

Melanoma amelanico de vagina

María Laura Germano¹, María Fernanda Nozar²

Resumen

El melanoma de vagina es una entidad rara y representa cerca del 5% de todos los cánceres de vagina y entre 0,4-0,8% de todos los melanomas malignos en la mujer. Se presenta principalmente en mujeres postmenopáusicas. Son tumores agresivos de alta mortalidad y frecuente recurrencia local y a distancia. La supervivencia es la más baja de los cánceres de vagina. Se presenta el caso clínico de una paciente de 69 años de edad que consulta por genitorragia fétida constatándose una tumoración de aspecto maligno cuya biopsia traduce un melanoma maligno amelanico de vagina. En estadio precoz al diagnóstico se realiza tratamiento quirúrgico, siendo en general los lineamientos para el tratamiento del melanoma de vagina los utilizados para el melanoma cutáneo dada la escasa evidencia sobre estas lesiones genitales. Existe

evidencia de que la resección quirúrgica mejora la supervivencia global frente a la radioterapia, quimioterapia o ambas. Posteriormente, ante recidiva de la enfermedad se opta por tratamiento radiante y terapia biológica con interferón α . Se realiza una revisión bibliográfica sobre el melanoma de vagina.

El melanoma de vagina presenta una alta mortalidad. La supervivencia global es baja incluso para las pacientes que se presentan con enfermedad limitada a la vagina.

La cirugía se utiliza como tratamiento de primera línea. La evidencia sobre el manejo de estas lesiones es escasa, siendo necesario una mayor investigación para mejorar el pronóstico de esta agresiva enfermedad.

Palabras clave: melanoma de vagina, melanoma amelanico de vagina, melanoma mucoso.

1 Residente de Ginecología. Clínica Ginecología "A" Prof. Leonel Briozzo.

2 Prof. Adj. Clínica Ginecología "A" Prof. Leonel Briozzo.
Correspondencia: Dra. María Laura Germano.
20 de Setiembre 1474/004. CP 11700. Montevideo.
Correo electrónico: mlgermano_@hotmail.com

Abstract

Melanoma of the vagina is a rare entity and accounts for about 5% of all vaginal cancers and between 0.4-0.8% of all malignant melanomas in women. It occurs mainly in postmenopausal women. They are aggressive tumors of high mortality and frequent local and remote recurrence. The level of survival is the lowest of vaginal cancers.

We present the case of a 69-year-old female patient, who is consulted for fetid genital hemorrhage and is diagnosed as a malignant tumor whose biopsy translates a malignant amelanotic melanoma of the vagina. Diagnosed in early stages of the disease surgical treatment is performed; the guidelines for the treatment of melanoma of the vagina are those used for cutaneous melanoma given the scarce evidence about these genital lesions. There is evidence that surgical resection improves overall survival versus radiation therapy, chemotherapy, or both. Subsequent to recurrence of the disease we opt for radiotherapy and biological therapy with interferon α . A literature review on melanoma of the vagina is performed.

Melanoma of the vagina has a high mortality. Overall survival is low even for patients presenting with disease limited to the vagina. The surgery is used as a first line treatment. The evidence on the management of these lesions is scarce and further research is needed to improve the prognosis of this aggressive disease.

Key words: vaginal melanoma, amelanotic vaginal melanoma, mucosal melanoma.

INTRODUCCIÓN

El cáncer de vagina representa cerca del 2% de todos los neoplasmas malignos del tracto genital femenino. La vagina, sin embargo, puede ser un sitio frecuente de cáncer ginecológico metastásico tanto por extensión directa o por depósito linfático o vascular.⁽¹⁾

La mayoría de los carcinomas primarios de vagina invasores son carcinomas de células escamosas, el segundo tipo más frecuente es el melanoma. El adenocarcinoma de vagina está relacionado a la exposición intraútero de dietiltilbestrol.⁽²⁾

El melanoma maligno de vagina es una entidad rara y representa cerca del 5% de todos los cánceres de vagina⁽³⁾ y entre 0,4-0,8% de todos los melanomas malignos en la mujer.⁽⁴⁾

Su alta mortalidad se asocia a la rica irrigación sanguínea y linfática que presenta la vagina, siendo frecuente la recurrencia local y a distancia en estos tumores malignos de gran agresividad.⁽⁵⁾

El origen de los melanocitos en la vagina es incierto. Los melanocitos surgen en la cresta neural y migran a través del mesénquima para situarse en la epidermis. Se cree que durante esta migración los melanocitos se sitúan en la vagina, presentándose en el 3% de mujeres normales. El melanoma de vagina surgiría a partir de estos melanocitos ectópicos.⁽⁶⁾

Es una patología principalmente de mujeres postmenopáusicas. Los síntomas de presentación más frecuentes son sangrado, flujo vaginal y sensación de ocupación en vagina, ubicándose predominantemente en el tercio inferior de la vagina, frecuentemente en la pared anterior. Las lesiones pueden ser simples o múltiples, pigmentadas o no pigmentadas.⁽⁴⁾ El melanoma amelanótico es una variante única dada por la ausencia de melanina.⁽⁷⁾

Los melanomas de vagina son tumores agresivos, siendo la excisión quirúrgica el tratamiento de elección. El factor pronóstico más importante es el estadio al diagnóstico.⁽²⁾

La supervivencia a cinco años en mujeres con melanoma de vagina representa el nivel de supervivencia más bajo de cáncer vaginal, correspondiendo a 15-18%^(1,3,8), considerablemente menor al melanoma de vulva y cutáneo que corresponden a 47 y 81%, respectivamente.⁽³⁾

A continuación se describe el caso clínico de una paciente con diagnóstico de melanoma de vagina —destacándose la rareza de la enfermedad— y se analizan la resolución de dicho caso y su evolución.

FIGURA 1.

Tumor maligno de vagina (HyE 100x)

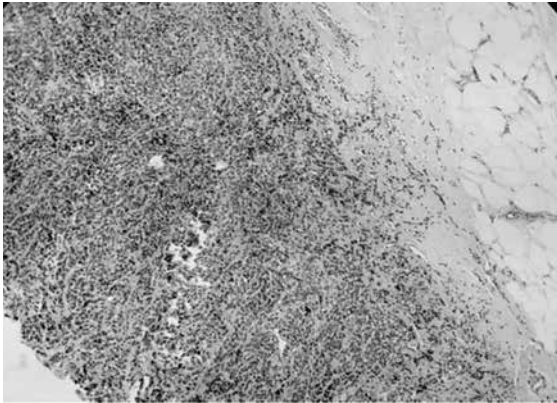
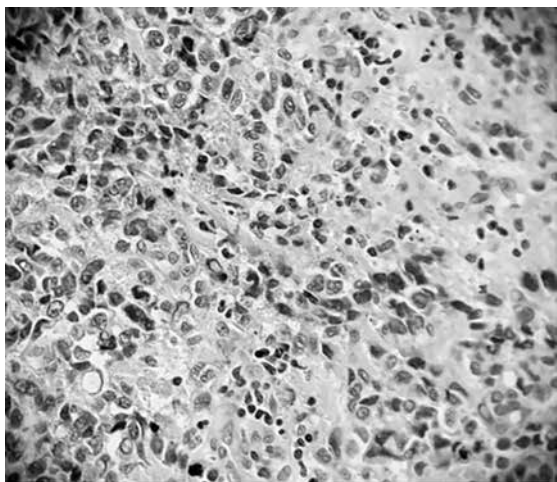


FIGURA 2.

Tumor maligno de vagina. La morfología celular es variable y anárquica. Existen células poliédricas, redondeadas, fusiformes, que pueden coexistir con células multinucleadas, de núcleos hipercromáticos, excéntricos con nucléolos rodeados de un halo (HyE200x)



CASO CLÍNICO

Paciente de sexo femenino de 69 años de edad que consulta en policlínica de ginecología por flujo amarillado fétido de 15 días de evolución. Sin alteraciones a nivel digestivo o urinario. Se constata al examen genital una tumoración en cara lateral derecha de vagina, sésil, de aspecto polimitótico sangrante al contacto. No se detecta compromiso de parametrios y al tacto rectal mucosa rectal sin lesiones.

El estudio colposcópico constata una tumoración en tercio medio de cara lateral derecha de vagina, sobreelevada, de bordes definidos, lisa, hipercoloreada de aspecto neoplásico que se biopsia. El estudio anatomopatológico traduce un tumor maligno indiferenciado (Figuras 1 y 2). Se utilizan técnicas complementarias de inmunohistoquímica —citoqueratina 20, 7 y cóctel negativa, Ag CD 45 negativo, HMB 45 positivo y proteína S100 difusamente positiva en células en proliferación— permitiendo confirmar estirpe tumoral y origen correspondiendo a un melanoma vaginal polipoide (Figuras 3 y 4).

Se realiza valoración con tomografía computarizada de tórax, abdomen y pelvis que informa: ausencia de nódulos pulmonares, adenomegalias hilio-mediastinales o derrame pleural. Hígado sin lesiones focales. No identifica procesos expansivos a nivel de la vagina. No se identifican adenomegalias abdominopélvicas ni líquido libre intraabdominal. Resulto de los parénquimas sin particularidades.

Valorada en conjunto con oncólogo, se decide tratamiento quirúrgico mediante vaginectomía parcial (Figuras 5, 6 y 7). Se confirma un melanoma maligno amelanótico cuyo margen quirúrgico pasa por lesión (Figura 8). Se reinterviene realizándose una ampliación de vaginectomía. Continúa con controles ginecológicos seriados cada 3 meses.

A los 7 meses de la cirugía, control colposcópico sin lesiones atípicas. Al mes siguiente se constata en introito vaginal mediante visualización colposcópica tres formaciones nodulares firmes, indoloras, de un cm de diámetro mayor. La biopsia de dichas lesiones traducen una neoplasia maligna compatible con melanoma maligno amelanótico cuyo borde profundo pasa por lesión. Se realiza también la resección tumoral de la recidiva de dicha neoplasia con bordes libres.

Tres meses posteriores a la cirugía se realiza PET/TC para detección de recurrencia tumoral y extensión de la misma, que evidencia área de hiper captación en región vaginal (que corresponde al sitio de resección en periné) y un área de hiper captación

FIGURA 3.

Melanoma amelanítico de vagina.

Inmunohistoquímica - HMB 45 positivo

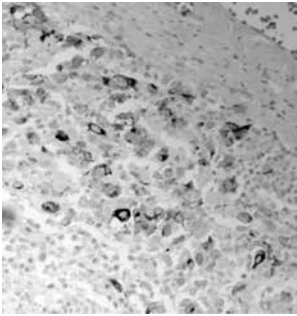
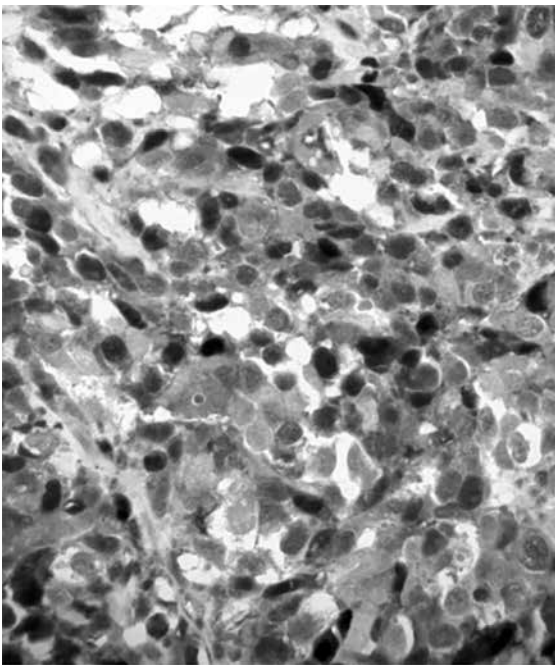


FIGURA 4.

Melanoma amelanítico de vagina.

Inmunohistoquímica - S100 positivo



ción en adenopatía ilíaca izquierda con un SUV 7 por lo que se realiza tratamiento radiante con técnica de hipofraccionamiento 600 cGy/día dos fracciones por semana con una dosis total de 3500 cGy en la región de la adenopatía inguinal izquierda.

A los 6 meses de la radioterapia, se evidencia en la tomografía abdominopélvica tres nódulos pulmonares a izquierda, el mayor de 6 mm y adenopatía inguinal derecha de 3 cm. Se realiza linfadenectomía a dicho nivel.

Encontrándose en estadio IVB de la enfermedad, se realiza tratamiento adyuvante con interferón α a

FIGURA 5.

Vista de melanoma vaginal que llega al introito



FIGURA 6.

Vaginectomía parcial. Exéresis de tumoración



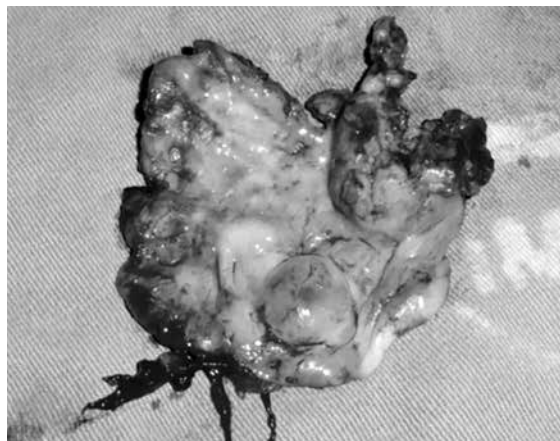
FIGURA 7.

Vaginectomía parcial. Colporrafia



FIGURA 8.

Pieza de tumoración vaginal. Melanoma amelanico



dosis 3 millones de UI 3 veces por semana por 18 meses.

Diez meses posteriores a linfadenectomía se evidencia en control colposcópico tumoración vaginal izquierda en tercio medio a tercio superior de unos 5 cm de diámetro con vasos atípicos. La biopsia confirma segunda recidiva de melanoma vaginal polipoides, realizándose resección tumoral.

DISCUSIÓN

La literatura publicada sobre melanoma de vagina consiste en reportes de casos y pequeñas series de casos.⁽³⁾

En general los lineamientos para el tratamiento del melanoma de vagina son los que se siguen para los melanomas cutáneos dada la escasez de información sobre estas lesiones en el tracto genital.⁽⁹⁾

Los melanomas de vagina son tumores agresivos siendo la excisión quirúrgica el tratamiento de elección.⁽²⁾ La resección quirúrgica mejora la sobrevida global frente a la radioterapia, quimioterapia o ambas.⁽³⁾ Anteriormente se recomendaba resecciones quirúrgicas agresivas para el melanoma de vagina, sin embargo estudios más recientes recomiendan un manejo quirúrgico más conservador. Frumovitz et al., en una revisión de casos de melanoma de vagina del Centro Oncológico MD Anderson encontraron que la mayoría de las recurrencias, aún después de escisiones locales eran a distancia o multifocales en vez de

locales, indicando que la recurrencia no tendría relación con una resección quirúrgica inadecuada.⁽³⁾ Reid et al. en una revisión similar hallaron que la sobrevida global no era significativamente diferente entre los casos tratados con cirugía conservadora (vaginectomía parcial) con aquellos a los que se les realizó cirugía radical (histerectomía radical, vaginectomía total, exenteración pélvica).^(5,10)

El tratamiento quirúrgico sigue siendo la única alternativa que aumenta la sobrevida a largo plazo.⁽⁵⁾

La mayoría de los casos de cáncer de vagina se clasifican usando el sistema de estadificación FIGO (*International Federation of Gynecology and Obstetrics*) en combinación con el sistema TNM del AJCC (*American Joint Committee on Cancer*).⁽¹¹⁾

Un estudio que incluye 201 pacientes con melanoma de vagina intentó determinar los resultados de diferentes opciones terapéuticas. La estadificación según la FIGO agrupa en Estadios: I (46%), II (18%), III (3%), IVA (3%), IVB (12%), y desconocido (18%). El tratamiento realizado incluye la resección quirúrgica del sitio primario en 70%, de los cuales un 35% de estos casos fue sometido a resección de nódulo linfático. Aproximadamente el 40% de las pacientes recibió radioterapia adyuvante. La presencia de ganglios linfáticos al diagnóstico se asoció con peor sobrevida global (razón de riesgo, 1,98; $P = 0,02$). La radiación adyuvante no ofreció una diferencia estadísticamente significativa en la supervivencia global en comparación con la cirugía sola.⁽¹²⁾

La utilidad de la disección de nódulos linfáticos regionales o aún la biopsia de nódulo centinela en mujeres con esta enfermedad es desconocida.^(3,9) La revisión de casos de Frumovitz et al. describe un efecto pronóstico significativo del estado de ganglios linfáticos, pero con beneficios terapéuticos poco claros. Refiere que las predicciones del drenaje linfático basado en consideraciones anatómicas no son del todo precisas.⁽³⁾

En la revisión de casos de Frumovitz et al., dado que el 93% de las pacientes tuvieron recurrencia luego de una escisión amplia y radioterapia adyuvante, se planteó el valor de la terapia sistémica adyuvante en estos tumores de alto riesgo. Actualmente, la única dro-

ga aprobada por la FDA para la terapia adyuvante en el melanoma cutáneo es el interferón α (IFN- α). Múltiples estudios en fase III han mostrado un aumento significativo en la supervivencia libre de enfermedad en pacientes que recibieron IFN- α como terapia adyuvante comparado con pacientes control. Sin embargo, el efecto en la supervivencia global en estos estudios ha conducido a resultados confusos, llevando a cuestionarse si la administración rutinaria de IFN- α era costo-efectiva.

La mayoría de los oncólogos considera que los beneficios superan los costos y los riesgos y la prescripción de IFN- α en la mayoría de los casos debería ser de rutina como terapia adyuvante del melanoma cutáneo de alto riesgo.⁽⁹⁾ Esto muestra un posible potencial en disminuir la morbilidad quirúrgica y el impacto en la calidad de vida que acompaña a los procedimientos quirúrgicos radicales, permitiendo escisiones más conservadoras.⁽⁹⁾

A la fecha se han encontrado resultados prometedores para reducir el riesgo de recurrencia en pacientes con melanoma mucoso con inmunoterapia adyuvante y terapia dirigida.

El ipilimumab, un anticuerpo del antígeno de linfocitos T 4 anti-citotóxico, fue el primer compuesto que demostró mejorar la supervivencia global en el melanoma, y en 2011 fue aprobado por la FDA como una nueva terapia para el melanoma. Sin embargo, la eficacia de este fármaco en el melanoma mucoso todavía no está demostrada. En 2012, las investigaciones preliminares de los inhibidores de la PD-1 (proteína de muerte celular programada en los linfocitos T) y los anticuerpos PD-L1 (ligando principal en las células tumorales) se estaban desarrollando. Muchas respuestas tumorales conseguidas con la inhibición de PD-1 y PD-L1 fueron duraderas en los ensayos de fase I y se observaron en una mayor proporción de pacientes con melanoma que los observados típicamente con anticuerpos de ipilimumab, con un perfil de toxicidad aceptable. Es necesario confirmar si los inhibidores de PD-1 / PD-L1 pueden utilizarse para la terapia adyuvante del melanoma mucoso.

El tratamiento adyuvante con terapia dirigida se origina al descubrir que los melanomas con frecuencia contienen oncogenes con-

troladores, como BRAF, NRAS y KIT, habiendo revolucionado el tratamiento del melanoma avanzado durante las últimas décadas. Aproximadamente, el 40-50% de los pacientes alberga mutaciones activadoras de BRAF en pacientes caucásicos con melanoma. La frecuencia de las mutaciones de c-kit es del 9,6% en pacientes con melanoma de la mucosa. Las terapias dirigidas están evolucionando rápidamente. El inhibidor de c-kit imatinib, los inhibidores de BRAF vemurafenib y dabrafenib, y el inhibidor de MEK trametinib mejoran significativamente la supervivencia en pacientes con enfermedad avanzada. Sin embargo, estas terapias dirigidas no han sido evaluadas clínicamente para el melanoma como terapia adyuvante. El inhibidor de BRAF, vemurafenib, y la combinación de dabrafenib y trametinib se están evaluando en la etapa adyuvante en pacientes con estadio III y enfermedad de alto riesgo en estadio II.⁽¹³⁾

CONCLUSIONES

El melanoma de vagina es una entidad rara que afecta principalmente a mujeres postmenopáusicas. La supervivencia global es baja, incluso para las pacientes que se presentan con enfermedad limitada a la vagina.

La cirugía se utiliza como tratamiento de primera línea. La evidencia sobre el manejo de estas lesiones es escasa, por lo que se necesita más investigación para mejorar el pronóstico de esta agresiva enfermedad.

Agradecimientos:

A la Dra. Benedicta Caserta por las imágenes de anatomía patológica proporcionadas.

Bibliografía

1. Hacker NF, Eifel PJ, Van der Velden J. Cancer of the vagina. FIGO cancer report. Int J Gynecol Obstet 2015; 131:584-7.
2. Carter JS, Downs LS. Vulvar and vaginal cancer. Obstet Gynecol Clin N Am 2012; 39:213-31.
3. Fumovitz M, Etchepareborda M, Sun CC, Soliman Pt, Eifel PJ, Levenback CF, et al. Primary malignant melanoma of the vagina. Obstet Gynecol 2010; 116:1358-65.
4. Disaia PJ, Creasman WT. Clinical Gynecologic Oncology. 8th ed. Philadelphia: Elsevier; 2012.
5. Miner T, Delgado R, Zeisler J, Busam K, Alektiar K, Barakat R, et al.

- Primary vaginal melanoma: a critical analysis of therapy. *Ann Surg Oncol* 2003; 11(1):34-9.
6. Nigogosyan G, Pava S, Pickren JW. Melanoblasts in vaginal mucosa. *Cancer* 1964; 17: 912-3.
 7. Satyanarayan, Nangal J, Kapoor A, Sharma N. Vaginal Amelanotic Nodular Malignant Melanoma in A Middle-Aged Female: A Rare Case Report and Review of Literature. *J Obstet Gynecol India* 2015; 65(3):199–201
 8. Sugiyama VE, Chan JK, Kapp DS. Management of melanomas of the female genital tract. *Curr Opin Ocol* 2008; 20:565-7.
 9. Tran Janco JM, Markovic SN, Weaver AL, Cliby W. Vulvar and vaginal melanoma: Case series and review of current management options including neoadjuvant chemotherapy. *Gynecol Oncol* 2013; 129: 533-7.
 10. Reid GC, Schmidt RW, Roberts JA, Hopkins MP, Barrett RJ, Morley GW. Primary melanoma of the vagina: a clinicopathologic analysis. *Obstet Gynecol* 1989; 74:190-9.
 11. American Cancer Society. ¿Cómo se clasifica por etapas el cáncer de vagina? Sistema de FIGO/AJC para la clasificación por etapas (estadificación) del cáncer de vagina. (Acceso 16/10/17) Disponible en: <http://www.cancer.org/espanol/cancer/cancerdevagina/guidadetallada/cancer-de-vagina-early-staging>
 12. Kirschner AN, Kidd EA, Dewees T, Perkins SM. Treatment approach and outcomes of vaginal melanoma. *Int J Gynecol Cancer* 2013 Oct; 23(8):1484-9.
 13. Lian B, Guo J. Adjuvant therapy of mucosal melanoma. *Chin Clin Oncol* 2014 Sep; 3(3):33.