

Queratosis seborreica eruptiva y su asociación con cáncer gastrointestinal

Un estudio de casos y controles*

Eruptive seborrheic keratosis and its association with gastrointestinal cancer

A case-control study*

JESÚS SOLIER INSUASTY, ZULLY JOHANNA BALLESTEROS, LUIS ALFONSO DÍAZ, MARIO JAHIR CHÁVEZ, LAURA LIZETH MEZA, ALIRIO FERNANDO MANTILLA
• BUCARAMANGA, COLOMBIA.

Resumen

Introducción: se ha propuesto la existencia de asociación entre queratosis seborreica eruptiva y algunas neoplasias malignas. Sin embargo, la evidencia acerca de esto es pobre: tres estudios europeos de casos y controles cuyos resultados no la apoyan. El objetivo del estudio es evaluar en población colombiana la existencia o no de esta asociación.

Material y métodos: estudio de 130 casos y 260 controles pareados por edad y sexo en mayores de 18 años entre pacientes con cáncer gastrointestinal o pancreatobiliar (casos) u hospitalizados por otras razones no oncológicas (controles) en el Hospital Universitario de Santander, Bucaramanga (Colombia). A todos los pacientes se les realizó examen cutáneo minucioso, incluyendo dermatoscopia, para identificar la presencia y tiempo de evolución de queratosis seborreica en zonas cubiertas por ropa.

Resultados: la prevalencia de queratosis seborreica entre los casos fue 26.9% (IC95% 19.5-35.4) y de 15.4% (IC95% 11.2-20.4) entre los controles (OR 1.94, IC95% 1.17-3.19). Siete pacientes con cáncer presentaban la queratosis seborreica en los seis meses previos al diagnóstico de la neoplasia (5.3%, IC95% 2.2-10.8) frente a ninguno entre los pacientes control (0.0%, IC95% 0.0-1.4; $p < 0.001$); tres de ellos tenían 20 o más lesiones de menos de seis meses de aparición (2.3% de los casos, IC95% 0.5-6.6) frente a ninguno entre los controles ($p = 0.014$).

Discusión: este estudio trata de subsanar las debilidades de los únicos tres estudios previos que exploran la asociación entre queratosis seborreica y cáncer mediante la rigurosa selección de pacientes, la inclusión de pacientes con cáncer de un solo sistema corporal y un proceso estricto para evaluar las lesiones cutáneas con dermatoscopia. Esto permite concluir que en pacientes colombianos con cáncer gastrointestinal hay mayor frecuencia de queratosis seborreica y de queratosis seborreica eruptiva que en personas de igual edad y sexo sin cáncer. (*Acta Med Colomb 2017; 42: 224-229*).

Palabras clave: *queratosis seborreica, cáncer gastrointestinal, signo de Leser-Trélat.*

Abstract

Introduction: the association between eruptive seborrheic keratosis and some malignant neoplasms has been proposed. However, the evidence about this is poor: three European case-control studies whose results do not support it. The objective of the study is to evaluate the existence or not of this association in the Colombian population.

Material and methods: study of 130 cases and 260 matched controls for age and sex in patients over 18 years of age among patients with gastrointestinal or pancreatobiliary cancer (cases) or hospitalized for other non-oncological reasons (controls) at the University Hospital of Santander, Bucaramanga (Colombia). All patients underwent meticulous skin examination including dermatoscopy, to identify the presence and time of evolution of seborrheic keratosis in areas covered by clothing.

Results: the prevalence of seborrheic keratosis among the cases was 26.9% (95% CI 19.5-35.4) and 15.4% (95% CI 11.2-20.4) among the controls (OR 1.94, 95% CI 1.17-3.19). Seven patients with

*Trabajo ganador del Segundo Puesto del Premio "Trabajo de Investigación Clínica (Residentes)", otorgado por el X Congreso SOLAMI – XXVI Congreso ACMI-ACP, Cartagena 17 – 20 de agosto de 2017.

Dr. Jesús Solier Insuasty Enríquez: Internista – Oncólogo Clínico, Unidad de Oncología Hospital Universitario de Santander, Grupo Germina UIS, Profesor Departamento de Medicina Interna; Dra. Zully Johanna Ballesteros Zárate: Dermatóloga, Grupo Germina UIS, Profesora Departamento de Medicina Interna; Dr. Luis Alfonso Díaz-Martínez: Pediatra Epidemiólogo, Grupo Paidós UIS, Profesor Departamentos de Pediatría y Ginecoobstetricia; Mario Jahir Chávez Berbeo y Laura Lizeth Meza Moreno: Estudiantes de Medicina; Dr. Alirio Fernando Mantilla Otero: Residente de Medicina Interna. Departamento Medicina Interna. Escuela de Medicina, Facultad de Salud, Universidad Industrial de Santander. Bucaramanga (Colombia). Correspondencia: Dr. Jesús Solier Insuasty. Bucaramanga (Colombia).

E-mail: jesusinsuastyasco@hotmail.com

Recibido: 30/VI/2017 Aceptado: 19/VIII/2017

cancer presented seborrheic keratosis in the six months prior to the diagnosis of neoplasia (5.3%, 95% CI 2.2-10.8) compared to none among control patients (0.0%, 95% CI 0.0-1.4, $p < 0.001$); three of them had 20 or more lesions less than six months of onset (2.3% of cases, 95% CI 0.5-6.6) compared to none among controls ($p = 0.014$).

Discussion: this study tries to correct the weaknesses of the only three previous studies that explore the association between seborrheic keratosis and cancer by rigorous selection of patients, the inclusion of cancer patients from a single body system and a strict process to evaluate the skin lesions with dermatoscopy. This allows concluding that in Colombian patients with gastrointestinal cancer there is a greater frequency of seborrheic keratosis and eruptive seborrheic keratosis than in people of the same age and sex without cancer. (*Acta Med Colomb* 2017; 42: 224-229).

Key words: *seborrheic keratosis, gastrointestinal cancer, Leser-Trélat sign.*

Introducción

En 1900 Hollander propuso la existencia de una asociación entre la presencia de queratosis seborreica (QS) eruptiva y la presencia de algunas neoplasias (1-3). La aparición súbita o eruptiva de lesiones de QS o el rápido aumento en número o tamaño de éstas se ha postulado como una dermatosis paraneoplásica, en la medida que se considera desencadenada por la presencia de una neoplasia interna (4-7). En este orden de ideas, la definición del signo de Leser-Trélat implica la presencia simultánea de QS eruptiva (QSE) y una neoplasia; este signo deriva su nombre de dos cirujanos europeos, quienes de forma independiente describieron las manifestaciones de QSE en pacientes con cáncer (8).

Dado que el concepto del signo de Leser-Trélat incluye la existencia simultánea de QSE y alguna neoplasia, particularmente del tracto gastrointestinal o mama (9), es muy atractivo considerar la aparición de la QSE como una manifestación de alguna neoplasia oculta que es necesario buscar, lo que a su vez permitiría encontrar el diagnóstico de malignidad y, por ende, iniciar su tratamiento (8, 10).

Existe en la literatura médica más de cien reportes de caso en los que se presentan pacientes con los elementos cutáneo y oncológico, incluyendo distintos tipos de tumores malignos, la mayoría del tracto gastrointestinal, así como también asociados con otras condiciones no neoplásicas, en el llamado pseudo signo de Leser Trélat (9, 11); incluso, se ha visto la QSE asociada a condiciones fisiológicas como el embarazo o en pacientes sanos (8).

Paradójicamente, la evidencia que apoya la asociación entre QSE y el cáncer es pobre, pues solo existen cuatro estudios analíticos que la evalúan, todos con resultados que no apoyan la asociación (12-15). La debilidad de la evidencia sobre la asociación entre QSE y cáncer y la definición misma del signo de Leser-Trélat (coexistencia de las dos condiciones), hacen del signo un evento anecdótico y de poca utilidad, pues no es posible señalar que la aparición súbita de las lesiones cutáneas son indicadoras de una neoplasia que debería buscarse (8).

Con todo, dada la plausibilidad de la fisiopatología de la QSE (16-19), lo atractivo que resulta tener un hallazgo clínico como un subrogado de una patología maligna (8)

y a que los estudios analíticos fueron realizados en países europeos (12-15), se consideró prudente evaluar en pacientes colombianos la posibilidad de asociación entre QS, eruptiva o no, lo cual podría sugerir someter al paciente con QS a un plan de enfoque diagnóstico de cáncer.

Metodología

Se adelantó un estudio de casos y controles pareado entre los pacientes atendidos en la Unidad de Oncología y los servicios que atienden adultos del Hospital Universitario de Santander (HUS), Bucaramanga, Colombia. El estudio fue aprobado por el Comité de Ética en Investigación de la Universidad Industrial de Santander; todos los pacientes dieron su consentimiento informado escrito para participar en el estudio.

Se consideró como caso a todo paciente de 18 o más años de edad con diagnóstico confirmado por histopatología de cáncer del tracto gastrointestinal o pancreatobiliar (incluye labio, lengua, boca, amígdalas, glándulas salivales, faringe, esófago, estómago, hígado, vesícula y vía biliar, páncreas, intestino delgado, apéndice, ciego, colon, recto y ano). Como controles se capturaron los dos pacientes siguientes que se internaron por cualquier causa no oncológica y en cualquier servicio del HUS, siempre y cuando fueran del mismo sexo y edad o hasta cinco años más de cada caso.

El tamaño de la muestra fue estimado considerando como hipótesis que los pacientes con cáncer gastrointestinal tienen una prevalencia de QS cinco veces mayor que los pacientes de la misma edad y sexo pero sin cáncer. Así, bajo errores $\alpha=0.05$ y $\beta=0.20$ se requirió incluir 130 casos y 260 controles.

Una vez captado un paciente que pudiese ser caso o control, se revisó la historia clínica para corroborar el diagnóstico de enfermedad maligna por histopatología (casos) o que fueran pacientes sin sospecha de malignidad (controles). Confirmado esto, se le invitó a participar en el estudio y se le explicó los objetivos del mismo; si aceptaban, cada paciente dio su consentimiento informado escrito. Posteriormente, un dermatólogo realizó examen cutáneo minucioso, incluyendo dermatoscopia, con el fin de identificar la presencia de QS en zonas cubiertas por ropa, en la medida que lesiones en cara,

cuello o miembros superiores que se presentan en personas habitantes del trópico pudiesen estar más relacionadas con exposición solar (1-3, 7, 18); de esta forma se buscó reducir el sesgo de confusión que tal exposición sola pudiese (20). Ente la presencia de QS, se indagó el tiempo de evolución de éstas; se consideraron que eran de inicio súbito (QSE) a la aparición de 20 o más lesiones en un lapso menor o igual a seis meses.

La información fue analizada en Stata 12.1 (*StataCorp, College Station, EU, 2013*). Las variables nominales y ordinales fueron procesadas como proporciones, mientras que las continuas como mediana y recorrido intercuartil (RIQ) dado que no tenían distribución normal. Las comparaciones entre casos y controles se realizó por medio de la prueba estadística condicional correspondiente, incluyendo al final regresión logística condicional para ajustar por edad con la que se pretendió estimar la fuerza de la posible asociación por medio de la razón de disparidades (*odds ratio –OR–*, por su nombre en inglés).

Resultados

Entre enero de 2013 y febrero de 2015 se captaron 130 pacientes con cáncer gastrointestinal o pancreatobiliar, así como dos controles por cada caso pareados por sexo y edad. Los pacientes caso eran 82 (63.1%) hombres y 48 (36.9%) mujeres; 118 (90.8%) tenían adenocarcinoma y 12 (9.2%) carcinoma escamocelular. Los órganos comprometidos con más frecuencia fueron estómago, intestino grueso y esófago (Tabla 2). El estadio de la neoplasia fue I en 37 pacientes (28.5%), 40 estadio II (30.8%), 25 estadio III (19.2%) y 28 estadio IV (21.5%).

La proporción de hombres y mujeres era similar entre casos y controles. La edad de los 130 pacientes caso, osciló entre 27 y 88 años (mediana 61.5, RIQ 49.0 a 73.0 años),

Tabla 1. Frecuencia de presentación de los diferentes tipos de cáncer gastrointestinal* en la población de pacientes reclutados.

Estructura	Tipo de neoplasia maligna		Total
	Adenocarcinoma	Carcinoma escamocelular	
Cavidad oral	2 (1.7%)	2 (16.7%)	4 (3.1%)
Esófago	10 (8.5%)	6 (50.0%)	16 (12.3%)
Estómago	41 (34.7%)	-	41 (31.5%)
Intestino delgado	2 (1.7%)	-	2 (1.5%)
Ciego	3 (2.5%)	-	3 (2.3%)
Colon	25 (21.2%)	-	25 (19.2%)
Recto	27 (22.9%)	-	27 (20.8%)
Ano	-	4 (33.3%)	4 (3.1%)
Hígado	3 (2.5%)	-	3 (2.3%)
Páncreas	3 (2.5%)	-	3 (2.3%)
Vía biliar	2 (1.7%)	-	2 (1.5%)
Total	118 (100%)	12 (100%)	130 (100%)

*Incluye cáncer pancreatobiliar

mientras que entre los 260 pacientes control, varió entre 26 y 89 años (mediana 62.0, RIQ 49.0 a 72.0 años), diferencia que no es estadísticamente significativa (p=0.906).

Se encontró mayor prevalencia de QS entre los 130 pacientes con cáncer gastrointestinal o pancreatobiliar (35 pacientes; 26.9%, IC95% 19.5-35.4) que entre los 260 controles (40 pacientes; 15.4%, IC95% 11.2-20.4), diferencia que es estadísticamente significativa (OR 1.94, IC95% 1.17 a 3.19; p=0.010). De hecho, se encontraron más pacientes caso con QS en espalda/región lumbar, tórax anterior o en abdomen que entre los pacientes control (Tabla 3). No hay diferencias en la edad de los pacientes caso con o sin QS (64 años (RIQ 50 a 75) vs 60 años (RIQ 48 a 72), p=0.408), ni

Tabla 2. Características de la queratosis seborreica entre pacientes con cáncer gastrointestinal* y sus controles.

Características de la queratosis seborreica	Casos (n=130)	Controles (n=260)	Valor de p
Localización			
Región dorsolumbar	24 (18.5%, IC95% 12.2-26.2)	31 (11.9%, IC95% 8.2-16.5)	0.006
Tórax anterior	14 (10.8%, IC95% 6.0-17.4)	13 (5.0%, IC95% 2.7-8.4)	
Abdomen	0 (0.0%, IC95% 0.0-2.8)	1 (0.4%, IC95% 0.1-2.1)	
Cantidad de lesiones			
Ninguna	95 (73.1%, IC95% 64.6-80.5)	220 (84.6%, IC95% 8.2-16.5)	0.018
1-5	21 (16.2%, IC95% 10.3-23.6)	20 (7.7%, IC95% 4.8-11.6)	
6-10	18 (6.9%, IC95% 8.4-21.0)	6 (2.3%, IC95% 0.9-5.0)	
11-19	5 (3.9%, IC95% 1.3-8.7)	2 (0.8%, IC95% 0.1-2.8)	
20+	3 (2.3%, IC95% 0.5-6.6)	-	
Tiempo de evolución			
Ninguno	95 (73.1%, IC95% 64.6-80.5)	220 (84.6%, IC95% 8.2-16.5)	<0.001
< 6 meses	7 (5.3%, IC95% 2.2-10.8)	0 (0.0%, IC95% 0.0-1.4)	
6 + meses	10 (7.7%, IC95% 3.8-13.7)	29 (11.2%, IC95% 7.6-15.6)	
Desconocido	18 (13.9%, IC95% 8.4-21.0)	11 (4.2%, IC95% 2.1-7.4)	

*Incluye cáncer pancreatobiliar

Tabla 3. Estudios de casos y controles realizados para demostrar la asociación entre queratosis seborreica eruptiva y cáncer.

Estudio	País (año)	Pacientes		Queratosis seborreica		Queratosis seborreica eruptiva	
				#	%	#	%
Schwengle [12]	Holanda (1988)	Casos	36	21	58.3	0	-
		Controles	36	22	61.1	0	-
Grobbs [13]	Francia (1991)	Casos	82	54	65.8	1	1.2
		Controles	82	50	60.9	1	1.2
Fink [15]	Austria (2009)	Casos	150	62	41.3	2	1.3
		Controles	150	64	42.6	0	-
Insuasty (actual)	Colombia (2015)	Casos	130	35	26.9	3	2.3
		Controles	260	40	15.4	0	-

tampoco entre los pacientes control con o sin QS (67 años (RIQ 52.5 a 76) vs 61 años (RIQ 48 a 71), $p=0.121$).

Siete pacientes del grupo con cáncer reconocieron que la QS se había presentado los seis meses previos al diagnóstico de la neoplasia (5.3%, IC95% 2.2-10.8) frente a ninguno entre los pacientes control (0.0%, IC95% 0.0-1.4; $p<0.001$). Tres pacientes de los 390 incluidos en este estudio cumplieron el criterio de tener 20 o más lesiones de QS de menos de seis meses de aparición, los tres pertenecían al grupo de casos (2.3%, IC95% 0.5-6.6) frente a la prevalencia nula entre los controles, diferencia que es estadísticamente significativa ($p=0.014$).

Discusión

Los resultados del presente estudio de casos y controles señalan que tanto la QS como de su forma eruptiva, la QSE, está asociada con la presencia de cáncer gastrointestinal. Más allá de los muchos casos anecdóticos de QSE con o sin cáncer (8, 9), existen en la literatura médica cuatro estudios analíticos que buscan evaluar la asociación entre QSE y cáncer (12-15). Estos estudios son los únicos detectados luego de un proceso de revisión sistemática publicado previamente por los autores del presente trabajo (8). Lindelof y cols (14), informaron que entre 1752 pacientes con QS registrados en el departamento de dermatología de un hospital sueco entre 1958 y 1973, sesenta y dos presentaron cáncer no cutáneo en el año subsecuente de aparición de la QS; como estrategia de comparación, del mismo registro de QS tomaron 62 pacientes, pareados por sexo y edad, sin que hubiesen presentado luego cualquier neoplasia. Encontraron que seis de los 62 pacientes con QS y cáncer habían presentado 20 o más lesiones de QS entre tres y 18 meses antes del diagnóstico del cáncer; a su vez, cinco de los 62 controles manifestaron la aparición de la QS en los tres a ocho meses previos a la consulta. En forma desafortunada, este estudio tiene un serio sesgo de selección, ya que pudo haber existido un número importante de pacientes con patología neoplásica sin diagnóstico reconocido de QS, razón por lo que no fueron incluidos en el registro del departamento de dermatología y, por consiguiente, no fueron tenidos en cuenta en el estudio.

Los otros tres estudios comparan pacientes con cáncer con otro tipo de pacientes no oncológicos de la misma edad y sexo, en búsqueda de diferencias en la prevalencia de QS o QSE (12, 13, 15), de la misma manera que el presente (Tabla 3).

Schwengle y cols (12) compararon 36 pacientes entre 50 y 80 años con diagnóstico histológico de neoplasia maligna con un grupo de 36 pacientes de similar edad y sexo pero sin historia de cáncer. Concluyeron que no hay diferencia en el patrón de las lesiones de queratosis seborreica en los pacientes con neoplasia maligna frente a quienes no la tienen. El 25% de tanto casos como controles desconocían el tiempo de evolución de las lesiones, mientras que los demás informaron que éste fue de un año o más, incluso, varias décadas. No es posible en el informe publicado establecer el tiempo transcurrido entre el diagnóstico del cáncer al momento de la inclusión al estudio ni existe información sobre los supuestos con los que se calculó el tamaño de muestra incluido.

Por otro lado, Grobbs y cols (13) compararon 82 pacientes entre 40 y 80 años con tumores sólidos malignos, la mayoría adenocarcinomas, con 82 pacientes de consulta externa e igual edad y sexo; excluyeron de los potenciales controles a los pacientes que habían consultado por trastornos dermatológicos, enfermedades malignas y trastornos debilitantes severos. Encontraron tan sólo un paciente con QSE de cada grupo; además, que el número y características de las lesiones de QS no difirieron significativamente en ambos grupos. Concluyeron que las neoplasias malignas sólidas generalmente no se asocian con aumento en el número y tamaño de las lesiones de QS, sugiriendo que éstas no son controladas por una hipotética secreción de factores de crecimiento por parte del tumor; consideran al signo de Leser-Trélat como una coincidencia o una manifestación muy rara en tipos inusuales de cáncer. Este estudio tiene como limitación, la realización del diagnóstico de QS sólo por su presentación clínica macroscópica, sin dermatoscopia, por lo cual ciertas lesiones pequeñas con superficie lisas pudieron haberse confundido con léntigos seniles o queratosis solares, y viceversa. Igualmente, no es muy pre-

ciso el criterio empleado para definir el carácter eruptivo de la QS con respecto al tiempo de aparición de las lesiones.

En Austria, Fink y cols (15) compararon 150 pacientes (47% adenocarcinomas, 28% carcinoma escamocelular, 16% neoplasias hematológica) cuyo diagnóstico de cáncer se hizo en el año previo, con un grupo de 150 controles de igual edad y sexo pero sin cáncer. El diagnóstico de QS se realizó por clínica y dermatoscopia, encontrándose en 41.3% de los casos y en 42.7% de los controles. La presencia de QSE se definió como la aparición de 20 o más lesiones de QS en seis meses previos al diagnóstico de la neoplasia. Encontraron sólo dos pacientes con QSE, ambos con neoplasia gastrointestinal (prevalencia de 1.3%), lo cual no permitió soportar la asociación entre QSE y cáncer. El estudio no expone cuáles fueron los supuestos con los que se estimó el tamaño de la muestra; además, el haber incluido como casos a pacientes con hasta un año del diagnóstico pudo generar sesgo de supervivencia, lo cual pudo conducir perder pacientes caso con QSE; es decir, a la pérdida de pacientes con el signo de Leser-Trélat, que hubiesen fallecido en ese periodo de tiempo y no se pudiesen haber reclutado.

El presente estudio ha tratado de subsanar las debilidades de los tres estudios de casos y controles previamente publicados mediante la realización de una estrategia rigurosa de selección de casos y controles, incluyendo el apareamiento por edad y sexo de los controles, así como la inclusión de pacientes con cáncer de un solo sistema corporal, el gastrointestinal; en un proceso estricto para evaluar las lesiones

cutáneas existentes con el propósito de determinar si eran QS y su número (uso de dermatoscopia y evaluación de solo la piel fotoexpuesta); y, finalmente, en la aceptación de la definición del intervalo de aparición de las lesiones propuesto por Fink y cols (15).

Al integrar los tres trabajos previos y el actual en un proceso metaanalítico, tanto para la asociación entre cáncer y QS o QSE (Figuras 1 y 2), es difícil sostener que estos elementos estén asociados: el OR agrupado para la asociación entre cáncer y QS es de 1.25 (IC95% 0.84-1.87; $I^2=43.5\%$), mientras que para cáncer y QSE es de 3.91 (IC95% 0.72-21.19, $I^2=0.0\%$). Con todo, es posible considerar en forma aislada la asociación positiva hallada en la población colombiana entre QS y QSE con cáncer gastrointestinal como un elemento a tener en cuenta en la clínica: la sensibilidad de los dos cuadros cutáneos es pobre, pero, en particular, la aparición súbita (en menos de seis meses) de 20 o más lesiones de QS (la llamada QS eruptiva) podría tener un alto valor predictivo positivo. Dado el diseño del estudio, no es posible estimar sin sesgo este valor, pero es posible sostener sin duda, que luego de captar sistemáticamente todos los pacientes con cáncer gastrointestinal por dos años y compararlos con el doble de personas de la misma edad y sexo, los ocasionales pacientes con QSE eran los que tenían diagnóstico corroborado de cáncer.

Sólo existe una manera, al menos desde la perspectiva epidemiológica, para estimar de manera incontrovertible, la fuerza e impacto de la asociación entre QSE y cáncer: un

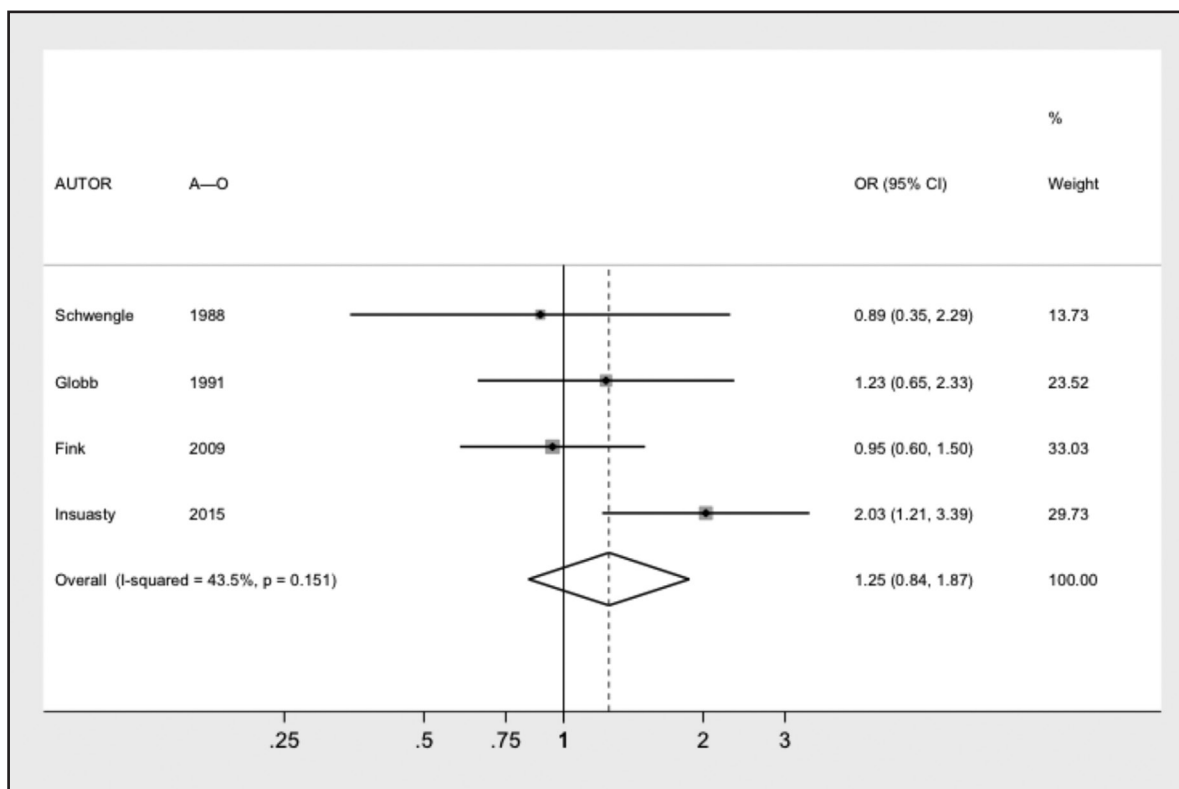


Figura 1. Forest plot de los estudios de casos y controles que evalúan la asociación entre queratosis seborreica y cáncer.

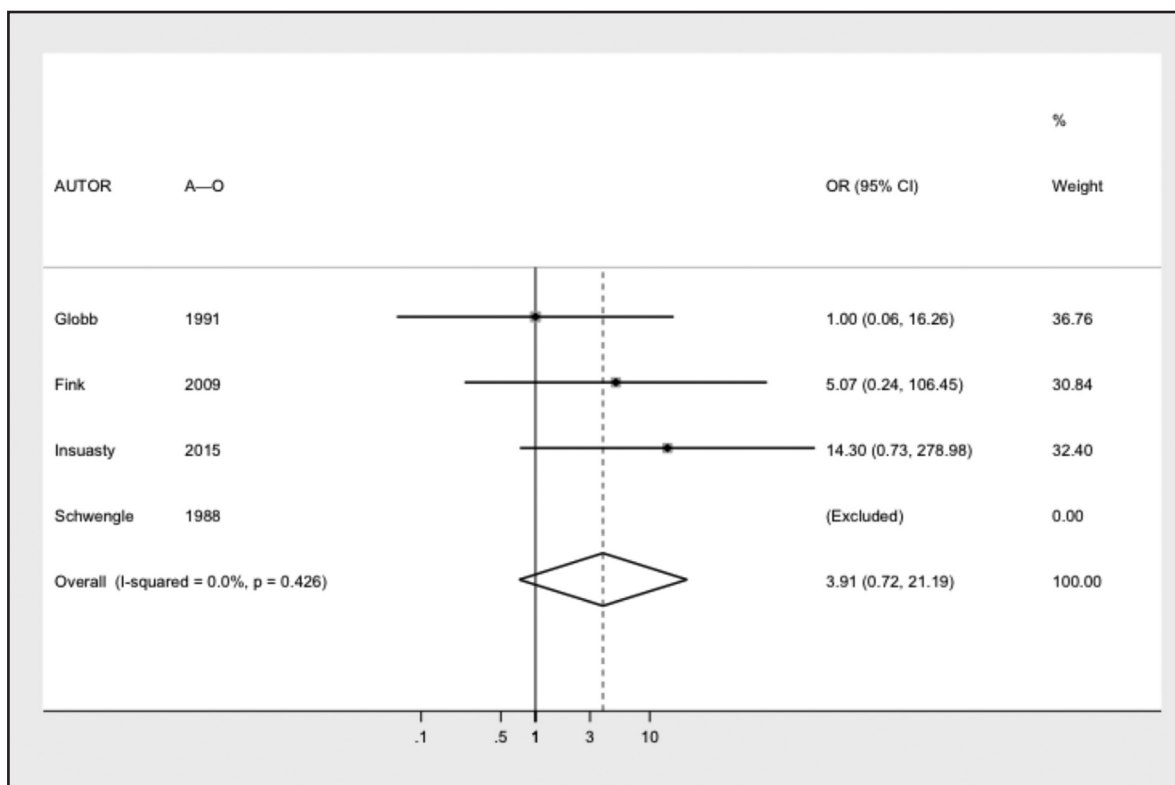


Figura 2. Forest plot de los estudios de casos y controles que evalúan la asociación entre queratosis seborreica eruptiva y cáncer.

estudio de cohortes de pacientes de la misma edad, sexo y residencia, con y sin QSE, con seguimiento de cinco a 10 años, para estimar la incidencia de cáncer en los dos grupos. En teoría es el mejor enfoque, pero no es práctico en la medida que los periodos de inducción de ambas entidades son largos, pero dada la incidencia cada vez mayor de cáncer, sería relevante confirmar o descartar la presencia de QSE como una señal precoz o de concomitancia de cánceres ocultos (8).

Referencias

- Cohen PR. Seborrheic keratoses. *J Greater Houston Dental Society* 1995; **67**: 31-2.
- Hafner C, Vogt T. Seborrheic keratosis. *J German Soc Dermat* 2008; **6**: 664-77.
- Kyriakis KP, Alexoudi I, Askoxylaki K, Vrani F, Kosma E. Epidemiologic aspects of seborrheic keratoses. *Int J Dermatol* 2012; **51**: 233-4.
- Farrell AM, Dawber RP. Sign of Leser-Trelat. *J Am Acad Dermatol* 1997; **37**: 138-9.
- Hardy RD, Duvic M, Bleyer WA. The sign of Leser-Trelat. *Med Pediatr Oncol* 1997; **28**: 234-7.
- Ceylan C, Alper S, Kilinc I. Leser-Trelat sign. *Int J Dermatol* 2002; **41**: 687-8.
- Kilickap S, Yalcin B. Images in clinical medicine. The sign of Leser-Trelat. *N Eng J Med* 2007; **356**: 2184.
- Mantilla AF, Díaz-Martínez LA, Ballesteros ZJ, Chávez MJ, Meza LL, Insuasty JS. El signo de Leser-Trelat: ¿Un predictor de neoplasias útil en clínica? *Acta Méd Colomb* 2014; **38**: 272-8.
- Husain Z, Ho JK, Hantash BM. Sign and pseudo-sign of Leser-Trelat: case reports and a review of the literature. *J Drugs Dermatol* 2013; **12**: e79-87.
- Wieland CN, Kumar N. Sign of Leser-Trelat. *Int J Dermatol* 2008; **47**: 643-4.
- Rubegni P, Mandato F, Mourmouras V, Danielli R, Fimiani M. False Leser-Trelat sign. *Int J Dermatol* 2009; **48**: 912-3.
- Schwengle LE, Rampen FH, Wobbes T. Seborrheic keratoses and internal malignancies. A case control study. *Clin Exp Dermatol* 1988; **13**: 177-9.
- Grob JJ, Rava MC, Gouvernet J, Fuentes P, Piana L, Ganner M, Salries JC, Bonerandi JJ. The relation between seborrheic keratoses and malignant solid tumours: A case-control study. *Acta Dermato-venereol* 1991; **71**: 166-9.
- Lindelof B, Sigurgeirsson B, Melander S. Seborrheic keratoses and cancer. *J Am Acad Dermatol* 1992; **26**: 947-50.
- Fink AM, Filz D, Krajnik G, Jurecka W, Ludwig H, Steiner A. Seborrheic keratoses in patients with internal malignancies: a case-control study with prospective accrual of patients. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2009; **23**: 1316-9.
- Ellis DL, Yates RA. Sign of Leser-Trelat. *Clin Dermatol* 1993; **11**: 141-8.
- Schwartz RA. Sign of Leser-Trelat. *J Am Acad Dermatol* 1996; **35**: 88-95.
- Thompson LD. Seborrheic keratosis. *Ear Nose Throat J* 2006; **85**(2): 79.
- Jepsen RK, Skov AG, Skov BG. Leser-Trelat syndrome in malignant mesothelioma and pulmonary adenocarcinoma: is the EGFR pathway part of the syndrome? *Virchows Arch* 2014; **464**: 117-20.
- Greenland S, Pearce N. Statistical foundations for model-based adjustments. *Annu Rev Public Health* 2015; **36**: 89-108.