

Melanoma de vulva: presentación de tres casos

Maria Lapresta¹
 Fernando Puig Ferrer¹
 Javier Azúa²
 M^a Ignacia Valero²
 Alberto Lanzón Laga¹
 Isabel Lahoz¹
 Ramón Lanzón
 Lacruz¹

¹Servicio
 de Ginecología

²Servicio de Anatomía
 Patológica
 Hospital Universitario
 Miguel Servet
 de Zaragoza

Resumen

El melanoma vulvar constituye el 5-10% de las neoplasias malignas vulvares. Los principales factores pronósticos son el grosor de la lesión primaria y la existencia de afectación ganglionar. El tratamiento del melanoma vulvar es fundamentalmente quirúrgico, con una tendencia en las últimas décadas a realizar técnicas cada vez más conservadoras. La vulvectomía radical está siendo paulatinamente sustituida por escisiones locales ampliadas, obteniéndose similares tasas de supervivencia con una menor morbilidad operatoria. La ausencia de un tratamiento curativo en el melanoma vulvar metastatizante subraya la importancia del diagnóstico y tratamiento precoz, así como la necesidad de investigar sobre nuevos agentes quimioterápicos, la inmunoterapia y la terapia génica. Describimos tres casos de melanoma vulvar diagnosticados y tratados en el Hospital Universitario Miguel Servet de Zaragoza.

Palabras clave: Melanoma vulvar. Escisión local. Linfadenectomía inguinal. Inmunoterapia.

Summary

Vulvar melanoma accounts for 5-10% of all vulvar malignancies; the most important prognostic factors are tumour thickness and lymph node status. Vulvar melanoma treatment is mainly surgical; during the last decades surgical management has grown more conservative. Radical vulvectomy has been gradually replaced by wide local excision, with similar survival rates but less morbidity. The absence of a curative treatment for metastatic disease points out the importance of early diagnosis and treatment; moreover it is necessary to investigate new chemotherapeutic agents, immunotherapy and genetic therapy. We review three cases of vulvar melanoma which were diagnosed and treated at Zaragoza's Miguel Servet University Hospital

Key words: Vulvar melanoma. Local excision. Groin lymphadenectomy. Immunotherapy.

Introducción

El melanoma vulvar es una entidad poco habitual que representa el 1,3-2,3% de los casos de melano-

noma en la mujer¹. Es el segundo tumor maligno más frecuente de la vulva después del carcinoma de células escamosas, pero sólo representa el 5-10% de los casos². De acuerdo con estudios poblacionales realizados en Estados Unidos y Suecia, la incidencia anual del melanoma de vulva oscila entre 0,108 y 0,140 por 100.000 mujeres³.

Los melanomas de áreas mucocutáneas (vulva, pene, ano...) tienen un pronóstico significativamente peor que el melanoma cutáneo; según un estudio publicado por Ragnarsson-Olding y cols., en las últimas décadas la supervivencia del melanoma cutáneo ha experimentado un significativo incremento, mientras que los índices de supervivencia del melanoma vulvar han permanecido invariables⁴.

Casos clínicos

Caso 1

Paciente de 45 años, G5P2A3, premenopáusica con ciclos menstruales regulares; antecedentes personales sin interés, con la excepción de haber presentado episodios recidivantes de bartholinitis aguda izquierda en los últimos cuatro años, que en dos ocasiones precisaron drenaje quirúrgico. Es remitida a nuestra consulta en Julio de 1995 por la presencia de un quiste de glándula de Bartholino izquierda y una lesión pigmentada en labio mayor izquierdo. La inspección vulvar confirmó estos hallazgos, siendo el tamaño de la lesión de 12mm.

Se realizó exéresis de la glándula y de la lesión homolateral descrita. El estudio anatomopatológico reveló la presencia de un melanoma maligno de tipo lentiginoso acral, Breslow 7mm y nivel IV de Clark. Existía una ulceración de 7mm y 2 mitosis por campo; no había invasión vascular. El examen físico de la superficie corporal y el estudio de extensión me-

Correspondencia:
 María Lapresta Moros
 Paseo Fernando El Católico
 21, 7^o izquierda
 50005 Zaragoza
 E-mail:
 marialapresta@yahoo.es

dianete Tomografía Axial Computerizada (TAC) craneal y tóraco-abdominal además de ecografía (US) abdominopelviana no objetivaron lesiones adicionales, por lo que el caso se clasificó como estadio IIB de la American Joint Committee on Cancer (AJCC). Se efectuó una tumorectomía vulvar ampliada con linfadenectomía inguinofemoral bilateral. El estudio de la pieza quirúrgica no detectó tumor residual ni afectación ganglionar (9 ganglios inguinales derechos y 12 izquierdos sin signos de malignidad), confirmando el estadiaje preoperatorio.

Se realizaron controles trimestrales durante el primer año, y semestrales durante el segundo, con resultados normales. En Febrero de 1997, 19 meses después de ser intervenida, la paciente adelanta su control rutinario por presentar prurito vulvar. En la exploración se detectó una lesión eritematosa de 10 mm en el margen de la cicatriz quirúrgica, acompañada de eritema en introito vaginal. Tanto la citología por raspado como la biopsia escisional fueron positivas para melanoma. Tras comprobar mediante estudio de extensión la ausencia de otras lesiones, se realizó una vulvectomía simple con colpectomía (2/3 inferiores de vagina). El estudio histológico mostró un melanoma lentiginoso acral con márgenes quirúrgicos libres.

La paciente siguió siendo controlada cada tres meses y tras un año asintomática, en Marzo de 1998, acudió por presentar disuria y una formación excrecente de 8-9 mm en el lado izquierdo del meato uretral. La biopsia escisional fue nuevamente positiva para melanoma y por lo que se practicó una ampliación de la exéresis anterior con resección de 1,5 cm de uretra distal (conservando esfínter). El estudio anatomopatológico reveló una recidiva de melanoma maligno (no afectaba bordes de resección). Los controles posteriores han sido normales y casi siete años después del diagnóstico inicial la paciente se encuentra asintomática y sin evidencia de enfermedad.

Caso 2

Paciente de 38 años, nuligesta; no posee antecedentes de interés, excepto tres intervenciones previas por absceso de glándula de Bartholino derecha. Fue remitida a nuestra consulta en Octubre de 1996 por presentar una lesión pigmentada vulvar. La inspección descubre una tumoración negruzca ulcerada de 15 mm en región clitoroidea. Se realizó una biopsia escisional, con diagnóstico histológico de melanoma maligno de extensión superficial en fase vertical de crecimiento, Breslow 4,4 mm y nivel de

Clark IV; se apreciaban 6 mitosis por campo, con ulceración microscópica e invasión linfática y perineural intralesional.

Ni el examen físico ni el estudio de extensión (TAC tóraco-abdominal, TAC craneal y US abdominopélvica) mostraron lesiones adicionales, etiquetándose como estadio IIB de la AJCC; se realizó una ampliación de la exéresis inicial con reconstrucción mediante colgajos; en el estudio anatomopatológico de la pieza quirúrgica no se encontró tumor residual. Se asoció tratamiento complementario con Interferón alfa-2b (3 millones de unidades vía s.c. 3 veces / semana) durante 20 meses.

Se efectuaron controles periódicos con resultados normales, hasta que en Agosto de 1998, veintidós meses después de la cirugía inicial, se detectó una adenopatía móvil e indolora en región inguinal derecha. Tanto la PAAF como la biopsia incisional fueron positivas para melanoma; tras comprobar mediante estudio de extensión la ausencia de otras lesiones, se realizó una linfadenectomía inguinofemoral bilateral. El estudio histopatológico evidenció que de los 10 ganglios extirpados en el lado derecho, 3 estaban invadidos por melanoma maligno; no había ganglios afectados en el lado izquierdo. Se instauró tratamiento adyuvante con quimioterapia (Cisplatino, Dacarbacina e Interleukina 2), pero durante el mismo presentó progresión cutánea y ganglionar bilateral de la enfermedad; su estado se deterioró rápidamente, y en Noviembre de 1998 falleció por progresión del melanoma maligno.

Caso 3

Paciente de 47 años, G2P1A1, premenopáusica; antecedentes sin interés. Acude a nuestra consulta en Junio de 1997 por presentar desde hacía 11 meses una lesión pigmentada en zona vulvar. La inspección confirmó la presencia de una lesión nodular marrón de 10 mm en región yuxtaclitoroidea izquierda. El estudio histológico de la biopsia escisional identificó un melanoma maligno lentiginoso acral, Breslow 3 mm y nivel IV de Clark. Ni el examen de la superficie corporal ni el estudio de extensión mostraron lesiones asociadas y el caso se clasificó como estadio IIA de la AJCC. En Julio de 1997 se realizó vulvectomía simple con linfadenectomía inguinofemoral bilateral. El estudio anatomopatológico de la pieza quirúrgica confirmó el estadio inicial; los márgenes quirúrgicos estaban libres y no existía afectación ganglionar (12 ganglios inguinales derechos y 11 izquierdos).

Se realizaron controles cada tres meses durante el primer año y posteriormente semestrales. El último

control, 54 meses después del tratamiento quirúrgico, ha sido normal, estando la paciente asintomática y sin evidencia de enfermedad.

Discusión

Desde Enero de 1995 hasta Diciembre de 2001 en el Hospital Universitario Miguel Servet de Zaragoza han sido diagnosticadas y tratadas 82 neoplasias primarias malignas vulvares. De éstas, 67 casos fueron carcinomas escamosos, 3 melanomas malignos y 12 de otros tipos. Por tanto, los tres casos de melanoma descritos constituyen el 3,66% de los tumores malignos vulvares que se han diagnosticado en estos 7 años, incidencia algo inferior a la reflejada en la literatura mundial (Tablas 1 y 2).

El melanoma vulvar puede aparecer a cualquier edad, pero su máxima incidencia se sitúa entre los 50 y los 70 años; menos de un tercio de las enfermas son premenopáusicas⁴. Las pacientes del presente estudio seguían teniendo ciclos menstruales regulares y su edad media era de 43,3 años (R = 38-47).

Algunos autores consideran que los melanomas vulvares de localización central tienen un pronóstico significativamente peor que los ubicados lateralmente, aunque no todos los estudios confirman este hecho^{2,5,6}. Dos de las pacientes de nuestro estudio pre-

sentaron lesiones centrales (área clitoroidea o yuxtaclitoroidea) y otra lateral (labio mayor izquierdo). Los tamaños de la lesión primaria fueron de 12, 15 y 10 mm respectivamente. La paciente que ha fallecido era la que presentaba una lesión primaria de mayor tamaño, y su localización era central.

Se han descrito tres tipos anatomopatológicos de melanoma vulvar: nodular, de extensión superficial y lentiginoso acral. No existe uniformidad en las series publicadas acerca del valor pronóstico de la variante histológica⁷. Tampoco hay acuerdo sobre el valor predictor en la supervivencia de otras características histológicas del melanoma como la presencia de ulceración, aneuploidia, amelanosis, alto índice mitótico o invasión vascular y perineural^{4,8}. En nuestro caso dos pacientes presentaron melanoma lentiginoso acral y la tercera de extensión superficial en fase vertical de crecimiento, siendo esta última la que tuvo una progresión cutánea y ganglionar desfavorable, con fallecimiento a los 25 meses del diagnóstico inicial.

En la actualidad, la clasificación más utilizada para el melanoma vulvar es la recomendada en 1983 por el AJCC, que valora los estadios quirúrgicos y el grosor de la lesión primaria¹. Los dos primeros casos descritos en nuestro estudio pertenecían al estadio IIB de la AJCC; el primero presentó una recidiva local y otra locorregional a los 19 y 32 meses del tratamiento quirúrgico y en el segundo caso apareció una adenopatía metastásica 21 meses después de la cirugía. La tercera paciente era un estadio IIA de la AJCC y no ha presentado recidiva local ni afectación ganglionar, estando 54 meses tras el tratamiento inicial asintomática y sin evidencia de enfermedad.

Desde el punto de vista microscópico, existen tres clasificaciones: el índice de Breslow, los niveles de Clark y el sistema de Chung, siendo los dos primeros los más utilizados⁹. Independientemente de la clasificación utilizada, es incuestionable que el grosor de la lesión primaria y la invasión ganglionar son los factores pronósticos más importantes en el melanoma vulvar¹⁰.

Con respecto al tratamiento del melanoma vulvar, uno de los objetivos constantes ha sido disminuir la radicalidad de la cirugía, aceptándose hoy que la tumorectomía con márgenes adecuados (laterales y en profundidad) es el tratamiento de elección^{2,7}. Sólo en el caso de lesiones extensas y profundas, asociadas a un alto índice de recurrencia, se recomienda la cirugía radical como método para controlar los síntomas locales¹¹. Otro de los problemas planteados es decidir qué pacientes son susceptibles de ser

Tabla 1.
Neoplasias primarias malignas de la vulva diagnosticadas en el Hospital Universitario Miguel Servet de Zaragoza (1995-2001)

Tipo histológico	Número (N = 82)	Porcentaje (100%)
Carcinoma de células escamosas	67	81,71
Carcinoma basocelular	7	8,53
Carcinoma verrucoso	4	4,88
Melanoma maligno	3	3,66
Pseudosarcoma	1	1,22

Tabla 2.
Histopatología de la patología vulvar diagnosticada en el Hospital Universitario Miguel Servet de Zaragoza (1995-2001)

Tipo histológico	número (n = 573)
Alteraciones epiteliales no neoplásicas	401
Neoplasias intraepiteliales:	90
- Escamosas:	78
a) VIN I	26
b) VIN II	21
c) VIN III	31
- No escamosas:	12
a) enfermedad de paget	12
b) melanoma <i>in situ</i>	0
3. Neoplasias primarias malignas	82

sometidas a linfadenectomía. El riesgo de adenopatías regionales metastásicas aumenta con la profundidad de invasión del tumor primario. Por tanto, parece aconsejable recomendar la linfadenectomía en pacientes con melanomas vulvares de grosor intermedio (1-4 mm), pues serían las que más se beneficiarían en términos de supervivencia⁹. Hay autores que sin embargo recomiendan diferirla hasta que aparezcan adenopatías clínicamente manifiestas¹². Probablemente la detección del ganglio centinela podría ayudar a individualizar los tratamientos y reducir la morbilidad asociada a la linfadenectomía¹³.

En pacientes con riesgo elevado de metástasis ó con enfermedad primaria diseminada es necesario una terapia coadyuvante para complementar la cirugía y prolongar la supervivencia. La radioterapia convencional puede aliviar de forma local los tumores ó las metástasis existentes. Los esquemas convencionales de quimioterapia tienen una tasa de respuesta del 20-25% y rara vez inducen una remisión completa. Los agentes más utilizados son la dacarbacina, el cisplatino y las nitrosureas¹.

Las nuevas líneas de investigación resaltan la importancia del sistema inmune en la etiopatogenia del melanoma. Los fármacos más utilizados son el Interferón-alfa-2b y la Interleukina-2 (IL-2), aunque los resultados sobre su eficacia son dispares¹⁴. En los ensayos clínicos más recientes se está investigando la utilización de linfocitos activados contra células tumorales y vacunas compuestas por células tumorales autólogas hapteno-modificadas que inducirían la apoptosis tumoral¹⁵. Los índices de remisión obtenidos con la inmunoterapia son aún bajos, pero con algunas respuestas duraderas.

Probablemente una correcta instrucción de la mujer en la vigilancia de su piel, incluida la vulvar, hiciera posible que el diagnóstico de melanoma se efectuara en estadios más precoces de la enfermedad y que por tanto las tasas de supervivencia fueran mayores.

Bibliografía

1. Trimble EL. Melanomas of the vulva and vagina. *Oncology* 1996;10:1017-23.
2. Raspagliesi F, Ditto A, Paladini D, Fontanelli R, Stefanon B, DiPalma S, De Palo G. Prognostic indicators in melanoma of the vulva. *Annals of Surgical Oncology* 2000;7:738-42.
3. Weinstock MA. Malignant melanoma of the vulva and vagina in the United States: Patterns of incidence and population-based estimates of survival. *Am J Obstet Gynecol* 1994;171:1225-30.
4. Ragnarsson-Olding BK, Nilsson BR, Kanter-Lewensohn LR, Langerlöf B, Ringborg UK. Malignant melanoma of the vulva in a nationwide, 25-year study of 219 Swedish females: Predictors of survival. *Cancer* 1999; 86:1285-93.
5. Phillips GL, Bundy BN, Okazaki T, Kucera PR, Stehman FB. Malignant melanoma of the vulva treated by radical hemivulvectomy: A prospective study of the Gynecologic Oncology Group. *Cancer* 1994; 73: 2626-632.
6. Räber G, Mempel V, Jackisch C, Hundeiker M, Heinecke A, Kürzl R, et al. Malignant melanoma of the vulva: Report of 89 patients. *Cancer* 1996;78:2353-58.
7. Podratz KC, Gaffey TA, Symmonds RE, Johanssen KL, O'Brien PC. Melanoma of the vulva. An update. *Gynecol Oncol* 1983;16:153-68.
8. Bradgate MG, Rollason TP, McConkey CC, Powell J. Malignant melanoma of the vulva: A clinicopathological study of 50 women. *Br J Obstet Gynecol* 1990;97: 124-33.
9. Trimble EL, Lewis JL, Williams LL, Curtin JP, Chapman D, Woodruff JM, et al. Management of vulvar melanoma. *Gynecol Oncol* 1992;45:254-8.
10. Scheistroen M, Tropé C, Koern J, Pettersen EO, Abeler VM. Malignant melanoma of the vulva: Evaluation of prognostic factors with emphasis on DNA ploidy in 75 patients. *Cancer* 1995;75:72-80.
11. Dunton CJ, Berd D. Vulvar melanoma, biologically different from other cutaneous melanomas. *Lancet* 1999;354:2013-4.
12. Tasserón EWK, van der Esch EP, Hart AAM, de la Rivière GB, Aartsen EJ. A clinicopathological study of 30 melanomas of the vulva. *Gynecol Oncol* 1992; 46:170-5.
13. Levenback C, Burke TW, Gershenson DM, Morris M, Malpica A, Ross MI. Intraoperative lymphatic mapping for vulvar cancer. *Obstet Gynecol* 1994; 84:163-7.
14. Piura B, Meirovitz M, Kedar I. Long-term disease-free survival following surgery and active specific immunotherapy with allogeneic vaccine in a patient with high-risk malignant melanoma of the vulva. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 1998;81:83-5.
15. Hersey P. Advances in the non-surgical treatment of melanoma. *Expert Opin Investig Drugs* 2002;11:75-85.