

# Melanoma de mucosa vulvar: relato de caso

## Vulvar mucosal melanoma: case report

Adriana de Menezes Gomes<sup>1</sup>. Vinicius Quintanilha Gomes Dias<sup>2</sup>. Florice de Matos Themótheo<sup>1</sup>. Paulo Henrique Silva Nunes<sup>2</sup>. Renato Mazon Lima Verde Leal<sup>1</sup>. Irapuan Teles de Araújo Filho<sup>1</sup>. Anya Costa Araújo de Macedo Goes<sup>1</sup>.

1 Hospital Universitário Walter Cantídio (HUWC/UFC/EBSERH), Fortaleza, Ceará, Brasil. 2 Universidade Federal do Ceará (UFC), Fortaleza, Ceará, Brasil.

### RESUMO

**Introdução:** Melanoma de mucosa é uma doença rara que corresponde a aproximadamente 0,03% de todos os diagnósticos de câncer e 1,4% de todos os tipos de melanoma e representa aproximadamente 10% de todos os tumores malignos da região vulvar. **Metodologia:** Revisão do prontuário de paciente internada nesta Instituição no período de setembro de 2021, com revisão de literatura a partir de dados da base PUBMED. **Relato:** Paciente, 36 anos, com relato de lesão hiperpigmentada em região interna de grande lábio há 10 anos com mudança de comportamento há 4 meses. Apresentava nodulação no local associada a dor e saída de secreção serossanguinolenta/purulenta. Após biópsia excisional e confirmado achado de melanoma de mucosa vulvar em anatomopatológico, foi constatado ao exame físico presença de linfonodo palpável com características suspeitas de metástase. Assim, realizou-se tomografia para estadiamento, cirurgia de ampliação de margens cirúrgicas e linfadenectomia inguinal esquerda. Confirmado o comprometimento linfonodal, a paciente foi encaminhada para radioterapia. **Conclusão:** Melanoma de mucosa é uma doença rara de prognóstico reservado. Devido ao seu diagnóstico mais tardio, tem elevadas taxas de metástase já no estadiamento inicial. Faz-se importante estudos adicionais para esclarecimento da doença e proposta de terapêuticas eficazes no aumento da sobrevida geral.

**Palavras-chave:** Melanoma. Neoplasias vulvares. Metástase linfática. Excisão de linfonodo. Procedimentos cirúrgicos em ginecologia. Oncologia cirúrgica.

### ABSTRACT

**Introduction:** Mucosal melanoma is a rare disease that accounts for approximately 0.03% of all cancer diagnoses and 1.4% of all types of melanoma and represents approximately 10% of all malignant tumors in the vulvar region. **Methodology:** Review of the medical record of a patient hospitalized at this Institution during September 2021, with a literature review based on PUBMED. **Case Report:** Patient, 36 years old, reporting a hyperpigmented lesion in the inner region of the labia majora for 10 years with a behavioral change in the last 4 months, including the appearance of nodulation at the site associated with pain and serosanguineous/purulent secretion. After excisional biopsy, the anatomopathological finding confirmed vulvar mucosal melanoma. Physical examination found a palpable lymph node with suspicious characteristics of metastasis. Thus, tomography for staging, surgery to widen the surgical margins and left inguinal lymphadenectomy were performed. After confirmation of lymph node involvement, the patient was referred for radiotherapy. **Conclusion:** Mucosal melanoma is a rare disease with a poor prognosis. Due to its later diagnosis, it has high rates of metastasis already in the initial staging. Additional studies are important to clarify the disease and propose effective therapies to increase overall survival.

**Keywords:** Melanoma. Vulvar Neoplasms Lymphatic Metastasis. Lymph Node Excision. Gynecologic Surgical Procedures. Surgical Oncology.

**Autor correspondente:** Adriana de Menezes Gomes, Coronel Luiz David de Souza, 72, Presidente Kennedy, Fortaleza, Ceará. CEP: 60355-337. E-mail: dridmg@gmail.com

**Conflito de interesses:** Não há qualquer conflito de interesses por parte de qualquer um dos autores. Recebido em: 27 Jun 2022; Revisado em: 04 Jun 2022; Aceito em: 08 Mar 2023.

## INTRODUÇÃO

Melanoma de mucosa (MM) é uma doença rara que corresponde a aproximadamente 0,03% de todos os diagnósticos de câncer e 1.4% de todos os tipos de melanoma, segundo estudos na população americana. MM representa aproximadamente 10% de todos os tumores malignos da região vulvar. Os locais mais comuns de ocorrência são cabeça e pescoço 55%, mucosa anorretal 24% e mucosa vulvovaginal 18%.<sup>1,2</sup>

O MM costuma surgir em idades mais avançadas que o melanoma cutâneo (MC) com uma idade mediana de 70 anos e é mais comum em mulheres, provavelmente pelo componente vulvovaginal, com uma proporção homem-mulher de 1,0:1,8.<sup>1</sup> Não se pode definir ao certo os fatores de risco associados ao MM, uma vez que a exposição a raios ultravioletas presente no MC não pode ser considerada fator predisponente, devido sua localização anatômica que impede esta exposição.<sup>1,3</sup>

Enquanto a taxa de sobrevida global para MC está em torno de 80%, ela cai para 25% no MM. Comparando-se o sítio primário do tumor, a taxa de sobrevida corresponde a 31,7%, 19,8% e 11,4% para doença originando-se da cabeça e pescoço, mucosa anorretal e mucosa vulvovaginal respectivamente.<sup>3</sup>

O MM é o segundo tipo de câncer mais comum da vulva com uma incidência anual de menos de 0,2 por 100.000 mulheres. Já o melanoma vaginal tem uma incidência estimada de 0,026 por 100.000 mulheres por ano.<sup>3,4</sup> O curso clínico difere de forma expressiva entre os subtipos vulvar e vaginal, com taxas de sobrevida global em 5 anos superior no melanoma vulvar variando de 8% a 55% em comparação ao melanoma vaginal, que varia de 5% a 25%. O tamanho do tumor demonstrou relação com a sobrevida no tumor vaginal. Já no tumor vulvar, o acometimento linfonodal apareceu como fator prognóstico significativo, com taxas de sobrevivência de 54% para pacientes sem acometimento versus 15% para aqueles com acometimento.<sup>3,5</sup>

Os sintomas mais comuns no diagnóstico são prurido vaginal, sangramento, secreção vaginal, dispareunia ou massa palpável.<sup>4</sup> Aproximadamente 40% dos tumores de mucosa são amelanocíticos em comparação a menos de 10% para os melanomas cutâneos.<sup>3</sup>

Embora nenhum sistema de estadiamento proposto atualmente seja um preditor confiável de prognóstico, o estadiamento do melanoma vulvar pode ser realizado de acordo com o sistema TNM para MC. Os sistemas de teste proposto para MM incluem estadiamento microscópico descrito por Clark, Breslow e Chung bem como o estadiamento da Federação Internacional de Ginecologia e Obstetrícia e o sistema *American Joint Committee On Cancer 2002*. Este demonstrou ser preditivo de doença livre de recorrência para melanoma vulvar.<sup>3,6</sup>

O tratamento cirúrgico é a primeira linha terapêutica no MM com a excisão completa proporcionando a maior chance de cura. Recomenda-se margens de 1cm para tumores de até 1mm podendo se estender para 2 cm, se anatomicamente viável,

em caso de melanomas mais espessos.<sup>1,7</sup> Procedimentos mais agressivos como exaneração pélvica estão associados a maior morbidade e não apresentaram melhores resultados em comparação a excisão local ampla conservadora quando se avalia a sobrevida global.<sup>1</sup> A radioterapia adjuvante ou definitiva mostrou um aumento do controle locorregional da doença sendo amplamente utilizada, embora não tenha demonstrado impacto na sobrevida global. A quimioterapia adjuvante combinada de temozolomida e cisplatina se mostrou eficaz no tratamento da doença considerando sobrevida livre de doença em pesquisa realizada na população chinesa, embora ainda sejam necessários mais estudos que extrapolem a população local pesquisada.<sup>1,8</sup> A imunoterapia com inibidores de *checkpoints* surgiu como uma opção de tratamento bem tolerada e eficaz em pacientes com melanoma cutâneo. Apesar dos estudos serem limitados para melanoma de mucosa, observou-se benefício na terapia com ipilimumabe e pembrolizumabe e resposta ainda maior da terapia combinada de ipilimumabe com nivolumabe, apesar de ainda necessitarem de mais estudos específicos para melanoma de mucosa.<sup>1,9,10</sup>

## RELATO DO CASO

Paciente feminina, 36 anos, parda, natural e procedente de Fortaleza, com lesão hiperpigmentada em região interna de grandes lábios à esquerda. Relata aparecimento de lesão há 10 anos aproximadamente, porém há 4 meses percebeu o crescimento da lesão com nodulação local, associada a dor, ulceração e saída de secreção serossanguinolenta/purulenta. Ao exame apresentava nodulação de aproximadamente 2 cm, pediculada, com pequena porção friável e orifício de drenagem com base escurecida e descamativa. Foi então realizada biópsia excisional da lesão com anatomopatológico indicando melanoma extensivo superficial de área 2,0 x 1,6 cm, nível IV de Clark, Breslow 4,5 mm e presença de ulceração (Figura 1). Margens cirúrgicas laterais comprometidas por lesão *in situ* e margem profunda livre distando 5,0 mm da lesão. Estadiamento patológico foi pT4b.

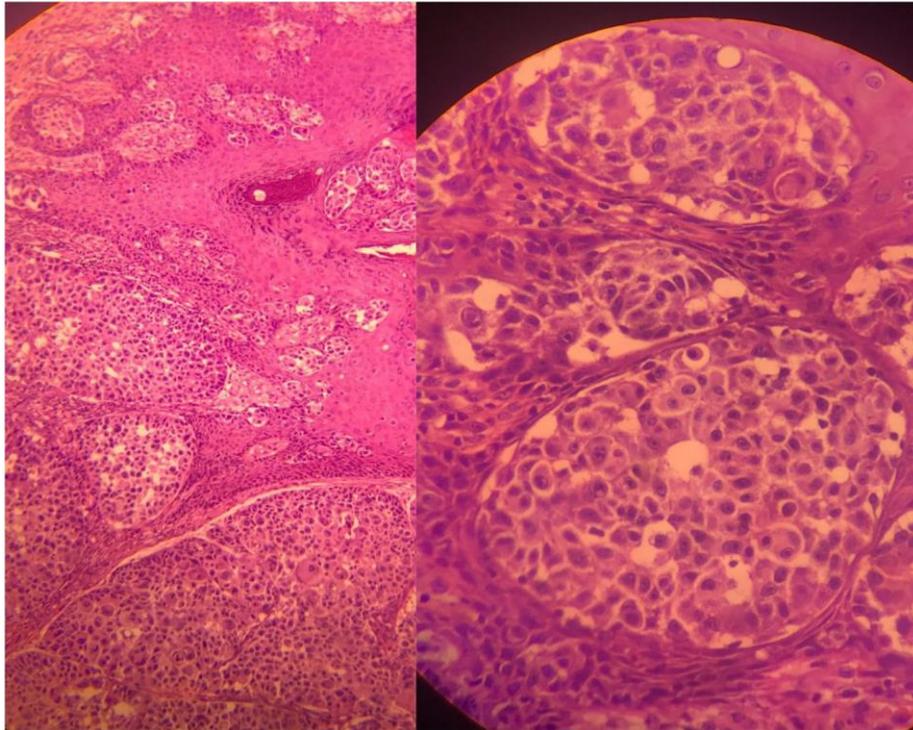
Um mês após a cirurgia, paciente notou abaulamento em região inguinal ipsilateral. Ao exame, linfonodomegalia inguinal de consistência firme, aderida a planos profundos de aproximadamente 4 cm de circunferência, indolor. Tomografia mostrou linfonodos de dimensões aumentadas e com realce heterogêneo pelo meio de contraste na cadeia inguinal esquerda, o maior medindo 2,4cm x 2,2cm, compatível com acometimento secundário (Figura 2).

Foi realizada biópsia incisional do linfonodo suspeito com anatomopatológico positivo para células neoplásicas oriundas de melanoma (Figura 3). Então foi submetida a cirurgia para ampliação de margens cirúrgicas e linfadenectomia inguinal à esquerda. A peça cirúrgica vulvar demonstrou margens livres de neoplasia. O produto de linfadenectomia inguinal esquerda confirmou metástase linfonodal com 8 linfonodos isolados na amostra, sendo 02 linfonodos positivos para metástase de melanoma.

Paciente evoluiu estável e sem intercorrências no pós-operatório, recebendo alta hospitalar após dois dias. No seguimento ambulatorial pós-cirúrgico apresentou queixa de dor em ferida operatória da linfadenectomia e saída de secreção serossanguinolenta em ferida vulvar. Relatou ainda edema em membro inferior esquerdo. Devido às queixas, a

paciente permaneceu em acompanhamento semanalmente e depois quinzenalmente durante os 2 meses seguintes para realização periódica de drenagem de coleção fluida amarelo citrino em região da linfadenectomia. Evoluiu com melhora dos sintomas álgicos e de edema em membro inferior, sendo encaminhada para radioterapia adjuvante.

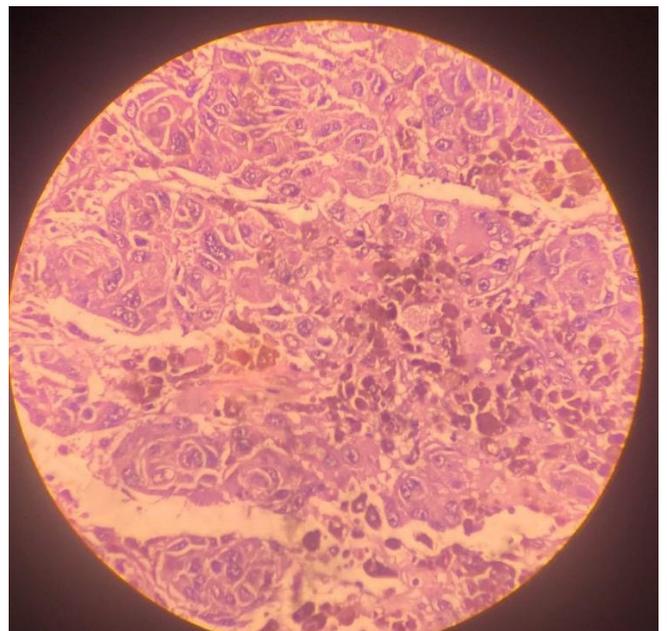
**Figura 1.** Cortes histológicos corados em HE mostrando células atípicas epitelioides com citoplasma abundante, núcleo proeminente e nucléolo conspícuo, dispostas em ninho numa epiderme acantótica, invadindo a derme, onde é possível observar incontinência pigmentar e apresentando atividade mitótica intensa.



**Figura 2.** Cadeia inguinal esquerda com linfonodomegalia.



**Figura 3.** Linfonodo acometido por metástase de melanoma.



## DISCUSSÃO

O caso relatado difere da apresentação clássica de MM vulvar, com paciente apresentando idade de aparecimento mais precoce (36 anos) que a mediana de 70 anos relatada na literatura. Com relação às características tumorais, apesar de alguns estudos relatarem que nevos melanocíticos de mucosa não atuam como precursores do MM,<sup>11</sup> a paciente supracitada chegou ao ambulatório com queixa de lesão hiperpigmentada em região vulvar de existência antiga, com mudança de comportamento recente.

Segundo ALTIERI et al. o pior prognóstico atribuído ao MM se deve ao diagnóstico tardio desde subtipo em comparação ao MC, com envolvimento linfonodal no estadiamento inicial em 23% dos pacientes com melanoma vulvovaginal, versus 9% no MC.<sup>12</sup> A paciente em questão apresentou-se com linfadenopatia inguinal suspeita já na primeira consulta, referindo não perceber a mudança no comportamento tumoral até iniciar os sintomas descritos, devido principalmente à localização mais oculta da lesão.

A apresentação clínica tumoral relatada neste caso está em conformidade com os sintomas descritos na literatura, sendo mais comum apresentar-se com prurido, sangramento, e secreção vaginal, dispareunia e massa palpável.<sup>4</sup>

Ainda encontramos barreiras no estudo pormenorizado da doença e opções terapêuticas no Sistema Único de Saúde (SUS) brasileiro, por isso a importância de mais pesquisas que possam analisar a epidemiologia e características do MM em nossa população. Apesar de se tratar de uma doença rara, o MM já possui avançados estudos internacionais e novas perspectivas promissoras de tratamento que podem definir melhor prognóstico e sobrevida livre de doença. Um

coorte brasileiro revisou a doença retrospectivamente a partir do banco de dados nacional do período de 2000 a 2016 e encontrou dificuldades para análise estatística por informações relevantes insuficientes a respeito de cada paciente, como a ausência de variáveis histopatológicas, moleculares, clínicas e terapêuticas, bem como a não disponibilidade da data do diagnóstico e a data do óbito, o que prejudicou a análise estatística final, apesar da elevada amostra da pesquisa.<sup>13</sup>

Alguns trabalhos sugerem que o MM tem como fatores significativos para o perfil heterogêneo de mutações a localização tumoral bem como a localização geográfica populacional.<sup>14</sup> Ao que parece o padrão de mutação do MM aponta para maior acometimento dos genes SF3B1 e KIT do que os genes BRAF e NRAS, maiores causadores do MC. No presente relato não foi possível realizar estudo genético da doença por não haver essa disponibilidade pelo SUS. O painel mutacional pode ajudar a personalizar terapias específicas para MM, principalmente numa população heterogênea como a brasileira, o que dificulta a extrapolação de estudos internacionais para nossa realidade.<sup>13</sup>

## CONCLUSÃO

Melanoma de mucosa é uma doença rara de prognóstico reservado devido ao seu diagnóstico mais tardio, com elevadas taxas de metástase já no estadiamento inicial. Faz-se importante estudos adicionais para conhecimento epidemiológico e genético da doença dentro do perfil populacional brasileiro, para que se possam propor terapêuticas eficazes no aumento da sobrevida geral, com dados clínicos suficientes para a inclusão dessas terapêuticas no âmbito do SUS, que atualmente não disponibiliza os tratamentos recentes mais eficazes estudados e empregados em contexto internacional.

## REFERÊNCIAS

- Carvajal R, Maniar R. Extracutaneous Melanoma. *Hematol Oncol Clin North Am.* 2021;35(1):85-98.
- Stang A, Steller B, Eisinger B, Jöckel KH. Population-based incidence rates of malignant melanoma of the vulva in Germany. *Gynecol Oncol.* 2005;96(1):216-21.
- Carvajal RD, Spencer SA, Lydiatt W. Mucosal melanoma: a clinically and biologically unique disease entity. *J Natl Compr Canc Netw.* 2012;10(3):345-56.
- Sugiyama VE, Chan JK, Shin JY, Berek JS, Osann K, Kapp DS. Vulvar melanoma: a multivariable analysis of 644 patients. *Obstet Gynecol.* 2007;110(2 Pt 1):296-301.
- Patrick RJ, Fenske NA, Messina JL. Primary mucosal melanoma. *J Am Acad Dermatol.* 2007;56(5):828-34.
- Seifried S, Haydu LE, Quinn MJ, Scolyer RA, Stretch JR, Thompson JF. Melanoma of the vulva and vagina: principles of staging and their relevance to management based on a clinicopathologic analysis of 85 cases. *Ann Surg Oncol.* 2015;22(6):1959-66.
- Tacastacas JD, Bray J, Cohen YK, Arbesman J, Kim J, Koon HB, et al. Update on primary mucosal melanoma. *J Am Acad Dermatol.* 2014;71(2):366-75.
- Lian B, Si L, Cui C, Chi Z, Sheng X, Mao L, et al. Phase II randomized trial comparing high-dose IFN- $\alpha$ 2b with temozolomide plus cisplatin as systemic adjuvant therapy for resected mucosal melanoma. *Clin Cancer Res.* 2013;19(16):4488-98.
- Kuo JC. Immune checkpoint inhibitors in the treatment of advanced mucosal melanoma. *Melanoma Manag.* 2017;4(3):161-167.
- Postow MA, Luke JJ, Bluth MJ, Ramaiya N, Panageas KS, Lawrence DP, et al. Ipilimumab for patients with advanced mucosal melanoma. *Oncologist.* 2013;18(6):726-32.
- Hahn HM, Lee KG, Choi W, Cheong SH, Myung KB, Hahn HJ. An updated review of mucosal melanoma: Survival meta-analysis. *Mol Clin Oncol.* 2019;11(2):116-126.
- Altieri L, Eguchi M, Peng DH, Cockburn M. Predictors of

mucosal melanoma survival in a population-based setting. *J Am Acad Dermatol.* 2019;81(1):136-42.e2.

13. Goldemberg DC, Melo AC, Pino LC, Thuler LC. Epidemiological profile of mucosal melanoma in Brazil. *Sci Rep.* 2020;10(1):505.

14. Newell F, Kong Y, Wilmott JS, Johansson PA, Ferguson PM, Cui C, et al. Whole-genome landscape of mucosal melanoma reveals diverse drivers and therapeutic targets. *Nat Commun.* 2019;10(1):3163.

**Como citar:**

Gomes AM, Dias VQ, Themótheo FM, Lopes RL, Leal RM, Araújo IT Filho, et al. Melanoma de mucosa vulvar: relato de caso. *Rev Med UFC.* 2023;63(1):1-5.