

UNIVERSIDADE FEDERAL DO ESPÍRITO SANTO
HOSPITAL UNIVERSITÁRIO CASSIANO ANTÔNIO DE MORAES
CENTRO DE CIÊNCIAS DA SAÚDE
PROGRAMA DE RESIDÊNCIA MÉDICA EM GINECOLOGIA E OBSTETRICIA

TAYANA AGOSTINHO AYUB

MELANOMA DE VULVA: RELATO DE CASO E REVISÃO DE LITERATURA

VITÓRIA/ES

2020

TAYANA AGOSTINHO AYUB

MELANOMA DE VULVA: RELATO DE CASO E REVISÃO DE LITERATURA

Monografia apresentada ao Programa de Residência Médica em Ginecologia e Obstetrícia do Hospital Universitário Cassiano Antônio de Moraes, Universidade Federal do Espírito Santo – HUCAM – UFES, como requisito parcial para obtenção do título de Ginecologia e Obstetrícia.

Orientadora: Prof. Dra. Neide Aparecida Tosato Boldrini

VITÓRIA/ES

2020

TAYANA AGOSTINHO AYUB

MELANOMA DE VULVA: RELATO DE CASO E REVISÃO DE LITERATURA

Monografia apresentada ao Programa de Residência Médica em Ginecologia e Obstetrícia da Universidade Federal do Espírito Santo, como requisito parcial para obtenção do título de Ginecologista e Obstetra.

COMISSÃO EXAMINADORA

Prof. Dra. Neide Aparecida Tosato Boldrini
Universidade Federal do Espírito Santo
Orientadora

Dr. Alex Bruno de Carvalho Leite
Universidade Federal do Espírito Santo

Dra. Juliana José Fernandes de Assis
Universidade Federal do Espírito Santo

AGRADECIMENTOS

Agradeço primeiramente a Deus, por sustentar minha fé em todos os momentos e por guiar meus caminhos. Aos meus pais, que se dedicam inteiramente à nossa família e são meu amparo. Ao meu irmão e a Lucas, que divertem meu dia a dia e me cercam de amor. À Prof. Dra. Neide Aparecida Tosato Boldrini, por compartilhar seu conhecimento e dedicar-se à nossa formação com afinco. Ao Dr. Alex Bruno de Carvalho Leite, por me servir de inspiração e pelo incentivo dado ao meu projeto de vida. A todos os *staffs* e professores do HUCAM, os quais tanto me ensinaram nesses três anos de convívio. Ao Prof. Dr. Justino Mameri, por todo zelo e preocupação para conosco. Às pacientes, que são o motivo de nosso esforço diário e a razão de ser de nosso ofício.

RESUMO

O melanoma vulvar é uma neoplasia rara, embora seja o segundo subtipo histológico mais frequente dos tumores malignos nesta localização. Geralmente se apresentam como lesões pigmentadas, mas, em até 25% dos casos, podem ser amelanocíticas, de modo que a realização de biópsia é fundamental. Seu diagnóstico é frequentemente tardio, tanto por sua localização atípica quanto pela falta de capacitação dos ginecologistas gerais para o reconhecimento de lesões suspeitas, ocorrendo quando já há invasão de estruturas adjacentes, linfonomegalia ou disseminação à distância. O tratamento ainda é extrapolado daquele preconizado para o carcinoma espinocelular e para os melanomas cutâneos, devido à falta de estudos balizadores. Neste trabalho, realiza-se uma revisão simples da literatura acerca do tema, seguida de um relato de caso de uma paciente atendida pelo setor de Ginecologia do Hospital Universitário Cassiano Antônio Moraes – Vitória/ES, diagnosticada com o agravo em questão, ilustrando a agressividade da doença e reiterando a importância da inspeção da vulva durante o exame físico ginecológico, com biópsia de lesões eventualmente encontradas, visando à realização de diagnóstico precoce e consequente referência das pacientes acometidas para serviços especializados, instituindo-se tratamento adequado dessa neoplasia. Importante ressaltar, ademais, que o melanoma vulvar também poderia ser identificado por dermatologistas; todavia, esses especialistas não incluem rotineiramente o exame dos órgãos genitais na sua propedêutica, fato que deve ser objeto de questionamento e recondução.

Palavras-chave: neoplasias vulvares; melanoma; diagnóstico precoce.

ABSTRACT

Vulvar melanoma is a rare neoplasia, despite being the second most frequent subtype of malignant tumors in this site. It is generally described as pigmented lesion, but it can be amelanotic in up to 25% of the cases, so that biopsy is mandatory for obtaining the correct diagnosis. It is frequently diagnosed on late stages, fact that can be attributed to the atypical location, as well as to the lack of proper training of gynecologists for prompt recognition of suspicious lesions, usually when there is invasion of nearby structures, lymph node compromise or distant metastasis. Treatment is still based on the preconized measures for squamous cell carcinoma and cutaneous melanoma, due to the lack of specific studies for vulvar affection. This paper consists of a brief literature review about vulvar melanoma, followed by a case report of a patient that was diagnosed with such disease by the gynecology department of the Hospital Universitário Cassiano Antônio Moraes – Vitória/ES, illustrating the aggressiveness of this kind of cancer and reinforcing the importance of vulvar inspection during the gynecologic physical examination routine, together with biopsy of lesions eventually found, in order to achieve early diagnosis and consequent destination of the diagnosed patients to specialized medical services, so that proper treatment can be instituted. At last, it is important to highlight that vulvar melanoma could also be diagnosed by dermatologists, however, these specialists do not routinely include inspection of genitalia in their medical practice, a fact that should be questioned and rethought.

Keywords: vulvar neoplasia; melanoma; early diagnosis.

LISTA DE TABELAS

Tabela 1. Estadiamento FIGO para o câncer de vulva.

Tabela 2. Microestadiamento do melanoma vulvar.

LISTA DE FIGURAS

Figura 1. Figura mostrando lesão pigmentada na uretra, no terço inferior da vagina e em pequenos lábios.

Figura 2. Pós-operatório imediato.

Figura 3. Peça cirúrgica.

LISTA DE ABREVIACÕES

AESP – Atividade Elétrica sem Pulso

AGHU – Aplicativo de Gestão para Hospitais Universitários

ASC-H – *Atypical squamous cells is not possible to exclude high-grade intraepithelial lesion* (Células Escamosas Atípicas que não Permitem Excluir Lesão de Alto Grau).

CTLA – *Cytotoxic T-lymphocyte-associated antigen*. (Antígeno de Linfócitos T Citotóxicos).

DNA – Ácido Desoxirribonucleico

FDA – *Food and Drugs Administration*. (Órgão regulador de alimentos e medicamentos dos Estados Unidos).

FIGO – Federação Internacional de Ginecologia e Obstetrícia

HPV – *Human Papillomavirus*. (Papilomavírus Humano).

HSIL – *High grade squamous intraepithelial lesion*. (Lesão Intraepitelial de Alto Grau)

HUCAM – Hospital Universitário Cassiano Antônio de Moraes

IRA – Injúria Renal Aguda

JP – Jackson-Pratt (dreno)

LSIL – *Low grade squamous intraepithelial lesion*. (Lesão Intraepitelial Escamosa de Baixo Grau)

NIC – Neoplasia Intraepitelial Cervical

PET-CT – *Positron Emission Tomography- Computed Tomography*. (Tomografia por Emissão de Pósitrons)

RM – Ressonância Magnética

+SEER – *Surveillance, Epidemiology and End Results*. (Vigilância, Epidemiologia e Resultados)

TC – Tomografia Computadorizada

TCLE – Termo de Consentimento Livre e Esclarecido

UFES – Universidade Federal do Espírito Santo

VIN – *Vulvar Intraepithelial Neoplasia*. (Neoplasia Intraepitelial Vulvar)

SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO	10
2. REVISÃO DE LITERATURA.....	111
2.1. <i>ETIOLOGIA E GENÉTICA</i>	<i>111</i>
2.2. <i>QUADRO CLÍNICO.....</i>	<i>111</i>
2.3. <i>DIAGNÓSTICO E HISTOLOGIA.....</i>	<i>122</i>
2.4. <i>ESTADIAMENTO.....</i>	<i>133</i>
2.5. <i>TRATAMENTO</i>	<i>155</i>
2.6. <i>PROGNÓSTICO</i>	<i>200</i>
2.7. <i>SEGUIMENTO</i>	<i>211</i>
3. METODOLOGIA.....	222
4. RELATO DE CASO.....	222
5. DISCUSSÃO	288
6. CONCLUSÃO.....	29
7. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	30
8. ANEXO 1 – Aprovação pelo Comitê de Ética em Pesquisa.....	322
9. ANEXO 2 - Pôster apresentado no Congresso Internacional da ISSVD.....	35

1. INTRODUÇÃO

O câncer de vulva é uma neoplasia pouco comum, que representa cerca de 4% das neoplasias malignas do trato genital feminino e 0,6% dos cânceres em mulheres (BEREK, 2014). É uma doença típica de mulheres idosas, com pico nas 6ª a 8ª décadas de vida, contudo percebe-se que nos últimos anos houve uma ampliação da incidência do carcinoma vulvar *in situ*, notadamente nas pacientes jovens em fase reprodutiva (CHEN et al, 2014; KALAMPOKAS; KALAMPOKAS; DAMASKOS, 2017; TAN et al, 2019; BOER et al, 2019).

O melanoma é o segundo subtipo histológico mais comum, contudo representa de apenas 2 a 10% dos cânceres primários de vulva (BEREK e KARAM, 2019). É uma doença que surge dos melanócitos ou células pigmentadas (KALAMPOKAS, KALAMPOKAS; DAMASKOS, 2017). Sua incidência é de 0,1 a 0,19, para cada 100.000 pessoas (BEREK, 2014). Tais lesões são mais comuns em mulheres brancas após a menopausa, mas também acometem mulheres de pele escura (LEITÃO JR, 2014; WEINBERG e GOMEZ-MARTINEZ, 2018; BOER et al, 2019). Apesar de a incidência do melanoma cutâneo estar em ascensão, não se observa o mesmo padrão em relação ao melanoma vulvar (CARVAJAL; HAMID; ARIYAN, 2018).

Melanomas de mucosa normalmente apresentam pior prognóstico quando comparados com os melanomas cutâneos (CARVAJAL; HAMID e ARIYAN, 2018). Considerando a raridade do acometimento mucoso e os seus desafios de diagnóstico, o entendimento dessa afecção e seu manejo configura-se limitado, motivando a escolha deste tema como objeto deste trabalho.

Propõe-se uma revisão simples da literatura acerca do melanoma vulvar, com ilustração desta doença por meio da discussão de um relato de caso de uma paciente oriunda do serviço de Ginecologia do Hospital Universitário Cassiano Antônio Moraes (HUCAM) diagnosticada com a moléstia em questão.

2. REVISÃO DE LITERATURA

2.1. ETIOLOGIA E GENÉTICA

Acredita-se que a etiologia do câncer vulvar seja multifatorial, contudo já identificam-se alguns fatores de risco: infecção por papilomavírus humano (HPV), neoplasia intraepitelial vulvar (VIN), neoplasia intraepitelial cervical (NIC), líquen escleroso, tabagismo, alcoolismo, imunossupressão, história de câncer de colo, ascendência norte-europeia, infecções granulomatosas venéreas, baixo nível socioeconômico, promiscuidade sexual, obesidade, diabetes e hipertensão arterial sistêmica (BEREK; KARAM, 2019).

Fatores de risco para o desenvolvimento de melanomas de mucosa, por sua vez, ainda não foram identificados, mas sabe-se que não guardam relação com a exposição solar. Apesar dos melanócitos apresentarem a mesma origem embrionária, seu microambiente varia de acordo com a localização deles (MIHAJLOVIC et al, 2012). Acredita-se que o melanoma vulvar seja uma entidade diferente de melanoma de mucosa; e que tenha algum grau de relação com doença inflamatória crônica, infecções virais, irritantes químicos e fatores genéticos (CARVAJAL; HAMID; ARIYAN, 2018).

Foi demonstrado que melanomas de mucosa apresentam um padrão diferente do cutâneo pela falta de BRAF V600, ativando mutações e abrigando alterações em KIT. Aproximadamente 25% das lesões apresentam mutações KIT, enquanto as mutações BRAF e NRAS são menos comuns, mas podem ser encontradas em cerca de 10% dos casos (KALAMPOKAS, KALAMPOKAS; DAMASKOS, 2017; TAN et al, 2019).

2.2. QUADRO CLÍNICO

A maioria das pacientes apresenta-se assintomática no momento do diagnóstico, entretanto pode haver manifestações inespecíficas como prurido, tumoração local, sangramento, lesão ulcerativa, corrimento, dor ou disúria (BAIOCCHI et al, 2010; MIHAJLOVIC et al, 2012; TACASTACAS et al, 2014; BEREK; KARAM, 2019).

O principal componente do exame físico é a inspeção vulvar criteriosa. Os melanomas vulvares localizam-se normalmente em pequenos e grandes lábios ou clitóris (WEINBERG; GOMEZ-MARTINEZ, 2018; BOER et al, 2019; TAN et al, 2019). É comum que, já na fase do diagnóstico, haja invasão da uretra e vagina. Além da inspeção vulvar, deve-se realizar colposcopia e avaliar o acometimento de estruturas adjacentes, tais como uretra, anus e clitóris, além dos linfonodos inguinais (BEREK, 2014; BOER et al, 2019). Considerando-se a raridade da doença, o exame histopatológico deve ser realizado por patologistas especializados em doenças ginecológicas vulvares, e preferencialmente em centros de referência (BOER et al, 2019).

Qualquer lesão pigmentada vulvar deve ser excisada ou, se for de grande extensão, biopsiada, exceto se a paciente relatar que é antiga e não sofreu alteração com o passar do tempo. O nevo vulvar pode ser uma lesão precursora do melanoma, o que recomenda a excisão de qualquer nevo (BEREK, 2014).

2.3. *DIAGNÓSTICO E HISTOLOGIA*

O diagnóstico depende exclusivamente da biópsia, que pode ser feita ambulatoriamente com anestésico local. A amostra deve conter quantidade suficiente de derme subjacente para determinação de microinvasão. Até mesmo lesões verrucosas grandes ou confluentes devem ser biopsiadas antes do tratamento, para que não haja atraso no diagnóstico (BOER et al, 2019).

Os tipos histopatológicos de câncer de vulva são: carcinoma de células escamosas, melanoma, carcinoma verrucoso, doença de Paget da vulva, adenocarcinoma não especificado, tumor de células basais e carcinoma de glândulas de Bartholin (BEREK; KARAM, 2019).

Já o melanoma vulvar apresenta três tipos histológicos (BEREK, 2014):

- a) melanoma lentiginoso de mucosa: lentigo plano que pode se tornar extenso, mas tende a manter-se superficial; representa mais da metade dos casos.
- b) melanoma de propagação superficial: tende a permanecer superficial e representa cerca de 4% dos casos.

c) melanoma nodular: compõe o mais agressivo, apresentando-se como uma lesão elevada profunda e com ampla metastatização; representa cerca de 22% dos casos.

O câncer de vulva encontra disseminação por três vias principais: extensão direta acometendo aquelas estruturas em adjacência tais como vagina, ânus e uretra; embolização linfática para os linfonodos inguinais e femorais; disseminação hematogênica para locais distantes tais como fígado, ossos e pulmão. As metástases linfáticas podem ocorrer em casos iniciais, sendo que 12% dos tumores com até 2 cm apresentam metástases regionais. A partir dos linfonodos inguinais superficiais, há disseminação para os femorais profundos. Em seguida, o acometimento linfático ocorre na cadeia dos linfonodos pélvicos, principalmente os ilíacos externos. As metástases para linfonodos inguinofemorais acometem cerca de 32% das pacientes, enquanto as de linfonodos pélvicos apenas 12%. Em geral, a disseminação hematogênica tende a ocorrer na fase avançada, já com acometimento linfonodal (BEREK, 2014).

No que tange ao melanoma vulvar, após o resultado histológico, a investigação deve incluir tomografia computadorizada ou ressonância magnética de pelve e tomografia computadorizada ou tomografia por emissão de pósitrons (PET-CT) para localização de doença a distância, visto que seu diagnóstico é comumente realizado em estágios avançados. A disseminação do melanoma costuma ser precoce, quer pela via linfática, quer pela hematogênica (LEITÃO JR, 2014).

2.4. ESTADIAMENTO

Para os cânceres de vulva, utiliza-se o estadiamento da Federação Internacional de Ginecologia e Obstetrícia (FIGO) de 2009, esmiuçado a seguir (Tabela 1) (PECORELLI, 2009). A propósito, o estadiamento classifica-se como clínico-cirúrgico, e a avaliação linfonodal depende da análise histopatológica (BEREK, 2014).

Tabela 1. Estadiamento FIGO para o câncer de vulva

Estágio	Características clínicas
I	Tumor limitado à vulva:
Ia	Lesões ≤ 2 cm limitadas à vulva ou ao períneo e com invasão do estroma ≤ 1mm, com gânglios negativos.
Ib	Lesões > 2 cm limitadas à vulva ou ao períneo e com invasão do estroma > 1 mm*, com gânglios negativos.
II	Tumor de qualquer tamanho com extensão às estruturas perineais adjacentes (1/3 inferior da uretra; 1/3 inferior da vagina; ânus), com gânglios negativos.
III	Tumor de qualquer tamanho com ou sem extensão às estruturas perineais adjacentes (1/3 inferior da uretra; 1/3 inferior da vagina; ânus), com gânglios inguinofemorais positivos.
IIIa	Uma metástase ganglionar ≥ 5 mm, ou uma ou duas metástases ganglionares < 5 mm.
IIIb	Duas ou mais metástases ganglionares ≥ 5 mm, ou três ou mais metástases ganglionares < 5 mm.
IIIc	Metástases ganglionares com extensão extracapsular
IV	Tumor invade estruturas regionais (2/3 superiores da uretra; 2/3 superiores da vagina) ou à distância
IVa	Tumor atinge qualquer das seguintes estruturas: - mucosa vaginal ou uretral superior, mucosa vesical, mucosa retal ou ossos pélvicos; - gânglios inguinofemorais fixos ou ulcerados.
IVb	Qualquer metastatização à distância, incluindo gânglios linfáticos pélvicos.

Fonte: Tabela desenvolvida pela própria autora deste trabalho a partir da publicação de Pecorelli, 2009.

* A invasão profunda é definida como a medida do tumor da junção epitélio-estroma da papila dérmica adjacente mais superficial até ao ponto mais profundo da invasão.

Não há um sistema de estadiamento específico para o melanoma vulvar, de modo que são usados tanto os microestadiamentos de Breslow, Clark e Chung quanto o macroestadiamento do Comitê Conjunto Americano sobre Câncer (AJCC) e FIGO, para avaliação da lesão e seu grau de invasão. Vários estudos mostraram que os

sistemas de Clark e Breslow foram mais eficazes em relação ao da FIGO, no que diz respeito à sobrevida e recorrência; e isto porque a sobrevida depende da profundidade da lesão, mais do que de sua extensão (BEREK, 2014). Vejam-se as especificações a seguir (Tabela 2):

Tabela 2. Microestadiamento do melanoma vulvar

Nível de Clark	Profundidade de invasão de Chung	Espessura do tumor de Breslow
I Intraepitelial	Intraepitelial	< 0,76 mm
II Penetração da derme papilar	≤ 1mm da camada granular	0,76 a 1,5 mm invasão superficial
III Ocupação das papilas dérmicas	1,1 a 2,0 mm da camada granular	1,51 a 2,25 mm invasão intermediária
IV Penetração da derme reticular	> 2,0 mm da camada granular	2,26 a 3,0 mm invasão intermediária
V Penetração da gordura subcutânea	Penetração da gordura subcutânea	> 3,0 mm invasão profunda

Fonte: Tabela desenvolvida pela própria autora deste trabalho a partir de Berek, 2014.

Os últimos trabalhos sugerem a utilização do estadiamento de melanomas de mucosa, mais especificamente um sistema simplificado desenvolvido primariamente para melanomas de cabeça e pescoço, que tem sido extrapolado para os demais tipos. Os tumores podem ser classificados em três estágios: I – doença clinicamente localizada; II – envolvimento linfonodal regional; III – envolvimento metastático à distância (BEREK; KARAM, 2019).

2.5. TRATAMENTO

O tratamento do câncer vulvar é cirúrgico, sendo que nos últimos anos tem-se valorizado uma conduta mais conservadora e individualizada, de forma a melhorar a sobrevida da paciente (MIHAJLOVIC et al, 2012; LEITÃO JR, 2014; PANG et al, 2019).

As opções cirúrgicas envolvem a ressecção ampla da lesão que deve apresentar margens livres de no mínimo 5 mm (sendo o ideal de 10 mm), e a vulvectomy. Este segundo procedimento pode ser caracterizado da seguinte forma (BEREK, 2014):

- a) simples: quando se ressecam apenas os grandes e pequenos lábios, vestibulo, região clitoridiana com coxim gorduroso com limite no nível da aponeurose dos músculos superficiais do períneo;
- b) cutânea: visa a manter as estruturas vulvares, principalmente o clitóris, de modo que a ressecção não atinge a aponeurose;
- c) ampliada com ressecção de região púbica, sulcos genitofemorais e região perineal até a margem anal;
- d) radical, que é a junção da vulvectomy ampliada com a linfadenectomia inguinofemoral bilateral;
- e) suprarradical, que é a vulvectomy radical acrescida da linfadenectomia pélvica.

A escolha cirúrgica varia de acordo com o estadiamento, sendo que a vulvectomy radical com linfadenectomia inguinal bilateral apresenta muitas complicações, principalmente alteração da função sexual, infecção, linfedema, de modo que a tendência atual tem sido a realização de ressecção primária da lesão com uma abordagem linfonodal conservadora, por intermédio da biópsia de linfonodo sentinela, cujos resultados têm sido semelhantes em termos de sobrevida. Em relação aos estádios mais avançados, com comprometimento linfonodal, a cirurgia é raramente curativa, sendo necessária a adjuvância com quimioterapia e radioterapia (BEREK, 2014).

As complicações são parte importante da terapêutica, pois o médico deve estar habilitado para abordá-las. As precoces são aquelas que acontecem após 48 horas e incluem infecção de ferida operatória, necrose e deiscência. Já as tardias incluem o linfedema crônico, trombozes, distopia genital, incontinência urinária de esforço, cicatrizes retráteis e estenose de introito vaginal (BEREK, 2014).

As indicações da radioterapia no câncer de vulva estão aumentando. No pré-operatório, é recomendada quando a doença se encontra muito avançada e a cirurgia teria que incluir uma exenteração pélvica ou perda de função esfinteriana anal ou

uretral; ou quando há linfonodos inguinais fixos e irressecáveis. No pós-operatório, é indicada como tratamento para pacientes com linfonodos inguinais microscopicamente positivos, uma ou mais macrometástases (> 10 mm), ou ainda evidência de disseminação extracapsular. Considera-se ainda a radioterapia quando há margens comprometidas, com intuito de evitar recorrência local ou tratamento primário para lesões pequenas clitoridianas em mulheres jovens nas quais a ressecção cirúrgica geraria graves sequelas (BEREK, 2014).

Em relação ao melanoma de vulva, as indicações e opções terapêuticas constituem um tema controverso, pois ainda não há estudos suficientes para determinar o seu comportamento e a melhor conduta para enfrentá-lo. Os tratamentos são extrapolados e adaptados daqueles preconizados tanto para os melanomas cutâneos quanto para o carcinoma escamocelular vulvar (BEREK; KARAM, 2019).

Independentemente do sítio primário, uma ressecção local extensa oferece uma maior chance de sobrevida sem doença. Contudo, deve-se ressaltar que as margens livres são muitas vezes difíceis de obter por sua multifocalidade e restrições anatômicas. Admite-se que lesões com invasão menor que 1 mm sejam tratadas apenas com a excisão local radical. Já nas lesões mais invasivas, recomenda-se ressecção em bloco do tumor primário e dos linfonodos inguinais. Contudo, nos últimos 15 anos houve redução da indicação da vulvectomy radical, o que não pareceu comprometer a sobrevida (BEREK; KARAM, 2019).

As publicações mais recentes de melanoma cutâneo consideram a margem de 1,0 cm suficiente nas lesões superficiais, enquanto a margem é de 2,0 cm aplica-se às lesões de espessura média. Recomenda-se margem de profundidade mínima de 1 cm sem tumor, independente da espessura. Na região vulvar, como os melanomas são comuns em pequenos lábios e clitóris, nota-se que a margem vaginouretral é local comum de recidiva e por isso deve-se preconizar uma margem de ressecção suficiente. A excisão deve conter todas as camadas da pele e tecido subcutâneo, estendendo-se até a fáscia muscular (BEREK, 2014).

O programa do SEER realizou uma análise de 644 pacientes com melanoma vulvar e não houve diferença na sobrevida entre pacientes com doença localizada, submetidas às cirurgias radical ou conservadora. As taxas de sobrevida variaram entre 75%

naquelas com tratamento conservador e 79% nas submetidas a cirurgia radical (SUGIYAMA et al, 2007).

A maioria dos pacientes irá desenvolver metástase a distância, independente das margens livres na ressecção cirúrgica. A taxa de sobrevida do melanoma cutâneo é de cerca de 80%, enquanto a do melanoma de mucosa é de apenas 25%. As complicações da ressecção incompleta devem ser balanceadas, postas em comparação com a morbidade da ressecção agressiva. A escolha do paciente e suas expectativas em relação à qualidade de vida são fatores a serem considerados na programação cirúrgica (BEREK, 2014).

Em relação à realização de linfadenectomia inguinal, há controvérsias. No melanoma cutâneo, as lesões consideradas superficiais caracterizam-se por um risco de disseminação linfonodal irrisório, de modo que a linfadenectomia não é realizada rotineiramente. Já naquelas intermediárias, observa-se uma sobrevida maior nos pacientes submetidos à dissecação eletiva de linfonodos. Já as pacientes com invasão profunda são de risco elevado para metástases regionais e sistêmicas, para cujo tratamento a linfadenectomia regional é considerada vantajosa (BEREK, 2014).

Foi realizada uma análise pelo *Multicenter Selective Lymphadenectomy Trial I*, que confirmou a utilidade da biópsia do linfonodo sentinela, contudo os estudos ainda são limitados e acredita-se numa taxa de falso negativo de cerca de 15%. O que se pode afirmar é que aquelas pacientes com doença metastática devem ser submetidas à linfadenectomia total (BEREK, 2014).

Pode-se afirmar com segurança que não há metástases para linfonodos pélvicos, se os inguinais estiverem livres de doença. O prognóstico de pacientes com linfonodos pélvicos positivos é tão reservado, que se questiona o valor da linfadenectomia pélvica (BEREK, 2014).

Não há evidências para o uso de radioterapia neoadjuvante no melanoma cutâneo, enquanto a adjuvante pode melhorar o controle local da doença, sem trazer benefícios em relação à sobrevida. Em casos de margens positivas, a radioterapia pode alcançar algum valor, o que se estende a casos de envolvimento linfonodal e contra-indicação à linfadenectomia. A quimioterapia adjuvante não representa benefícios na sobrevida do melanoma vulvar. Há um relato de uso de quimioterapia neoadjuvante com redução

tumoral em um caso de melanoma vulvar e dois casos de melanoma vaginal, apenas (BEREK; KARAM, 2019).

A Imunoterapia e terapia-alvo têm mostrado resultados promissores no tratamento do melanoma cutâneo. Pacientes com melanoma de mucosa em estadiamentos III e IV devem ser testados para a presença de mutação em BRAF, assim como KIT. O entendimento da patogênese molecular vem mostrando a importância de terapia-alvo. Aproximadamente 10% dos melanomas de mucosa possuem mutação em BRAF e cerca de 25% em KIT. A terapia seletiva é uma área promissora, assim como a vacina que estimula respostas de anticorpos e células T contra o melanoma, mas todas essas condutas ainda são de cunho experimental. Há ainda relato de resposta ocasional ao tamoxifeno (BOER et al, 2019).

Sugere-se que o interferon alfa é benéfico na sobrevida sem recorrências, contudo seu uso rotineiro ainda não está indicado. As pacientes com melanomas vulvares devem ser encorajadas a participar de ensaios clínicos. Um estudo randomizado vem mostrando que terapia adjuvante com temozolomida e altas doses de cisplatina resultou em melhora na sobrevida em relação às altas doses de interferon em melanomas mucosos, sendo que apenas 25% dos casos tratados eram de vulva. Há necessidade de maior incidência e validação de estudos que respaldem a utilização rotineira desse esquema terapêutico (LEITÃO JR, 2014).

Os agentes para doenças metastáticas avançadas ou melanomas recorrentes ainda são limitados. Os únicos aprovados pelo FDA são a Dacarbazina e altas doses de interleucina 2; e só recentemente Ipilimumab e Vemurafenib. Ainda não há estudos que demonstrem sua ação em melanomas vulvares. Ultimamente, agentes estimuladores de células T mostraram-se promissores para os melanomas. Com efeito, o Ipilimumab, que é um anticorpo monoclonal anti-antígeno de linfócitos T citotóxicos (CTLA), gera estímulo de células T, resultando em melhora na sobrevida em cerca de dois a quatro meses. Já a terapia com *anti-programmed cell death protein 1* (PD-1), outra abordagem com estímulo de células T, também tem mostrado resultados satisfatórios em estudos (LEITÃO JR, 2014).

Pacientes com tumor metastático apresentando mutações BRAF devem ser tratados com inibidores BRAF/MEK, terapia combinada com dabrafenib/trametinib ou vemurafenib/cobimetinib ou terapia única com vemurafeniv ou dabrafenib. Uma

segunda linha terapêutica inclui altas doses de Interleucina 2, bioquimioterapia (combinação de altas doses de interferon, IL-2 e quimioterapia citotóxica) e imatinib para tumores com mutações c-KIT (WEINBERG; GOMEZ-MARTINEZ, 2018).

Interferon alfa 2beta ou interleucina 2 já foram administrados em tratamento adjuvante de melanomas de mucosa, incluindo melanomas vulvares sem evidência de benefício. Conclusões são difíceis de serem tomadas, devido à falta de estudos suficientes. Dada a raridade do melanoma vulvar e a complexidade do seu tratamento, este deve ser realizado num centro de referência (BOER et al, 2019).

2.6. *PROGNÓSTICO*

O fator prognóstico mais relevante no câncer de vulva é o comprometimento linfonodal, levando-se em conta o número de linfonodos acometidos. As pacientes sem metástases para linfonodos apresentam uma sobrevida de cerca de 80%, enquanto, para aquelas com linfonodos positivos, há uma queda para 50% de sobrevida em 5 anos. Considera-se ainda que pacientes com apenas um linfonodo positivo apresentam sobrevida semelhante à de linfonodos negativos, enquanto pacientes com 3 ou mais linfonodos acometidos sobrevivem em média 20% em 02 anos (BEREK, 2014).

Os preditores negativos importantes de sobrevida são: tamanho da metástase linfonodal, proporção do linfonodo acometido por células tumorais e ocorrências de disseminação extracapsular. Outros fatores a serem considerados são a profundidade da invasão, grau de diferenciação tumoral e presença de invasão vascular e linfática (BEREK, 2014).

A taxa de sobrevida em 05 anos para os melanomas vulvares varia de 10 a 63% e, além da alta mortalidade, há uma redução importante da qualidade de vida, isto por causa do odor da lesão, sangramento local, redução da função sexual e morbidades relacionadas ao tratamento cirúrgico (BEREK, 2014). Uma análise do SEER evidenciou taxas de 75,5, 38,7 e 22,1% para doença localizada, regional e metastática, respectivamente (SUGIYAMA et al, 2007).

Melanomas de mucosa tendem a ter pior desfecho, quando comparado com os de pele. Fatores prognósticos para melhoria da sobrevida são idade da paciente, doença

localizada e linfonodos negativos. Outros fatores podem ser apontados: existência de lesões multifocais ou satélites, ulceração do tumor, localização central do tumor, padrão histológico do crescimento, acometimento do espaço vascular e linfático e aneuploidia. Mesmo que a paciente passe 5 anos livre de doença, a recidiva tende a ser tardia, de modo que a sobrevida não equivale à cura. O microestadiamento é considerado o método mais eficaz para prever a evolução da doença. O prognóstico piora quanto maior a profundidade de invasão, assim como o volume do tumor está associado, sendo que pacientes com tumores menores que 100mm³ são de baixo risco (BEREK, 2014).

Melanomas localizados na região central da vulva têm se relacionado com redução da sobrevida e menor tempo para recorrência. Uma hipótese que corrobora esse fato é que, durante o tempo cirúrgico, na região central, tenta-se poupar a uretra, de modo que as margens livres não são ideais, além do que a região central é rica em suprimento linfovascular devido ao clitóris, facilitando a disseminação linfática (LEITÃO JR, 2014).

O tempo médio para a recorrência é de um ano (BOER et al, 2019).

2.7. SEGUIMENTO

Não há estudos detalhando a abordagem ideal no seguimento de pacientes com melanoma vulvar. O seguimento é realizado seguindo o acompanhamento determinado para melanomas cutâneos. Preconizam-se consultas no pós-operatório a cada 6-8 semanas e a cada 3-4 meses, nos primeiros dois anos. A partir do terceiro ano, é prudente realizar consultas a cada seis meses; contudo, como recorrências tardias podem acontecer, deve-se realizar um seguimento a longo prazo em serviço especializado (BOER et al, 2019).

A primeira consulta visa à avaliação da ferida operatória, além da ocorrência de complicações da cirurgia ou do tratamento adjuvante. Já as consultas de seguimento devem incluir, além do exame físico e solicitação de exames de imagem, um apoio psicológico em relação à perda da qualidade de vida e disfunção sexual (BOER et al, 2019).

Um estudo retrospectivo evidenciou que os sítios principais de metástases são pulmão, fígado e linfonodos não regionais. Apenas 7% dos pacientes apresentaram metástase cerebral. Dessa forma, pode-se instituir, como procedimentos de rotina, exames de imagem de tórax, abdômen, pelve e cerebral (BEREK; KARAM, 2019).

3. METODOLOGIA

Realizou-se revisão bibliográfica em bases de dados eletrônicos (incluindo *Scielo*, *PubMed*, *UptoDate*), utilizando-se os descritores: *vulvar melanoma*, *vulvar cancer*, *mucosal melanoma*. Foram selecionadas as publicações de maior relevância e pertinência em relação ao tema proposto.

Adicionalmente, foi realizada consulta ao sistema de prontuários eletrônicos do HUCAM – Aplicativo de Gestão para Hospitais Universitários (AGHU) – para análise retrospectiva dos dados clínicos referentes à paciente de escolha para a confecção do relato de caso apresentado, a qual fora diagnosticada com melanoma vulvar pelo serviço de Ginecologia do próprio hospital. Em obediência às normas éticas em pesquisa com seres humanos, este projeto de pesquisa foi aprovado pela Comissão de Ética em Pesquisa da Universidade Estadual do Espírito Santo (UFES) pelo parecer de número 3.473.162, em 28 de julho de 2019. Os dados de identificação da paciente foram ocultados, de forma a preservar seu anonimato.

4. RELATO DE CASO

A.M.O.J, 62 anos, sexo feminino, viúva, auxiliar de serviços gerais, residente em Vitória, procurou o ambulatório de ginecologia e obstetrícia geral do HUCAM em 30/05/2018, ao notar lesões hiperocrômicas em introito vaginal. Paciente com história de quatro gestações, tendo sido dois partos normais, uma cesareana e um aborto. Informou retirada de pólipos uterinos sem registro há cerca de cinco anos em outro hospital. De comorbidades, apresentava hipertensão arterial e glaucoma, fazendo uso de dorzolamida, Timolol colírio e Losartana. Tabagista prévia. Negava história familiar de câncer. Ao exame físico, a paciente apresentava vulva sem escoriações, parede

vaginal com múltiplas manchas/placas enegrecidas, difusas, de tamanhos variados, friáveis, colo de útero sem alterações. Presença de lesão compatível com varizes abaixo do orifício da uretra, tendo sido submetida à biópsia e encaminhada a urologista, para avaliação de meato uretral.



Figura 1. Inspeção vulvar demonstrando lesão pigmentada na uretra, no terço inferior da vagina e em pequenos lábios.

Paciente retornou em 29/06/2018 com resultado de anatomopatológico. Exame anatomopatológico evidenciando melanoma in situ com margens comprometidas e colpocitologia oncótica com células escamosas atípicas que não permitem excluir lesão de alto grau (ASC-H). Explicado o diagnóstico para a paciente, que foi encaminhada para o ambulatório de oncoginecologia.

Em 12/07/2018, paciente passou pela primeira consulta com a oncoginecologia. Ao exame físico foi evidenciado lesão vegetante enegrecida em região infra uretral e manchas por toda a parede com extensão até o colo uterino, friáveis e com pequeno sangramento associado. Optou-se pela internação da paciente para realização de exames pré-operatórios com maior agilidade. Paciente durante a internação foi submetida a tomografias computadorizadas (TC), exames laboratoriais e risco

cardiológico. Foi optado pela realização, em 17/07/18, de novas biópsias sob sedação. Foi realizado biópsia de parede vaginal bilateralmente e em colo de útero com cirurgia de alta frequência pela equipe da ginecologia, e cistoscopia com biópsia de lesão uretral pela equipe da urologia. Foi dado alta em 18/07/2018 com retorno ambulatorial agendado.

A paciente retornou em 02/08/2019 após alta hospitalar para mostrar resultado das biópsias realizadas durante a internação. O exame anatomopatológico evidenciou: melanoma maligno invasor em vagina e melanoma maligno intraepitelial em mucosa uretral. A paciente estava ciente do diagnóstico e foi orientada a procurar o serviço de urologia para programação de cirurgia conjunta. Foi então programado uma cirurgia ampla com colpectomia, vulvectomia, hysterectomia e uretrectomia.

Em 09/08/2018, a paciente retornou para proceder a agendamento cirúrgico após avaliação urológica, trazendo consigo laudos de TCs de estadiamento tumoral evidenciando nódulo hipervascularizado no segmento hepático VI inespecífico, mas, dentro do contexto oncológico, suspeito para neoplasia. TC de tórax sem achados relevantes. A cirurgia foi agendada para 27/08/2018.

Em 27/08/2018, a paciente foi internada para realização do procedimento cirúrgico em conjunto com a equipe da urologia. A cirurgia foi realizada em 28/08/2018. Foi optado pela realização de hysterectomia total tipo I, colpectomia total, vulvectomia radical, anexectomia esquerda, pesquisa de linfonodo sentinela e uretrectomia com reconstrução à Mitrofanoff. A descrição cirúrgica detalha a presença de lesão melanocítica em períneo com invasão de uretra e vagina, com útero sem lesões e com os ovários aderidos ao paramétrio.

A paciente evoluiu bem no pós-operatório com realização de antibioticoterapia com Clindamicina e Ceftriaxone por sete dias recebendo alta hospitalar em 04/09/2019 após retirada de dreno de Jackson-Pratt (JP). Recebeu alta com sonda vesical de demora e retorno ambulatorial agendado.



Figura 2. Pós-operatório imediato. A). Cicatriz de incisão cirúrgica xifopúbica e dreno de JP. B) Peça cirúrgica.

A paciente retornou em 27/09/2018 já com o resultado do anatomopatológico, o qual evidenciou: útero, vagina, vulva e ovário esquerdo com melanoma invasivo de células epitelioides com 55 mm, crescimento radial, breslow 9mm, infiltração até o músculo, ulceração presente menor que 1 mitose/mm², o componente *in situ* presente era extenso, no entanto, as margens eram livres, invasão angiolinfática não foi observada, o Útero era miomatoso, a uretra livre e o linfonodo sentinela estava livre de lesão. A paciente foi encaminhada para a equipe de oncologia clínica, para avaliação.



Figura 3. Peça cirúrgica.

No dia 29/11/2018, retornou à oncoginecologia após avaliação da oncologia clínica, a qual não indicou quimioterapia complementar.

Em 08/10/2018, foi avaliada pelo radioterapeuta que indicou re-estadiamento pós cirúrgico para definição de conduta.

Em 14/02/2019, paciente retornou para consulta de seguimento no ambulatório de oncologia ginecológica, com queixa de hematoma em região abdominal. Ao exame, detectou-se presença de hematoma em região inguinal direita com extensão para raiz de coxa e supra púbica. Tomografias de re-estadiamento evidenciaram nova pequena lesão hipervascular no segmento hepático VII, suspeita de hiperplasia nodular focal, bem como linfonodomegalias entre as cadeias ilíacas externa e interna direitas, além de pequenas áreas de aspecto nodular adjacentes à parede lateral esquerda da bexiga. Solicitada ressonância magnética (RM) e retorno.

No dia 02/03/2019, paciente procurou o pronto atendimento da Ginecologia com queixa de lombalgia, náuseas, mal-estar, vômitos e edema vulvar importante, além de febre de 38,5°C por dois dias. Eliminações fisiológicas. Ao exame físico, vulva edemaciada com saída de secreção serossanguinolenta em pertuito próximo ao clitóris, sem secreção purulenta. Exames de 26/02/2019 evidenciando ureia de 50 mg/dl, creatinina de 2,02 mg/dl e urocultura positiva para *Staphylococcus epidermidis*. A paciente foi tratada com ciprofloxacina e encaminhada para acompanhamento com a nefrologia.

Em 07/03/2019, a paciente procurou a equipe de oncoginecologia devido ao quadro de retenção urinária, hematúria e episódios de hemoptise, além de piora do edema, ela referia bolsa coletora vazia e o débito urinário na véspera era de 100 ml. Trouxe o resultado da RM da pelve, que demonstrou inúmeras linfonodomegalias bilaterais, algumas com degeneração cística e hemorrágica, comprimindo e deslocando estruturas pélvicas adjacentes, tais quais colón sigmoide, alças intestinais e bexiga. Também foi identificado comprometimento vesical por tecido em seu interior.

Ao exame físico, a paciente encontrava-se em regular estado geral, torporosa, aventando-se hipótese de injúria renal aguda (IRA) pós-renal e encaminhando paciente para o pronto-socorro da Ginecologia para internação hospitalar. Do ponto de vista oncológico, paciente apresentava recidiva pélvica em paramétrio, bexiga e

ureter com hidronefrose, linfonodomegalias inguinais e retroperitoneias e metástases pulmonares e hepáticas com indicação de terapia paliativa exclusiva.

Em 07/03/19, na internação, paciente apresentou ureia de 176 mg/dl e creatinina de 7,21 mg/dl. Solicitado parecer da nefrologia, que aventou a hipótese de doença renal crônica agudizada ou insuficiência renal aguda de etiologia multifatorial, indicando novo tratamento para infecção urinária com Linezolida por orientação da equipe de infectologia e solicitando nova tomografia sem contraste para avaliação do componente obstrutivo. A tomografia evidenciou hidronefrose bilateral, apesar do quadro de hiponatremia grave estava sem condições clínicas de realizar hemodiálise. Foi indicado reposição de sódio com monitorização de sódio sérico a cada seis horas em regime de terapia intensiva.

Foi acionado o serviço de cuidados paliativos que propôs avaliação pela equipe da urologia quanto à abordagem cirúrgica para posterior reavaliação, a filha da paciente optou pela realização de todas as medidas necessárias para melhoria do quadro da paciente.

As TCs evidenciaram múltiplos nódulos com atenuação de partes moles nas bases pulmonares compatíveis com metástases, moderada dilatação ureteropielocalicial bilateral, linfonodomegalias nas cadeias para-aórticas, ilíacas e inguinais, bem como surgimento de um nódulo discretamente heterogêneo na periferia do segmento V, inespecífico, porém, de caráter suspeito no contexto clínico da paciente.

No dia 08/03/2019, paciente foi avaliada pela Urologia, que excluiu obstrução pós-renal e agendou nefrostomia para o dia seguinte. No dia 09/03/2019, no centro cirúrgico, sob condução da equipe da urologia, foi realizado ultrassonografia de abdômen superior sem possibilidade de visualização de pelve renal devido à anasarca da paciente. Foi optado pela realização de nefrostomia via lombotomia. O ureter e pelve renal direito estavam dilatados e repleto de urinas pelo processo obstrutivo tumoral, o procedimento transcorreu sem intercorrências. A paciente foi encaminhada para o pós-operatório na enfermaria de cuidados semi-intensivos. No mesmo dia 09/03/2019, durante plantão noturno, paciente evoluiu com rebaixamento do nível de consciência, sendo submetida a intubação orotraqueal com sucesso. Evoluiu com parada cardiorrespiratória em atividade elétrica sem pulso (AESP), sendo realizadas compressões torácicas e adrenalina em ciclos. Houve ainda necessidade de

drenagem torácica de urgência devido a pneumotórax hipertensivo. A paciente não respondeu às medidas de reanimação, evoluindo com óbito às 19:27h do mesmo dia

5. DISCUSSÃO

A paciente em questão estava com a idade de 62 anos, em faixa etária típica do aparecimento dos melanomas vulvares, além de ser ex-tabagista, o que é um fator de risco conhecido para os cânceres vulvares. (BEREK:KARAM, 2019). Seu subtipo histológico era o apontado como mais comum: o melanoma lentiginoso de mucosa. (BEREK,2014). Contudo, a paciente era de raça negra, sendo que a maioria dos casos acomete mulheres de raça branca (BOER et al,2019) e não apresentava nenhum fator de risco típico ou história familiar.

No caso apresentado, vimos a dificuldade em se diagnosticar uma lesão vulvar atípica, tendo em vista que a paciente já apresentava a lesão há cerca de seis meses quando chegou ao serviço especializado, sem nunca se suspeitar a ocorrência do melanoma. A paciente, na primeira consulta, já apresentava lesões vaginais, vulvares e comprometimento uretral, o que requereu um tratamento cirúrgico mais extenso. Talvez se a paciente ou seu médico auxiliar na unidade básica de saúde tivessem identificado uma lesão inicial, apenas a ressecção com margens teria sido suficiente. Porém, a paciente precisou de uma reconstrução devido à ressecção uretral que comprometeu sua qualidade de vida, já que exigiu sondagem de alívio constante.

Cada vez mais é necessário considerar, na escolha cirúrgica, as sequelas que aquele procedimento irá gerar para a paciente e se há alguma opção mais conservadora para ser levada em conta. (PANG et al,2019). A presente revisão de literatura demonstra como a ressecção com margens constitui a escolha mais indicada em relação às vulvectomias radicais, sem que isso cause impacto na sobrevida (BEREK; KARAM, 2019). Vimos ainda a possibilidade de realização de pesquisa de linfonodo sentinela em grandes centros com o intuito de reduzir as sequelas inerentes a uma linfadenectomia. Contudo, ainda faltam estudos para instituir o linfonodo sentinela como tratamento-padrão no melanoma vulvar. (BEREK,2014). No caso da paciente em questão, a escolha da cirurgia radical deveu-se à multifocalidade da lesão, impossibilitando ressecções locais.

Percebe-se, ainda, o quanto a doença é agressiva, pois, a despeito da cirurgia extensa e eficaz com margens livres na peça cirúrgica, a recidiva veio a acontecer em menos de um ano, já com metástases a distância, levando a paciente a óbito. (BOER et al, 2019).

Pode-se discutir a necessidade de cirurgia tão extensa, já que é comum a recidiva precoce, sendo a sobrevida de cerca de 25%. (SUGIYAMA et al, 2007). Todavia, como a cirurgia é o único tratamento-padrão recomendado para o melanoma de vulva, ela deve ser sempre considerada, até que haja propedêutica neoadjuvante estabelecida. (LEITÃO JR, 2014).

Vale lançar um questionamento quanto à perspectiva de algum tratamento adjuvante, mesmo que não haja estudos assertivos para corroborar essa hipótese. Falta acesso no serviço público ao mapeamento genético do melanoma, para detecção de mutações KIT ou BRAS que poderiam possibilitar algum tipo de imunoterapia no momento da recidiva, como tem sido indicado pelos estudiosos do tema (BOER et al, 2019). Infelizmente, o fato de se tratar de um tipo de abordagem incipiente no âmbito do SUS dificulta a atuação do HUCAM que, embora seja um centro especializado de ponta no estado do Espírito Santo, ainda precisa lidar com restrição de recursos, o que não respalda a viabilização desse tipo de adjuvância.

6. CONCLUSÃO

As lesões vulvares são queixas comuns em consultas ginecológicas, principalmente em pacientes na pós-menopausa com atrofia genital. Todavia, o ginecologista deve estar preparado para reconhecer lesões atípicas e biopsiá-las o quanto antes, sempre com o intuito de reduzir o atraso no diagnóstico de câncer vulvar. Vale lembrar que cerca de 25% dos melanomas são amelanocíticos, ou seja, de difícil reconhecimento.

Em relação ao melanoma vulvar, ainda não se identificam fatores de risco propriamente ditos que possam alertar o médico assistente, razão pela qual a inspeção vulvar é tão importante quando se fala de exame ginecológicos, assim como o fato de incentivar a paciente a conhecer o próprio corpo e procurar ajuda quando identificar lesões novas.

Em suma, foi apresentado um caso raro de melanoma vulvar que demorou para ser diagnosticado e, mesmo com todo o acompanhamento em serviço de referência, evoluiu para óbito. Deve haver uma conscientização da sociedade em geral, com enfoque na população feminina, no sentido de manter o acompanhamento ginecológico anual, independentemente de haver ou não queixas ginecológicas, para que seja feito algum grau de prevenção e seguimento.

Quando se pensa em saúde pública de um modo geral, o melanoma vulvar é raro, mas representa o segundo tipo de câncer vulvar mais comum, tendo um comportamento na maioria das vezes agressivo, de modo que esse diagnóstico seja objeto de maior atenção, quando se trata de lesões vulvares. Nos últimos anos, os melanomas cutâneos têm aumentado sua incidência e isso pode vir a se refletir nos melanomas de mucosa.

Pode-se concluir que as lesões vulvares, mesmo as atípicas, fazem parte da rotina do ginecologista. Já no tocante aos cânceres vulvares, quanto mais precocemente forem detectados, maior será a chance de recorrer a um tratamento conservador e, portanto, que assegure maior qualidade de vida para as pacientes, com cirurgias menos mutiladoras e menor índice de complicações.

7. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

BAIOCCHI, G. et al. Melanoma de vulva: relato de onze casos e revisão de literatura. **São Paulo Med J.** v. 128, n. 1, p. 38-41, 2010.

BEREK, J. S. **Tratado de Ginecologia Berek & Novak.** 15 edição. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2014.

BEREK, J. S.; KARAM, A. Vulvar cancer: Epidemiology, diagnosis, histopathology, and treatment. 2019. Disponível em: <https://www.uptodate.com/contents/vulvar-cancer-epidemiology-diagnosis-histopathology-and-treatment> Acesso em: 01/12/2019.

BOER, F. L. et al. Vulvar malignant melanoma: Pathogenesis, clinical behaviour and management: Review of the literature. **Cancer Treatment Reviews**, v. 73, p. 91-103, 2019.

CARVAJAL, R. D.; HAMID, O.; ARIYAN, C. **Mucosal melanoma.** 2018. Disponível em: <https://www.uptodate.com/contents/mucosal-melanoma> Acesso em: 01/12/2019.

CHEN, L. et al. Malignant melanoma of the vagina: A case report and review of the literature. **Oncology Letters**, v. 8, p.1585-1588, 2014.

KALAMPOKAS, E.; KALAMPOKAS, T.; DAMASKOS, C. Primary Vaginal Melanoma, A Rare and Aggressive Entity. A Case Report and Review of the Literature. **In vivo**, v. 31, n. 1, p.133-140, 2017.

LEITÃO JR, M. M. Management of Vulvar and Vaginal Melanomas: Current and Future Strategies. **Am Soc Clin Oncol Educ Book**, v. 34, p. e277-e281, 2014. Disponível em: https://ascopubs.org/doi/10.14694/EdBook_AM.2014.34.e277 Acesso em: 28/11/2019.

MIHAJLOVIC, M. Primary mucosal melanoma: a comprehensive review. **Int J Clin Exp Pathol**. v. 5, n.8, p. 739-753, 2012.

PANG, Y. et al. Primary malignant melanoma of the female genital tract synchronously involving the vulva and uterine cervix. A case report. **Medicine**, v. 98, n. 30, p. e16366, 2019.

PECORELLI, S. Revised FIGO staging for carcinoma of the vulva, cervix, and endometrium. **International Journal of Gynecology and Obstetrics**, v. 105, n. 2, p. 103-104, 2009.

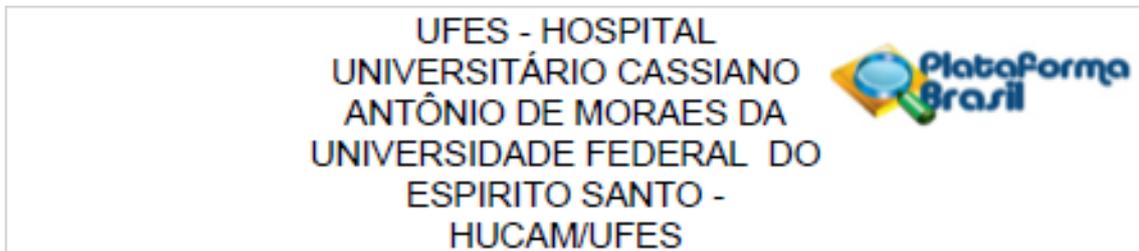
SUGIYAMA, V. E. et al. Vulvar melanoma: a multivariable analysis of 644 patients. **Obstet Gynecol.**, v. 110, n. 2, p. 296-301, 2007.

TACASTACAS, J.D. et al. Update on primary mucosal melanoma. **J Am Acad Dermatol.**, v. 71, n. 2, p. 366-375, 2014.

TAN, A. et at. Diagnosis and management of vulvar cancer: A review. **J Am Acad Dermatol.**, v. 81, n. 6, p. 1387–1396, 2019.

WEINBERG, D.; GOMEZ-MARTINEZ R. A. Vulvar Cancer. **Obstet Gynecol Clin N Am**, v. 46, n. 1, p. 125-135, 2019.

8. ANEXO 1 – Aprovação pelo Comitê de Ética em Pesquisa



PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

Título da Pesquisa: Melanoma vulvar. Um relato de caso

Pesquisador: NEIDE APARECIDA TOSATO BOLDRINI

Área Temática:

Versão: 1

CAAE: 15309219.0.0000.5071

Instituição Proponente: Hospital Universitário Cassiano Antônio de Moraes

Patrocinador Principal: Financiamento Próprio

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 3.473.162

Apresentação do Projeto:

Relato de caso de AMOJ, 63 anos, apresentava no exame clínico sangramento vulvar, múltiplas lesões hiperpigmentadas, heterogêneas, difusas, localizadas em face interna de grandes lábios, introito vulvar, parede vaginal, além de lesão hiperpigmentada de aspecto vegetante em região infra-uretral.

Objetivo da Pesquisa:

Relatar um caso de Melanoma maligno vulvar que é uma doença rara, responsável por 5% de todas as neoplasias malignas da vulva e é caracterizada por baixa sobrevida e altas taxas de recorrência. Melanomas localizados centralmente na vulva têm sido correlacionados com sobrevida a curta e com intervalo livre de recidiva mais curto.

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

BENEFÍCIOS: análise crítica de benefícios de terapêuticas adicionais

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

Pesquisa relevante sobre o assunto.

Endereço: Avenida Marechal Campos, 1355

Bairro: Santos Dumont

UF: ES

Telefone: (27)3335-7326

CEP: 29.043-900

Município: VITÓRIA

E-mail: cep@hucam.edu.br

UFES - HOSPITAL
UNIVERSITÁRIO CASSIANO
ANTÔNIO DE MORAES DA
UNIVERSIDADE FEDERAL DO
ESPIRITO SANTO -
HUCAM/UFES



Continuação do Parecer: 3.473.162

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

Foram apresentados folha de rosto, termo de anuência da entidade coparticipante, Projeto, orçamento e currículo, projeto detalhado e Projeto final, Termo Consentimento e Cessão todos segundo o previsto na Resolução 466/2012.

Recomendações:

Sugiro incluir riscos, conforme a resolução 466/12. Todas as pesquisas com seres tem riscos, mesmo sejam mínimos.

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

Não existe pendências para serem adequadas.

Considerações Finais a critério do CEP:

Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:

Tipo Documento	Arquivo	Postagem	Autor	Situação
Informações Básicas do Projeto	PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_DO_PROJETO_1359972.pdf	08/06/2019 16:20:05		Aceito
Declaração de Instituição e Infraestrutura	autorizacao_de_pesquisa_melanoma.pdf	08/06/2019 16:19:09	NEIDE APARECIDA TOSATO BOLDRINI	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	cessao_para_uso_de_imagens.pdf	08/06/2019 16:17:26	NEIDE APARECIDA TOSATO BOLDRINI	Aceito
Outros	Termo_de_confidencialidade.pdf	07/06/2019 17:26:37	NEIDE APARECIDA TOSATO BOLDRINI	Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	Projeto_Relato_de_caso_Melanoma_de_Vulva.docx	02/06/2019 12:18:19	NEIDE APARECIDA TOSATO BOLDRINI	Aceito
Folha de Rosto	Folha_de_Rosto_Melanoma_Vulvar.pdf	02/06/2019 12:03:06	NEIDE APARECIDA TOSATO BOLDRINI	Aceito

Situação do Parecer:

Aprovado

Endereço: Avenida Marechal Campos, 1355
 Bairro: Santos Dumont CEP: 29.043-900
 UF: ES Município: VITÓRIA
 Telefone: (27)3335-7326 E-mail: cep@hucam.edu.br

UFES - HOSPITAL
UNIVERSITÁRIO CASSIANO
ANTÔNIO DE MORAES DA
UNIVERSIDADE FEDERAL DO
ESPIRITO SANTO -
HUCAM/UFES



Continuação do Parecer: 3.473.162

Necessita Apreciação da CONEP:
Não

VITORIA, 28 de Julho de 2019

Assinado por:
Claudio Piras
(Coordenador(a))

9. ANEXO 2 – Pôster apresentado no Congresso Internacional da ISSVD

 <h1>Vulvar melanoma. A case report</h1> <p>Susana Cristina Aide Viviani Fialho¹, PhD; Neide Aparecida Tosato Boldrini², PhD; Helena Barroso dos Reis², PhD student; Susana Lamara Pedras Almeida², M.S student; Tayna Ayub², MD; Leticia Donatelli Breda², MD; Daniel dos Santos Ferreira², MD; Alex Bruno Carvalho Leite², MD.</p>	
OBJECTIVES	METHODS
<ul style="list-style-type: none"> Report a case of malignant vulvar melanoma that is a rare disease, responsible for 5% of all malignant neoplasms of the vulva and is characterized by low survival and high rates of recurrence. Melanomas located centrally in the vulva have been correlated with survival at short intervals and with shorter recurrence-free interval. 	<p>AMOJ, 63 years old, presented with vulvar bleeding, multiple hyperpigmented, heterogeneous, diffuse lesions, located on the inside of large lips, vulvar introitus, vaginal wall, and a vegetated hyperpigmented lesion in the region below -urethral, the uterine cervix was atrophic, with no lesions.</p>
RESULTS	
<p>➤ A biopsy was performed on the internal face of a right labia majora showing in situ melanoma, with compromised lateral surgical margins. Computed tomography showed a pulmonary nodule with irregular contours, located in the lateral segment of the left lobe, measuring 1cm³, which could correspond to calcified granuloma and hypervascularized hepatic nodule, located in segment VI, measuring 1.1cm³, with a non-specific character. He did not present lymph node enlargement or signs of systemic involvement. The patient was submitted to surgery, total hysterectomy type 1 with total colectomy, radical vulvectomy, uretrectomy, left annex, sentinel lymph node examination in the pelvis followed by Mitrofanoff reconstruction. The pathology of the vulva, vagina, uterus and left ovary revealed invasive melanoma of epithelioid cells with present and extensive in situ components, free surgical margins, myomatous uterus, and free left ovary. Urethral and sentinel lymph node free of lesions. No complementary therapy was indicated, however, four months after surgery, presented pelvic recurrence in left parametrium, involving bladder and ureter, inguinal and retroperitoneal lymph node enlargement, pulmonary and hepatic metastases. Opted for exclusive palliative therapy.</p>	
CONCLUSIONS	
<p>The prognosis of patients with vulvar melanoma is generally poor, with a tendency for regional and distant recurrence. Historically, radical vulvectomy and bilateral inguinal lymphadenectomy are recommended treatment for vulvar melanoma.</p>	
AFFILIATIONS	IMAGES
<p>1.Gynecology and Obstetrics Department, Universidade Federal Fluminense (UFF), Brazil 2.Gynecology and Obstetrics Department, Universidade Federal do Espírito Santo(UFES), Brazil.</p>	
References	
<p>1: Boer FL, Ten Eikelder MLG, Kapiteijn EH, Creutzberg CL, Galaal K, van Poelgeest MIE. Vulvar malignant melanoma: Pathogenesis, clinical behaviour and management: Review of the literature. <i>Cancer Treat Rev.</i> 2019 Feb;73:91-103. doi: 10.1016/j.ctrv.2018.12.005. Epub 2018 Dec 24. Review. PubMed PMID: 30685613.</p> <p>2. Loitao MM Jr. Management of vulvar and vaginal melanomas: current and future strategies. <i>Am Soc Clin Oncol Educ Book.</i> 2014:e277-81. doi: 10.14694/EdBook_AM.2014.34.e277. Review. PubMed PMID: 24857113.</p>	