

## Review Article/Artigo de Revisão

# Primary malignant melanoma of the vulva Melanoma primário da vulva

Cecilia Urzal\*, Mara Rocha\*\*, Rita Sousa\*\*\*, Paulo Aldinhas\*\*\*\*, Daniel Pereira da Silva\*\*\*\*\*

*Instituto Português de Oncologia, Coimbra*

### ABSTRACT

Vulvar melanomas are uncommon but have a high malignant potential, both in terms of rate of recurrence and long-term survival. Since early diagnosis is of crucial importance for improving outcomes, elderly women should undergo regular gynaecologic examinations with biopsy of all suspicious pigmented lesions. Biological differences between the more frequent cutaneous melanomas and those of sun-shielded areas such as the vulva have challenged their conventional association with ultraviolet radiation. Histopathological and molecular genetic findings have suggested new paths of investigation for their unique pathogenesis. Surgery remains the initial treatment of choice for localized melanomas, and in the early stages of the disease resections that preserve organ function demonstrate similar survival rates when compared to more radical procedures. Adjuvant local, regional and systemic therapies are under investigation to achieve a better control of the disease in high-risk patients

**Keywords:** vulvar melanoma; vulvar neoplasm; malignant melanoma

### INTRODUÇÃO

Sob a autoria de *Cullen e Carswell*, num relatório de autópsia, a mais remota referência ao melanoma vulvar data de 1824, remontando a primeira publicação de um caso clínico a 1861, na *Lancet*, por *Hewett*<sup>1-2</sup>. Apenas 1 a 3% dos melanomas estão primariamente localizados na vulva, não obstante constituírem o segundo tipo mais frequente de cancro invasivo neste órgão, de cujo total representam 5-10%<sup>3-5</sup>. De acordo com registos de base populacional, a sua incidência anual, estimada em 0,10 a 0,15 por 100.000 mulheres, parece mostrar tendência à estabilização ou ao decréscimo, como reflexo da redução entre os sectores mais jovens<sup>6</sup>. Tendo sido descrito na população feminina dos 7 aos 97 anos,

o melanoma da vulva ocorre tipicamente na sexta e sétima décadas de vida, registando-se uma idade média de 68 anos<sup>7</sup>. Mais de 90% dos diagnósticos correspondem a Caucásicas, reconhecendo-se que 10-12% das mulheres desta raça apresentam uma lesão pigmentada na área genital, sobretudo na vulva, seja isolada ou em contexto de patologia sistémica, e de natureza tumoral (melanocítica ou não), inflamatória, hormonal, imunológica ou paraneoplásica<sup>8</sup>.

Dada a sua origem embriológica, a vulva consiste anatómica e histologicamente numa combinação de componentes cutâneo e mucoso<sup>9</sup>. Os melanomas podem desenvolver-se nos seus dois compartimentos: na pele com apêndices dérmicos, cobrindo as faces laterais dos grandes lábios, e/ou na pele glabra das faces internas dos

\* Interna de Ginecologia/Obstetrícia do Hospital São Teotónio

\*\* Assistente Hospitalar de Obstetrícia/Ginecologia do Hospital São Teotónio

\*\*\* Assistente Hospitalar de Ginecologia/Obstetrícia do IPO, Coimbra

\*\*\*\* Director do Serviço de Ginecologia do IPO, Coimbra

grandes lábios e nos pequenos lábios. O epitélio do vestíbulo, desprovido de queratina e em contacto com as secreções glandulares mucosas, tem sido equiparado a uma membrana mucosa.

### Clínica

Numa revisão de 13 séries integrando um total de 644 doentes, a localização mais comum do melanoma vulvar foi os grandes lábios (34%), seguindo-se os pequenos lábios (29%) e as estruturas medianas, incluindo o clitóris (24%), a área peri-uretral, o intróito vaginal e a fúrcula (13%). As lesões a nível dos grandes lábios apresentaram-se caracteristicamente planas e pigmentadas, por oposição ao aspecto elevado, nodular ou polipóide e em até um terço dos casos amelanocítico do atingimento dos pequenos lábios e do clitóris<sup>7</sup>. De modo recíproco, os tumores amelanocíticos afectam quase exclusivamente a pele glabra da vulva<sup>10</sup>. Séries menos numerosas têm reportado percentagens idênticas de compromisso dos grandes lábios e das áreas mais centrais ou inclusivamente uma preponderância da localização nos pequenos lábios<sup>11-12</sup>. A ulceração tumoral é comum em todos os estádios clínicos, cifrando-se entre 65% na pele não glabra e 91% na pele glabra. As lesões possuem uma extensão variável entre 0,5 e 10 cm, com uma média de 2,5 cm, e uma espessura típica de 2 a 4 mm<sup>13</sup>.

A semiologia do melanoma da vulva é inespecífica e, habitualmente, verifica-se uma combinação de sinais e/ou sintomas. A sua forma mais frequente de apresentação é uma lesão pigmentada, uma massa, um nódulo ou um pólipóide assintomáticos (44%). A hemorragia é relatada por 31% das doentes. As queixas de prurido (18%), dor e corrimento (16%) são menos comuns e não costumam representar manifestações inagurais<sup>14-15</sup>.

### Padrões de disseminação

O melanoma da vulva exhibe três vias preferenciais de disseminação. A extensão directa para órgãos adjacentes resulta na invasão da vagina, uretra e ânus. A embolização linfática acomete os gânglios inguinais superficiais e, através da fásia cribiforme, secundariamente os gânglios inguinais profundos ou femorais. A exportação hematogénica atinge predominantemente o pulmão, fígado, cérebro e osso, mas também o miocárdio, rins e supra-renais, estômago ou gânglios retroperitoneais. Aquando da detecção do tumor primário, um terço das doentes tem compromisso dos gânglios linfáticos regionais e 5 a 25% apresenta lesões à distância<sup>11</sup>. As metástases são mais frequentes em contexto de doença recorrente.

### Histopatologia e imuno-histoquímica

O pleomorfismo dos aspectos clínicos obriga à correlação com os achados histológicos. Assim, qualquer lesão pigmentada de aparecimento ou modificação recente deve ser biopsada, considerando-se particularmente suspeita se maior que 1 cm, de coloração azulada ou negra, elevada ou ulcerada e com bordos espiculados ou mal definidos<sup>16</sup>.

Na ausência de um marcador de diagnóstico, este geralmente envolve uma avaliação arquitectural e citológica, tendo sido descritos vários parâmetros que concorrem para distinguir o melanoma, designadamente dos nevi melanocíticos, com que partilham muitas semelhanças morfológicas. Entre estes, citam-se: dimensão superior a 6 mm, assimetria, fraca circunscrição, predomínio de melanócitos isolados, ninhos confluentes irregulares, melanócitos suprabasais, ausência de maturação, envolvimento de folículos pilosos, atipia citológica, presença de mitoses e necrose. Foram identificados nevi pré-existentes em contiguidade aos melanomas vulvares da pele não glabra em 35% dos casos, sobretudo no subtipo de extensão superficial. A observação é consistente com a hipótese de que, neste compartimento, os melanomas possam desenvolver-se a partir de lesões benignas pré-existentes, enquanto na pele glabra parecem, de facto, desenvolver-se *de novo*<sup>17</sup>.

Reconhecem-se três subtipos histológicos principais de melanoma: o de extensão superficial, o nodular e o lentiginoso mucoso<sup>18</sup>. A ausência de critérios universais que permitam uma classificação consensual e o número reduzido das séries respondem pela discrepância entre as frequências relativas publicadas. *Zivanovic et al.* reportaram uma preponderância do subtipo lentiginoso mucoso (52%), sobre os melanomas mistos e inclassificáveis (24,2%), seguidos pelo melanoma nodular (20,2%) e, finalmente, pelo de extensão superficial (3,5%)<sup>5,19</sup>. Curiosamente, a distribuição apresenta uma ordem inversa à dos melanomas cutâneos. *Benda et al.*, por sua vez, atribuíram a maioria dos casos ao melanoma nodular, subtipo que exhibe tendência à metastização precoce.

As células tumorais do melanoma originam-se nos melanócitos, derivados da neuroectoderme e localizados na camada basal do epitélio<sup>4</sup>. Não havendo um padrão típico, podem ser do tipo epitelíode, dendrítico ou fusiforme, de forma pura ou combinada. O seu conteúdo em melanina é largamente variável. A amelanose macroscópica foi descrita em 27% dos melanomas, mas 16% destes tumores contêm pequenas quantidades de melanina microscópica, dependendo a sua aparência da predominância da feomelanina (avermelhada) sobre a eumelanina (castanho-preta) ou, em alternativa, da perda da capacidade de produzir melanina por alguns clones celulares durante a progressão tumoral.

A análise imuno-histoquímica, com o recurso a anticorpos monoclonais, tem demonstrado auxiliar o processo de confirmação diagnóstica e a avaliação das margens cirúrgicas. A utilização de uma combinação de colorações pode ser particularmente vantajosa para a identificação da origem celular de lesões pouco diferenciadas. As células dos melanomas geralmente demonstram positividade para os marcadores específicos da linhagem HMB-45 e Melan-A, a proteína S-100, um indicador do grau de diferenciação, e a vimentina. A sua utilidade, bem como o valor da expressão do marcador de diferenciação epitelial citoqueratina, de NK1/C3, NSE, PALM 1 e PALM 2 ou dos índices proliferativos Ki67 e PCNA, encontram-se circunscritos pela diversidade clínico-patológica dos melanomas e pela possibilidade de heterogeneidade intratumoral e expressão fenotípica anormal durante a fase de crescimento vertical<sup>11</sup>.

### Genética molecular

Vem sendo pesquisada uma distinção dos melanomas baseada nas diferenças entre as anomalias genómicas subjacentes, que mostram variar com a localização anatómica, o padrão de exposição solar e factores tecidulares locais, em vez de se relacionarem com o tipo histológico. Identificaram-se cariótipos complexos com múltiplas aberrações em vários cromossomas das células de melanomas vulvares, sobretudo no cromossoma 1, especificamente 1p12-q41. As mutações do oncogene *N-ras* nos melanomas da pele cronicamente exposta ao sol, em que representa o gene activado predominante, ultrapassam o número daquelas nas membranas mucosas, suportando uma correlação positiva com a radiação ultra-violeta (UV). Por sua vez, as mutações do gene de supressão tumoral *p53* foram reconhecidas com frequência semelhante nos melanomas cutâneos e mucosos (34% e 26%, respectivamente). Uma fracção relativamente elevada das mutações nos melanomas mucosos representa transições C→T nos locais de dipirimidina. Algumas reflectem a lesão do ADN associada à radiação UV, mas as mutações de *p53* nos melanomas serão introduzidas por mecanismos distintos. À semelhança do que ocorre noutras áreas não expostas ao sol, particularmente a nível das membranas mucosas, o melanoma da vulva parece implicar outros factores etiológicos, sejam tecido-específicos ou derivados ambientais<sup>20</sup>.

### Modelo de patogénese tumoral

A associação etiológica bem estabelecida entre a radiação UV e o melanoma cutâneo não pode ser considerada válida perante lesões primárias acometendo áreas sem exposição solar. Configurando um tipo distinto de melanoma, a loca-

lização vulvar deste tumor tem permitido desenvolver novas linhas de investigação através da análise histogenética e epidemiológica combinada<sup>21</sup>. Sobretudo à custa do compartimento de pele glabra, determinou-se que a densidade dos melanomas primários da vulva (número de tumores por unidade de superfície) é semelhante à dos de localização na pele da cabeça e pescoço e cerca de 2,3 vezes superior à média calculada para os melanomas na totalidade da superfície cutânea<sup>21</sup>. Esta equivalência entre as áreas de exposição crónica à radiação UV e as mais protegidas do sol contribuiu para a necessidade de considerar outros factores oncogénicos actuando a nível urogenital. Entre os indutores ou promotores suspeitos, destacam-se as infecções virais, as doenças inflamatórias crónicas e agentes irritantes locais<sup>22</sup>. Ainda, foi proposta a responsabilidade de factores endógenos que se liguem preferencialmente às células ou matriz extracelular da pele glabra, sem que todavia a sua natureza tenha por ora sido especificada.

### Estadiamento

Em 1953, *Allen e Spitz* demonstraram que um ligeiro incremento na profundidade de invasão do melanoma cutâneo é susceptível de agravar o prognóstico da doente. A correlação dessa variável, medida em termos da histologia descritiva da derme, com a sobrevivência, foi apresentada por *Clark*, em 1969<sup>23</sup>. No ano seguinte, *Breslow* introduziu o cálculo indirecto do volume do tumor a partir da sua espessura máxima, calculada com o auxílio de um micrómetro a partir da camada granulosa da derme, ou da base da úlcera, até ao seu ponto mais profundo<sup>24</sup>.

Dado que a maior parte da vulva carece de demarcação entre as camadas papilar e reticular do tecido fibroso subepitelial, uma alternativa específica para a topografia foi proposta por *Chung* em 1975, combinando o estadiamento de *Clark* com a espessura tumoral enfatizada por *Breslow*<sup>25</sup>. A sobrevivência global aos 10 anos foi calculada em 100, 81, 87, 11 e 33%, para os níveis de I a V de *Chung*<sup>26</sup>.

Quadro I

Nível	Descrição
I	Tumor limitado à epiderme ( <i>in situ</i> )
II	Penetração da membrana basal e extensão para a camada papilar da derme
III	Expansão da derme papilar, com compressão da camada reticular
IV	Invasão da derme reticular
V	Extensão ao tecido adiposo subcutâneo
I. Níveis de <i>Clark</i> para a invasão dos melanomas	

Quadro II		
Espessura tumoral (mm)	Número de casos	Envolvimento dos gânglios linfáticos
< 0,76	2	-
0,76 - 1,5	5	-
1,51 - 3	8	-
>3	20	12

II. Sistema de microestadiamento de *Breslow*

Quadro III	
Níveis	Descrição
I	Tumor limitado ao epitélio
II	Penetração da membrana basal e invasão em profundidade $\leq 1$ mm
III	Profundidade de invasão de 1-2 mm
IV	Profundidade de invasão $> 2$ mm
V	Extensão ao tecido adiposo subcutâneo

III. Classificação de *Chung*

A adopção do estadiamento proposto pela FIGO para o carcinoma de células escamosas da vulva não parece auxiliar a decisão terapêutica<sup>15,27-28</sup>. Os quatro estádios incluídos (I: tumor  $< 2$ cm com gânglios clinicamente negativos; II: tumor  $> 2$ cm com gânglios clinicamente negativos; III: extensão à uretra/vagina/períneo/ânus e/ou gânglios clinicamente positivos; IV: envolvimento da mucosa vesical/rectal ou metástases à distância) consideram sobretudo a extensão do tumor na vulva e nos tecidos adjacentes, reconhecendo-se que o diâmetro da lesão possui significado prognóstico mínimo.

O estadiamento cirúrgico, utilizando um sistema de quatro estádios proposto pela *American Joint Committee on Cancer Melanoma (AJCC)*, incorpora os microestadiamentos de *Breslow* e *Clark*<sup>19</sup>. Originalmente projectado para ser aplicado aos melanomas cutâneos, este sistema incorpora como variáveis a espessura tumoral (*Breslow*), o nível de invasão (*Clark*), a existência ou não de ulceração e a disseminação tumoral. Não contempla o tamanho do tumor e, apesar de representar o único capaz de prever a sobrevivência livre de recorrência, não permite a correlação independente de cada parâmetro com o prognóstico<sup>29-30</sup>. Após revisão em 2002, passando a integrar novos factores de prognóstico, permanece o preferido pela maioria dos autores para o estadiamento dos melanomas da vulva e da vagina<sup>4,31</sup>.

Após avaliação do estado dos gânglios regionais e perante a suspeita clínica de doença avançada, a pesquisa de lesões metastáticas deve incluir o doseamento sérico da desidrogenase láctica e a realização de radiografia de tórax

Quadro IV	
Descrição	
<b>Tumor primário (T)</b>	
Tx	Impossível de avaliar
T0	Sem evidência de tumor
Tis	Intra-epitelial (in situ)
T1	$\leq 1,0$ mm de espessura:
T1a	Níveis II ou III de Clark, sem ulceração
T1b	Níveis IV or V de Clark ou com ulceração
T2	1,01-2,0 mm de espessura:
T2a	Sem ulceração
T2b	Com ulceração
T3	2,01-4,0 mm de espessura:
T3a	Sem ulceração
T3b	Com ulceração
T4	$> 4,0$ mm de espessura:
T4a	Sem ulceração
T4b	Com ulceração
<b>Gânglios regionais (N)</b>	
Nx	Impossíveis de avaliar
N0	Ausência de metástases nos gânglios regionais
N1	1 gânglio regional invadido:
N1a	Invasão microscópica
N1b	Invasão macroscópica
N2	2 ou 3 gânglios regionais invadidos ou metástases intra-linfáticas:
N2a	Invasão microscópica
N2b	Invasão macroscópica
N2c	Metástases intra-linfáticas sem invasão nodular ganglionar
N3	$\geq 4$ gânglios regionais invadidos ou gânglios conglomerados ou combinação de invasão ganglionar e metástases intra-linfáticas
<b>Metástases à distância (M)</b>	
Mx	Impossíveis de avaliar
M0	Ausência de metástases à distância
M1	Metástases à distância:
M1a	Pele, tecido sub-cutâneo ou gânglios linfáticos
M1b	Pulmão
M1c	Outros órgãos ou qualquer local associado a DHL sérica aumentada

IV. Classificação da AJCC, de 2002

**Quadro V**

Estádio	TNM
0	Tis, N0, M0
IA	T1a, N0, M0
IB	T1b, N0, M0; T2a, N0, M0
IIA	T2b, N0, M0; T3a, N0, M0
IIB	T3b, N0, M0; T4a, N0, M0
IIC	T4b, N0, M0
IIIA	T1-4a, N1a, M0; T1-4a, N2a, M0
IIIB	T1-4b, N1a, M0; T1-4b, N2a, M0; T1-4a, N1b, M0; T1-4a, N2b, M0; T1-4a/b, N2c, M0
IIIC	T1-4b, N1b, M0; T1-4b, N2b, M0; qualquer T, N3, M0
IV	Qualquer T, qualquer N, M1

V. Sistema de estadiamento segundo a AJCC, de 2002

e TC crâneo-encefálica, torácica e abdomino-pélvica<sup>6,17</sup>. O estadiamento por PET carece de maior investigação<sup>6</sup>. O padrão de hipersinal em ponderação T1 e hipossinal em T2 exibido pela melanina permite a distinção dos melanomas através do recurso à RMN<sup>32-33</sup>.

### Tratamento

O tratamento inicial para as lesões primárias de melano-ma vulvar é cirúrgico, traduzindo a melhor conduta para o controlo e potencial cura da doença. Originalmente, consistia na vulvectomia radical associada à linfadenectomia inguino-femoral bilateral *en bloc*. Nos últimos anos, tem sido preconizada uma abordagem individualizada, de acordo com factores de prognóstico baseados nas características do tumor, assistindo-se à tendência para uma excisão cirúrgica mais conservadora<sup>26,34</sup>. Discute-se a necessidade de realizar a linfadenectomia regional profiláctica ou sistémica, por rotina, em oposição à oportunidade de efectuar o procedimento com base nos achados clínicos ou no resultado da biópsia do gânglio sentinela.

### Extensão da ressecção vulvar

As técnicas cirúrgicas têm evoluído como adaptações a partir do que ocorre no carcinoma de células escamosas da vulva, não obstante as diferenças biológicas e clínicas entre os dois tipos de tumor. Não existe consenso quanto à extensão óptima da ressecção cirúrgica, tendo sido praticadas a excisão local alargada, a hemi-vulvectomia e as

**Quadro VI**

#### Estádio 0-IA

Excisão local alargada com margens de segurança laterais de 1 cm e margem livre de 1 cm em profundidade. Considerar BGS perante gânglios regionais palpáveis ou detectados por imagem (ecografia, TAC, RMN ou PET). Se a pesquisa for negativa, nenhum procedimento adicional é necessário; se positiva, o tumor passa para o estágio III e é tratado como tal.

#### Estádio IB-IIA

Excisão local alargada com margens de segurança laterais de 2 cm e margem livre de 2 cm em profundidade, associada a BGS bilateral. Se a pesquisa for negativa, nenhum procedimento adicional é necessário; se positiva, o tumor passa para o estágio III e é tratado como tal.

#### Estádio IIB-IIC

Excisão local alargada com margens de segurança laterais > 2 cm e margem livre de >2 cm em profundidade, associada a BGS bilateral. Se a pesquisa for negativa, a excisão local alargada isolada pode ser suficiente; contudo, considerar linfadenectomia inguinal completa. Se positiva, o tumor passa para o estágio III e é tratado como tal.

#### Estádio III

Excisão local alargada conforme recomendada para os estádios I e II, ou cirurgia loco-regional mais extensa. Se apenas a BGS ipsilateral for positiva e o tumor primário tiver localização lateral na vulva (grande ou pequeno lábio ou fúrcula), considerar linfadenectomia inguinal unilateral. Se a BGS for bilateralmente positiva ou o tumor primário tiver localização central (ex:clitóris), deve ser realizada linfadenectomia inguinal bilateral. A radioterapia pélvica e inguinal adjuvante deve ser equacionada em função do número de gânglios inguinais envolvidos, da sua lateralidade (uni ou bilateral) e tipo (micro ou macrometástases). Considerar quimioterapia e bioterapia.

#### Estádio IV

Excisão local alargada conforme recomendada para os estádios I e II, ou cirurgia loco-regional mais extensa. Considerar BGS ou linfadenectomia inguinal completa (ou ambas). Considerar radioterapia, quimioterapia, bioterapia e ressecção de lesões metastáticas.

VI. Conduta terapêutica proposta por Piura

vulvectomias parcial, total e radical<sup>27,35</sup>. A comparação dos resultados destes procedimentos não mostrou diferenças significativas nas taxas globais de sobrevivência, apontando a excisão local alargada como o procedimento de eleição<sup>22,36</sup>. Muitos autores concluíram que as soluções mais radicais também não tiveram impacto em termos de recorrência local, enquanto causaram morbidade acrescida significativa<sup>29,37-38</sup>. A vulvectomia radical foi associada a uma mortalidade de 2%, complicações pós-operatórias (linfedema, cistocelo, rectocelo, incontinência urinária, estenose vaginal) e consequências psico-sexuais da deformidade resultante<sup>5,26-27,39</sup>. A opção por uma cirurgia menos radical é também favorecida pela faixa etária destas doentes, muitas vezes com co-morbilidades associadas<sup>40</sup>. Não obstante, a ressecção completa de tumores de grandes dimensões ou em localização central, geralmente com maior espessura, pode implicar uma vulvectomia total ou mesmo envolver exenterações com derivações urinárias ou intestinais. Nestes casos, pode existir dificuldade no encerramento da ferida operatória, eventualmente implicando técnicas de reconstrução cirúrgica pelo Ginecologista Oncológico ou a colaboração de um Cirurgião Plástico.

#### ***Extensão das margens cirúrgicas livres de tumor***

A relação entre a extensão das margens cirúrgicas e a espessura do tumor foi realçada por vários relatos de melanoma cutâneo<sup>41-42</sup>. Um estudo sueco incluindo 281 doentes com lesões com menos de 2 mm de espessura apresentou uma recorrência local de 1,8%, não afectada por margens livres de 1-2cm *versus* 5cm. Verificaram-se estadias hospitalares mais curtas e taxas inferiores de hemorragia, linfedema e efeitos psico-sexuais nos casos tratados com margens cirúrgicas mais estreitas<sup>43</sup>. Margens de 1 cm para melanomas vulvares com até 1 mm de espessura e margens de 2 cm para melanomas de espessura intermédia (1-4 mm) têm sido sugeridas como adequadas<sup>44</sup>. Considera-se necessário incluir uma margem livre de pelo menos 1 cm em profundidade, até à fáscia subjacente, independentemente da espessura do tumor<sup>45</sup>. Os tumores com mais de 4 mm de espessura apresentam um elevado risco de metástases ganglionares e à distância, sem que ressecções mais agressivas tenham conferido vantagem às doentes, em termos de recorrência local ou sobrevivência global.

#### ***Dissecção dos gânglios regionais***

A segunda questão controversa refere-se ao benefício da linfadenectomia regional profiláctica sobre as taxas de recorrência do tumor e/ou sobrevivência das doentes, sugerido por alguns autores mas não comprovado de forma

consistente<sup>28,34,40,46-49</sup>. A realização da linfadenectomia inguino-femoral está recomendada se a invasão ganglionar for confirmada, sendo consensual que os gânglios palpáveis devem ser removidos. Foram calculadas taxas de sobrevivência aos 5 anos de 68,0; 29,0 e 19,5% para doentes com gânglios negativos, um e mais gânglios positivos, respectivamente. Vários autores defendem também o procedimento nos casos de alto risco de metástases ganglionares, conforme estimado pelas características do tumor primário. Se a profundidade de invasão do tumor primário for menor que 1 mm, a incidência de compromisso ganglionar oculto é praticamente nula e a linfadenectomia, além de não melhorar as taxas de sobrevivência, aumenta a morbidade peri-operatória e as sequelas tardias<sup>45</sup>. Em face de invasões tumorais profundas, o papel da linfadenectomia é incerto, podendo ainda equacionar-se a avaliação ecográfica e a citopunção<sup>50</sup>. Alguns trabalhos sugerem o diferimento da dissecção ganglionar para o momento de detecção clínica de recorrência tumoral a este nível. O interesse da linfadenectomia contralateral nos casos de localização central ainda não foi definitivamente determinado, sugerindo-se que a sua realização não apresente vantagem<sup>5</sup>.

Em 1992, Morton apresentou uma terceira oportunidade para linfadenectomia: a selectiva, em que o primeiro gânglio da cadeia de drenagem linfática, o gânglio sentinela, é identificado e excisado, com subsequente dissecção ganglionar no caso da confirmação histológica da sua invasão<sup>51</sup>.

#### ***Técnica do gânglio sentinela***

Largamente utilizada no melanoma cutâneo, a técnica do gânglio sentinela possui uma taxa de sucesso na sua identificação próxima de 100%, apresentando no entanto cerca de 15% de falsos negativos<sup>52</sup>. Trata-se de um procedimento com morbidade reduzida, que oferece informação importante em termos de estadiamento e prognóstico, influenciando o plano terapêutico e tendo demonstrado melhorar a qualidade de vida das sobreviventes<sup>21,53</sup>. *De Hullu et al.* relataram nove casos submetidos à técnica, em contexto de melanomas com mais de 1 mm de espessura; houve necessidade de completar a linfadenectomia em três doentes e, entre as restantes, registaram-se duas recorrências ganglionares, correspondendo a tumores com espessura maior que 4 mm<sup>54</sup>. *Abramova et al.* descreveram a linfocintigrafia pré-operatória com colóide marcado com <sup>99m</sup>Tc e subsequente biópsia do gânglio sentinela em 6 doentes com melanoma vulvar. Os autores discutiram que, apesar da segurança e eficácia promissoras, a experiência limitada não permitia estabelecer convenientemente a sua indicação<sup>55</sup>.

### **Radioterapia**

O tratamento primário com radioterapia pode ser equacionado perante tumores irrissecáveis, contra-indicações médicas ou recusa da cirurgia pela doente<sup>35,44,56</sup>. A exérese prévia dos gânglios aumentados pode ser preferível nos casos de doença avançada, dada a ineficácia inerente da radioterapia<sup>27,35,44</sup>. A título neoadjuvante, dirigida à vulva ou aos gânglios, a radioterapia pode reduzir a dimensão tumoral, permitindo um procedimento cirúrgico mais conservador. Por sua vez, a radioterapia vulvar adjuvante também pode ter vantagem perante margens cirúrgicas inadequadas, enquanto a irradiação inguinal ou pélvica tem lugar perante o compromisso destes gânglios, após ou em alternativa à linfadenectomia. Doentes com doença metastática podem ainda beneficiar de radioterapia paliativa para alívio sintomático. A dose total aplicada à pélvis e região inguinal varia usualmente entre 45-55 Gy, em fracções diárias de 1,8-2,0 Gy<sup>57</sup>.

### **Quimioterapia, imunoterapia e modificadores da resposta biológica**

Regimes neoadjuvantes de imunoquimioterapia têm sido sugeridos em casos de tumores primários de grande dimensão ou doença loco-regional, na tentativa de limitar a extensão da ressecção cirúrgica necessária. Neste contexto, dois estudos mostraram que a quimioterapia neoadjuvante reduz a necessidade de derivações urinárias e intestinais<sup>58-59</sup>. Apenas três fármacos foram aprovados pela Food and Drug Administration: a dacarbazina e a interleucina-2 para o estágio IV e o interferão-alfa adjuvante em doentes de alto risco. De facto, um regime de interferão-alfa adjuvante mostrou resultados iniciais favoráveis em termos de sobrevivência das doentes com gânglios inguinais invadidos<sup>60</sup>. Todavia, o tratamento médico para doença metastática é considerado experimental<sup>4</sup>.

O tratamento da recorrência local é cirúrgico e consiste na re-excisão do tumor, demonstrando resultados favoráveis de sobrevivência a longo prazo, embora a maioria das doentes apresente doença à distância concomitante<sup>15</sup>. Na presença de metástases isoladas ou em pequeno número, a cirurgia também pode ser equacionada.

Expõe-se a conduta proposta por *Piura et al.* em 2008, que se baseia no sistema de estadiamento da AJCC e inclui a biópsia do gânglio sentinela (BGS) como determinante do plano terapêutico.

### **Prognóstico**

O prognóstico global é desfavorável, dada a elevada fracção de casos em estádios avançados à data do diagnóstico. Este facto atribui-se à detecção tardia do processo neoplá-

sico associada à sua localização, mas sobretudo à agressividade do padrão de crescimento do tumor, com tendência a recorrer e disseminar, o que se relaciona com a riqueza da rede vascular e linfática local.

A sobrevivência global aos 5 anos varia de cerca de 60% a menos de 20%, com uma média de 36%, inferior à verificada no melanoma cutâneo (72-81%) e no carcinoma vulvar de células escamosas (média de 72%)<sup>15,61-62</sup>. A experiência sueca entre 1990-1994, atingindo sobrevivências de 92% em doentes no estágio I, traduz uma melhoria significativa dos resultados, não registada nos casos com metástases ganglionares ou à distância<sup>20</sup>. O intervalo livre de doença situa-se entre 1 e 14 meses. As recorrências loco-regionais geralmente envolvem os gânglios inguinais, períneo, recto, uretra, vagina ou colo.

O número de doentes da maioria das séries reportadas é reduzido, e a identificação de factores independentes de mau prognóstico é diversa e por vezes discordante.

A ulceração e a espessura tumoral são determinantes importantes do intervalo livre de doença e da sobrevivência a longo prazo, definidos em análises multifactoriais, reflectindo o crescimento agressivo do tumor que infiltra e destrói a epiderme ou a membrana mucosa<sup>18,22,24,45</sup>. Outros investigadores argumentam que ambos os parâmetros permitem prever o estado ganglionar, e que apenas a invasão ganglionar e o número de gânglios positivos constituem factores independentes de sobrevivência aos 5 anos (65,2% com gânglios negativos e 37,5% com 1 a 3 gânglios invadidos). Nos trabalhos do grupo norueguês, a invasão vascular e a aneuploidia correlacionaram-se com a redução da sobrevivência a longo prazo, e o tipo de cirurgia primária foi implicado no intervalo livre de doença<sup>37</sup>. Mas, conforme foi dito, uma vulvectomia mutilante não confere benefício de sobrevivência sobre a excisão local com margens livres adequadas. *Phillips et al.* conduziram um estudo prospectivo, em que a invasão vascular e a localização central do tumor foram as únicas associadas ao estado ganglionar. O estágio da AJCC foi relacionado com o intervalo livre de doença<sup>28</sup>. A série sueca identificou a amelanose macroscópica como factor de mau prognóstico que, combinado com a espessura tumoral e a ulceração, mostrou aumentar o risco de morte em cinco vezes<sup>24</sup>. *Bradgate et al.* identificaram mulheres com mais de 65 anos à altura do diagnóstico como tendo pior prognóstico<sup>63</sup>. A invasão capilar linfática, uma elevada taxa mitótica e o tipo histológico (pior prognóstico do melanoma nodular) foram também incriminados nalguns relatos<sup>16</sup>.

Finalmente, as discussões convergem na ideia de que melhorar o prognóstico implica diagnosticar mais precocemente o melanoma vulvar, enfatizando a necessidade da

inspeção vulvar cuidadosa durante o exame pélvico regular e o auto-exame da vulva. Foi estimado que decorram quatro meses entre o início dos sinais ou sintomas e a procura de avaliação médica<sup>5,64</sup>.

### Vigilância

A vigilância das doentes tratadas visa detectar a recorrência, quando o tratamento subsequente possa melhorar o prognóstico, diagnosticar um novo tumor primário e proporcionar informação e suporte. A maioria das recorrências ocorre durante os primeiros 5 anos após o diagnóstico e cerca de 62% são detectadas clinicamente. Os exames complementares devem ser requisitados em função da sintomatologia. O intervalo e a duração do follow-up devem ser adaptados ao estágio da doença. Propõe-se uma vigilância trimestral, durante 1 ano, no estágio IA e durante 3 anos, seguida de acompanhamento semestral até aos 5 anos, nos estádios IB-III A. Nos estádios IIIB, IIIC e IV com doença ressecada, sugere-se manter uma avaliação anual adicional até aos 10 anos e as doentes com tumores irrissecáveis devem ser seguidas de acordo com as necessidades individuais<sup>65</sup>.

### BIBLIOGRAFIA

- Cullen W, Carswell R. On melanosis. *Tr Med Chir Soc Edinburgh* 1824;264.
- Hewett P. Melanosis of the labium and glands of the groin and pubes. *Lancet* 1861;1.
- Stang A, Steller B, Eisinger B, Jöckel K. Population-based incidence rates of malignant melanoma of the vulva in Germany. *Gynecol Oncol* 2005;96:216-21.
- Piura B. Management of primary melanoma of the female urogenital tract. *Lancet Oncol* 2008;9:973-81.
- Panizzon R. Vulvar melanoma. *Semin Dermatol* 1996;15:67-70.
- Patrick R, Fenske N, Messina J. Primary mucosal melanoma. *J Am Acad Dermatol* 2007;56:828-34.
- Sugiyama V, Chan J, Shin J, Berek J, Osann K, Kapp D. Vulvar melanoma: a multivariable analysis of 644 patients. *Obstet Gynecol* 2007;110:296-301.
- Petit T, Cavelier-Balloy B, Vilmer C, Rivet J, Verola O, Janin A. Pigmented lesions of the vulva: histological features. *Ann Pathol* 2002;22:183-93.
- Petit T, Cavelier-Balloy B, Vilmer C. Pigmented lesions of the vulva: histological features. *Ann Pathol* 2002;22:183-93.
- An J, Li B, Wu L, Lu H, Li N. Primary malignant amelanotic melanoma of the female genital tract: report of two cases and review of literature. *Melanoma Res* 2009;19:267-70.
- Jahnke A, Makovitzky J, Briese V. Primary melanoma of the female genital system: a report of 10 cases and review of the literature. *Anticancer Res* 2005;25:1567-74.
- Dunton C, Berd D. Vulvar melanoma, biologically different from other cutaneous melanomas. *Lancet* 1999;354:2013-4.
- Wechter M, Gruber S, Haefner H. Vulvar melanoma: a report of 20 cases and review of the literature. *Am Acad Dermatol* 2004;50:554-62.
- 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.
- Verschraegen C, Benjapibal M, Suprakarapongkul W. Vulvar melanoma at the M.D. Anderson Cancer Center: 25 years later. *Int J Gynecol Cancer* 2001;11:359-64.
- Trimble E. Melanomas of the vulva and vagina. *Oncology* 1996;10:1017-23.
- Ribé A. Melanocytic lesions of the genital area with attention given to atypical genital nevi. *J Cutan Pathol* 2008;35:24-7.
- Ragnarsson-Olding B, Nilsson B, Kanter-Lewensohn L. Malignant melanoma of the vulva in a nationwide, 25-year study of 219 Swedish females: predictors of survival. *Cancer* 1999;86:1285-93.
- Zivanovic O, Khoury-Collado F, Abu-Rustum N, Gemignani M. Sentinel lymph node biopsy in the management of vulvar carcinoma, cervical cancer, and endometrial cancer. *Oncologist* 2009;14:695-705.
- Mansson-Brahme E. Cutaneous malignant melanoma: aspects on prognostic factors and time-trends in a Swedish population. 2002.
- Boel K, Ragnarsson-Olding B. Primary malignant melanoma of the vulva: an aggressive tumor for modeling the genesis of non-UV light-associated melanomas. *Acta Oncologica* 2004;43:421-35.
- De Simone P, Silipo V, Buccini P, et al. Vulvar melanoma: a report of 10 cases and review of the literature. *Melanoma Res* 2008;18:127-33.
- Clark WJ, From L, Bernardino E, Mihm N. The histogenesis and biologic behavior of primary human malignant melanoma of the skin. *Cancer Res* 1969;29:705-27.
- Breslow A. Thickness, cross-sectional areas and depth of invasion in the prognosis of cutaneous melanoma. *Ann Surg* 1970;172:902-8.
- Chung A, Woodruff J, Lewis JJ. Malignant melanoma of the vulva: a report of 44 cases. *Obstet Gynecol* 1975;45:638-46.
- Trimble E, Lewis J, Williams L. Management of vulvar melanoma. *Gynecol Oncol* 1992;45:254-8.
- Piura B, Rabinovich A, Dgani R. Malignant melanoma of the vulva: report of six cases and review of the literature. *Eur J Gynaecol Oncol* 1999;20:182-6.
- Suwandinata F, Bohle R, Omwandho C, Tinneberg H, Gruessner S. Management of vulvar melanoma and review of the literature. *Eur J Gynaecol Oncol* 2007;28:220-4.
- Phillips G, Bundy B, Okagaki T. Malignant melanoma of the vulva treated by radical hemivulvectomy: a prospective study of the gynecologic oncology group. *Cancer* 1994;73:2626-32.
- Look K, Roth L, Sutton G. Vulvar melanoma reconsidered. *Cancer* 1993;72:143-6.
- Kim C, Reintgen D, Balch C. The new melanoma staging system. *Cancer Control* 2002;9:9-15.
- Takehara M, Saito T, Hizumoto H. Imaging studies in patients with malignant melanoma in the female genital tract. *Int J Gynecol Cancer* 2002;12:506-9.
- Kim H, Jung S, Lee E, Kang S. Magnetic resonance imaging of vaginal malignant melanoma. *J Comput Assist Tomogr* 2003;27:357-60.
- Goldsmith H. Melanoma: an overview. *CA Cancer J Clin* 1979;29:194-215.
- Gökaslan H, Sismanoğlu A, Pekin T. Primary malignant melanoma of the vagina: a case report and review of the current treatment options. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2005;121:243-8.
- Podratz K, Gaffey T, Symmonds R. Melanoma of the vulva: an update. *Gynecol Oncol* 1983;16:153-68.
- Scherstroen M, Tropé C, Kaern J. Malignant melanoma of the vulva FIGO stage I: evaluation of prognostic factors in 43 patients with emphasis on DNA ploidy and surgical treatment. *Gynecol Oncol* 1996;61:253-8.
- Nasu K, Kai Y, Ohishi M. Conservative surgical treatment for early-



- stage vulvar malignant melanoma. *Arch Gynecol Obstet* 2009.
39. Johnson T, Kumar N, White C. Prognostic features of vulvar melanoma: a clinicopathologic analysis. *Int J Gynecol Pathol* 1986;5:110-8.
  40. Tasserone E, Van der Esch E, Hart A. A clinicopathological study of 30 melanomas of the vulva. *Gynecol Oncol* 1992;46:170-5.
  41. Cascinelli N. Surgical margins for thin melanomas. *Melanoma Letter* 1992;10.
  42. Veronesi U, Cascinelli N, Adamus J. Thin grade I primary cutaneous malignant melanoma: comparison of excision with margins of 1 or 3 cm. *N Engl J Med* 1988;318:1159-62.
  43. Allen A, Spitz S. Malignant melanoma: a clinicopathological analysis of the criteria for diagnosis and prognosis. *Cancer* 1953;61:1-45.
  44. Rodriguez A. Female genital tract melanoma: the evidence is only skin deep. *Curr Opin Obstet Gynecol* 2005;17:1-4.
  45. Irvin WJ, Legallo R, Stoler M. Vulvar melanoma: a retrospective analysis and literature review. *Gynecol Oncol* 2001;83:457-65.
  46. Karlén J, Piver M, Barlow J. Melanoma of the vulva. *Obstet Gynecol* 1975;45:181-5.
  47. Neven P, Shepherd J, Masotina A. Malignant melanoma of the vulva and vagina: a report of 23 cases presenting in a 10-year period. *Int J Gynecol Cancer* 1994;4:379-83.
  48. Reintgen D, Cox E, McCarty KJ. Efficacy of elective lymph node dissection in patients with intermediate thickness primary melanoma. *Ann Surg* 1983;198:379-85.
  49. Milton G, Shaw H, McCarthy W. Prophylactic lymph node dissection in clinical stage I cutaneous malignant melanoma: results of surgical treatment in 1319 patients. *Br J Surg* 1982;69:108-11.
  50. Veronesi U, Adamus J, Bandoera D. Inefficacy of immediate node dissection in stage I melanoma of the limbs. *N Engl J Med* 1977;297:627-30.
  51. Morton D, Wen D-R, Wong J. Technical details of intraoperative mapping for early stage melanoma. *Arch Surg* 1992;127:392-9.
  52. Dhar K, Das N, Brinkman D. Utility of sentinel node biopsy in vulvar and vaginal melanoma: report of two cases and review of the literature. *Int J Gynecol Cancer* 2007;17:720-3.
  53. De Cicco C, Sideri M, Bartolomei M. Sentinel node biopsy in early vulvar cancer. *Br J Cancer* 2000;82:295-9.
  54. De Hullu J, Hollema H, Hoekstra H. Vulvar melanoma: is there a role for sentinel lymph node biopsy? *Cancer* 2002;94:486-91.
  55. Abramova L, Parekh J, Irvin WJ. Sentinel node biopsy in vulvar and vaginal melanoma: presentation of six cases and a literature review. *Ann Surg Oncol* 2002;9:840-6.
  56. Suwandinata F, Bohle R, Omwandho C. Management of vulvar melanoma and review of the literature. *Eur J Gynaecol Oncol* 2007;28:220-4.
  57. Lara P, Hearn E, Leigh B. Neovaginal malignant melanoma following surgery and radiation for vulvar squamous cell carcinoma. *Gynecol Oncol* 1997;65:520-2.
  58. Harting M, Kim K. Biochemotherapy in patients with advanced vulvovaginal mucosal melanoma. *Melanoma Res* 2004;14:517-20.
  59. 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.
  60. Jack A, Boyes C, Aydin N, Alam K, Wallack M. The treatment of melanoma with an emphasis on immunotherapeutic strategies. *Surg Oncol* 2006;15:13-24.
  61. Ragnarsson-Olding B, Johansson H, Rutqvist L. Malignant melanoma of the vulva and vagina: trends in incidence, age distribution and long-term survival among 245 consecutive cases in Sweden 1960-1984. *Cancer* 1993;71:1893-7.
  62. Weinstock M. Malignant melanoma of the vulva and vagina in the United States: patterns of incidence and populationbased estimates of survival. *Am J Obstet Gynecol* 1994;171.
  63. Bradgate M, Rollason T, McConkey. Malignant melanoma. *British Journal of Obstetrics and Gynecology* 1990.
  64. Parara S, De Bree E, Takos D, Giannikaki E, Melissas J, Tsiftsis D. Melanoma of the vulva: a pigmented lesion is also significant in a non-sun-exposed area. *Arch Gynecol Obstet* 2009;280:831-4.
  65. Francken AB, Bastiaannet E, Hoekstra HJ. Follow-up in patients with localised primary cutaneous melanoma. *The Lancet Oncology* 2005;8:608-21
-