

Melanoma primario de clítoris. Reporte de un caso. ¿Qué sabemos actualmente de los melanomas?

Primary melanoma of the clitoris. Report of a case. What do we currently know about melanomas?

Mikhael Karim Chidiak Tawil^{1a}, Franco J. Calderaro Di Ruggiero^{2b*}, Fabiola Bolívar^{3a}, Maritza Lobaina Carrillo^{4c}

RESUMEN

Los melanomas son neoplasias que surgen de la malignización de los melanocitos, generalmente relacionados con el daño solar acumulado por lo que la mayoría son cutáneos. Sin embargo, también puede aparecer en las superficies mucosas representando solo el 3 %. Las mutaciones del gen c-KIT se encuentran en 21,6 % a diferencia de los melanomas cutáneos donde la mutación es rara. Por el contrario, las mutaciones NRAS y BRAF ocurren solo en el 10,2 % y 8,2 % de los melanomas vulvares, respectivamente, siendo más frecuente en los cutáneos. La mayoría de los melanomas vulvares se diagnostican en mujeres posmenopáusicas. Las manifestaciones clínicas incluyen: prurito, ulceración, sangrado o secreción vaginal, presentándose en etapas avanzadas. Es

importante hacer diagnóstico diferencial con otras lesiones vulvares, las lesiones hipopigmentadas no excluyen el diagnóstico de melanoma. La resonancia magnética es útil para establecer la extensión de la enfermedad y planificar la cirugía. La tomografía computarizada o la tomografía por emisión de positrones permiten la evaluación de metástasis regionales y/o distantes. El tratamiento consiste en la resección de la lesión con márgenes negativos. La biopsia del ganglio linfático centinela es una técnica factible y capaz de detectar metástasis ocultas sustituyendo la linfadenectomía inguinal, esta última asociada a mayor morbilidad. La quimioterapia reporta tasas de respuesta entre 12 % y 26 %. La poliquimioterapia no mejora la supervivencia en comparación con quimioterapia de agente único. Con la introducción de los inhibidores de CTLA-4, PD-1, BRAF y MEK, el tratamiento del melanoma ha experimentado un cambio significativo mejorando la supervivencia de las pacientes. Se presenta el caso

DOI: <https://doi.org/10.47307/GMC.2023.131.2.16>

ORCID: 0000-0001-5322-3468¹
ORCID: 0000-0002-7101-8481²
ORCID: 0000-0002-0971-5868³
ORCID: 0009-0001-8593-8932⁴

Postgrado de Ginecología Oncológica (Universidad Central de Venezuela), del Servicio de Ginecología Oncológica, del Hospital Especializado Nacional, Servicio Oncológico Hospitalario, del Instituto Venezolano de los Seguros Sociales (SOH-IVSS). Caracas. Venezuela.

Recibido: 17 de abril 2023
Aceptado: 26 de abril 2023

^aGinecólogo Obstetra, Residente del Postgrado de Ginecología Oncológica, SOH-IVSS.

^bDoctor en Ciencias de la Salud. Miembro Correspondiente Nacional, Puesto No. 41. Academia Nacional de Medicina. Cirujano General–Oncólogo. Ginecólogo Oncólogo, Jefe de Servicio y Director de los Postgrados de Cirugía y Ginecología Oncológica del SOH-IVSS, de la UCV.

^cAnatomopatólogo, Hospital Materno Infantil del Valle.

*Correspondencia: Dr. Franco J. Calderaro Di Ruggiero. Servicio de Ginecología Oncológica, del Hospital Especializado Nacional, “Servicio Oncológico Hospitalario” – IVSS. Urbanización Los Castaños. Calle Alejandro Calvo Laird, Piso 4. El Cementerio. Caracas, Venezuela. Tel: 0414-2620056. E-mail: francocalderarod@hotmail.com.

de una paciente de 32 años de edad con una lesión negra a nivel del clítoris y labio menor de la vulva derecha, de crecimiento rápido. La biopsia reportó melanoma nodular. Se realizó biopsia de ganglio centinela más hemivulvectomía anterior, con posterior evolución satisfactoria.

Palabras clave: Melanomas de mucosa, clítoris, vulva, inmunoterapia, terapia dirigida.

SUMMARY

Melanomas are neoplasms that arise from the malignancy of melanocytes, generally related to accumulated sun damage, which is why most are cutaneous. However, it can also appear on mucosal surfaces, representing only 3 %. Mutations of the c-KIT gene are found in 21.6 %, unlike cutaneous melanomas where the mutation is rare. On the contrary, NRAS and BRAF mutations occur only in 10.2 % and 8.2 % of vulvar melanomas respectively, being more frequent in cutaneous ones. Most vulvar melanomas are diagnosed in postmenopausal women. Clinical manifestations include pruritus, ulceration, bleeding, or vaginal discharge, presenting in advanced stages. It is important to make a differential diagnosis with other vulvar lesions, hypopigmented lesions do not exclude the diagnosis of melanoma. Magnetic resonance imaging is useful in establishing the extent of the disease and planning surgery. Computed tomography or positron emission tomography allows the evaluation of regional and/or distant metastases. Treatment consists of resection of the lesion with negative margins. Sentinel lymph node biopsy is a feasible technique capable of detecting occult metastases, substituting inguinal lymphadenectomy, the latter associated with greater morbidity. Chemotherapy reports response rates between 12 and 26 %. Combination chemotherapy does not improve survival compared with single-agent chemotherapy. With the introduction of CTLA-4, PD-1, BRAF, and MEK inhibitors, the treatment of melanoma has undergone a significant change, improving patient survival. We present the case of a 32-year-old patient who presented with a blackish lesion at the level of the clitoris and labia minora of the right vulva, with rapid growth. The biopsy of the lesion reveals nodular melanoma. The biopsy reported nodular melanoma. A sentinel lymph node biopsy plus anterior hemivulvectomy was performed, with subsequent satisfactory evolution.

Keywords: Mucosal melanoma, clitoris, vulva, immunotherapy, targeted therapy.

INTRODUCCIÓN

Los melanomas se definen como un proceso neoplásico originado a partir de la malignización de los melanocitos que se encuentran en la capa basal de la epidermis. El melanoma vulvar representa la segunda lesión cancerígena más frecuente de la vulva, siendo los sitios de aparición más comunes los labios mayores, menores y el clítoris (1).

A diferencia de los melanomas cutáneos, los que se originan en la vulva parecen tener una biología tumoral distinta, ya que no están relacionados con exposición solar crónica ni a la luz ultravioleta, es por ello por lo que son denominados melanomas mucosales. Todo esto le confiere al melanoma de vulva un peor pronóstico (2).

Las manifestaciones clínicas son variables, pero suelen presentarse como lesiones pigmentadas o sobreelevadas asimétricas, de bordes irregulares, generalmente con tamaños mayores de 7 mm (2). Alrededor del 2 % de los casos, estas lesiones pueden presentarse hipopigmentadas, denominándose melanomas amelánicos (3).

El diagnóstico se realiza mediante la biopsia de la lesión, y el tratamiento preferido es quirúrgico. Sin embargo, la terapia sistémica, principalmente la inmunoterapia, ha cobrado mayor importancia en los últimos años (4).

Es importante destacar que no existen pautas de tratamiento específicas para los melanomas vulvares, siendo la mayoría de las conductas tomadas con base en las pautas para melanoma cutáneo. Esto último es especialmente delicado, debido a que puede aumentar la heterogeneidad del tratamiento influyendo en el pronóstico de las pacientes (4).

CASO CLÍNICO

Se presenta el caso de una paciente de 32 años de edad, II gestas II partos (IIG, IIP), con antecedente de excéresis de lesión vulvar en el 2020, cuyo informe de la biopsia reportó Nevus celular intradérmico.

En marzo de 2022, presenta lesión negruzca a nivel del clítoris y labio menor de la vulva derecha, la cual presentó crecimiento rápido, por lo que acude a ginecólogo quien toma biopsia de la lesión que reporta melanoma nodular de patrón sólido en fase de crecimiento, Breslow 12 mm, microsateletosis, y regresión tumoral no evidente, así como invasión linfovascular ausente.

Al examen físico ginecológico se observa lesión de bordes irregulares, sobre elevada, de coloración negruzca que compromete el capuchón del clítoris y labio mayor y menor derecho que mide 2,5 x 1,5 cm. Ambas regiones inguinales sin adenopatías. El resto del examen físico sin alteraciones.

Los exámenes de laboratorio reportan: LDH 183 UI/mL y en la Resonancia Magnética Nuclear de abdomen y pelvis con gadolinio, se observó lesión hiperintensa a nivel de región anterior de vulva la cual mide 2,8 x 1,2 cm, sin evidenciar adenopatías inguinales, ni pélvicas.

En reunión de servicio de ginecología oncológica, se decide realizar biopsia de ganglio centinela y hemivulvectomía anterior con corte congelado, para determinar el estado de los márgenes de resección, ameritando ampliación del borde externo derecho por encontrarse positivo para malignidad (Figura 1).



Figura 1. A: Melanoma de clítoris posterior a instilación de azul patente, B: Identificación de ganglio centinela inguinal derecho, C: Ganglio centinela inguinal derecho, D: Plastrón ganglionar inguinal izquierdo con coloración negruzca, E: pieza de resección quirúrgica referida, F: Cierre primario de la herida quirúrgica.

La biopsia definitiva reportó melanoma invasor en fase de crecimiento vertical, tipo celular predominantemente epiteloide, Breslow 15 mm, índice mitótico 28 en 10 campos de alto poder. Regresión tumoral, sateletosis, ulceración y necrosis tumoral ausente. Invasión vascular linfática presente. Los ganglios centinela inguinales derechos reportan seis ganglios con hiperplasia paracortical difusa sin infiltración neoplásica, mientras que los inguinales izquierdos reportaron catorce ganglios, de los cuales doce con hiperplasia paracortical difusa y dos con infiltración por melanoma invasor metastásico. La inmunohistoquímica confirma el diagnóstico de melanoma, mediante el panel positivo para HMB 45 en 100 % de las células tumorales y S-100 en 70 % de las células tumorales (Figura 2).

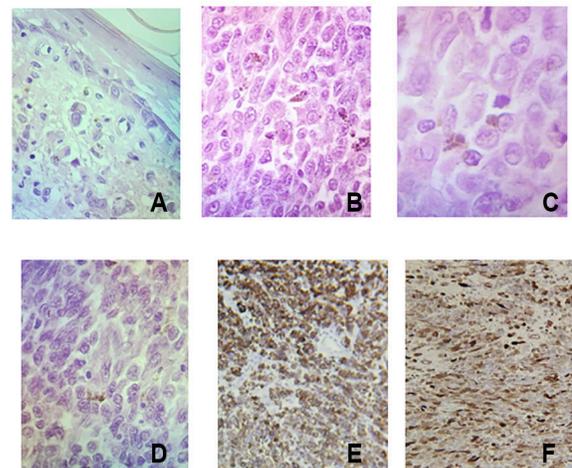


Figura 2. Imágenes histológicas e inmunohistoquímica. A: Melanoma 200X, se observa invasión linfovascular. B: Melanoma 200X, presencia de pigmento. C: Melanoma 400X, presencia de pigmento. D: Melanoma 100X, mitosis. E: HMB-45 positivo con patrón citoplasmático F: Proteína S-100 positivo con patrón nuclear.

La paciente presentó una evolución postoperatoria satisfactoria sin complicaciones, como puede observarse en la (Figura 3), concluyéndose como un melanoma de clítoris de patrón sólido pT4aN2bM0 ST IIIC, indicándose tratamiento adyuvante con inmunoterapia Nivolumab más Ipilimumab.



Figura 3. Resultado postoperatorio a los 21 días de la cirugía.

DISCUSIÓN

Los melanomas se definen como procesos neoplásicos que surgen de la malignización de los melanocitos, las cuales son células que tienen por función producir el pigmento de melanina y transportarla a los queratinocitos para proteger la piel del daño solar, es por ello que la mayoría de los melanomas son cutáneos. Sin embargo, el melanoma también puede aparecer con mucha menor frecuencia en las superficies mucosas (1). Normalmente los tejidos de la mucosa no están expuestos a la luz solar y, por lo tanto, no requieren protección ultravioleta (UV), es por ello por lo que no está del todo claro por qué los melanocitos se encuentran en el epitelio de la mucosa (2).

La melanina tiene un efecto antimicrobiano en los invertebrados mediante el aminoácido tirosina a través de una cascada de pasos de oxidación que se desencadena en respuesta a lipopolisacáridos y peptidoglicanos, que componen la pared celular de levaduras y mohos, esto permite atrapar los microorganismos en cápsulas dentro de la célula. A su vez, los compuestos intermedios de la cascada y los radicales libres producidos también matan directamente a los microorganismos interactuando con sus membranas celulares y

neutralizando las toxinas bacterianas (5). En los seres humanos, los mediadores del sistema inmune innato pueden estimular la melanogénesis y, los melanocitos producen citoquinas para impulsar la respuesta inflamatoria (6). Los melanocitos también pueden tener una función presentadora de antígeno. Este papel del sistema inmune innato podría explicar por qué los melanocitos residen en las superficies mucosas (1).

Los melanomas que se originan en las mucosas representan menos del 3 % de todos los melanomas (2,7). Estos se originan de los epitelios de las mucosas del tracto respiratorio, genitourinario y gastrointestinal, pero se encuentran más comúnmente en tres áreas: vulvovaginal en 18 %, anorrectal en 24 % y en la cavidad oral y nasal en 55 % de los casos (8). En cuanto a los melanomas vulvares representan el 1 % de todos los melanomas en mujeres y el 5 % de todas las neoplasias malignas vulvares (3).

La caracterización molecular de los melanomas vulvares puede ayudar a comprender mejor la carcinogénesis de esta patología (4). Las mutaciones del gen c-KIT son raras en los melanomas cutáneos, pero alrededor del 21,6 % de las mujeres con melanoma vulvar posee una mutación de este gen, lo cual lo hace una característica a tomar en cuenta (4,9,10). Se ha observado que c-KIT era el único marcador molecular de interés que variaba significativamente entre los melanomas vulvar y vaginal, con el 27 % en comparación con el 8 % de las muestras que albergaban la mutación, respectivamente (4,11). A su vez, las mutaciones NRAS ocurren en el 10,2 % de los melanomas vulvares, siendo mucho más frecuente en los melanomas cutáneos y vaginales (11-13). El gen BRAF se encuentra mutado en hasta el 70 % de los melanomas cutáneos y en solo 8,2 % de los melanomas vulvares (12).

La inmunobiología del cáncer es otro aspecto importante que ha mejorado fundamentalmente la comprensión de la carcinogénesis y proporciona nuevas modalidades de tratamiento (4). Durante la carcinogénesis, las células cancerosas deben adquirir mecanismos para evadir la vigilancia y destrucción inmune, en la que CTLA-4 y PD-1 juegan un papel importante en el melanoma, ya que con frecuencia PD-L1 se expresa en los melanomas vulvares (14-16).

La mayoría de los melanomas vulvares se diagnostican en mujeres posmenopáusicas con una mediana de edad de 68 años, pero también se han reportado en mujeres jóvenes y niñas (3). Generalmente, no presentan síntomas en etapas tempranas. Las manifestaciones clínicas incluyen: prurito, ulceración, sangrado o secreción vaginal, los cuales generalmente se presentan en etapas avanzadas de la enfermedad (2,3). Al momento de la exploración clínica pueden observarse lesiones planas o elevadas, las lesiones suelen tener un tamaño medio de 3 cm (desviación estándar \pm 4 cm) (3,12,17). Los melanomas amelánicos representan solo el 2 % (3).

El diagnóstico diferencial de las lesiones vulvares pigmentadas incluye nevus genitales, melanosos vulvar, hiperpigmentación postinflamatoria, lesiones intraepiteliales escamosas de bajo y alto grado, neoplasia intraepitelial vulvar diferenciada y queratosis seborreica pigmentada (4,18,19). A menudo es difícil diferenciar entre las lesiones benignas de la vulva y los melanomas vulvares, es por ello que la regla "ABCDE" puede ayudar como una guía simple para una primera evaluación de lesiones pigmentadas: "A" significa asimetría, y la mayoría de los melanomas son asimétricos; "B" significa borde, ya que los melanomas suelen exhibir un borde irregular, mientras que los nevus suelen tener un borde más liso; "C" significa color, si bien los lunares benignos a menudo son marrones unicolores, los colores múltiples, incluidos diferentes tonos de marrón, negro, azul, blanco o rojo, suelen ser un signo de malignidad; "D" significa diámetro, y lesiones mayores de 6 mm deben hacer pensar que se trata de una lesión sospechosa y "E" significa elevación o evolución, y cualquier cambio de forma, tamaño, estructura, color o síntomas es un indicador potencial de malignidad (20).

Un estudio retrospectivo realizado por la Sociedad Internacional de Dermatoscopia evaluó la aplicación de la dermatoscopia para lesiones genitales, y sugirió que la presencia de un color azul, gris o blanco más la presencia de una zona sin estructura tenía una sensibilidad del 100 % y una especificidad del 82,2 % para detectar un melanoma (21). Sin embargo, sigue habiendo una superposición significativa entre las lesiones benignas y malignas, por lo que se debe realizar una biopsia incisional que incluya piel sana y

tejido celular subcutáneo en todas las lesiones sospechosas para un diagnóstico definitivo (4,22).

Si se confirma el diagnóstico de melanoma en la biopsia, la estadificación debe basarse en el sistema de estadificación del *American Joint Committee on Cancer* (AJCC), ya que se ha encontrado que es un mejor predictor de supervivencia (23,24). Los melanomas se clasifican en los siguientes subtipos histopatológicos: diseminación superficial, nodular, lentigo maligno, lentiginoso acral y desmoplásico (25). Las mujeres con melanoma vulvar de diseminación superficial, parecen tener un mejor pronóstico en comparación con aquellas con melanomas nodulares (3).

En cuanto a los estudios de imagen preoperatorios, su realización está recomendada, ya que generalmente los melanomas se diagnostican en etapas avanzadas por lo que se requiere evaluar la extensión de la enfermedad. La resonancia magnética es el estudio de elección, ya que puede ser útil no solo para establecer la extensión de la enfermedad, sino que permite adicionalmente la planificación quirúrgica. La tomografía computarizada o la tomografía por emisión de positrones se pueden usar para la evaluación de metástasis regionales y/o distantes (26,27).

El tratamiento quirúrgico para el melanoma vulvar que se asocia con mejor pronóstico, es la resección completa de la lesión con márgenes patológicos negativos (2,23), esto puede ser un desafío debido a los sitios anatómicos afectados además del patrón de crecimiento de las lesiones y que en ocasiones puede ser multifocal (28). En el melanoma cutáneo, la *National Comprehensive Cancer Network* (NCCN) y las guías de la Sociedad Europea de Oncología Médica (ESMO), recomiendan márgenes quirúrgicos según el grosor Breslow del tumor: 0,5–1 cm para el melanoma *in situ*; 1 cm para el melanoma invasivo con un grosor de Breslow \leq 1 mm; 1–2 cm para Breslow >1 –2 mm y 2 cm para Breslow > 2 mm. Es importante que los márgenes sean medidos al momento de la cirugía y no en base a los márgenes histológicos medidos por el patólogo (29,30). Se deben aplicar los mismos márgenes para los melanomas vulvares; sin embargo, estos pueden modificarse según consideraciones anatómicas o funcionales como lo es la preservación de la continencia urinaria y la función sexual (26,29).

No hay evidencia de que la resección radical mejore la supervivencia de las pacientes (31-33). El ensayo GOG-73 (Gynecologic Oncology Group-73), el único estudio prospectivo sobre melanoma vulvar y los datos retrospectivos, indican que las cirugías de vulva más radicales no se asocian con un mejor resultado oncológico, en comparación con una escisión local utilizando los márgenes anteriores; por el contrario, se asocian con una mayor tasa de complicaciones (17,24,34,35). Incluso cuando se han logrado márgenes negativos, la mortalidad sigue siendo alta (36). La recurrencia local se presenta en el primer año de la cirugía primaria y, aunque se puede considerar la reescisión, generalmente es seguida rápidamente por enfermedad metastásica (37,38). Debido a esto, la morbilidad asociada a una cirugía radical con el objetivo de obtener márgenes negativos debe evaluarse cuidadosamente, ya que el riesgo de recurrencia es alto y como la mayoría de las pacientes finalmente desarrollan enfermedad metastásica, la calidad de vida es fundamental en la toma de decisiones (4).

El procedimiento de biopsia del ganglio linfático centinela, es una técnica factible y capaz de detectar metástasis ocultas en los ganglios inguinales (39). Debe ofrecerse a todas las mujeres con melanoma vulvar en ausencia de ganglios sospechosos (29,30). El ensayo *Multicenter Selective Lymphadenectomy Trial I*, evaluó pacientes con melanomas cutáneos primarios asignados al azar para someterse a escisión amplia y observación ganglionar, con linfadenectomía para recidiva ganglionar (grupo de observación), o escisión amplia y biopsia de ganglio centinela, con linfadenectomía inmediata para metástasis ganglionares detectadas en la biopsia (grupo de biopsia), pudiéndose validar el potencial de estadificación de la biopsia de ganglio linfático centinela, pero no mostró un beneficio en la supervivencia específica a 10 años relacionada con el tratamiento (40). Cabe destacar que el estudio se realizó en la era anterior al tratamiento adyuvante con inhibidores de puntos de control que se ofreciera a pacientes con ganglios positivos (4).

La biopsia del ganglio linfático centinela en el cáncer de vulva, tiene una tasa de detección con colorante azul en combinación con tecnecio 99 de 97,7 %, si se realiza la ultraestadificación

y la inmunohistoquímica (41). Actualmente, se ha utilizado el verde de indocianina para detectar los ganglios linfáticos centinela en cánceres ginecológicos, siendo tan bueno como los radiocoloides y los colorantes azules (42,43). En los tumores vulvares laterales, una biopsia del ganglio linfático centinela ipsilateral a la lesión suele ser suficiente; sin embargo, en los tumores primarios que están dentro de los 2 cm de la línea media vulvar se justifica una evaluación inguinal bilateral (29,44).

Para las pacientes con melanoma cutáneo en los que se detectó un ganglio centinela positivo, no se ha mostrado diferencias en la supervivencia específica o general al comparar la linfadenectomía completa con aquellas que se sometieron a vigilancia por ultrasonido (45,46). El ensayo *Multicenter Selective Lymphadenectomy Trial II*, evaluó a las pacientes con melanoma cutáneo que se les detectó ganglios centinela positivos y comparó un grupo al que se le completó la disección ganglionar y otro grupo al que se mantuvo en observación ecográfica, demostrando una tasa más baja de recurrencia regional si se completa la disección ganglionar, pero sin beneficio en la supervivencia; además, la disección ganglionar se asoció con una tasa mayor de linfedema (45). Aunque estas investigaciones y los resultados obtenidos son en pacientes con melanomas cutáneos, podría considerarse su aplicación a las pacientes con melanoma vulvar (4).

En las pacientes que tienen metástasis ganglionares inguinales, se recomienda la disección completa de los ganglios linfáticos con fines terapéuticos, en combinación con la escisión local siempre y cuando se hayan excluido las metástasis a distancia (29,30). La radioterapia después de la resección primaria no ha demostrado mejorar la supervivencia global; sin embargo, puede mejorar la tasa de control local de la enfermedad (2). En una revisión publicada de pacientes con melanoma de la mucosa anorrectal a quienes se les realizó cirugía conservadora del esfínter y posteriormente recibieron radioterapia hipofraccionada, se observó que la supervivencia global fue de tan solo 30 %, pero la recurrencia local de la enfermedad ocurrió en el 17 % de los pacientes (47). En las pacientes que se diagnostica enfermedad irresecable, se puede considerar la radioterapia con fines paliativos (2).

Previo a la utilización de los inhibidores de puntos de control inmunitario y la terapia dirigida, a las mujeres con melanoma vulvar irresecable o metastásica, generalmente se les ofrecía quimioterapia citotóxica, la cual se asoció con tasas de respuesta entre 12 y 26 %, sin mejorar la supervivencia (4,48,49). Los regímenes de poliquimioterapia no se asocian con una mejor supervivencia en comparación con la quimioterapia de agente único, el interferón alfa y la interleucina-2 mejoran la supervivencia libre de progresión, pero no la supervivencia general (4,50).

Con la introducción de los inhibidores de CTLA-4, PD-1, BRAF y MEK, el tratamiento médico del melanoma ha experimentado un cambio significativo asociado a un gran progreso y mejoras en la supervivencia de las pacientes (4,26).

En cuanto a la eficacia y seguridad de ipilimumab y nivolumab, se indicó una tasa de respuesta más baja en los melanomas de mucosa en comparación con los melanomas cutáneos (4,26). Se ha determinado la tasa de respuesta para la monoterapia con ipilimumab en 8,3 %, para nivolumab 23,3 % y para una terapia combinada con ipilimumab y nivolumab 37,1 %; sin embargo, se incluyeron todos los melanomas de la mucosa sin informar por separado los sitios de la enfermedad (51). Por su parte, la eficacia y seguridad de pembrolizumab en pacientes con melanoma de mucosa, demostró una tasa de respuesta de 19 %, igualmente no se especificó el sitio de la enfermedad (52).

Datos recientes sobre el tratamiento con inhibidores de CTLA-4 y PD-1 en melanomas vulvovaginales, demostró que las mujeres con melanoma vulvar tratadas con ipilimumab, tuvieron una tasa de respuesta de 12,5 % y la tasa de control de la enfermedad fue de 25 %. Para los inhibidores de PD-1 o una combinación de inhibidores de CTLA-4 y PD-1, la tasa de respuesta fue de 33,3 % y la tasa de control de la enfermedad fue de 66,7 % (53). Debido a estos hallazgos, se recomienda ofrecer inhibidores de puntos de control inmunitario a todas las mujeres con melanomas vulvares irresecables o metastásicos, aunque las tasas de respuesta

pueden ser ligeramente inferiores en comparación con los melanomas cutáneos (53).

Como se había comentado, las mutaciones c-KIT están presentes en alrededor del 20 % de los melanomas vulvares, por lo que, los inhibidores de la tirosina cinasa como el imatinib y el nilotinib, pueden considerarse en la enfermedad recurrente de las pacientes que albergan una mutación de c-KIT (4,54,55). Otros inhibidores de la tirosina cinasa que se han utilizado incluyen el sunitinib, desatinib y sorafenib (56-58).

Debido a que las mutaciones BRAF en los melanomas vulvares son relativamente raras, el tratamiento dirigido con una combinación de inhibidores de BRAF y MEK, desempeña un papel menos importante. Sin embargo, las pautas publicadas de la Sociedad Americana de Oncología Clínica sobre terapia sistémica sugieren que también se puede ofrecer una terapia combinada con los inhibidores de BRAF/MEK como dabrafenib / trametinib, encorafenib / binimetinib o vemurafenib / cobimetinib, en melanomas de mucosa que tengan la mutación BRAF (4,59).

Se debe mencionar que los datos sobre el tratamiento adyuvante en los melanomas de mucosa siguen siendo escasos, ya que la mayoría de los ensayos clínicos se enfocan en melanomas cutáneos o no especifican los subtipos de melanomas mucosales (4). Según las pautas de la Sociedad Americana de Oncología Clínica, se sugiere que a los pacientes con melanomas de la mucosa se les debe ofrecer las mismas terapias recomendadas para los melanomas cutáneos (59).

CONCLUSIONES

- ✓ Los melanomas que se originan en las mucosas representan menos del 3 % y tienen un pronóstico desfavorable al compararlos con los melanomas cutáneos.
- ✓ La caracterización molecular y la inmunobiología, permiten comprender la carcinogénesis y establecer el tratamiento con inhibidores de CTLA-4, PD-1, BRAF y MEK, para mejorar la respuesta y la sobrevida.

- ✓ El tratamiento quirúrgico con márgenes negativos ofrece buenos resultados.
- ✓ La biopsia del ganglio centinela es una técnica factible y eficaz en ausencia de ganglios sospechosos.
- ✓ Las recurrencias son frecuentes.
- ✓ Es importante establecer pautas para el tratamiento de los melanomas de mucosa adaptadas a su comportamiento biológico, ya que la mayoría de los estudios se enfocan en los melanomas cutáneos.

REFERENCIAS

1. Mihajlovic M, Vljakovic S, Jovanovic P, Stefanovic V. Primary mucosal melanomas: A comprehensive review. *Int J Clin Exp Pathol.* 2012;5(8):739-753.
2. Tyrrell H, Payne M. Combatting mucosal melanoma: recent advances and future perspectives. *Melanoma Manag.* 2018;MMT11.
3. Wohlmuth C, Wohlmuth-Wieser I, May T, Vicus D, Gien LT, Laframboise S. Malignant melanoma of the vulva and vagina: a US population-based study of 1863 patients. *Am J Clin Dermatol.* 2020;21:285-295.
4. Wohlmuth C, Wohlmuth-Wieser I. Vulvar Melanoma: Molecular Characteristics, Diagnosis, Surgical Management, and Medical Treatment. *Am J Clin Dermatol.* 2021;22(5):639-651.
5. Mackintosh JA. The antimicrobial properties of melanocytes, melanosomes and melanin and the evolution of black skin. *J Theor Biol.* 2001;211(2):101-113.
6. Gasque P, Jaffar-Bandjee MC. The immunology and inflammatory responses of human melanocytes in infectious diseases. *J Infect.* 2015;71(4):413-421.
7. Cancer Research UK. Skin cancer incidence statistics. www.cancerresearchuk.org/health-professional/cancer-statistics. 2016-2018.
8. Chang AE, Karnell LH, Menck HR. The National Cancer Data Base report on cutaneous and noncutaneous melanoma: a summary of 84,836 cases from the past decade. The American College of Surgeons Commission on Cancer and the American Cancer Society. *Cancer.* 1998;83(8):1664-1678.
9. Curtin JA, Busam K, Pinkel D, Bastian BC. Somatic activation of KIT in distinct subtypes of melanoma. *J Clin Oncol.* 2006;24:4340-4346.
10. Willmore-Payne C, Holden JA, Tripp S, Layfield LJ. Human malignant melanoma: detection of BRAF- and c-kit-activating mutations by high-resolution amplicon melting analysis. *Hum Pathol.* 2005;36:486-493.
11. Hou JY, Baptiste C, Hombalegowda RB, Tergas AI, Feldman R, Jones NL, et al. Vulvar and vaginal melanoma: a unique subclass of mucosal melanoma based on a comprehensive molecular analysis of 51 cases compared with 2253 cases of non-gynecologic melanoma. *Cancer.* 2017;123:1333-1344.
12. Gray-Schopfer V, Wellbrock C, Marais R. Melanoma biology and new targeted therapy. *Nature.* 2007;445:851-857.
13. Grill C, Larue L. NRAS, ¿Which mutation is fairest of them all? *J Invest Dermatol.* 2016;136:1936-1938.
14. Tsai KK, Zarzoso I, Daud AI. PD-1 and PD-L1 antibodies for melanoma. *Hum Vaccin Immunother.* 2014;10:3111-3116.
15. Saleh B, Kriegsmann J, Falk S, Aulmann S. Frequent PD-L1 expression in malignant melanomas of the vulva. *Int J Gynecol Pathol.* 2018;37:477-481.
16. Furlan K, Rohra P, Mir F, Gattuso P. Non-human papillomavirus related malignancies of the vulva: A clinicopathological study. *J Cutan Pathol.* 2020;47:917-922.
17. 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;11:359-364.
18. Vaccari S, Barisani A, Salvini C, Pirola S, Preti EP, Pennacchioli E, et al. Thin vulvar melanoma: a challenging diagnosis: dermoscopic features of a case series. *Clin Exp Dermatol.* 2020;45:187-193.
19. Venkatesan A. Pigmented lesions of the vulva. *Dermatol Clin.* 2010;28:795-805.
20. Liu W, Hill D, Gibbs AF, Tempany M, Howe C, Borland R, et al. What features do patients notice that help to distinguish between benign pigmented lesions and melanomas? The ABCD(E) rule versus the seven-point checklist. *Melanoma Res.* 2005;15:549-554.
21. Blum A. Dermoscopy of pigmented lesions of the mucosa and the mucocutaneous junction: Results of a multicenter study by the International Dermoscopy Society (IDS) *Arch Dermatol.* 2011;147:1181-1187.
22. Benito V, Vega B, Lubrano A, Garcia J, Falcon O. Melanoma vulvar. *Prog Obstet Ginecol.* 2005;48(12):606-611.
23. 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;22:1959-1966.
24. Phillips GL, Bundy BN, Okagaki T, Kucera PR, Stehman FB. Malignant melanoma of the vulva treated by radical hemivulvectomy: A prospective

- study of the Gynecologic Oncology Group. *Cancer*. 1994;73:2626-2632.
25. Gershenwald J, Scolyer R, Gardner J, Hess K, Thompson J, Long G, et al. Melanoma of the skin. In: Amin MB et al., editors. *AJCC cancer staging manual*. 8th edition. New York: Springer; 2017.p.563-588.
 26. Wohlmuth C, Wohlmuth-Wieser I. Vulvar malignancies: An interdisciplinary perspective. *JDDG J der Dtsch Dermatologischen Gesellschaft*. 2019;17:1257-1276.
 27. Leitao MM, Cheng X, Hamilton AL, Siddiqui NA, Jurgenliemk-Schulz I, Mahner S, et al. Gynecologic Cancer InterGroup (GCIg) consensus review for vulvovaginal melanomas. *Int J Gynecol Cancer*. 2014;24:S117-S12.
 28. Carvajal RD, Spencer SA, Lydiatt W. Mucosal melanoma: A clinically and biologically unique disease entity. *J Natl Compr Canc Netw*. 2012;10(3):345-356.
 29. NCCN. NCCN clinical practice guidelines in oncology: Cutaneous melanoma (Guías de práctica clínica de la NCCN en oncología: melanoma cutáneo). Versión 1. 2023. <https://www.nccn.org>.
 30. Michielin O, van Akkooi ACJ, Ascierto PA, Dummer R, Keilholz U. Cutaneous melanoma: ESMO clinical practice guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol*. 2019;30:1884-1901.
 31. Buchanan DJ, Schlaerth J, Kurosaki T. Primary vaginal melanoma: Thirteen-year disease-free survival after wide local excision and review of recent literature. *Am J Obstet Gynecol*. 1998;178(6):1177-1184.
 32. DeMatos P, Tyler D, Seigler HF. Mucosal melanoma of the female genitalia: A clinicopathologic study of forty-three cases at Duke University Medical Center. *Surgery*. 1998;124(1):38-48.
 33. Ragnarsson-Olding BK, Nilsson BR, Kanter-Lewensohn LR, Lagerlöf B, Ringborg UK. Malignant melanoma of the vulva in a nationwide, 25-year study of 219 Swedish females: Predictors of survival. *Cancer*. 1999;86(7):1285-1293.
 34. Räber G, Mempel V, Jackisch C, Hundeiker M, Heinecke A, Kürzl R, et al. Malignant melanoma of the vulva: report of 89 patients. *Cancer*. 1996;78:2353-2358.
 35. Gadducci A, Carinelli S, Guerrieri ME, Aletti GD. Melanoma of the lower genital tract: Prognostic factors and treatment modalities. *Gynecol Oncol*. 2018;150:180-189.
 36. Tseng D, Kim J, Warrick A, Nelson D, Pukay M, Beadling C, et al. Oncogenic mutations in melanomas and benign melanocytic nevi of the female genital tract. *J Am Acad Dermatol*. 2014;71:229-236.
 37. Nagarajan P, Curry JL, Ning J, Piao J, Torres-Cabala CA, Aung PP, et al. Tumor thickness and mitotic rate robustly predict melanoma-specific survival in patients with primary vulvar melanoma: A retrospective review of 100 cases. *Clin Cancer Res*. 2017;23:2093-2104.
 38. Ditto A, Bogani G, Martinelli F, Di Donato V, Laufer J, Scasso S, et al. Surgical management and prognostic factors of vulvovaginal melanoma. *J Low Genit Tract Dis*. 2016;20:e24-e29.
 39. Lopez S, Guerri R, Brusadelli C, Bogani G, Ditto A, Raspagliesi F. The role of sentinel lymph node mapping in lower genital tract melanoma. *Minerva Ginecol*. 2020;72:384-390.
 40. Morton DL, Thompson JF, Cochran AJ, Mozzillo N, Nieweg OE, Roses DF, et al. Final trial report of sentinel-node biopsy versus nodal observation in melanoma. *N Engl J Med*. 2014;370:599-609.
 41. Meads C, Sutton AJ, Rosenthal AN, Małysiak S, Kowalska M, Zapalska A, et al. Sentinel lymph node biopsy in vulvar cancer: Systematic review and meta-analysis. *Br J Cancer*. 2014;110:2837-2846.
 42. Deken MM, van Doorn HC, Verver D, Boogerd LSF, de Valk KS, Rietbergen DDD, et al. Near-infrared fluorescence imaging compared to standard sentinel lymph node detection with blue dye in patients with vulvar cancer: A randomized controlled trial. *Gynecol Oncol*. 2020;159:672-680.
 43. Broach V, Abu-Rustum NR, Sonoda Y, Brown CL, Jewell E, Gardner G, et al. Evolution and outcomes of sentinel lymph node mapping in vulvar cancer. *Int J Gynecol Cancer*. 2020;30:383-386.
 44. Coleman RL, Ali S, Levenback CF, Gold MA, Fowler JM, Judson PL, et al. Is bilateral lymphadenectomy for midline squamous carcinoma of the vulva always necessary? An analysis from Gynecologic Oncology Group (GOG) 173. *Gynecol Oncol*. 2013;128:155-159.
 45. Faries MB, Thompson JF, Cochran AJ, Andtbacka RH, Mozzillo N, Zager JS, et al. Completion dissection or observation for sentinel-node metastasis in melanoma. *N Engl J Med*. 2017;376:2211-2222.
 46. Leiter U, Stadler R, Mauch C, Hohenberger W, Brockmeyer NH, Berking C, et al. Final analysis of DeCOG-SLT trial: no survival benefit for complete lymph node dissection in patients with melanoma with positive sentinel node. *J Clin Oncol*. 2019;37:3000-3008.
 47. Kelly P, Zagars GK, Cormier JN, Ross MI, Guadagnolo BA. Sphincter-sparing local excision and hypofractionated radiation therapy for anorectal melanoma: a 20-year experience. *Cancer*. 2011;117(20):4747-4755.
 48. Middleton MR, Grob JJ, Aaronson N, Fierlbeck G, Tilgen W, Seiter S, et al. Randomized phase III study of temozolomide versus dacarbazine in the treatment of patients with advanced metastatic malignant melanoma. *J Clin Oncol*. 2000;18:158-166.

MELANOMA PRIMARIO DE CLÍTORIS

49. Rao RD, Holtan SG, Ingle JN, Croghan GA, Kottschade LA, Creagan ET, et al. Combination of paclitaxel and carboplatin as second-line therapy for patients with metastatic melanoma. *Cancer*. 2006;106:375-382.
50. Pasquali S, Hadjinicolaou AV, Chiarion Sileni V, Rossi CR, Mocellin S. Systemic treatments for metastatic cutaneous melanoma. *Cochrane Database Syst Rev*. 2018.
51. D'Angelo SP, Larkin J, Sosman JA, Lebbé C, Brady B, Neyns B, et al. Efficacy and safety of nivolumab alone or in combination with ipilimumab in patients with mucosal melanoma: a pooled analysis. *J Clin Oncol*. 2017;35:226-235.
52. Hamid O, Robert C, Ribas A, Hodi FS, Walpole E, Daud A, et al. Antitumour activity of pembrolizumab in advanced mucosal melanoma: A post-hoc analysis of KEYNOTE-001,002,006. *Br J Cancer*. 2018;119:670-674.
53. Wohlmuth C, Wohlmuth-Wieser I, Laframboise S. Clinical characteristics and treatment response with checkpoint inhibitors in malignant melanoma of the vulva and vagina. *J Low Genit Tract Dis*. 2021;25:146-151.
54. Carvajal RD, Antonescu CR, Wolchok JD, Chapman PB, Roman R-A, Teitcher J, et al. KIT as a therapeutic target in metastatic melanoma. *JAMA*. 2011;305:2327-2334.
55. Hodi FS, Corless CL, Giobbie-Hurder A, Fletcher JA, Zhu M, Marino-Enriquez A, et al. Imatinib for melanomas harboring mutationally activated or amplified KIT arising on mucosal, acral, and chronically sun-damaged skin. *J Clin Oncol*. 2013;31:3182-3190.
56. Decoster L, Vande Broek I, Bart N, Françoise M, Baurain JF, Sylvie R, et al. Biomarker analysis in a phase II study of sunitinib in patients with advanced melanoma. *Anticancer Res*. 2015;35:6839-6849.
57. Kalinsky K, Lee S, Rubin KM, Lawrence DP, Iafarte AJ, Borger DR, et al. A phase 2 trial of dasatinib in patients with locally advanced or stage IV mucosal, acral, or vulvovaginal melanoma: a trial of the ECOG-ACRIN Cancer Research Group (E2607) *Cancer*. 2017;123:2688-2697.
58. Quintás-Cardama A, Lazar AJ, Woodman SE, Kim K, Ross M, Hwu P. Complete response of stage IV anal mucosal melanoma expressing KIT Val560Asp to the multikinase inhibitor sorafenib. *Nat Clin Pract Oncol*. 2008;5:737-740.
59. Seth R, Messersmith H, Kaur V, Kirkwood JM, Kudchadkar R, McQuade JL, et al. Systemic therapy for melanoma: ASCO guideline. *J Clin Oncol*. 2020;38:3947-3970.