

# Agresivní chování nízce rizikového melanomu vulvy – od excize po totální exenteraci pánve

Yveta Vantuchová<sup>1</sup>, Libor Ševčík<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Kožní oddělení, Fakultní nemocnice Ostrava

<sup>2</sup>Onkogynekologická ambulance ONKOGYN s.r.o., Ostrava

Předmětem sdělení je případ pacientky, u níž byl ve 47 letech radikálně excidován amelanotický melanom vulvy stadia IA, bez přítomnosti rizikových histologických parametrů. Přesto u ní došlo v průběhu 9 let k osmi lokálním recidivám, které si nakonec vyžádaly provedení totální pelvické exenterace. Pro zvýšení rizika lokálních rekurencí hrály s největší pravděpodobností významnou úlohu prvotní opakované biopsie nádoru. Po 10 letech došlo k lymfogennímu metastazování do pelvických lymfatických uzlin. V léčbě nádoru byly využity všechny léčebné modalitty, které umožnily pacientce nezvykle dlouhé přežívání při zachování dobré kvality života, které od diagnostiky nádoru dosud činí 13,5 roku.

**Klíčová slova:** melanom vulvy, lokální a distantní rekurence, radikální chirurgie, radiační léčba, imunoterapie.

## Aggressive behaviour of a low-risk vulvar melanoma: from excision to total pelvic exenteration

The case of a 47 age old patient with radically excised IA stage amelanotic melanoma without the presence of risky histological parameters is reported. Eight local recurrences during the 9 years have been treated and required total pelvic exenteration at the end. To increase the risk of local recurrences, initial primary tumor biopsy played an important role. After 10 years, lymphogenic metastasis occurred in pelvic lymph nodes. All treatment modalities have been used in the treatment of the tumor, which allowed the patient an unusually long survival 13.5 years from the diagnosis of the tumor.

**Key words:** vulvar melanoma, local and distant recurrence, radical surgery, radiotherapy, immunotherapy.

## Úvod

Melanom je maligní nádor z neuroektodermových buněk melanocytů, postihující nejčastěji kůži, méně často sliznice gastrointestinálního, respiračního a urogenitálního traktu, kam je řazen i vulvární melanom. Melanom vulvy je druhým nejčastějším zhoubným nádorem zevních rodidel s podílem až 10 % všech zhoubných onemocnění vulvy a tvoříci pouhá 2 % všech melanomů. Incidence vulvárního melanomu nemá na rozdíl od kožního melanomu vzrůstající trend a zůstává dlouhodobě stabilní, pohybující se kolem 0,1 případů na 100 000 žen. Melanom vulvy se objevuje později než melanom kožní, s průměrným věkem žen 70 let, jen 15 % melanomů vulvy je diagnostikováno u žen mladších 40 let (1–5).

## Kazuistika

V kazuistice prezentujeme neobvyklý případ časně diagnostikovaného, nízce rizikového, ale úporně recidivujícího melanomu v oblasti malého labia vulvy.

Pacientkou je v době diagnostiky 47letá žena, která byla léčena praktickým gynekologem pro rok trvající pálení vulvy, s klinickým nálezem drobné léze na vnitřní straně levého malého labia. V červnu 2003 byla provedena praktickým gynekologem první probatorní biopsie s histologickým závěrem Darierova nemoc. Pro přetrvávající vulvární dyskomfort byla v červenci 2004 opět praktickým gynekologem provedena druhá biopsie, která byla tentokrát odeslána na konziliární histologické vyšetření

na vyšší pracoviště. Na základě histologického nálezu melanotické léze s obtížným rozlišením mezi melanomem a melanotickým névem byla pacientka odeslána do onkogynekologického centra – do ambulance gynekologické dermatologie, kde onkodermatolog na základě dermatoskopického vyšetření vyslovil suspekci na amelanotický melanom. Klinický nález popisoval na vnitřní straně levého malého labia makulózní lézi velikosti 5 × 10 mm načervenalé barvy s ojedinělými proužky pigmentu. Na základě této suspekce byla v srpnu 2004 provedena radikální excize s histologickým nálezem melanoma in situ, který v jednom místě přechází do invazivního melanomu, tloušťka tumoru dle Breslowa byla 0,6 mm, bez ulcerace, bez atypic-

KORESPONDENČNÍ ADRESA AUTORA:

MUDr. Yveta Vantuchová, Ph.D., yveta.vantuchova@fno.cz

Kožní oddělení Fakultní nemocnice Ostrava, 17. listopadu 1 790, 708 52 Ostrava – Poruba

Cit. zkr: Onkologie 2018; 12(1): 17–20

Článek přijat redakcí: 2. 1. 2018

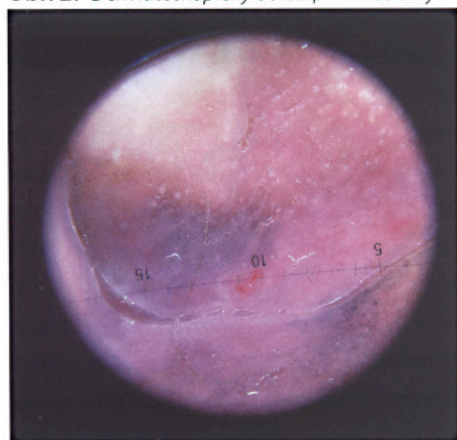
Článek přijat k publikaci: 8. 1. 2018



**Obr. 1.** První recidiva melanomu v oblasti levého malého labia v roce 2005



**Obr. 2.** Dermatoskopický obraz první recidivy



kých mitóz, s výraznou proliferací aktivitou, středně intenzivním zánětlivým infiltrátem, bez angio a lymfangioinvasí, hranice excize byla intaktní. Jednalo se o melanom stadia IA, pT1aNX M0. Vzhledem ke stadiu nemoci nebyla indikována detekce, exstirpace a ultramikrostagingové vyšetření sentinelové uzliny ani adjuvantní léčba. První lokální recidiva v místě primární léze byla diagnostikována za 8 měsíců v březnu 2005 (obrázek 1, obrázek 2). Následovala další radikální excize, v histologii byl prokázán rekurentní epiteloidní melanom v dermoepidermální junkci, nešířící se do koria s intaktními hranicemi excize. Následovala adjuvantní léčba interferonem alfa, klasické schéma se 4týdenní indukční léčbou v dávce 10 MIU 5x týdně, poté 10 MIU 3x týdně. Druhá recidiva byla diagnostikována v březnu 2006, rok po první recidivě, v introitu poševním jako červený neostře ohraničený oksek s erozí velikosti 4 mm x 4 mm. Histologické vyšetření prokázalo drobné ložisko melanomu obklopené mohutným zánětlivým infiltrátem. Třetí lokální recidiva byla v červenci 2007, 16 měsíců po druhé recidivě, v introitu poševním, klinicky vzhledu mapovitých načervenalých

okrsků místy s erozemi, klinicky bez pigmentu (obrázek 3). Histologické vyšetření prokázalo nekrotizující infiltrativně se šířící melanom. Byla provedena radikální vulvektomie s bilaterální inguinofemorální lymfadenektomií s oboustrannou detekcí SLN. Histologicky byl prokázán ulcerovaný melanom, proliferační index Ki 67 byl 25 %, s četnými mitózami, s invazí převážně v papilární dermis, jen fokálně v retikulární dermis, v okolí s výrazným lymfocytárním infiltrátem, bez známek angioinvasí a perineurálního šíření. Regionální lymfatické uzliny včetně SLN byly oboustranně bez známek nádorové infiltrace. Od doby první recidivy probíhala adjuvantní imunoterapie, celkově 3 roky a byla ukončena po roce od této poslední lokální recidivy. V pořadí čtvrtá lokální recidiva byla diagnostikována po 4,5 letech v prosinci 2011 na mons pubis (obrázek 4). Další pátá lokální recidiva v oblasti neointroitu poševního následovala v krátkém časovém intervalu (obrázek 4). Obě tyto lokální rekurence byly řešeny radikální excizí, vždy s intaktními hranicemi operačního výkonu. V listopadu 2012 byla diagnostikována další v pořadí šestá lokální recidiva. Vyšetření pozitronovou emisní tomografií kombinovanou s počítačovou tomografií (PET/CT) vyloučilo regionální či distantní metastázy, byla provedena radikální resekce neovulvy, parciální kolpektomie, resekce perinea s otevřeným hojením bez lalokové plastiky z důvodu možnosti klinické kontroly lokálního nálezu. Histologicky byly prokázány multifokálně rostoucí struktury amelanotického metastatického melanomu. V říjnu 2013 následovala sedmá lokální recidiva na dvou místech, v oblasti vulvy a pochvy. Vyšetření PET/CT opět neprokázalo regionální či distantní metastázy. Při této lokální recidivě v říjnu 2013, 9 let a 2 měsíce od stanovení diagnózy byla provedena totální vulvektomie, radikální kolpektomie a exenterace pánve s urostomií a sigmoideostomií (obrázek 6). Histologicky byla prokázána rozsáhlá infiltrace melanomu v poševních stěnách, na čípku děložním, v uretře, v oblasti perinea a anu s negativními resekčními liniemi. V březnu 2014, 6 měsíců po totální exenteraci se v jizvě v oblasti mons pubis objevila plochá papula velikosti 5 mm x 5 mm červené barvy, dermatoskopicky s načervenalými drobnými globulemi (obrázek 7). Následovala excize a histologické vyšetření opět prokázalo melanom s pronikáním nádorových buněk až do oblasti adnex a s nevýrazným lym-

focytárním infiltrátem. Po této v pořadí osmé recidivě bylo v květnu 2014 provedeno další vyšetření PET/CT, které prokázalo hypermetabolismus glukózy ve 3 lymfatických uzlinách podél ilického svazku vlevo, dvě velikosti 16 mm x 12 mm (SUV max 6,6), menší 11 mm x 11 mm a v 1 lymfatické uzlině v páni vlevo nad acetabulem velikosti 23 mm x 16 mm, (SUV max 11,5). Vzhledem k metastazujícímu onemocnění byla vyšetřena BRAF mutace, která byla negativní. Možnosti chirurgické léčby byly vyčerpány, pacientka byla od června 2014 léčena dakarbazinem, chemoterapie však byla po první aplikaci pro výraznou gastrointestinální toxicitu ukončena. Od srpna do prosince 2014 následovala léčba ipilimumabem. Byly aplikovány 4 cykly v obvyklém dávkování 3 mg/kg váhy a léčba proběhla kromě nevolnosti a leukopenie bez výraznějších nežádoucích účinků. Kontrolní vyšetření PET/CT v únoru 2015 prokázalo hypermetabolismus glukózy ve 3 lymfatických uzlinách podél ilického svazku vlevo, ve výši obratle L 5, velikosti 16 mm x 13 mm (SUV max 10,0) a 1 lymfatické uzlině v páni vlevo velikosti 18 mm x 13 mm (SUV max 8,0). Nález byl hodnocen jako parciální remise s doporučením kontrolního vyšetření za tři měsíce. Kontrolní vyšetření PET/CT v červnu 2015 prokázalo viabilní nádorovou tkáň ve dvou uzlinách podél ilického svazku vlevo velikosti do 12 mm x 12 mm (SUV 5,8) a v jedné uzlině v páni vlevo velikosti 29 mm x 22 mm, SUV max 9,1). Vzhledem k popisovanému zvětšení uzliny v páni byla pacientka následně zařazena do specifického léčebného programu a od července 2015 léčena pembrolizumabem v dávce 2 mg/kg váhy v intervalech 3 týdnů. Pacientka léčbu zpočátku snášela velmi dobře, udávala jen výraznější únavu. Kontrolní vyšetření počítačovou tomografií (CT) v listopadu 2015 prokázalo 2 přetrvávající patologické uzliny podél ilického svazku vlevo 17 mm x 21 mm a v páni vlevo uzlinu velikosti 25 mm x 24 mm. V březnu 2016 došlo dle vyšetření CT k mírnému zvětšení uzlin podél ilického svazku i v páni. Vzhledem k přetrvávajícímu uzlinovému postižení byla v dubnu 2016 aplikována stereotaktická radioterapie – CyberKnife v celkové dávce 25 Gy, 5 Gy na frakci. Od května 2016 pacientka snášela léčbu psychicky velmi špatně, udávala nespavost, nervozitu, depresi, píchání v horních končetinách, bolesti žaludku a i po nasazení antidepressivní terapie se rozhodla od července 2016 v léčbě pembrolizu-



**Obr. 3.** Třetí recidiva v introitu poševním v roce 2007**Obr. 4.** Čtvrtá recidiva na mons pubis a pátá v neointroitu v roce 2011**Obr. 5.** Po operaci čtvrté a páté recidivy v roce 2011

mabem nepokračovat. Kontrolní vyšetření PET/CT v září 2016 popisovalo hypermetabolismus glukózy v jedné uzlině v pánvi velikosti 18 mm × 13 mm, (SUV max 6,3) a slabou akumulaci ve 2 uzlinách podél ilického svazku velikosti do 8 mm, (SUV max 2,6), bez dalších nových ložisek. Pacientka je dispenzarizována s intervaly kontrol 3 měsíců, v současnosti je zcela bez potíží a klinicky bez známek progresu nemoci. Na žádost pacientky je ze zobrazovacích metod pravidelně prováděno pouze ultrazvukové vyšetření pánve

a břicha. Od diagnostiky nádoru do dnešního dne uplynulo 13,5 roku, během nichž se pacientka podrobila devíti chirurgickým intervencím, včetně devítihodinové totální exenterace pánve, absolvovala chemoterapii, léčbu radiační a imunoterapii.

## Diskuze

V diagnostice pigmentových lézí vulvy je důležitá spolupráce onkodermatologa s onkogynekologem s využitím vulvoskopie a dermatoskopie, jejímž výsledkem je včasná diagnostika, adekvátní chirurgický výkon a staging. V našem případě došlo k oddálení diagnostiky z důvodu, že prvotní diagnostiku prováděl praktický gynekolog a že první biopsie byla chybně odečtena jako Darierova nemoc, která byla při druhém čtení na konziliárním pracovišti vyloučena.

Nejčastější klinickou variantou melanomu vulvy je slizniční lentiginózní melanom, který je diagnostikován až ve 40% případů, následuje nodulární melanom a amelanotický melanom, nejméně častý je v této lokalizaci superficiální melanom. Diagnostickým problémem může být právě amelanotický melanom vulvy, což byl i případ naší pacientky, který je v této lokalizaci častější než na kůži a tvoří až ¼ vulvárních melanomů.

Pro určení adekvátní léčby je nutný přesný staging onemocnění vyjádřený klasifikací AJCC, ne klasifikací FIGO nebo TNM pro zhoubné nádory vulvy, neboť tyto klasifikace nevyhodnocují rizikové faktory melanomu. Nejvýznamnějším prognostickým faktorem samotného primárního nádoru je tloušťka melanomu dle Breslowa udávaná v milimetrech, druhým nejvýznamnějším faktorem je ulcerace nádoru, následují počty mitóz zvláště atypických. Významným prognostickým faktorem je stav regionálních uzlin a přítomnost distantních metastáz. Radikálně excidovaný nádor u naší pacientky měl z větší části charakter melanoma in situ, jen v jednom místě přecházel do invazivního melanomu s tloušťkou dle Breslowa 0,6 mm, nebyla přítomná ulcerace, atypické mitózy, angioinvasze ani lymfangioinvasze. Jednalo se o melanom stadia IA, tedy nádor nejnižšího stadia, u kterého by se dalo očekávat vyléčení pacientky primární chirurgickou intervencí. V literatuře se uvádí, že melanom vulvy má horší prognózu než dlaždicový karcinom vulvy a než kožní melanom, nicméně tato horší prognóza je dávana do souvislosti s pozdní dia-

gnostikou melanomu vulvy pokročilého stadia u starších žen, které nedocházejí na preventivní gynekologické prohlídky. V našem případě se však jednalo sice o oddálenou ale přesto včasnou diagnostiku nízce rizikového melanomu u mladé ženy. Základem léčby je totální excize nádoru, v případě diagnostické nejistoty neradikální excize, která je po histologické verifikaci doplněna o adekvátní ochranný lem odvíjející se od Breslowa parametru. A to se v našem případě primárně nestalo, neboť pacientka měla před námi indikovanou totální excizi dvě punch biopsie, které mohly způsobit diseminaci nádorových buněk do okolí a byly důvodem opakovaných lokálních rekurencí.

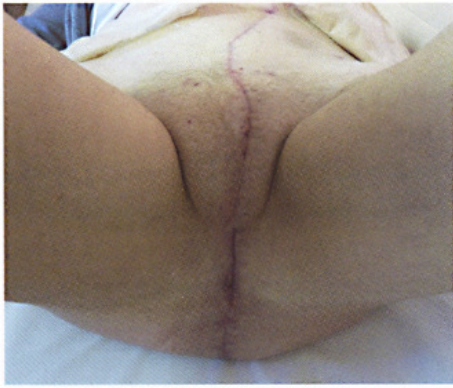
V chirurgickém stagingu regionálních lymfatických uzlin se pro nedostatek dat vychází z kombinace zkušeností s chirurgií kožního melanomu a vulvárního karcinomu, neboť se předpokládá, že principy lymfogenního šíření budou u karcinomu i melanomu vulvy stejné. Většina pracovišť využívá u pacientů s melanomem tloušťky tumoru nad 1 mm koncept sentinelové uzliny s peroperačním histologickým vyhodnocením a v případě positivity s kompletní inguinofemorální lymfadenektomií, která by měla být provedena i v případě nálezu mikrometastázy v definitivním ultramikrostagingu. Naše pacientka měla tloušťku nádoru menší než 1 mm, z tohoto důvodu nebyl primární staging regionálních lymfatických uzlin proveden. Inguinofemorální lymfadenektomie byla doplněna až po lokální recidivě nemoci, přičemž lymfogenní šíření do regionálních lymfatických uzlin (LN) nebylo prokázáno.

Ze stejných důvodů, tedy absence prospektivních studií pacientek s melanomem vulvy, jsou v léčbě adjuvantní a paliativní využívány zkušenosti získané při léčbě kožního melanomu. V adjuvantní léčbě je využívána léčba interferonem alfa pro jeho imunomodulační i antiproliferační účinky, která byla v České republice v době léčby naší pacientky jako jediná hrazena ze zdravotního pojištění. V současné době se v řadě zemí od adjuvantního podávání IFN alfa ustupuje, neboť byly publikovány dobré výsledky studií, hodnotící cílenou léčbu BRAF a MEK inhibitory a imunoterapii využívající anti CTLA-4 či anti-PD-1 protilátky.

Základem současné léčby metastazujícího melanomu je imunoterapie zaměřená na kontrolní body imunity CTLA-4 a PD-1 a cílená léčba



**Obr. 6.** Radikální operace v roce 2013



**Obr. 7.** Osmá recidiva v jizvě po radikální operaci v roce 2014 – drobná plochá načervenalá léze 5 mm x 5 mm v oblasti mons pubis



u BRAF V600 pozitivních nádorů. Obě léčebné metody prokazují proti chemoterapii významné zvýšení léčebných odpovědí, prodloužení doby do relapsu i prodloužení celkové doby přežití. Klasická chemoterapie je v současné době aplikována jen u pacientů, u kterých jsou moderní terapeutické modalit z různých důvodů kontraindikovány. Chemoterapie dakarbazinem byla u naší pacientky indikována proto, že v době léčby pacientky byla možná paliativní imunoterapie melanomu až v případě selhání nebo neúnosné toxicity chemoterapie. K rozhodnutí, který z postupů zvolit je nezbytné vyšetření BRAF mutace. Pro její stanovení je nejvhodnější využít tkáň z metastatického ložiska, primární nádor se doporučuje testovat pouze v případech, kdy nejsou metastázy biopticky dosažitelné (6). Nádor

u naší pacientky byl BRAF negativní, proto nebyla cílená léčba indikována. Zablokování inhibičních receptorů monoklonálními protilátkami umožňuje trvalou aktivaci a proliferaci T lymfocytů, provázenou imunitní reakcí proti nádorovým buňkám. Ipilimumab, monoklonální protilátka proti CTLA-4 receptoru, prokázal schopnost prodloužit celkové přežívání nemocných s metastazujícím melanomem při podávání v první i dalších liniích léčby, u nemocných po selhání chemoterapie i po selhání cílené léčby (7). Jeho účinnost není vázána na stav BRAF mutace. Ipilimumab dokáže u pacientů, kteří na léčbu odpověděli, významně prodloužit celkové přežívání. V současné době je ale ipilimumab postupně nahrazován anti-PD-1 monoklonálními protilátkami, které prokazují vyšší účinnost a nižší toxicitu. Na rozdíl od CTLA-4 ovlivňuje receptor PD-1 pozdější, efektorovou fázi imunitní reakce a působí v místě nádoru (8). V současné době existují dvě anti-PD-1 protilátky nivolumab, plně humánní IgG4 monoklonální protilátka a pembrolizumab, humanizovaná IgG4 monoklonální protilátka. Účinnost obou preparátů byla primárně porovnáována s účinností chemoterapie, kde prokázala jednoznačně vyšší četnost léčebných odpovědí, prodloužení doby do relapsu i prodloužení celkové doby přežití. Následně byly anti-PD-1 protilátky porovnávány s ipilimumabem a i v tomto případě prokázaly významně vyšší účinnost (9). Studie EORTC 18071 z roku 2015 prokázala, že ipilimumab významně prodloužuje celkové přežití pacientů po operaci pokročilého vysoce rizikového melanomu stadia IIIA, IIIB a IIIC (10). Následně se ale objevily výsledky dalších klinických studií adjuvantní léčby s imunoterapií anti-PD-1 protilátkami a cílenou léčbou BRAF a MEK inhibitory, které již v minulosti prokázaly dostatečnou účinnost v léčbě metastatického onemocnění. Studie Checkmate 238 potvrdila vyšší účinnost a nižší toxicitu nivolumabu proti ipilimumabu v adjuvantní imunoterapii pacientů

po operaci melanomů stadií IIIB, IIIC a stadia IV. Nivolumab nově nahrazuje v adjuvantním podávání ipilimumab i interferon alfa (11). Řada dalších léčebných modalit pro podávání v adjuvanci je v současnosti předmětem klinických studií. Naše pacientka užívala v adjuvantní léčbě INF alfa po dobu 3 let, později při prokázání metastatického postižení pelvických LN byla léčena imunoterapií využívající anti CTLA-4 protilátku ipilimumab, při které došlo k parciální remisi a při další progresi imunoterapií anti-PD-1 protilátkou pembrolizumabem, opět s parciální remisí.

Podle lokalizace se metastázy rozdělují na lokoregionální, které jsou v regionálních LN nebo v místech mezi jizvou po excizi primárního nádoru a regionální lymfatickou oblastí. V ostatních případech hovoříme o vzdálených metastázách. Další zvláštností u naší pacientky je to, že se objevují metastázy v pelvických LN, které jsou však pro oblast vulvy až druhou etáží. V první etáži regionálních LN – v inguinofemorálních LN nebyly metastázy ani mikrometastázy prokázány. Pro kontrolu metastáz v pelvických uzlinách byla využita cílená radiační léčba kybernetickým nožem, klasická radiační léčba by byla pro oblast pánve po radikální chirurgii s urostomií a sigmoideostomií značně riziková.

## Závěr

V kazuistice prezentujeme neobvyklý případ nízce rizikového, přesto úporně lokálně recidivujícího melanomu v oblasti vulvy s pozdějším metastazováním do druhé etáže regionálních lymfatických uzlin. Pro zvýšení rizika lokálních rekurencí hrály s největší pravděpodobností významnou úlohu prvotní opakované biopsie nádoru. V léčbě nádoru byly využity všechny léčebné modalit, které umožnily pacientce nezvykle dlouhé přežívání při zachování dobré kvality života, které od diagnostiky nádoru dosud činí 13,5 roku.

## LITERATURA

- Mert I, Semaan A, Winner I, et al. Vulvar/vaginal melanoma: an updated surveillance epidemiology and results database review, comparison with cutaneous melanoma and significance of racial disparities. *Int J Gynecol Cancer* 2013; 23(6): 1118–1125.
- Piura B. Management of primary melanoma of the female urogenital tract. *Lancet Oncol* 2008; 9(10): 973–981.
- Arenbergerová M, Fialová A, Pojezná E, et al. Melanom vulvy. *Čes Gynecol* 2013; 78(4): 351–355.
- Krajsová I. Melanom vulvy. In: Cibula D, Petruželka L. *Onkogynekologie*. Grada: Praha 2009: 370–380.
- Heller DS. Pigmented vulvar lesions – a pathology review

- of lesions that are not melanoma. *J Low Genit Tract Dis* 2013; 17(3): 320–325.
- Long GV, Menzies AM, Nagrial MA, et al. Prognostic and clinicopathologic associations of oncogenic BRAF in metastatic melanoma. *J Clin Oncol*, 2011; 29: 1239–1246.
- Hodi FS, O'Day SJ, McDermott DF, et al. Improved survival with ipilimumab in patients with metastatic melanoma. *N Engl J Med*. 2010 Aug 19; 363(8): 711–723.
- Luke JJ, Ott PA. PD-1 pathway inhibitors: The next generation of immunotherapy for advanced melanoma. *Oncotarget*, 2014; 6(6): 3479–3492.

- Schachter J, Ribas A, Long GV, et al. Pembrolizumab versus ipilimumab for advanced melanoma: final overall survival results of a multicentre, randomised, open-label phase 3 study *Lancet* 2017; 390(10105): 1853–1862.
- Eggermont AMM, Chiaro-Sileni V, Grob JJ, et al. Prolonged Survival in Stage III Melanoma with Ipilimumab Adjuvant Therapy. *N Engl J Med*. 2016; 375(19): 1845–1855.
- Eggermont AMM, Dummer R. The 2017 complete overhaul of adjuvant therapies for high-risk melanoma and its consequences for staging and management of melanoma patients. *Eur J Cancer*, 2017; 86: 101–105.