. An Bras Dermatol. 2010;85(3):21-22. 150. Sestini L, et al. Paraneoplastic cutaneous manifestations: concepts and updates. An Bras Dermatol. 2010;85(3):21-22. 151. Sestini L, et al. Paraneoplastic cutaneous manifestations: concepts and updates. An Bras Dermatol. 2010;85(3):21-22. 152. Sestini L, et al. Paraneoplastic cutaneous manifestations: concepts and updates. An Bras Dermatol. 2010;85(3):21-22. 153. Sestini L, et al. Paraneoplastic cutaneous manifestations: concepts and updates. An Bras Dermatol. 2010;85(3):21-22. 154. Sestini L, et al. Paraneoplastic cutaneous manifestations: concepts and updates. An Bras Dermatol. 2010;85(3):21-22. 155. Sestini L, et al. Paraneoplastic cutaneous manifestations: concepts and updates. An Bras Dermatol. 2010;85(3):21-22. 156. Sestini L, et al. Paraneoplastic cutaneous manifestations: concepts and updates. An Bras Dermatol. 2010;85(3):21-22. 157. Sestini L, et al. Paraneoplastic cutaneous manifestations: concepts