

## Czerniak złośliwy sromu z przerzutami do cewki moczowej u 64-letniej pacjentki – opis przypadku

### *Malignant melanoma of the vulva with metastases to the urethra in a 64-year-old female patient – case report*

Robert Jach, Paulina Przybylska, Marcin Mika, Bartłomiej Galarowicz, Małgorzata Radoń-Pokracka, Paweł Basta, Hubert Huras

Katedra Ginekologii i Położnictwa *Collegium Medicum* Uniwersytetu Jagiellońskiego;

kierownik Katedry: prof. dr hab. n. med. Antoni Basta

Przeгляд Menopauzalny 2011; 3: 202–205

#### Streszczenie

Czerniak sromu stanowi ok. 3–4% wszystkich czerniaków u kobiet. Niezmiernie rzadko pojawia się przed 50. r.ż. Należy do grupy rzadkich guzów w tej lokalizacji, stanowiąc 8–10% nowotworów sromu, a szacowana częstość występowania to 0,10/100 000 kobietolat. Wśród czynników mogących predysponować do zachorowania na czerniaka sromu znajdują się przewlekłe choroby zapalne, zakażenia wirusowe – w tym wirusem brodawczaka ludzkiego (*human papillomavirus* – HPV), czynniki powodujące podrażnienie sromu oraz podatność genetyczna.

Większość czerniaków sromu rozwija się *de novo*, ale mogą również powstawać na bazie istniejących wcześniej znamion barwnikowych. Najczęściej w badaniu fizykalnym stwierdza się pigmentowaną zmianę w obrębie sromu, jednak w ok. 30% przypadków czerniak nie ma cech pigmentacji. Głębokość naciekania (inwazji) jest najistotniejszym histologicznym czynnikiem prognostycznym.

Leczenie opiera się na postępowaniu chirurgicznym, którego rozległość zależy od stopnia zaawansowania nowotworu. Leczenie uzupełniające wdraża się z wykorzystaniem interleukiny 2, interferonu alfa, dakarbazyny czy paklitakselu z cysplatyną lub karboplatiną.

Poniżej przedstawiono przypadek 64-letniej pacjentki z czerniakiem okolicy sromu, u której pomimo wdrożonego leczenia operacyjnego, polegającego na połowicznym wycięciu sromu wraz z węzłami chłonnyymi i zachowaniu marginesów zdrowych tkanek oraz uzupełniającej terapii interferonem alfa, po roku wykryto wznowę w obrębie dystalnej części cewki moczowej. Kontynuacja leczenia polegała na operacyjnym wycięciu przedniej części sromu wraz z dystalnym odcinkiem cewki moczowej oraz adjuwantowym włączeniem chemioterapii wg schematu Docetaxel/Carboplatin.

**Słowa kluczowe:** czerniak złośliwy, czerniak sromu.

#### Summary

Melanoma of the vulva comprises around 3–4% of all melanoma cases in women, very rarely appearing before the age of 50. It belongs to the group of rare tumours in this location, comprising 8–10% of vulva tumours, and the estimated frequency of vulvar melanoma occurrence is 0.10/100 000 women-years. Among the factors that can predispose to developing melanoma of the vulva, we can distinguish chronic inflammatory diseases, viral infections (including HPV virus), factors causing vulva irritation and genetic susceptibility.

The majority of melanomas of the vulva develop “*de novo*”, but they can also develop on the basis of previously existing pigmentary birthmarks. Most frequently, during physical examination pigmentary changes in the area of the vulva are found. However, in around 30% of cases melanoma does not have pigmentary traits. The depth of infiltration (invasion) is the crucial prognostic histological factor in melanoma. The treatment is based on surgery, the extent of which depends on the stage of tumour advancement. Supplemental treatment makes use of interleukin-2, interferon alpha, dacarbazine or paclitaxel with cisplatin or carboplatin.

Adres do korespondencji:

Robert Jach, Katedra Ginekologii i Położnictwa *Collegium Medicum* Uniwersytetu Jagiellońskiego, ul. Kopernika 23, 31-501 Kraków, tel. +48 12 424 85 60, faks +48 12 424 85 84

Antoni Basta, Katedra Ginekologii i Położnictwa *Collegium Medicum* Uniwersytetu Jagiellońskiego, ul. Kopernika 23, 31-501 Kraków

The case of a 64-year-old female patient with melanoma of the vulva area, who despite surgical treatment based on partial excision of the vulva with lymph glands and keeping a margin of healthy tissues, as well as supplemental therapy with interferon alpha, and who after a year was diagnosed with reoccurrence of the tumour in the area of the distal part of the urethra, is presented below. Continuation of the treatment is based on surgical excision of the front part of the vulva together with the distal part of the urethra and adjuvant chemotherapy treatment according to the docetaxel/carboplatin combination.

**Key words:** malignant melanoma, vulvar melanoma.

## Wstęp

Czerniak złośliwy (*melanoma malignum*) jest nowotworem wywodzącym się z melanocytów – komórek barwnikowych pochodzenia neuroektodermalnego. Może występować w obrębie skóry, błon śluzowych, naczyńki gałki ocznej, opon miękkich mózgu i przewodu pokarmowego. W ok. 15–30% przypadków czerniaka złośliwego obserwuje się progresję. Rozsiew notuje się najczęściej w ciągu pierwszych lat po usunięciu pierwotnego guza, ale przerzuty po upływie 10 i więcej lat nie należą do rzadkości [1].

Czerniak złośliwy szerzy się trzema drogami: poprzez przerzuty do okolicznych węzłów chłonnych, przerzuty do narządów (i węzłów chłonnych) odległych oraz poprzez guzki satelitarne i/lub przerzuty tranzytowe (*in transit*) [2].

Rokowanie oraz wybór strategii terapeutycznej w czerniaku, jak w większości nowotworów złośliwych, zależy głównie od stopnia klinicznego zaawansowania choroby w momencie diagnozy. Ogólnie przyjętym i stosowanym w praktyce systemem oceny stopnia zaawansowania czerniaka jest klasyfikacja TNM (*tumor nodule metastases*) opracowana przez Amerykańskie Towarzystwo do Walki z Rakiem (*American Joint Committee on Cancer – AJCC*). Klasyfikacja AJCC z 2002 r. w podziale na poszczególne stopnie zaawansowania uwzględnia zarówno parametry kliniczne, jak i morfologiczne, takie jak głębokość naciekania (grubość guza) wg Breslowa, anatomiczny poziom naciekania wg Clarka oraz obecność

owrzodzenia. Głębokość naciekania (inwazji) jest najistotniejszym, uznanym już od kilkudziesięciu lat, histologicznym czynnikiem prognostycznym w czerniaku [3].

W ocenie głębokości inwazji stosuje się pięciostopniową skalę opisaną w 1967 r. przez Clarka, w której określa się anatomiczny poziom zasięgu guza (poziom I – *melanoma in situ*, poziom II – pojedyncze komórki czerniaka obecne w warstwie brodawkowatej, poziom III – nacieki czerniaka zajmuje warstwę brodawkowatą i dochodzi do granicy warstwy siatkowatej, poziom IV – nacieki warstwy siatkowatej, poziom V – inwazja tkanki tłuszczowej podskórnej) lub stosuje się pomiar grubości guza w milimetrach zaproponowany przez Breslowa w 1970 r. [4]. Dla nowotworów o grubości poniżej 1 mm ogólne 5-letnie przeżycia wahają się od 91% do 100% w nowotworach o grubości powyżej 4 mm od 45% do 67%.

## Opis przypadku

Sześćdziesięcioletnia pacjentka w marcu 2009 r. zgłosiła się na Oddział Ginekologii i Położnictwa Szpitala Rejonowego z powodu guzka o średnicy 1,5 cm zlokalizowanego w tylnej części lewej wargi sromowej większej (ryc. 1).

W trybie ambulatoryjnym wykonano zabieg pobrania wycinka z powyższej zmiany. W badaniu histopatologicznym rozpoznano *neoplasma mesenchymale probabiliter fibroxanthoma malignum*. Pacjentka została skierowana do Kliniki Ginekologii i Onkologii Uniwersytetu Jagiellońskiego *Collegium Medicum* w Krakowie, gdzie wykonano zabieg połowicznego wycięcia sromu po stronie lewej wraz z węzłami chłonnymi pachwinowymi lewymi. Badaniem histopatologicznym objęto fragment sromu z guzem po stronie lewej oraz węzły chłonne pachwinowe powierzchowne i głębokie po stronie lewej. Histologicznie opisano *melanoma malignum exulcerans vulvae*, IV wg Clarka/5,6 mm wg Breslowa/IV wg *Chung Modification*, zmianę opisano jako owrzodziłą z aktywnością mitotyczną do 30 figur podziału/1 mm<sup>2</sup>. Nie stwierdzono inwazji naczyń w sąsiedztwie guza. Nowotwór zbudowany z komórek wrzecionowatych, epitheloidalnych oraz wielojądrowatych wykazujących ekspresję melan-A i białka S100, natomiast niewykazujących ekspresji antygenów CD34, SMA i desminy.

Zmiana inwazyjna została usunięta w całości z marginesem otaczających tkanek (marginesy: tylny – 1 mm, przyśrodkowy – 1,5 mm, boczny – 18 mm, przedni – 10 mm,



**Ryc. 1.** Obraz kliniczny czerniaka złośliwego obejmującego wargę sromową większą lewą

margines głęboki szerokości 12 mm). Węzły chłonne pachwinowe głębokie i powierzchowne bez cech przerzutów. Ze względu na nieadekwatne marginesy pacjentkę reoperowano, osiągając marginesy wolne od nacieku czerniaka. Pacjentkę poddano leczeniu systemowemu wg schematu 6 cykli interferonem alfa.

W październiku 2009 r. pacjentka została hospitalizowana z powodu podejrzenia wznowy w badaniu metodą rezonansu magnetycznego (RM) miednicy. W usuniętej tkance nie stwierdzono cech wznowy nowotworu. W maju 2010 r. pacjentka została ponownie skierowana na kontrolne badanie RM miednicy. Obraz wykonanego badania sugerował wznowę rozpoznanego wcześniej procesu nowotworowego. Pobrano wycinek z dystalnej części cewki moczowej, a badanie histopatologiczne potwierdziło obecność czerniaka. Po konsultacji urologicznej i zakwalifikowaniu pacjentki do zabiegu operacyjnego wykonano przednią resekcję sromu wraz z dystalnym odcinkiem cewki moczowej długości ok. 2 cm ze zmianą zlokalizowaną w okolicy ujścia oraz przeprowadzono śródoperacyjne badanie marginesów (ryc. 2).

W badaniu śródoperacyjnym uzyskano 5-milimetrowe marginesy. Pacjentka zabieg i znieczulenie zniosła dobrze i w 5. dobie pooperacyjnej została wypisana z zaleceniem kontroli urologicznej. W ostatecznym badaniu histopatologicznym z dnia 26.05.2010 r. opisano: *infiltratio neoplasmatica urethrae – melanoma malignom*. Chorą zakwalifikowano do leczenia adjuwantowego na Oddziale Chemioterapii wg schematu Docetaxel/Carboplatin.

## Dyskusja

Czerniak złośliwy sromu należy do grupy rzadkich guzów sromu obejmujących również raki gruczołu Bartholina, rak Pageta, mięsaki i nowotwory układu krwiotwórczego [5]. Stanowi 8–10% nowotworów sromu. Szacowana częstość występowania wynosi 0,10/100 000 kobietolat. Według Räber i wsp., czerniak sromu stanowi ok. 3–4% wszystkich czerniaków u kobiet [6]. W Polsce w 2004 r. czerniaka złośliwego skóry rozpoznano u 902 kobiet (standaryzowany czynnik zachorowalności wynosi 3,4/100 000 kobietolat), zatem należy przyjąć, że czerniaka złośliwego sromu rozpoznano w tym czasie u 20–30 kobiet [7]. Jest to nowotwór złośliwy, który rzadko występuje u kobiet przed 50. r.ż. Rokowanie czerniaka złośliwego sromu jest niekorzystne z uwagi na duży odsetek przerzutów w momencie opóźnionego rozpoznania choroby, a odsetek 5-letnich przeżyć waha się między 27 a 59% [8].

Weinstock i Lotem wykazali, że czerniak złośliwy sromu występuje w obrębie warg sromowych większych w 51% przypadków, w obrębie warg sromowych mniejszych w 37% i w obrębie łechtaczki w 12% przypadków [9]. Natomiast Wechter, w badaniu obejmującym 20 przypadków czerniaka złośliwego sromu leczonych w klinice dermatologicznej w Ann Arbor w USA,

jako najczęstsze lokalizacje czerniaka złośliwego sromu wskazał łechtaczkę i okolicę łechtaczki (26%), wargi sromowe i łechtaczkę (21%), wargi sromowe mniejsze (11%) i wargi sromowe większe (5%) [10].

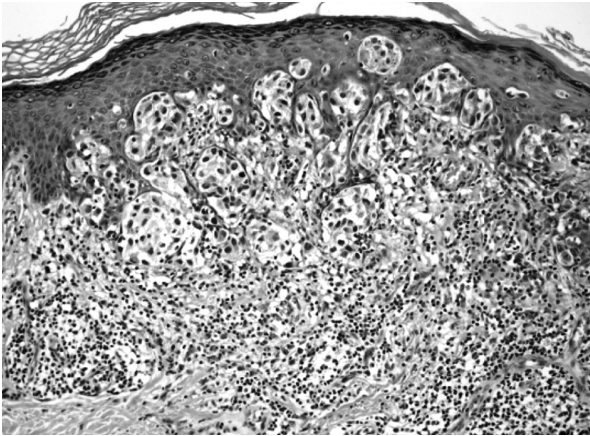
Uważa się, że czerniak złośliwy sromu oraz czerniak w obrębie błon śluzowych wykazują liczne różnice histopatologiczne i genetyczne w porównaniu z czerniakiem złośliwym skóry [11]. Jeżeli w etiopatogenezie czerniaka złośliwego skóry podkreśla się działanie promieni ultrafioletowych, to w odniesieniu do czerniaka złośliwego sromu przyczyna ta wydaje się mniej istotna. Wśród czynników mogących predysponować do zachorowania na czerniaka złośliwego sromu wymienia się: przewlekłe choroby zapalne, zakażenia wirusowe, w tym zakażenie wirusem brodawczaka ludzkiego (*human papillomavirus* – HPV), czynniki powodujące podrażnienie sromu oraz pewną podatność genetyczną [9].

Objawy czerniaka złośliwego sromu są podobne do innych nowotworów złośliwych sromu. Najczęstszą dolegliwością wśród kobiet z czerniakiem złośliwym sromu jest pojawienie się guzka lub zgrubienia w okolicy sromu. Krwawienie i świąd są kolejnymi w częstotności występowania objawami występującymi u większości kobiet. Rzadziej obserwuje się owrzodzenie i upławy [12].

Najczęściej w badaniu fizykalnym stwierdza się pigmentowaną zmianę w obrębie sromu. Większość czerniaków złośliwych tej okolicy rozwija się *de novo*, lecz mogą również powstawać na bazie istniejących wcześ-



Ryc. 2. Obraz śródoperacyjny usunięcia sromu z dystalną częścią cewki moczowej



Ryc. 3. Czerniak złośliwy, typ szerzący się powierzchownie. Barwienie HE, powiększenie obiektu 20 ×

niej znamion barwnikowych. Jedynie w ok. 30% przypadków czerniak złośliwy nie ma cech pigmentacji.

Obecna klasyfikacja czerniaka uwzględnia zarówno stopień miejscowego zaawansowania nowotworu (fazę wzrostu), jak i cechy kliniczne. Wyróżnia się trzy typy histologiczne czerniaków złośliwych sromu: czerniak śluzówkowy soczewicowaty (*lentigo*; ok. 57% przypadków), powierzchownie rozprzestrzeniający się czerniak (22%; ryc. 3) oraz czerniak guzkowaty (4%). Częstość występowania poszczególnych typów w okolicy sromu jest dokładnie odwrotna w porównaniu z lokalizacją skórną [8]. W diagnostyce należy uwzględnić badanie wulwoskopowe umożliwiające ocenę występowania ognisk satelitarnych, co umożliwia usunięcie zmian w granicach zdrowych tkanek.

Przy podejrzeniu występowania czerniaka w obrębie sromu postępowaniem z wyboru jest usunięcie zmiany w całości. Pobieranie wycinka ze zmiany barwnikowej nie jest zalecane. W przypadku każdej zmiany na sromie powinno dążyć się do jej całkowitego usunięcia w marginesach zdrowych tkanek, a pobieranie wycinka powinno być zarezerwowane jedynie dla przypadków, kiedy wycięcie zmiany w całości nie jest możliwe.

Leczenie opiera się na postępowaniu chirurgicznym, którego rozległość zależy od stopnia zaawansowania nowotworu. W IA, IB i II stopniu zaawansowania zalecane jest szerokie wycięcie zmiany z biopsją węzła wartowni-

czego. Natomiast w przypadku III stopnia lub obecności przerzutów w węzle chłonnym wartowniczym należy poza szerokim wycięciem wykonać również regionalną limfadenektomię. W przypadku choroby rozlanej należy zastosować leczenie systemowe poprzedzone resekcją zmian możliwych do usunięcia.

Jak wykazały badania przeprowadzone w ostatnich latach, w przypadku czerniaka sromu nie ma różnicy w rokowaniu pomiędzy radykalnym wycięciem a bardziej zachowawczym podejściem chirurgicznym. Współcześnie rekomenduje się biopsję ekscyzyjną z adekwatnymi marginesami zdrowych tkanek bez elektywnej limfadenektomii pachwinowej i udowej [13]. Leczenie uzupełniające należy wdrożyć z wykorzystaniem interleukin 2, interferonu alfa dakarbazyliny czy paklitakselu z cysplatyną lub karboplatiną.

### Piśmiennictwo

1. Crowley NJ, Seigler HF. Late recurrence of malignant melanoma. Analysis of 168 patients. *Ann Surg* 1990; 212: 173-7.
2. Meier F, Will S, Ellwanger U, et al. Metastatic pathways and time courses in the orderly progression of cutaneous melanoma. *Br J Dermatol* 2002; 147: 62-70.
3. Clark WH Jr, From L, Bernardino EA, Mihm MC. The histogenesis and biologic behavior of primary human malignant melanomas of the skin. *Cancer Res* 1969; 29: 705-27.
4. Breslow A. Thickness, cross-sectional areas and depth of invasion in the prognosis of cutaneous melanoma. *Ann Surg* 1970; 172: 902-8.
5. Finan MA, Barre G. Bartholin's gland carcinoma, malignant melanoma and other rare tumours of the vulva. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol* 2003; 17: 609-33.
6. Räber G, Mempel V, Jackisch C, et al. Malignant melanoma of the vulva. Report of 89 patients. *Cancer* 1996; 78: 2353-8.
7. Wojciechowska U, Didkowska J, Tarkowski W i wsp. Nowotwory złośliwe w Polsce w 2004 roku. Wydawnictwo Centrum Onkologii 2006; 11-137.
8. Ragnarsson-Olding BK, Nilsson BR, Kanter-Lewensohn LR, et al. Malignant melanoma of the vulva in a nationwide, 25-year study of 219 Swedish females: predictors of survival. *Cancer* 1999; 86: 1285-93.
9. Lotem M, Anteby S, Peretz T, et al. Mucosal melanoma of the female genital tract is a multifocal disorder. *Gynecol Oncol* 2003; 88: 45-50.
10. Wechter ME, Gruber SB, Haefner HK, et al. Vulvar melanoma: a report of 20 cases and review of the literature. *Am Acad Dermatol* 2004; 50: 554-62.
11. Ragnarsson-Olding BK. Primary malignant melanoma of the vulva – an aggressive tumor for modeling the genesis of non-UV light-associated melanomas. *Acta Oncologica* 2004; 43: 421-35.
12. Phillips GL, Bundy BN, Okagaki T, et al. Malignant melanoma of the vulva treated by radical hemivulvectomy. A prospective study of the Gynecologic Oncology Group. *Cancer* 1994; 73: 2626-32.
13. Verschraegen CF, Benjapibal M, Supakrapongkul W, et al. Vulvar melanoma at the M.D. Anderson Cancer Center: 25 years later. *Int J Gynecol Cancer* 2001; 11: 359-64.