

· 临床研究 ·

# 原发性女性外阴恶性黑色素瘤 12 例

马文鹏, 张永利

宝鸡市妇幼保健院妇科, 陕西 宝鸡 721000

**摘要:** **目的** 探讨原发性女性外阴恶性黑色素瘤的临床病理特点及治疗方法。**方法** 对 2000 年 6 月至 2016 年 12 月宝鸡市妇幼保健院收治有完整记录的 12 例原发性女性外阴恶性黑色素瘤患者的临床资料进行回顾分析。**结果** 12 例患者临床症状中 9 例表现为外阴包块, 3 例外阴破溃或流血, 6 例外阴搔痒, 4 例黑痣长大, 4 例明显色素沉着, 3 例外阴溃疡。病灶直径 < 2 cm 者 9 例, > 2 cm 者 3 例。采用国际妇产科联盟(FIGO)分期, I 期 6 例, II 期 3 例, III 期 3 例。所有患者均行手术治疗, 部分行免疫、化疗综合治疗, 腹股沟淋巴结清扫 8 例, 其中 3 例有转移。存活 < 1 年 3 例, 1~2 年 1 例, 5~10 年 6 例, 10 年 2 例。**结论** 原发性女性外阴恶性黑色素瘤的治疗应个体化, 以手术治疗为主, 必要时辅以化疗和免疫治疗。

**关键词:** 女性外阴黑色素瘤; 临床症状; 手术治疗; 化疗; 联合治疗; 预后

**中图分类号:** R 737.35 **文献标识码:** B **文章编号:** 1674-8182(2018)06-0823-03

## Primary malignant melanoma of female vulva: a report of 12 cases

MA Wen-peng, ZHANG Yong-li

*Baoji Maternity and Child Health Hospital, Baoji, Shaanxi 721000, China*

**Abstract: Objective** To investigate the clinicopathological features and treatment methods of primary malignant melanoma of female vulva. **Methods** The clinical data of 12 female patients with primary malignant melanoma of vulva who received treatment in Baoji Maternity and Child Health Hospital from June 2000 to December 2016 were analyzed retrospectively. **Results** There were 9 cases of vulvar mass, 3 cases of vulvar ulceration or bleeding, 6 cases of vulvar pruritus, 4 cases of grown-up mole, 4 cases of obvious pigmentation, 3 cases of vulvar ulcer. The lesion diameter was less than 2 cm in 9 cases and more than 2 cm in 3 cases. According to the international union of obstetrics and gynecology (FIGO), there were 6 cases in stage I, 3 cases in stage II, and 3 in stage III. All patients were treated with surgery operation, and some of them were combined with treatment of immunization and chemotherapy. The inguinal lymphadenectomy was performed in 8 cases, and metastasis occurred in 3 cases. Three patients survived for less than 1 year, 1 patient survived for 1-2 years, 6 patients for 5-10 years, and 2 patients survived for 10 years. **Conclusion** The individualized surgical treatment should be given in female patients with primary malignant melanoma of vulva, supplemented by chemotherapy and immunotherapy when necessary.

**Key words:** Female malignant melanoma of vulva; Clinical symptoms; Surgical treatment; Chemotherapy; Combined therapy; Prognosis

原发性女性外阴黑色素瘤发病率 0.19/10 万, 占外阴恶性肿瘤的 2%~10%, 常见于绝经后妇女, 其恶性程度高, 转移早, 易复发, 预后差<sup>[1]</sup>, 本文对宝鸡市妇幼保健院自 2000 年 6 月至 2016 年 12 月收治有完整记录的原发性女性外阴恶性黑色素瘤共 12 例的临床资料进行回顾性分析, 旨在探讨有效的治疗方法及相关预后因素。

### 1 资料与方法

1.1 一般资料 12 例患者年龄 32~78 岁, 中位年

龄 55 岁; 绝经后妇女 9 例, 未绝经 3 例; 原发病灶位于外阴 8 例, 阴蒂 2 例, 小阴唇 2 例, 其中累及阴道下段 3 例; 全部病例均经手术病理证实, 部分病例加免疫组化检查而确诊。

1.2 诊断 肿瘤表面大多有色素变化, 呈黑色或紫褐色, 易引起临床医师警惕, 但有少数无色素性, 容易被忽略, 本组有 2 例为无色素性恶性黑色素瘤。对高度怀疑外阴黑色素瘤者行组织学活检是必需的, 对可疑黑色素瘤患者, 均应尽量做病灶切除, 切除边缘应包括病灶本身、邻近正常组织至少 1 cm 以及皮下组

织以明确浸润深度。外阴黑色素瘤镜下可分为 3 种亚型:浅表扩散型黑色素瘤、结节型黑色素瘤、肢端雀斑型黑色素瘤。对常规病理学诊断困难者可借助免疫组化进行确诊,常用的有黑色素颗粒染色(Fontana 染色)、S-100 蛋白和抗黑色素瘤特异性抗体(HMB-45)检测,S-100 蛋白是其最敏感的标志物。

1.3 随访 对全部患者进行随访,随访时间 4~140 个月,中位随访时间 56 个月,随访截止时间为 2017 年 2 月,无失访者。

1.4 临床分期 国内大多数文献采用国际妇产科联盟(FIGO)分期,目前采用镜下分期,包括 Clark 分期、Chung 分期、Breslow 分期系统(表 1),Clark 分期系统着重肿瘤的浸润深度,Breslow 系统中肿瘤的大小及肿瘤厚度被列为重要指标。根据以上分期标准,本组 I 期 6 例,II 期 3 例,III 期 3 例。

## 2 结果

2.1 症状 12 例患者中 9 例表现为外阴包块,3 例外阴破溃或流血,6 例外阴搔痒,4 例黑痣长大,4 例明显色素沉着,3 例外阴溃疡。病灶直径 < 2 cm 者 9 例, > 2 cm 者 3 例。

2.2 治疗方法 12 例患者采用以手术为主的治疗,强调个体化、多学科的综合治疗;行腹股沟淋巴结清扫 8 例,其中,单侧腹股沟淋巴结转移者 1 例,双侧腹股沟淋巴结转移者 2 例。12 例中 6 例接受广泛性外阴切除 + 双侧腹股沟淋巴结切除术,1 例改良外阴根治术 + 双侧腹股沟、股淋巴结切除术,2 例广泛性外阴切除 + 全尿道 + 阴道前壁 + 双侧腹股沟淋巴结及股淋巴结切除术,2 例行外阴广泛性局部切除术,1 例行外阴肿瘤局部切除。8 例接受化疗,其中 7 例进行联合化疗,1 例单药化疗。2 例术后接受  $\alpha$ -干扰素治疗;有 1 例接受<sup>60</sup>钴放疗加干扰素治疗。

2.3 随访结果 本组中存活 10 年 2 例,存活 5 年以上 6 例,其余 4 例:原发病灶位于阴蒂累及阴道者 2 例接受广泛性外阴切除 + 部分尿道 + 阴道前壁 + 双侧腹股沟淋巴结及股淋巴结切除术,术后给以化疗 3 疗程分别存活 10、6 个月;1 例 III 期患者行外阴肿瘤局部切除,术后进行放疗,存活 15 个月;1 例年龄 72

岁患者接受改良外阴根治术 + 双侧腹股沟、股淋巴结切除术,术后伤口不愈合、淋巴水肿等并发症导致全身感染仅生存 4 个月。

## 3 讨论

女性外阴原发性恶性黑色素瘤是仅次于外阴鳞状细胞癌的第二常见恶性肿瘤,恶性黑色素瘤是起源于胚胎神经嵴的胺前体摄取脱梭细胞的恶性肿瘤,其发生与患者免疫功能减退、外界环境刺激、原有色素病灶及黑痣恶变、种族、家族性黑色素瘤史、染色体异常<sup>[2]</sup>(尤其是 1 号染色体 p12-q41)、人乳头瘤病毒(HPV)感染<sup>[3]</sup>等有关。其发病是环境与遗传因素综合作用所致。

3.1 诊断 外阴黑色素瘤的表现无特异性,误诊率较高,任何女性生殖器的色素性病变,都应引起高度警惕,对可疑病灶均应进行皮肤全层活检,切取病灶活检不增加肿瘤的转移机会,外阴原发病灶大多数位于阴蒂及小阴唇,多见围绝经期女性,年龄 50~65 岁,平均 55 岁;活检组织尽量包括可疑的表皮病灶(切缘 > 1 cm)及皮下组织,以便于准确评估侵犯深度<sup>[4]</sup>。当常规组织病理学诊断困难时需借助免疫组织化学染色协助诊断:包括 Fontana 染色阳性,其 HMB-45、Melan A 阳性有较高的特异性,而 S-100、Vimentin 检测敏感性较高,S-100 是其最敏感的标志物。对少色素或无色素黑色素瘤诊断较为困难,需要用氯化硝酸银染色法来确定<sup>[5]</sup>。

3.2 分期 分期对恶性肿瘤诊断及治疗及预后至关重要;目前恶性黑色素瘤的分期比较混乱,尚无统一的分期标准,大多数文献采用 FIGO 对外阴癌的分期,本组病例, I 期 6 例, II 期 3 例, III 期 3 例。

3.3 手术 首选治疗手段,但具体术式尚缺乏统一规范,传统术式为根治性外阴切除术 + 双侧腹股沟股淋巴结切除术,虽有较好的远期生存及局部控制率,但存在较多并发症及缺点,即正常外阴组织减少及形态的改变影响外观和功能,术后可发生伤口愈合不良、淋巴水肿等诸多并发症。目前趋于保守性手术,例如广泛性局部切除术已被证实是能很好控制局部病变的方法,并且与根治性手术的相关并发症、生存率和无瘤期间无差异<sup>[6-7]</sup>。外阴恶性黑色素瘤是否常规行腹股沟淋巴结清扫术尚有异议,术前常规行腹股沟区 CT 或 MRI 检查了解淋巴结状态,研究表明根据肿瘤浸润的厚度<sup>[8]</sup>,即浸润厚度  $\leq 1$  mm 者,转移率较低,预防性淋巴结清扫术对远期预后无影响,浸润厚度  $\geq 1$  mm 作为腹股沟淋巴结切除指征,亦有研究表明选择性的淋巴切除对生存有益。

表 1 女性外阴恶性黑色素瘤 FIGO 分期标准

级别	Clark 分期	Chung 分期	Breslow 分期
I	局限于表皮基底膜内	局限于表皮内	< 0.76 mm
II	侵犯真皮乳头	距颗粒层 $\leq 1$ mm	0.76 ~ 1.50 mm
III	充满真皮乳头	距颗粒层 1.12 ~ 2 mm	1.51 ~ 2.25 mm
IV	侵犯真皮网状组织	距颗粒层 > 2 mm	2.26 ~ 3.00 mm
V	侵犯皮下脂肪	侵犯皮下脂肪	> 3 mm

3.4 化疗 外阴黑色素瘤对化疗不敏感,化疗仅用于晚期患者的姑息治疗,常用化疗药物:达卡巴嗪(dacarbazine, DTIC)、替莫唑胺、沙利度胺、长春新碱(VCR)、顺铂(DDP)等,常用化疗方案 DP(DTIC、DDP)、DVP(DTIC、VCR、DDP),由于尚无统一化疗方案,可单独用药,亦可联合用药(二联或三联),疗程 3~6 个疗程。无论单独用药还是联合用药都不能明显改善患者的生存期。

3.5 免疫治疗 在外阴黑色素瘤辅助治疗中占重要地位,越来越受到重视,恶性黑色素瘤术后首选免疫治疗,常用  $\alpha$ -干扰素、白介素(IL)-2。 $\alpha$ -干扰素具有调节分化、阻碍细胞增殖和抑制血管增生、提高抗原表达、诱导各种与细胞膜结合大分子的表达,对多种恶性疾病有效<sup>[9]</sup>;IL-2 在免疫调节作用中扮演中心角色,最重要特性是对有 IL-2 受体的、激活的 T 细胞的生长产生刺激作用,以及调节其他 T 和 B 细胞、巨噬细胞、朗汉细胞和少突神经胶质细胞的活性。

3.6 放射治疗 外阴黑色素瘤多采用体外局部放疗,包括术前预防性放疗、术后放疗,分割放疗效果差(分次剂量 < 200 cGy/次无效,当单次剂量 > 400 cGy/次,可出现肿瘤消退或缩小,但剂量较大,局部皮肤损伤及放疗相关的并发症增大,由于黑色素瘤含乏氧细胞多,对辐射损伤的修复能力强,除常规的放疗外,术中对病灶周围及区域淋巴结大剂量放疗,可减少放疗并发症及复发、转移率。

3.7 基因治疗 目前基因治疗已进入临床实验阶段,有报道通过肿瘤 DNA 转染而制备的疫苗用于黑色素瘤治疗的研究<sup>[8,10-11]</sup>,此外,关于自杀基因—胸腺激酶基因的研究取得一定疗效,为黑色素瘤的治疗提供了新的途径。

迄今为止,有关黑色素瘤的大多数文献采用 FIGO 分期,对外阴黑色素瘤的治疗均参考外阴癌的治疗方案,对外阴黑色素瘤的治疗尚无系统性治疗方案,总的原则以手术为主的联合性治疗模式,手术范围更倾向于保守,治疗方案更强调个体化<sup>[9,12]</sup>。主张充分考虑患者年龄、分期、能否耐受手术相应的创伤、能否提高患者术后的生活质量。合理的治疗策略可让患者受益,而一味追求手术的彻底性,忽略患者的承受力,无疑是更大的伤害。随着病理学、免疫学和分子生物学的发展,对黑色素瘤的研究更深入,治疗措施多样化,有报道<sup>[6]</sup>钴联合干扰素、三苯氧胺联合干扰素、DVP + 生物治疗、术中放疗等对改善预后、提高生存率有益。对黑色素瘤的治疗进行多学科治疗措施的联合,使手术更趋于保守化,减少对患者的躯

体创伤,减少术后并发症。

综上所述,准确的病理学诊断、正确的临床分期、合理的治疗方案、恰当的术后辅助治疗是治疗外阴黑色素瘤的关键,以手术为主、合理运用化疗、免疫治疗及放疗的联合治疗方案的临床治疗原则及未来的基因治疗,有望改善恶性黑色素瘤患者的预后,提高患者的生活质量和生存率,其预后的相关因素包括病灶部位、大小、浸润深度、镜下分期、有无淋巴结转移、治疗措施等<sup>[12-13]</sup>。

#### 参考文献

- [1] Arenbergerová M, Fialová A, Pojezný E, et al. Vulvar melanoma[J]. Ceska Gynekol, 2013, 78(4): 351 - 355.
- [2] Omholt K, Grafström E, Kanter-Lewensohn L, et al. KIT pathway alterations in mucosal melanomas of the vulva and other sites[J]. Clin Cancer Res, 2011, 17(12): 3933 - 3942.
- [3] Volgareva GM, Mikhaylova IN, Golovina DA. Melanoma and Human Papillomaviruses: Is There an Outlook for Study? [J]. Vestn Akad Med Nauk SSSR, 2016(2): 121 - 127.
- [4] Skovsted S, Nielsen K, Blaakær J. Melanomas of the vulva and vagina [J]. Dan Med J, 2017, 64(3): A5336.
- [5] Filippetti R, Pitocco R. Amelanotic vulvar melanoma; a case report [J]. Am J Dermatopathol, 2015, 37(6): e75 - e77.
- [6] Moxley KM, Fader AN, Rose PG, et al. Malignant melanoma of the vulva: an extension of cutaneous melanoma [J]. Gynecol Oncol, 2011, 122(3): 612 - 617.
- [7] Tcheung WJ, Selim MA, Herndon JE 2nd, et al. Clinicopathologic study of 85 cases of melanoma of the female genitalia [J]. J Am Acad Dermatol, 2012, 67(4): 598 - 605.
- [8] Leitao MM Jr. Management of vulvar and vaginal melanomas: current and future strategies [J]. Am Soc Clin Oncol Educ Book, 2014, 34: e277 - e281.
- [9] Gungor T, Altinkaya SO, Ozat M, et al. Primary malignant melanoma of the female genital tract [J]. Taiwan J Obstet Gynecol, 2009, 48(2): 169 - 175.
- [10] Saleh B, Kriegsmann J, Falk S, et al. Frequent PD-L1 expression in malignant melanomas of the vulva [J]. Int J Gynecol Pathol, 2017 Sep 13. [Epub ahead of print].
- [11] Aulmann S, Sinn HP, Penzel R, et al. Comparison of molecular abnormalities in vulvar and vaginal melanomas [J]. Mod Pathol, 2014, 27(10): 1386 - 1393.
- [12] Berceanu C, Pop F, Mehedinu C, et al. Surgical pathology, management and outcome in the vulvar melanoma associated with abdominal mass-a case report [J]. Rom J Morphol Embryol, 2016, 57(4): 1375 - 1381.
- [13] Mehra T, Grözinger G, Mann S, et al. Primary localization and tumor thickness as prognostic factors of survival in patients with mucosal melanoma [J]. PLoS One, 2014, 9(11): e112535.