

PROGRESOS de
OBSTETRICIA Y
GINECOLOGÍA

www.elsevier.es/pog

CASO CLÍNICO

Melanoma multifocal del tracto genital femenino

Javier Díez García^{a,*}, Juan José Burgos Bretones^b, Jorge Burgos San Cristóbal^a,
Julio Moreno Domingo^a, Marta Carreras Montes^a, Cristina García De La Maza^a y
Txantón Martínez-Astorquiza Ortiz de Zárate^a

^a Servicio de Ginecología Oncológica, Hospital de Cruces, Baracaldo, Vizcaya, España

^b Servicio de Anatomía Patológica, Hospital de Cruces, Baracaldo, Vizcaya, España

Recibido el 29 de noviembre de 2008; aceptado el 13 de enero de 2010

Accesible en línea el 1 de julio de 2010

PALABRAS CLAVE

Melanoma maligno;
Tracto genital femenino;
Enfermedad multifocal

KEYWORDS

Malignant melanoma;
Female genital tract;
Multifocal disorder

Resumen El melanoma maligno del tracto genital femenino es una enfermedad multifocal a un trastorno de los melanocitos de las mucosas. Esto justifica su alta tasa de recurrencias a pesar de las resecciones quirúrgicas radicales con márgenes libres.

Presentamos el caso de una paciente con melanomas malignos en vulva, vagina y cérvix, acompañados de melanosos del área genital.

© 2008 SEGO. Publicado por Elsevier España, S.L. Todos los derechos reservados.

Multifocal melanoma of the female genital tract

Abstract Malignant melanoma of the genital tract is a multifocal disease resulting from a disorder of melanocytes within the mucosa, which explains the high recurrence rate after radical excision with free margins. We report the case of a patient with malignant melanoma of the vulva, vagina and cervix, associated with genital melanosos.

© 2008 SEGO. Published by Elsevier España, S.L. All rights reserved.

Introducción

El melanoma maligno del tracto genital femenino es una entidad muy infrecuente, ya que no alcanza el 3% de todos los melanomas diagnosticados en las mujeres. El sitio de localización más frecuente es la vulva, pero también pueden asentar en la vagina y en el cérvix¹. Por otra parte, de las

neoplasias invasoras de vulva, el segundo tipo histológico más frecuente es el melanoma maligno, que representa casi el 10% de los cánceres vulvares², muy por detrás de la incidencia de los carcinomas epidermoides.

Los melanomas de vulva se comprenden mejor encuadrados dentro del apartado de los melanomas de mucosas, como pueden ser los del tracto aerodigestivo superior, el tracto urinario y la conjuntiva, y no deben etiquetarse como simples melanomas de piel³.

En los últimos años, se ha constatado un aumento en la incidencia de los melanomas de piel, sobre todo en las poblaciones de raza blanca, asociado a la exposición a los

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: jdiezg@sego.es (J. Díez García).

rayos ultravioleta. De hecho, se ha pasado de 1,8 a 5,4 casos por cada 100.000 mujeres (+ 200%). En cambio, la incidencia del melanoma vulvar es constante, con 0,26-0,52 casos por millón de mujeres⁴.

Los melanomas de piel asociados a exposición a rayos ultravioleta aparecen en pacientes dos décadas más jóvenes que en los melanomas vulvares, suele haber una fase de lesión in situ y habitualmente están mutados los oncogenes *BRAF* y *N-RAS*⁵. Además, suelen detectarse en estadios más tempranos y es muy raro que sean multicéntricos, por esta razón tienen mejor pronóstico que los melanomas de vulva en particular y que todos los melanomas de la esfera genital en general⁶. La supervivencia global del melanoma de vulva a 5 años oscila entre el 27 y el 54%, mientras que el melanoma cutáneo alcanza el 80-90%^{7,8}.

Así como en los últimos años se ha avanzado en el conocimiento de la etiopatogenia y en el tratamiento del melanoma cutáneo, no ha sido así en el melanoma de vulva, ya que debido a la rareza de esta enfermedad ninguna institución sola acumula el número suficiente de casos para extraer conclusiones. No se conocen los factores de riesgo asociados al melanoma vulvar, salvo la historia familiar de melanomas, que en algunas series alcanza el 15% de las pacientes⁶. Por otra parte, la inmunosupresión del paciente no ha demostrado ser un factor de riesgo para el melanoma vulvar, mientras que es muy importante en los melanomas cutáneos⁹.

Vistas así las diferencias con el melanoma cutáneo, algunos autores insisten en considerar los melanomas genitales femeninos (incluido el de vulva) como un desorden multicéntrico de los melanocitos de las mucosas de la esfera genital. Habría una hiperplasia atípica melanocítica en la capa basal de las mucosas y en el epitelio de la vulva, que daría lugar a múltiples melanomas en toda el área genital^{3,10}. Esto justificaría también la alta tasa de recidivas de esta enfermedad, aun consiguiendo márgenes de resección adecuados. Abundando en este «defecto de campo», se sitúa la melanosis del área genital, que es una entidad patológica muy rara y que suele comportarse como una lesión precancerosa^{1,11}. Así se han descrito melanomas asociados a melanosis en diversas mucosas: oral, esófago, conjuntiva, nasal, uretra, vejiga, vulva, cérvix y vagina.

Nosotros coincidimos con este enfoque etiopatogénico del melanoma genital femenino y para defenderlo presentamos el caso de una paciente que debutó hace 9 años con un melanoma de vulva. Posteriormente, a los 3 años, presentaba melanosis vaginal que se fue extendiendo por toda la vagina; 8 años más tarde presentó melanosis en el cérvix uterino, y después tuvo un nuevo melanoma en el cérvix. En el último año de seguimiento, que alcanza el momento actual, presenta un nuevo melanoma vaginal, y una posible recidiva de su melanoma vulvar primario.

Caso clínico

Paciente de 66 años que consulta en julio de 1998 por tumoración vulvar de meses de evolución. No cuenta antecedentes familiares de interés y como antecedentes personales refiere una intervención por úlcera péptica y otra por colelitiasis. En el momento de la consulta estaba en tratamiento por una diabetes mellitus tipo 2 y por hipertensión

arterial. Su historia ginecológica era de 4 embarazos y partos normales, y menopausia desde los 50 años. En la exploración se observó una tumoración vulvar de 5 cm en labio mayor izquierdo con áreas muy pigmentadas, sin alcanzar la vagina ni la uretra. La paciente también presentaba una adenopatía inguinal izquierda de 2 cm. Mediante biopsia con punch cutáneo se realizó el diagnóstico de melanoma maligno; la citología mediante punción aspiración con aguja fina de la adenopatía fue positiva para melanoma. El estudio de extensión realizado mediante tomografía computarizada (TC) toracoabdominopélvica y gammagrafía ósea fue negativo para metástasis, por lo que se indica cirugía.

En agosto de 1998 se realizó una vulvectomía radical con linfadenectomía inguinal bilateral. La pieza de resección mostró un melanoma maligno de tipo nodular de 5,5 cm de tamaño y con un espesor de 12 mm, con márgenes quirúrgicos libres (fig. 1). De las adenopatías inguinales aisladas, una fue positiva para melanoma. La estadificación definitiva según la American Joint Comité on Cancer (AJCC) para el melanoma cutáneo sería de T4a N1b M0 (estadio III b).

Se propuso adyuvancia con interferón alfa, pero tuvo que suspenderse a la semana por mala tolerancia clínica.

Tres años después de la vulvectomía, en octubre de 2001, en una revisión de control se observó una lesión pigmentada de 2 cm en la mucosa vaginal, en su tercio externo pero sin relación anatómica con la zona posquirúrgica tumoral previa (fig. 2). La lesión tenía una superficie lisa, un contorno irregular y no presentaba induración al tacto. Se practicó una biopsia de la lesión y se informó de melanosis vaginal (fig. 3). De común acuerdo con la paciente, se decidió tomar una actitud expectante, y en los siguientes años de seguimiento se observó un crecimiento de la melanosis vaginal que alcanzó toda la vagina. En enero 2006 apareció una melanosis cervical y la paciente permanecía completamente asintomática. Un año después, refirió sangrado vaginal escaso y en la exploración ginecológica se apreció una tumoración cervical pigmentada, mamelonada, cuya biopsia fue compatible con melanoma maligno (fig. 4). Se realizó un estudio de extensión mediante TC toracoabdominopélvica que fue negativa, por lo que se realizó una histerectomía total abdominal con doble

Figura 1 Zona infiltrante del melanoma con células de patrón epitelioide, marcado pleomorfismo nuclear, nucleolos prominentes y figuras de mitosis (hematoxilina-eosina, 400×).

Figura 2 Aspecto clínico de la melanosis vaginal.

Figura 5 Imagen microscópica del melanoma cervical, con elevado índice mitótico (6 mitosis por campo de gran aumento).

Figura 3 Epitelio escamoso vaginal con frecuentes melanocitos, abundante pigmento en la zona basal e hiperplasia melanocítica (hematoxilina-eosina, 100×).

Figura 6 Pieza quirúrgica del útero con el melanoma en su cérvix.

Figura 4 Tumorción exofítica, pigmentada y sangrante correspondiente al melanoma cervical.

Figura 7 Melanoma vulvar, en el lado derecho de la horquilla.

anexectomía en febrero 2007. En la pieza quirúrgica se detectó un melanoma maligno de asiento en el cérvix uterino que medía 4 cm y que invadía 13 mm en profundidad. Presentaba alto índice mitótico con 6 mitosis por campo de gran

aumento (fig. 5). El rodete vaginal y los parametrios resultaron libres de tumor (fig. 6).

Cinco meses después, la paciente presentó un nuevo melanoma vulvar de 2,3 cm, en el introito (fig. 7) y otro

Figura 8 Aspecto de la vulva después de la resección radical del melanoma vulvar.

más de 1 cm en cara lateral derecha de la vagina, que pudieron resecarse completamente (fig. 8). La paciente permaneció en seguimiento estricto en nuestro servicio y fue informada de las altas probabilidades de recidiva local o a distancia, y de las pocas opciones terapéuticas disponibles.

Discusión

En este caso clínico, lo primero que llama la atención es la larga supervivencia de esta paciente, habida cuenta del estadio tan avanzado al diagnóstico inicial (estadio III b) y de la sucesiva aparición de múltiples melanomas en el área genital. El melanoma de vulva tiene una supervivencia a 5 años del 65,2% si los ganglios linfáticos son negativos y solamente del 26,8% si son positivos, como es el caso de esta paciente¹². Por otra parte, la edad al diagnóstico de 66 años sí que entra dentro del rango de edad de máxima incidencia de esta neoplasia (66-70 años), pero es muy diferente de la edad media de aparición del melanoma cutáneo (30-40 años)^{4,8}.

Varios autores han reseñado las diferencias que existen entre los melanomas de piel y los del tracto genital femenino^{3,10,13}. Lotem et al³ destacan el desorden multicéntrico de los melanocitos de la capa basal de las mucosas del área genital como el factor más importante de esta enfermedad. Esto justificaría la alta tasa de recidivas locales tras el tratamiento quirúrgico adecuado y la presentación multicéntrica de este tipo de tumores que afectan a las diversas mucosas del área genital. En el seguimiento de estas pacientes se objetiva hasta un 43% de recidivas locales¹⁰ y en el melanoma cutáneo no se alcanza el 10%, incluso con márgenes quirúrgicos menores de 1 cm¹⁴.

Verschraegen et al¹⁵ definen el melanoma del tracto genital femenino como un «defecto de campo» que explica su multifocalidad, que algunos autores señalan que alcanza el 20% de los casos¹⁶. A diferencia de los melanomas cutáneos, las lesiones in situ son muy infrecuentes y el diagnóstico se realiza en estadios avanzados.

El único factor de riesgo conocido para presentar un melanoma genital es la edad (66-70 años), aunque algunos autores encuentran en sus series hasta un 15% de pacientes con historia familiar de melanomas cutáneos⁶. Por otra parte,

la melanososis de mucosas sí que se considera una lesión precancerosa^{1,11}. Se han registrado melanososis en diversas mucosas del organismo asociadas a melanomas: mucosa oral, esófago, conjuntiva ocular, mucosa nasal, uretra y vejiga, y a nivel genital femenino, en vulva, vagina y cérvix. En la histopatología de la melanososis vaginal se observa un epitelio plano estratificado no queratinizado, con abundante pigmento en el estrato basal, acompañado de ligera hiperplasia melanocítica, en forma de células aisladas con núcleos irregulares e hiper cromáticos. Estamos, por tanto, ante otra manifestación clínica de ese «defecto de campo» que señalan algunos autores^{3,15}.

Lo que no está claro es el potencial maligno de cada lesión de melanososis del área genital. Algunos autores han controlado melanososis vaginales y del cérvix durante años sin objetivarse progresión a melanoma¹⁷⁻¹⁹. En nuestro caso clínico, el melanoma vaginal apareció casi 6 años después de debutar con melanososis vaginal, y el melanoma cervical un año después de la melanososis cervical. No podemos saber si el último melanoma vulvar es una recidiva del tumor primario o debe interpretarse como una progresión a partir de la melanososis vaginal que ya alcanzaba el introito.

El diagnóstico de los melanomas vulvares se realiza en estadios avanzados y la paciente suele consultar (como en el caso de los carcinomas epidermoides) por sensación de bulto, sangrado genital o prurito²⁰. A más edad de la paciente se asocia un estadio más avanzado de Clark y de la AJCC².

Casi todos los autores recomiendan estadificar estos tumores según los criterios de la AJCC para los melanomas, ya que la clasificación de la International Federation of Gynecology and Obstetrics para las neoplasias vulvares no tiene correlación con el pronóstico de la paciente con melanoma vulvar²¹. Si no se puede usar esa estadificación, es útil la clasificación según los sistemas de Breslow o Chung, o incluso los niveles de Clark (aunque este último resulta menos exacto)².

Clínicamente, los melanomas vulvares pueden manifestarse como de tipo nodular, de extensión superficial o acrolentiginosos. Suelen ser más frecuentes en las áreas no pilosas de la vulva (clítoris, periclítoris y labios menores) y en esta zona tienen un comportamiento más agresivo^{6,21}. Por el contrario, según nos alejamos de la línea media, los melanomas laterales de vulva de áreas pilosas se parecen mucho a los melanomas cutáneos de otras partes del cuerpo.

En cuanto al tratamiento del melanoma vulvar, la mayoría de los autores defienden un manejo conservador, extirpando completamente la lesión con 1-2 cm de márgenes en función del grosor del melanoma. El margen profundo debe alcanzar por lo menos 1 cm, llegando a la fascia muscular. No hay evidencia de que una cirugía más radical aumente la supervivencia o el intervalo libre de enfermedad de la paciente. Igualmente, el papel de la linfadenectomía inguinal electiva es controvertido^{2,6,21}. En nuestro caso clínico, se realizó una vulvectomía radical con linfadenectomía inguinal bilateral debido al gran tamaño de la tumoración (5 cm) asociado a una adenopatía inguinal ya positiva, en un intento por garantizar un adecuado control locorregional de la enfermedad. Además, se realizó hace casi 10 años cuando nuestro manejo de este tipo de tumores era más agresivo.

Recientemente, diversos investigadores están incorporando la disección selectiva del ganglio centinela al manejo del melanoma vulvar y vaginal^{22,23}. Es razonable realizar esta

técnica cuando el grosor de la lesión oscila entre 1 y 4 mm²¹. Este procedimiento es capaz de identificar las metástasis ocultas en los ganglios linfáticos y, por tanto, a las pacientes que pueden beneficiarse de la linfadenectomía inguinofemoral bilateral para la prevención de metástasis a distancia. Por el contrario, cuando el ganglio centinela es negativo no se realiza esa cirugía, por lo que evitamos la morbilidad de las linfadenectomías completas.

En las pacientes con alto riesgo de recidiva está indicado el interferón alfa a dosis altas como adyuvancia pero, como ocurrió en nuestro caso, tiene problemas de tolerabilidad por parte de las pacientes²⁴.

Para terminar, señalamos el carácter multifocal de los melanomas del tracto genital femenino y hacemos énfasis en el tratamiento quirúrgico adecuado para el manejo de estas pacientes.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

Bibliografía

- Burgos JJ, López JC, Burgos J, Díez J, Rivera JM. Melanosis vaginal asociada a melanoma primario de vulva. *Rev Esp Patol.* 2004;37:423–8.
- Irvin WP, Legallo RL, Stoler MH, Rice LW, Taylor PT, Andersen WA. Vulvar melanoma: A retrospective analysis and literature review. *Gynecol Oncol.* 2001;83:457–65.
- Lotem M, Anteby S, Peretz T, Ingber A, Avinoach I, Prus D. Mucosal melanoma of the female genital tract is a multifocal disorder. *Gynecol Oncol.* 2003;88:45–50.
- Stang A, Streller B, Eisinger B, Jöckel KH. Population-based incidence of malignant melanoma of the vulva in Germany. *Gynecol Oncol.* 2005;96:216–21.
- Cohen Y, Rosenbaum E, Begum S, Goldenberg D, Esche C, Lavie O, et al. Exon 15 BRAF mutation are uncommon in melanomas arising in nonsun-exposed sites. *Clin Cancer Res.* 2004;10:3444–7.
- Wechter ME, Gruber SB, Haefner HK, Lowe L, Schwartz JL, Reynolds KR, et al. Vulvar melanoma: A report of 20 cases and review of the literature. *J Am Acad Dermatol.* 2004;50:554–62.
- Ragnarsson-Olding BK, Nilsson BR, Kanter-Lewensohn LR, Lagerlof 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.
- 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.
- Dong C, Hemminki K. Second primary neoplasms among 53.159 haematolymphoproliferative malignancy patients in Sweden, 1958-1996: a search for common mechanisms. *Br J Cancer.* 2001;85:997–1005.
- Dematos P, Tyler D, Siegler HF. Mucosal melanoma of the female genitalia: a clinicopathological study of forty three cases at Duke University Medical Center. *Surgery.* 1998;124:38–48.
- Kerley SW, Blute ML, Keeney GL. Multifocal malignant melanoma arising in vesicovaginal melanosis. *Arch Pathol Lab Med.* 1991;115:950–2.
- Raspagliesi F, Ditto A, Paladini D, Fontanelli R, Stefanon B, Dipalma S, et al. Prognostic indicators in melanoma of the vulva. *Ann Surg Oncol.* 2000;7:738–42.
- Dunton CJ, Berd D. Vulvar melanoma, biologically different from other cutaneous melanomas. *Lancet.* 1999;354:2013–4.
- Kelly JW, Sagebiel RW, Calderon W, Murillo L, Dakin RL, Blois MS. The frequency of local recurrence as a guide to reexcision margins for cutaneous malignant melanoma. *Ann Surg.* 1984;200:759–64.
- Verschraegen CF, Benjapibal M, Supakarapongkul W, Levy LB, Ross M, Atkinson EN, et al. Vulvar melanoma at the M.D. Anderson Cancer Center: 25 years later. *Int J Gynecol Cancer.* 2001;11:359–64.
- Kingston NJ, Jones RW, Baranyai J. Recurrent primary vulvovaginal malignant melanoma arising in melanoma in situ- the natural history of lesions followed for 23 years. *Int J Gynecol Cancer.* 2004;14:628–32.
- Karney MY, Cassidy MS, Zahn CM, Snyder RR. Melanosis of the vagina. A case report. *J Reprod Med.* 2001;46:389–91.
- Kaplan PA, Griffio MD, Diaz-Arias AA. Melanosis of the uterine cervix: a case report. *J Reprod Med.* 2005;50:867–70.
- Yilmaz AG, Chandler P, Hahm GK, O'Toole RV, Niemann TH. Melanosis of the uterine cervix: a report of two cases and discussion of pigmented cervical lesions. *Int J Gynecol Pathol.* 1999;18:73–6.
- Díez J, Moreno J, Pijoán JI, Ibáñez E, Aguirregoikoa JA, Esteban J, et al. Neoplasias vulvares intraepiteliales e invasivas. Análisis de 142 casos. *Prog Obstet Ginecol.* 2004;47:472–9.
- Gershenson DM, Mcguire WP, Gore M, Quinn MA, Thomas G. Gynecologic cancer. In: *Controversies in Management.* Philadelphia: Elsevier Churchill Livingstone. 2004. p. 931–9.
- De Hullu JA, Hollema H, Hoekstra HJ, Piers DA, Mourits MJE, Aalders JA, et al. Vulvar melanoma. Is there a role for sentinel lymph node biopsy? *Cancer.* 2002;94:486–91.
- Abramova L, Parekh J, Irvin WP, Rice LW, Taylor PT, Anderson WA, et al. Sentinel node biopsy in vulvar and vaginal melanoma: Presentation of six cases and a literature review. *Ann Surg Oncol.* 2002;9:840–6.
- Lens MB, Dawes M. Interferon alfa therapy for malignant melanoma: A systemic review of randomized controlled trials. *J Clin Oncol.* 2002;20:1818–25.