



Sociedad de
MEDICINA INTERNA
de Buenos Aires



Curso Universitario Trienal de Clínica Médica – Medicina Interna **Universidad Barceló - Sociedad de Medicina Interna de Buenos Aires**

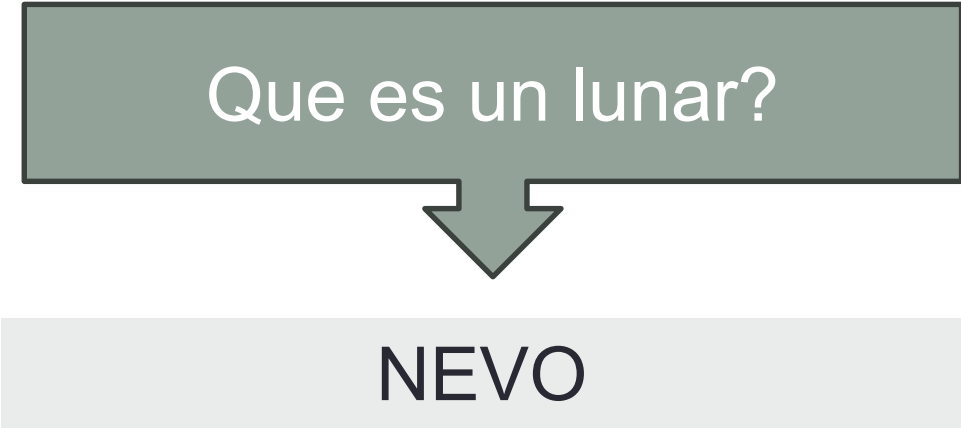
MODULO DE DERMATOLOGIA

EL “LUNAR” QUE PREOCUPA. CBC, CEC, MM: LOS TUMORES MALIGNOS MÁS FRECUENTES DE LA PIEL

DRA. GIORGINA PARDO

Médica. Profesora universitaria. Esp. En Dermatología. Diplomada en Psoriasis UCES-SAD y SOLAPSO-SOARPSO.
Esp. En Administración Sanitaria. Jefe de Servicio de Dermatología del HIGA Pedro Fiorito. Directora del Curso
Superior de Dermatología ESEM distrito 2, Avellaneda. Miembro de la SAD.

Que es un lunar?



```
graph TD; A[Que es un lunar?] --> B[NEVO]
```

NEVO

- Malformaciones
- Piel o mucosas
- Presentes desde el nacimiento o desarrollo posterior
- Transitorios o permanentes
- Expresan:
 - un aumento de componente tisular (hamartoma), ó
 - una disminución/ausencia

Tipos de Nevos...

Tabla 24.1 Clasificación de los nevos

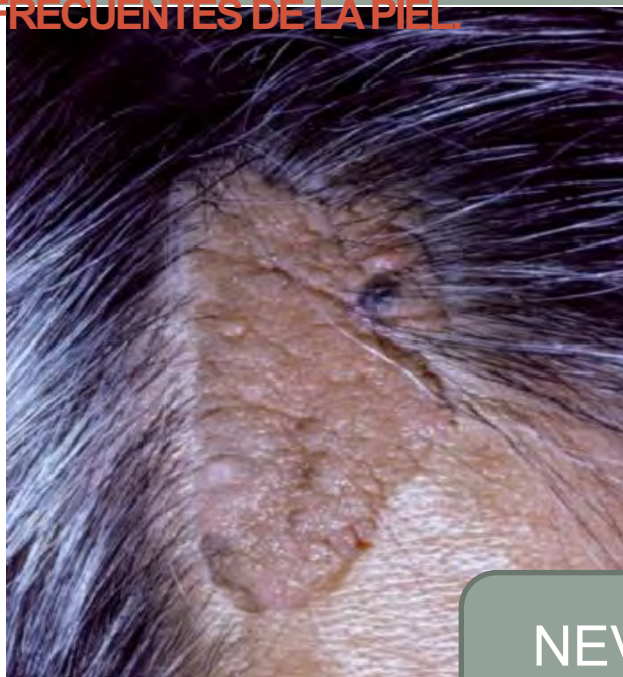
- Nevo epidérmico
- Nevo mucoso
- Nevos anexiales:
 - Nevo sebáceo
 - Nevo sudoríparo
 - Nevo comedoniano
 - Nevo piloso
- Nevos melanocíticos:
 - Nevos con melanocitos epidérmicos:
 - Lentigo juvenil
 - Nevos melanocíticos adquiridos:
 - Nevo de la unión
 - Nevo compuesto
 - Nevo intradérmico
 - Nevo de Spitz
 - Nevo melanocítico congénito
 - Nevo atípico
 - Nevo de Sutton
 - Nevo de Spilus
 - Nevo de Becker
- Nevos con melanocitos dérmicos:
 - Mancha mongólica
 - Nevo de Ota
 - Nevo de Ito
 - Nevo azul
- Nevo acrómico
- Nevos neurales:
 - Neuroma
 - Neurofibroma
 - Schwannoma
- Nevos vasculares:
 - Sanguíneos:
 - Nevo *flammeus*
 - Nevo rubí
 - Nevo en fresa
 - Nevo anémico
 - Linfáticos:
 - Linfangioma circunscrito o simple
 - Linfangioma cavernoso
- Nevo del tejido conectivo
- Nevo lipomatoso
- Hamartoma muscular

NEVO EPIDÉRMICO



NEVO MUCOSO
BLANCO ESPONJA





NEVO SEBÁCEO
DE JADASSOHN





Figura 24.2 Nevo sebáceo de Jadassohn en el cuero cabelludo (a-b) y en la mejilla (c). d Nevo comedoniano.

NEVO ACRÓMICO



VITILIGO

NEVO DE SUTTON





Figura 24.4 Nevos melanocíticos adquiridos. **a** Nevo de la unión. **b** Nevo celular compuesto. **c** Nevo celular intradérmico. **d** Nevo de Spitz.

NEVO DE
BECKER



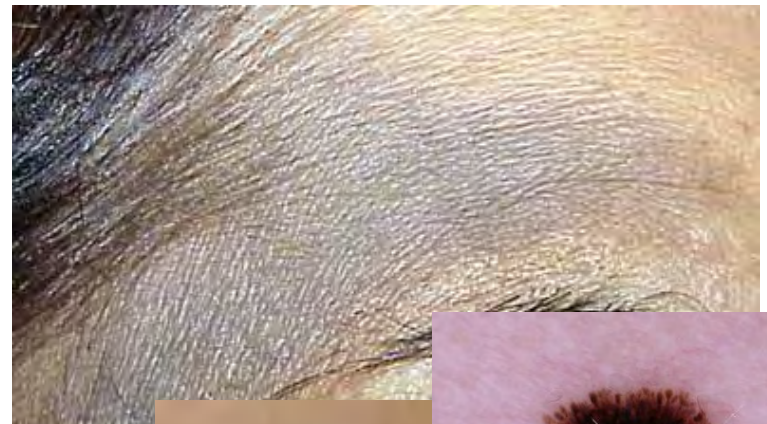
NEVO DE
SPILUS



NEVO DE OTA Y
NEVO DE ITO



NEVO DE REED



NEVO AZUL





MM – SIGNO DE HUTCHINSON

NEVO DISPLÁSICO



➔ **A**simetría
Asimétricos



➔ **B**orde
Irregular



➔ **C**olor
Color no homogéneo



➔ **D**íámetro
Superior a 6 mm



➔ **E**volución



NEVO ARAÑA O
ESTELAR



NEVO FLÁMEO
(M VINO OPORTO)



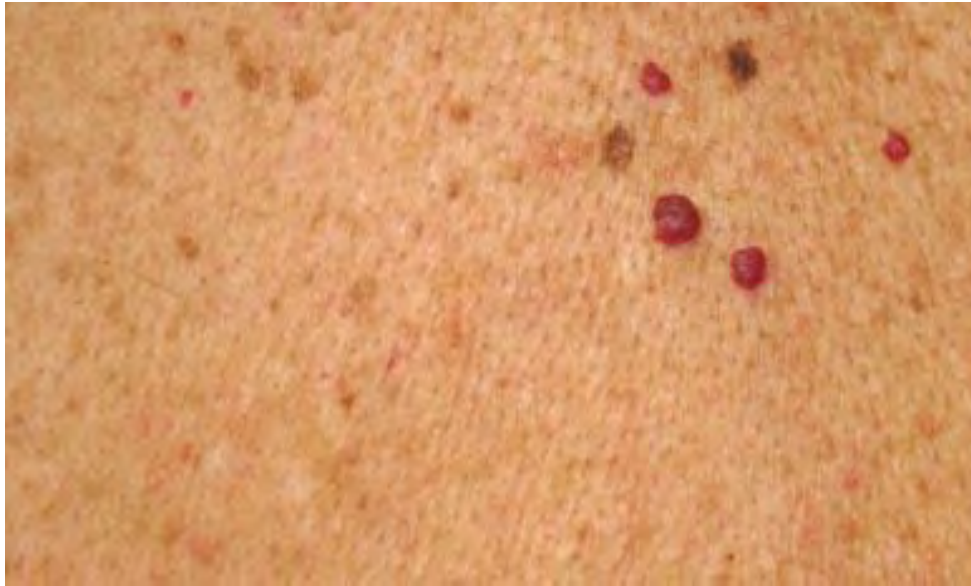
...NEVO FLÁMEO



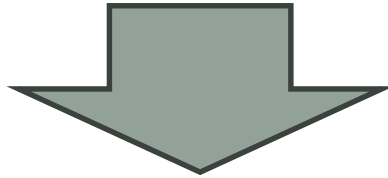
MANCHA SALMÓN



NEVO RUBÍ



NEVOS



NUNCA método destructivo

SIEMPRE estudio histopatológico

LESIONES
PRECANCEROSAS

QA



LEUCOPLASIAS



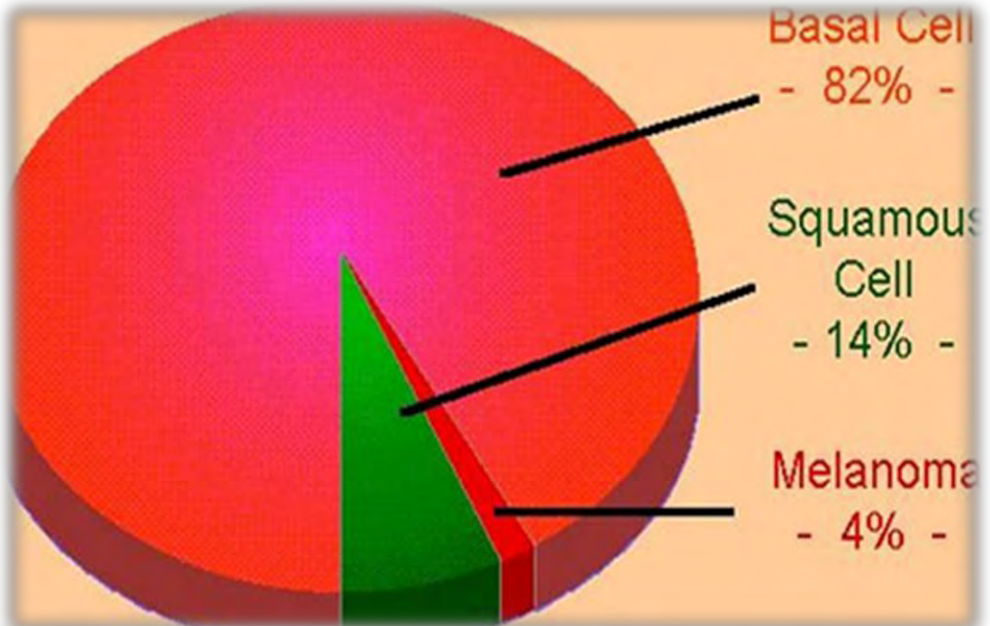
LESIONES PRECANCEROSAS

QA

LEUCOPLASIAS



TUMORES MALIGNOS



CARCINOMA BASOCELULAR (CBC)

- Neoplasia epitelial maligna MÁS FRECUENTE
- Derivada de células basaloideas germinativas, ppalmente folicular, **vinculada a células progenitoras del folículo piloso (origen anexial) y** a la activación aberrante de la **vía Hedgehog**.
- **Malignidad local** (MTS 0,00028-0,55%)
- NO adenopatías ni metástasis.
- Evolución y crecimiento lentos (10 a 20 años).
- Respeta mucosas!

- Factores de riesgo: RUV!!!!, fotoprotección inadecuada, quemaduras solares, fototipos bajos, edad avanzada, otros (radiaciones ionizantes, arsénico, genodermatosis asociadas, inmunosupresión).

- Localización:

Zonas fotoexpuestas
Cabeza y cuello (80%)



■ Formas clínicas:

1. Nodular: 0,5-1 cm. Perla surcada por telangiectasias.
2. Plano superficial
3. Plano cicatrizal: Centro sufre atrofia esclerosa.
Var. Plano cicatrizal multicéntrico: Placa roja escamosa de
bordes perlados y con centro atrófico.
4. Morfeiforme o esclerodermiforme: Placa esclerosa nacarada,
indurada sin borde perlado.
5. Ulcerado
6. Terebrante o "ulcus rodens".
7. TM fibroepitelial de Pinkus
8. Metatípico (o Basoescamoso).









Se observan **dos criterios dermatoscópicos mayores**:

1. Vasos gruesos con ramificaciones (vasos arboriformes)

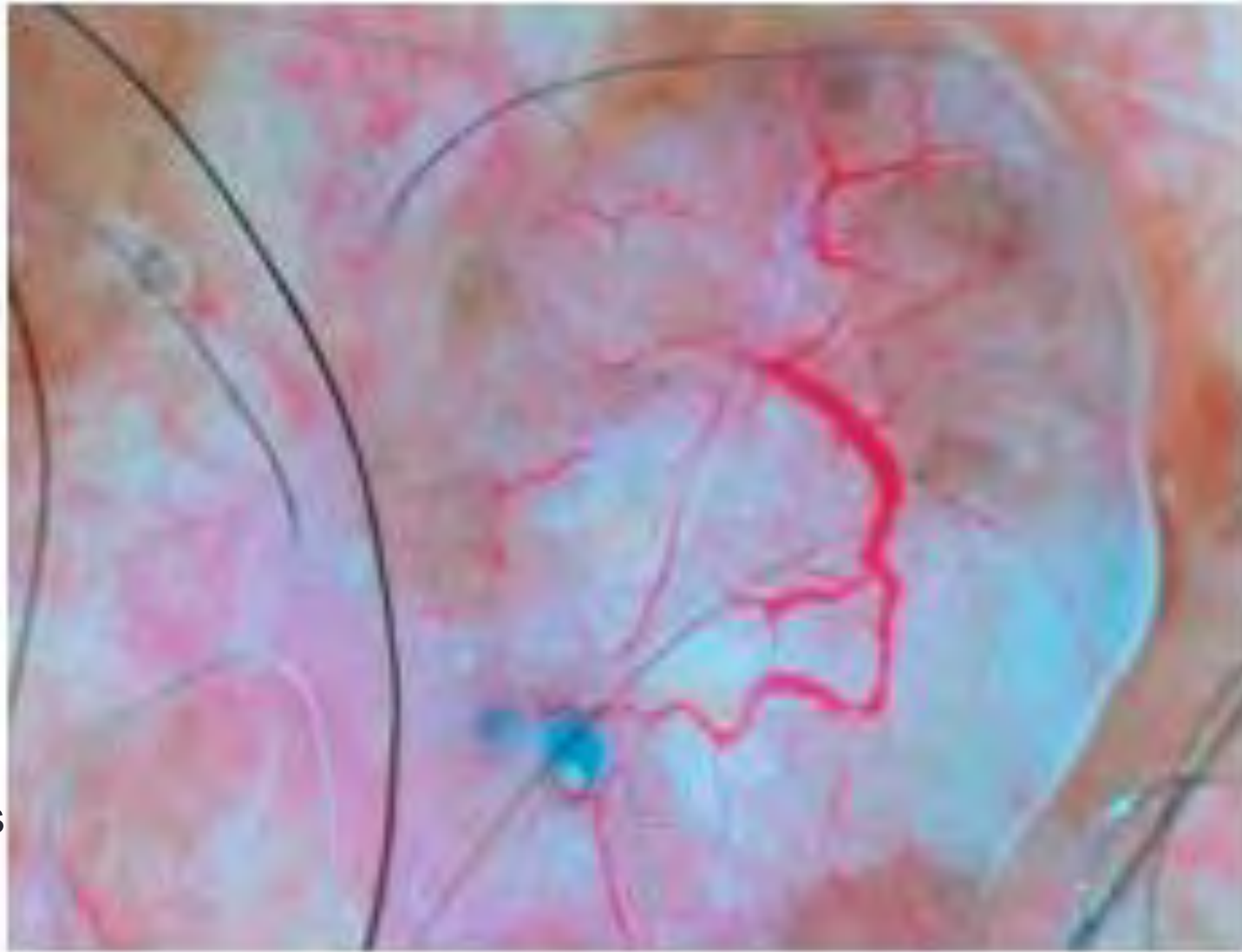


2. Pigmentación azul-gris (sólo en las variedades clínicas pigmentadas).

Según la disposición que adopte esta pigmentación se pueden observar diferentes estructuras como:

- Estructuras en forma de hoja
- Glóbulos o puntos de color azul-gris
- Áreas radiadas

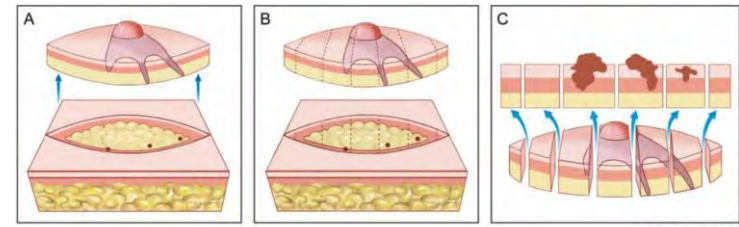
Lesión globosa,
con puntos,
glóbulos color
gris-azulados,
nidos ovoides,
vasos
arboriformes
exuberantes
estructuras
blancas brillantes



TRATAMIENTO QUIRÚRGICO



- ✓ Cirugía convencional
- ✓ Cirugía micrográfica de Mohs



¡DE ELECCIÓN!

- Permite obtener
- . mayor % de curación
 - . mayor control histopatológico de los márgenes

TRATAMIENTO FARMACOLÓGICO

• IMIQUIMOD 5% (crema/gel)

Modifica la respuesta inmune local a través de la inducción de distintas citoquinas, principalmente interferón. Amplifica respuesta inmunes innata y adquirida, con importante **actividad antiviral, antitumoral e inmunomoduladora**.

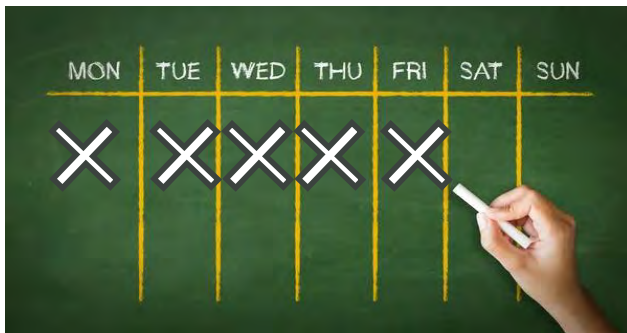
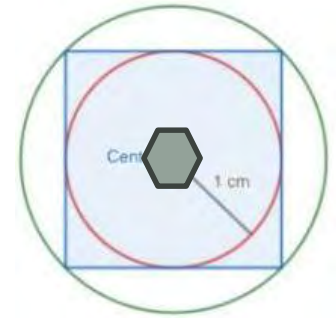
Indicaciones

CBC superficiales primarios

Diam h/ 2 cm

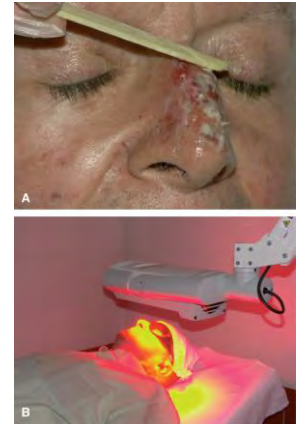
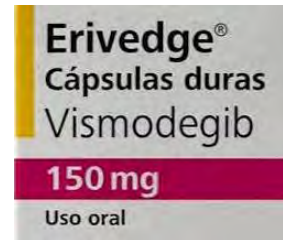
Localizados en áreas de bajo riesgo

Histopatología no agresiva



EMB ~~X~~RAZO

- **5- FLUOROURACILO (5-FU)**: análogo de pirimidina. Posología: 2 veces/día durante 10-12 semanas.
- **RADIOTERAPIA**: adyuvancia cuando hay invasión perineural o márgenes positivos.
- **CRIOTERAPIA**: efectividad depende del tiempo de congelación.
- **TFD**: MAL (metil-aminolevulinato), se usa en CBC superficial primario, CBC bajo riesgo, Síndrome de Gorlin.
- **VISMODEGIB**:
inhibidor selectivo de la vía Hedgehog.
 - edad > 18.
 - EA: calambres, disgeusia, alopecia, fatiga, náuseas, disminución de peso. Resuelven al suspender el tratamiento
 - Mujeres fértiles ACO x 2 hasta dos meses post-tratamiento. Hombres usar preservativo
 - Solicitar: ECG, laboratorio con CPK y Magnesio, test de embarazo.
 - Ind: CBC localmente avanzado inoperable, CBC metastásico.



SINDROMES ASOCIADOS A CBC

SINDROME DE GORLIN:

- > 2 CBC
- PITS PALMO-PLANTARES
- QUISTES ODONTOGENOS
- CALCIFICACION DE LA HOZ DEL CEREBRO
- ANORMALIDADES EN COSTILLAS
- MEDULOBLASTOMA



HACRE:

- MULTIPLES CA EN ZONAS NO FOTOEXPUESTAS
- HIPERHIDROSIS PALMO-PLANTAR
- HIPERQUERATOSIS PALMO-PLANTAR
- LEUCOMELANODERMIA

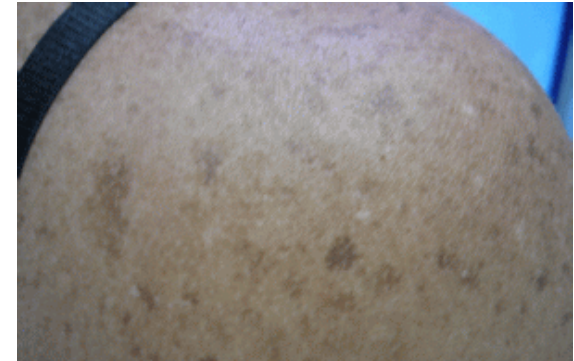


CARCINOMA ESPINOCELULAR (CEC)

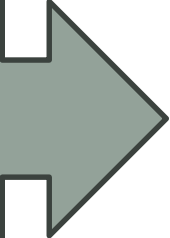
- Originado en células queratinizantes de epidermis y anexos
- 2do en frecuencia (después del CBC)
- 85% en cara y cuello
- MTS 3-5% (ganglios regionales, pulmón, hueso)
- Fototipos I y II
- 60-70 años de edad

■ Inicio o aparición:

- Sobre piel sana (de novo)
- Sobre piel fotodañada
- Sobre dermatosis precancerosas (queratosis actínicas, leucoplasias, radiodermatitis crónicas, cicatrices)
- forma parte de genodermatosis (EDV, XP), HACRE.



Factores
de
Riesgo
CEC



- RUV!!
- radiaciones ionizantes
- Arsénico, hidrocarburos
- Tabaco, alcohol
- Medicamentos: hidroxiurea, vismodegib, anti-TNF
- QA
- HPV
- dermatosis inflamatorias crónicas
- fístulas cutáneas
- úlceras crónicas
- cicatrices anormales
- Inmunocompromiso
- Genética: diversas mutaciones génicas, especialmente del gen supresor de tumor p53 (cromosoma 17p13)

IN SITU (INTRAEPIDERMICO)

- **Enfermedad de Bowen**: placa lenticular, eritemato-escamo-costrosa, con límites policíclicos, SIN perlas, en tronco y MMMM.
- **Eritroplasia de Queyrat**: placa única eritematosa, lisa, brillante, seca, de límites netos en mucosa genital.
- **Papulosis bowenoide (HSIL)**: múltiples pápulas pigmentadas (raro: placa eritematosa o blanquecina) en región genitoanal de adultos jóvenes.



INVASOR

- Nodular
- Ulcerado
- Nódulo-ulcerado





Figura 27.4 CEC nodular.



Figura 27.6 CEC nódulo-ulcerado.



Figura 27.5 CEC ulcerado.

...FORMAS ESPECIALES:

CA VERRUGOSO: variedad bien diferenciada
compuesta por masas lobuladas
exo-endofíticas
crecimiento lento
agresividad local
raramente metastizante

Variedades:

- panoral (**POF: papilomatosis oral florida**).1
- genitoanal (**condiloma acuminado gigante ó papilomatosis florida genito-anal**). 2
- plantar (**carcinoma cuniculatum**). 3
- cutánea pura (**papilomatosis carcinoide**) 4



1



FRECUENTES DE LA PIEL.

3 Ca CUNICULATUM



2 TM DE BUSCHKE Y LOWENSTEIN (VULVA)



Fig. 1. Lesión condilomatosa extensa, que toma vulva, ocluye vagina, región perineal y ano, previo al tratamiento.

3





- 4 Papilomatosis cutis
carcinoide
(var. cutánea pura)



QUERATOACANTOMA



- Tumoración redondeada
- Pocos milímetros a varios centímetros
- Collarete epidérmico periférico, elevado, liso
- Centro queratósico crateriforme
- Tendencia autoinvolutiva
- La variedad solitaria es la más frecuente
- Zonas expuestas +.
- Variante diferenciada del CEC? Por similitud, potencial MTS y destrucción tisular local si no es tratado.



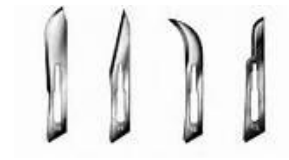
...SDME DE MUIR TORRE

Genodermatosis de herencia AD.

Asociaciones: múltiples tumores viscerales de bajo grado, normalmente Ca colorrectales, con tumores sebáceos de la piel.

Representa la expresión fenotípica del cáncer de colon familiar no asociado a poliposis.

TRATAMIENTO QUIRÚRGICO



- ✓ Cirugía convencional
- ✓ Cirugía micrográfica de Mohs

TRATAMIENTO FARMACOLÓGICO

• IMIQUIMOD 5% (crema/gel)

Sólo en casos especiales, portadores de **CEC “in situ”**, Enfermedad de Bowen o eritroplasia de Queyrat, de pequeño tamaño.

Efectos inmunomoduladores y antitumorales

Aprobado por la FDA para queratosis solares.

Áreas h/ 25 cm² por vez.

- **5- FLUOROURACILO 5% (5-FU)**: Posología: 1 o 2 veces por día

durante 3 - 4 semanas o más, según las características de la lesión o la localización.

Otro esquema: 3 veces por semana en días alternos.

Efectos secundarios: irritación, inflamación severa, erosión-ulceración.

Indicado en lesiones superficiales múltiples.

- **RADIOTERAPIA**: Pacientes > 60 años, Inoperables. Contraindicada en Ca Verrugoso.

- **CRIOTERAPIA**: En CEC superficial pequeños y bien diferenciados

- **TERAPIA FOTODINAMICA**: CEC in situ.

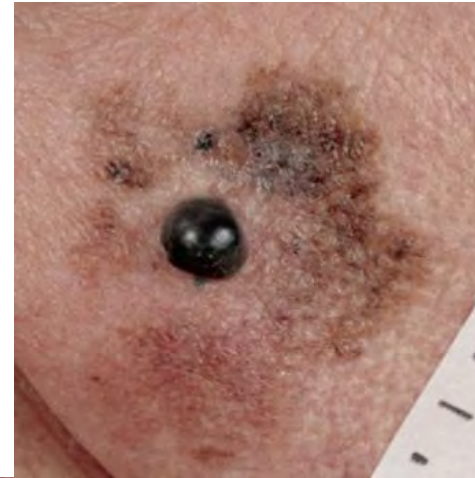
OTROS TRATAMIENTOS SISTEMICOS

- Retinoides orales.
- AINE (inhibidores COX).
- Quimioterapia: cisplatino, bleomicina, 5-FU, paclitaxel, docetaxel.
- Terapia biológica (cetuximab)
- Adyuvancia: combinación de interferón alfa + ác. retinoico + cisplatino.

Tabla 27.1 Diferencias entre el carcinoma basocelular y el carcinoma espinocelular

	CBC	CEC
Frecuencia en la piel	++++	+
Frecuencia en las mucosas	+	++++
Dermatosis previas	+	++++
Crecimiento	Lento (años)	Rápido (meses)
Bordes	Invertidos	Evertidos
Riesgo de metástasis	Infrecuente	Frecuente (CEC de alto riesgo)

...TUMORES
MELANOMA



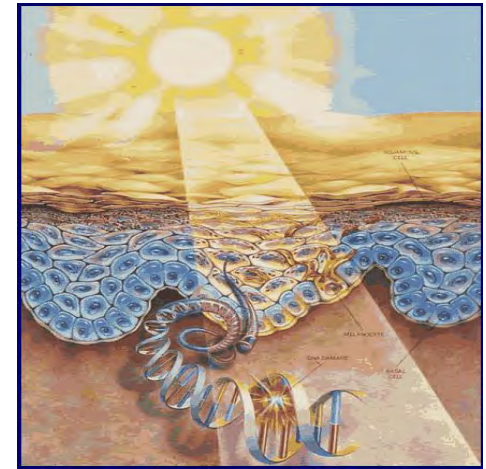
MELANOMA

- Tumor maligno de estirpe melanocítica
- Alta capacidad metastizante!!
- A partir de melanocitos de piel normal o lesiones precursoras.
- Aumentó un 600 % en los últimos 30 años



Factores etiológicos

- **Ambiente: radiación infancia**
- **Genética: alteraciones en los cromosomas 1-9, mutaciones genéticas** (mutación o amplificaciones del c-kit por daño solar crónico en MMLM; mutaciones del gen BRAF por exposición al sol en forma intermitente en MMES; amplificación de la ciclina d1 (ccnd1) en MMAL; mutación del gen GNAQ en MM uveal).
- **Sistema Inmune.**



Factores de Riesgo

- Antecedentes familiares de melanoma
- Caucásicos, fototipos bajos
- Historia personal de melanoma u otros Ca cutáneos
- Múltiples nevos melanocíticos
- Nevos displásicos o atípicos
- Nevos melanocíticos congénitos
- Antecedentes quemaduras solares
- Tratamientos de fotoquimioterapia
- Fotoprotección inadecuada
- Otros: xeroderma pigmentoso, nevo azul, nevo spilus

Formas clínicas

1. **Melanoma Extensivo Superficial (70%)**
2. **Melanoma Nodular (27%)**
3. **Melanoma lentigo maligno- Hutchinson (9%)**
4. **Melanoma Lentiginoso acral - Muco lentiginoso (10%)**
5. **Otras variantes:**
 - Melanoma amelanotico
 - Melanoma polipoideo
 - Melanoma verrugoso
 - Melanoma desmoplasico
 - Melanoma 8q24
 - Melanoma “tipo animal”
 - Melanocitoma epiteloide pigmentado
 - Nevo azul epiteloide (tipo complejo de Carney).

MM EXTENSIVO SUPERFICIAL 70%

Crecimiento radial



- No potencial metastásico
- Crecimiento horizontal
- Da lugar a diferentes clases clinicopatológicas:

! Crecimiento superficial

! En zonas expuestas al sol



! Es el tipo más frecuente de melanoma

! Léntigo maligno

! Lesiones indolentes en la cara de hombres ancianos



! Melanoma lentiginoso acral o mucoso

! No relacionado con la exposición solar





En un periodo de tiempo, variable según cada individuo, el TM puede desarrollar crecimiento vertical...

Crecimiento vertical



- **Potencial metastásico**
- Infiltración en profundidad
- Signo clínico: nódulo

MM NODULAR

27%





MM
LENTIGO MALIGNO
9%

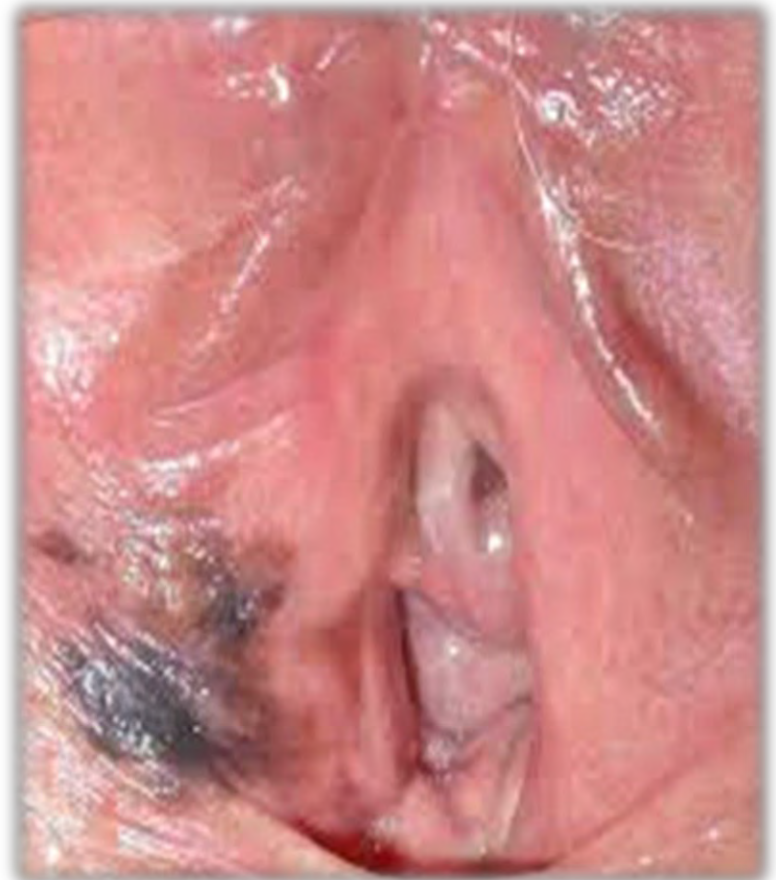


MM
ACROLENTIGINOSO
10%

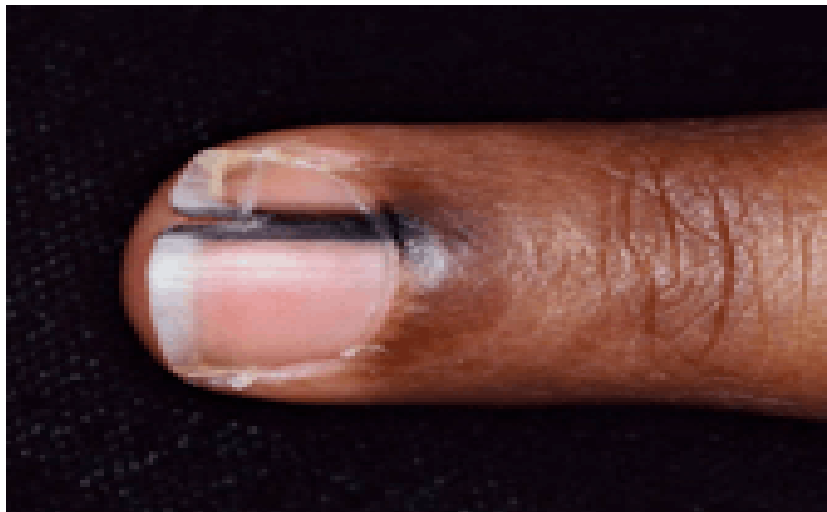




MM MUCOLENTIGINOSO



- SIGNO DE HUTCHINSON: SALIDA DEL PIGMENTO de la uña hacia la region periungueal
- SIGNO PSEUDO-HUTCHINSON: TRANSPARENCIA de la cutícula o del área periungueal, dejando ver el pigmento debajo de ella



Diagnóstico

Clínica

sospecha

A: ASIMETRIA
B: BORDES IRREGUALARES
C: CAMBIO DE COLOR
D: DIAMTRO
E: ELEVACIÒN
Factor independiente:
ULCERACIÒN

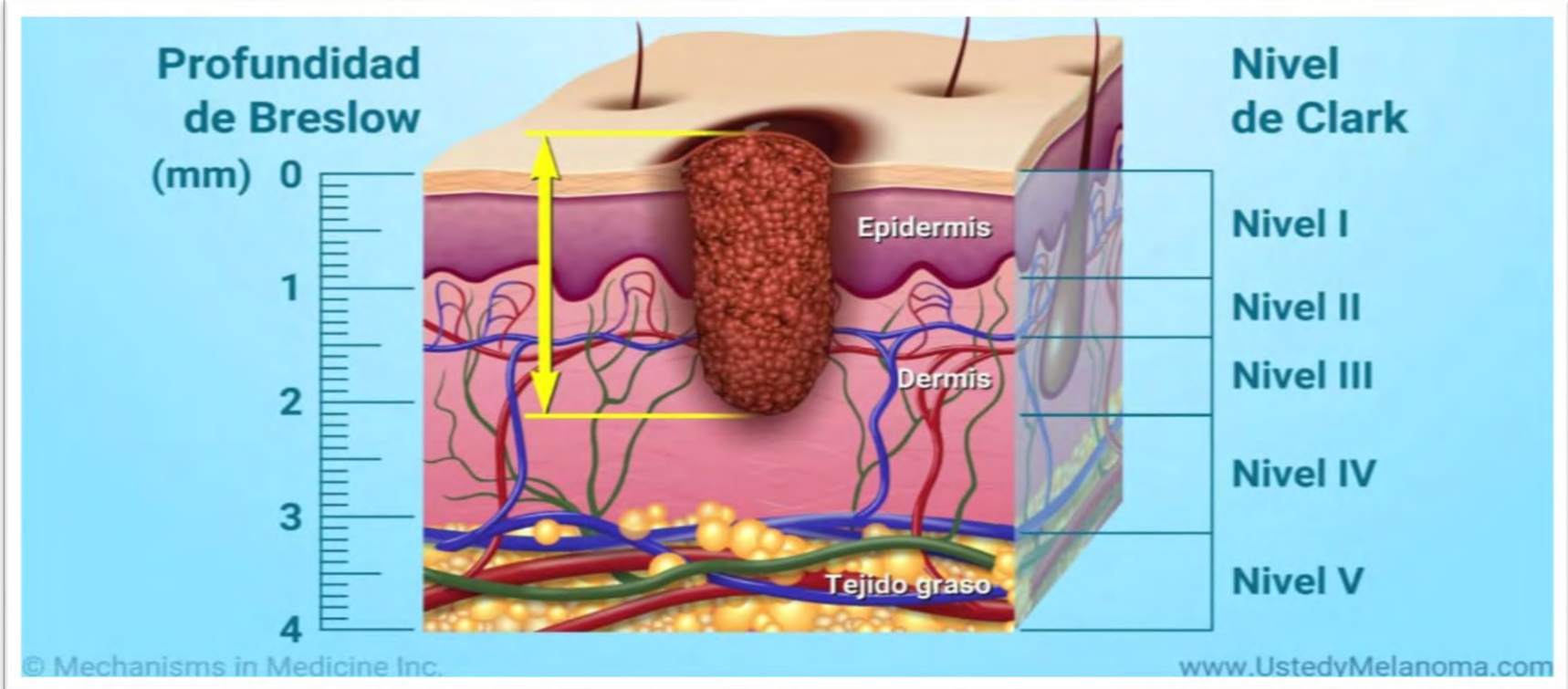
Dermatoscopia

colabora

Histología

confirma

Niveles de Infiltración:



FINO
MENOR 1 mm

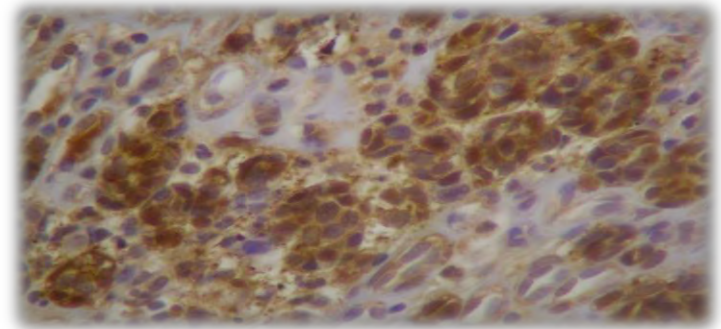
GRUESO
MAYOR 1 mm

MELANOMA IN SITU ----- MARGEN 0,5 cm
BRESLOW HASTA 1 mm ---- MARGEN 1 cm
BRESLOW 1,4 A 4 mm ---- MARGEN 2 cm
BRESLOW MAYOR 4 mm --- MARGEN 2-3 cm.

- 1- Epidermis / in situ
- 2 D. papilar
- 3 D. papilar invasión
- 4 D reticular
- 5 Hipodermis.

Marcadores de MM

- **PROTEÍNA S100:** Marcador de enfermedad avanzada en estadios III y IV, elevada en MTS y recaída de MM.
- **HMB 45** (Ac, no permite diferenciar lesiones melanocíticas malignas de benignas, pero sí aporta evidencia de que se trata de una lesión de origen melanocítico).
- **MELAN A**
- **LDH:** Útil para el seguimiento y pronóstico.
- **MIA**
- **MELASTATIN (MLSN-1)**
- **Ki - 67**



Factores Pronósticos

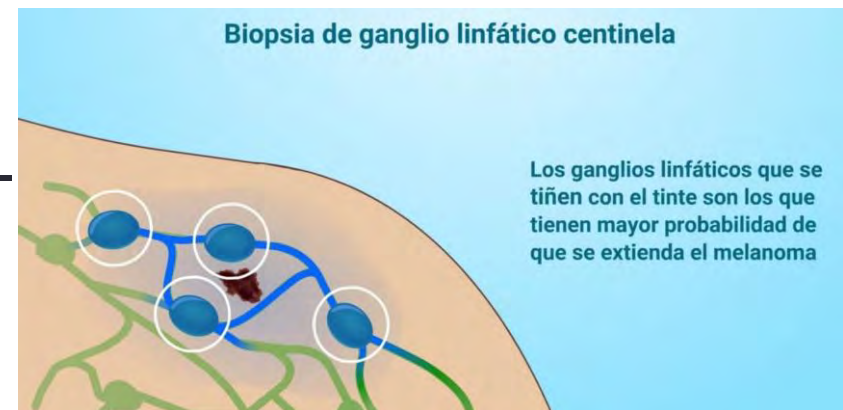


- Grosor de Breslow
- Índice mitótico
- Regresión del tumor
- Ulceración de la piel
- Número de linfocitos
- **Localización**

***Metástasis:** ocurre con mayor frecuencia a través de vasos linfáticos, por lo que la determinación del **ganglio centinela** resulta de gran ayuda a la hora del pronóstico (se correlaciona bastante bien con el número de ganglios afectados).*

GANGLIO CENTINELA: Indicaciones.

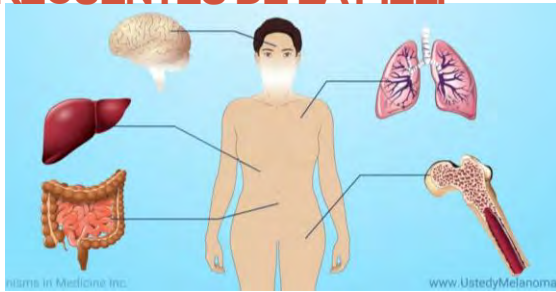
- MELANOMAS GRUESOS
- MELANOMAS FINOS:
 - **Paciente joven** con **Breslow > 0,75**
 - MM primario **ulcerado** (clínica o histológicamente)
 - **Clark IV-V**
 - Fenómeno de **regresión** histopatológica
 - Variedades histológicas (neurotrópico, tipo “animal”, PEM, MELTUMP)



Estudios básicos iniciales en TODO PACIENTE CON MM

- ✓ LABORATORIO sangre y orina
- ✓ RX TORAX
- ✓ ECOGRAFIA ABDOMEN

(Sirven para futuras comparaciones).



Estudios laboratoriales, diagnóstico por imágenes, HP.

- LDH
- FAL
- RX TORAX
- ECOGRAFIA
- TC
- RMN
- CENTELLOGRAMA
- PET
- MAPEO LINFATICO Y GANGLIO CENTINELA

• Clínico	
• Laboratorio: LDH – FAL	
• Diagnóstico por imágenes:	
• Pulmón	TAC-PET
• Hígado	TAC-RM (Ecog-PET)
• SNC	RM (TAC)
• Ganglios	Ecog (PET)
• Huesos	Cent-RM (TAC-FAL)
• Tej. bland., abd.	PET (TAC)
• Gang. cerv. y axil.	TAC tórax
• Gang. inguinales	TAC pelvis
• Diseminación	PET (LDH)

TRATAMIENTOS

- ❑ CIRUGÍA DE MOHS: cara- párpados- manos- pies
- ❑ CRIOCIRUGÍA: ante contraindicación de cirugía o ante lesiones de lentigo maligno en cara.
- ❑ RADIOTERAPIA:
 - Márgenes insuficientes
 - Melanoma de mucosas inoperable
 - Melanoma uveal
 - Melanoma primario muy agresivo
 - Múltiples ganglios con MTS
 - MTS localizadas (pulmón, cerebro, hígado, hueso)
 - En el lecho del Melanoma desmoplásico
- ❑ AISLAMIENTO. PERFUSION CON HIPERTERMIA

□ TRATAMIENTO SISTÉMICO:

* INMUNOTERAPIA:

- ANTI CTLA 4: IPILIMUMAB
- ANTI PD1: NIVOLUMAB, PEMBROLIZUMAB
- VACUNAS: T-VEC
- IL-2 (ALDESLEUCINA)
- TIL (LINFOCITOS INFILTRANTES DE TUMOR)

* DIRIGIDA AL BLANCO:

- BRAF: VEMURAFENIB, DABRAFENIB
- MEK: TRAMETINIB, COBIMETINIB

* QUIMIOTERAPIA: DACARBAZINA, TEMOZOLAMIDA.

□ EXISTEN VACUNAS CONTRA MELANOMA??



VACUNA PERSONALIZADA DE NEOANTIGENOS V940/ intismeran autogene (ARNm-4157)

- INDICACIÓN: MM de alto riesgo resecado.

- QUÉ ES?

Inmunoterapia terapéutica basada en ARNm, diseñada de manera individual a partir de mutaciones del TM **de cada paciente**.

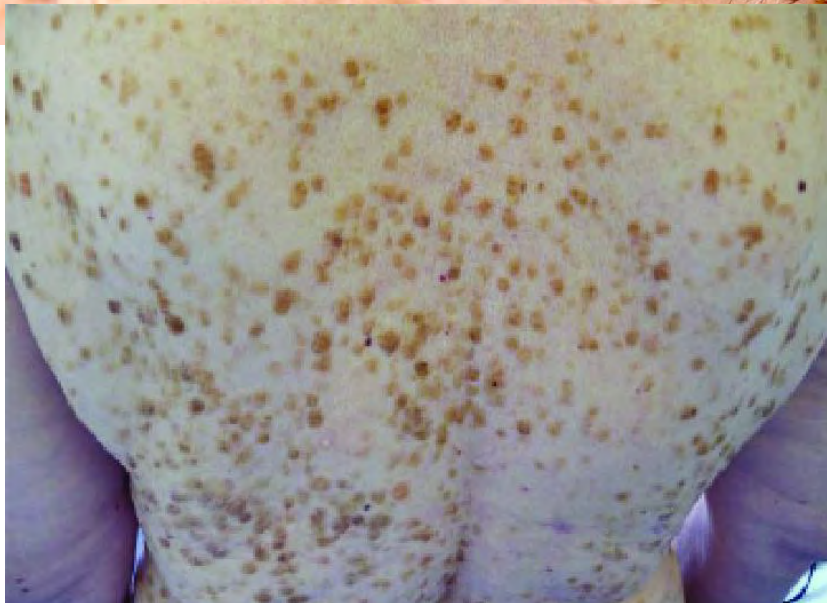
- CÓMO FUNCIONA? Secuenciación del MM – identificación de neoags tumorales – diseño de vacuna personalizada – activación de Lin T contra las células tumorales.

No es una vacuna preventiva para individuos sanos

Es estrategia de inmunoterapia personalizada, dirigida contra un MM ya diagnosticado y tratado quirúrgicamente.

DF





LÉNTIGOS



BOTRIOMICOMA



TUMOR GLÓMICO



Figura
meses
uña.

recha, de 18
a través de la

MM
AMELANÓTICO!!!!!!





- ✓ EVITAR CAMAS SOLARES Y SOL (mejor autobronceantes)
- ✓ TATUAJES
- ✓ FPS, ROPA PROTECTORA, GORROS
- ✓ AUTOEXAMEN, PRONTA CONSULTA
- ✓ EVITAR LA AUTOMEDICACIÓN
- ✓ CAMPAÑAS DE DETECCIÓN

Bibliografía

- H Calzavara Pons. *Nevos*. Edición...
 - E Cohen. *La D*...
 - DS R... España...
- z. Nevos: 1ra ed.
- roducción BA, 2021.
- dición en



Hasta la próxima!

Gracias por su
atención.