

VULVAN SEUDUN MUUT MALIGNOOMAT



Maarit Vuento, LT
Osastonlääkäri
TAYS Naistenklinikka
SGY 23.4.2009 Jyväskylä

Sidonnaisuudet 2006-2009

- **Osallistunut ulkomaisiin kongresseihin seuraavien lääkealan yritysten maksamana:**
 - **Astra Zeneca, GSK, Novo Nordisk, Schering Plough**
- **Kutsuttuna luennoisijana ja/tai koulutus-tilaisuuksien suunnittelijana seuraavien lääkealan yritysten tukemissa koulutus-tilaisuuksissa:**
 - **Bayer Schering, GSK, Roche, Schering Plough**

Taustaa

- ❑ **90% vulvan malignoomista levyepiteelikarsinomia**
- ❑ **Loput 10% koostuu hyvin erilaisista, luonteeltaan vaihtelevanlaatuisista pahanlaatuisista kasvaimista**
- ❑ **Osa harmittomia, pelkällä ekskiisiolla hoidettavia (basaliooma)**
- ❑ **Osa aggressiivisia**
- ❑ **Harvinaisia –> tapausselostuksia, retrospektiivisiä sarjoja – vain melanoomasta prospektiivisiä tutkimuksia**

Muut vulvan malignoomat

- ❑ **(Pagetin tauti)**
- ❑ **Maligni melanooma**
- ❑ **Verrukoottinen karsinooma**
- ❑ **Basaliooma (Basal cell ca)**
- ❑ **Bartholinin rauhasen karsinooma**
- ❑ **Sarkoomat**
 - **Dermatofibrosarkooma protuberans**
 - **Kaposin sarkooma**
- ❑ **Adenosquamoosi/adenokarsinooma**
- ❑ **Merckel -solu syöpä (pienisoluinen karsinooma)**
- ❑ **Vulvan lymfooma**
- ❑ **Metastaattiset taudit**

Melanooma

- ❑ Toiseksi yleisin vulvan alueen malignooma
- ❑ Vulva 1-2% vartalon pinta-alasta
- ❑ 3-7% melanoomista vulvan alueella
Tasseron et al, Gynecol Oncol 1992
- ❑ 2007 Suomen Syöpärekisteri
 - 452 melanoomaa
 - n. 10 vulvamelanoomaa/v??
- ❑ Insidenssi
 - USA 0.10/100000
 - Ruotsi 0.19/100000
- ❑ Kaukasiasella rodulla yleisin



Vulvamelanooma

- **Keski-ikä: 67 v (18-92 v)**

Ragnarsson-Olding et al, Cancer 1993;
Phillips et al, Cancer 1994; Raber et al,
Cancer 1996

54 v (20-91 v)

Verschraegen et al, Int J Gynecol Cancer 2001

- **Oireet: patti (39%),
kipu (30%),
verinen vuoto (24%),
kutina (20%),
märkävuoto, dysuria,
haavauma, muutos luomessa**

- **Oireiden kesto 3 kk (1-48 kk)**

Verschraegen et al, Int J Gynecol Cancer
2001; 11: 359-64



Vulvamelanooma

Sijainti

□ Klitoris	30.8%
□ Labia major	27.3%
□ Labia minor	19.2%
□ Periurethra	11.3%
□ Introitus	4.0%

Ragnarsson-Olding et al, Cancer 1999

Melanooma

Diagnostiikka

- **Koko muutoksen paksuudelta biopsia stanssilla**
- **Jos pieni muutos, poisto paikallispuudutuksessa tai humauksessa ekskiisiolla kokonaisuudessaan, riittävän syvältä**



Vulvamelanoomat

- **Mucosal lentiginous melanoma (MLM)- yleisin (57%)** Ragnarsson-Olding et al, Cancer 1999
 - **Vulvamelanooma eroaa biologisesti ihomelanoomasta??**
 - **MLM vulvamelanooman patogeneesissä ultraviolettivalon aiheuttamalla DNA vauriolla vähemmän merkitystä**
- **Nodular melanoma (NM)**
- **Superficial spreading melanoma (SSM)**



Melanooma

Erotusdiagnostiikkaa

- ❑ **Benignit pigmenttimuutokset: vulvan melanoosi, luomet, acanthosis nigricans, seborrhoinen keratoosi, lentigo senilis**
- ❑ **Verruca vulgaris**
- ❑ **Prekanseroottiset: VIN, Pagetin tauti**
- ❑ **Levyepiteelikarsinooma**



Vulvamelanooma

Levinneisyysluokitus

- **FIGO vrt vulva ca**
 - **Ei sovellu hyvin vulvamelanoomaan**
 - **Ei prognostista merkitystä vulvamelanoomassa**

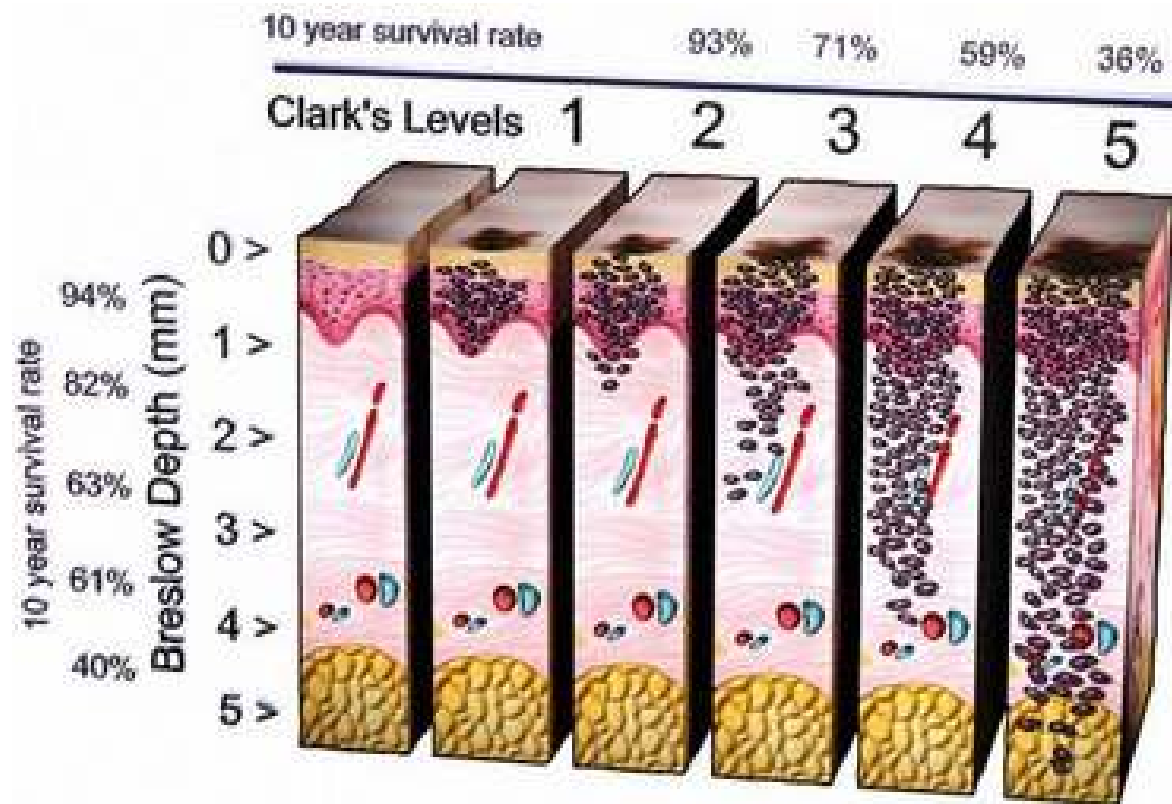
- **Kliininen stage**
 - **I paikallinen**
 - **II levinnyt regionaalisiin imusolmukkeisiin**
 - **III kaukometastaassit**

- **Breslow ´n luokittelu**
- **Clarkin luokittelu**
- **Chung ´in luokittelu**

- **AJCC Stage I-IV (Ihomelanoomat)**

Melanooman histologinen luokittelu

Breslow Clark



2001 Image by Med-Art - <http://www.med-art.it>

Vulvamelanooma

Ennustetekijät

□ Ruotsalaistutkimus; 219 vulva-melanoomaa 25 v:n ajalta (1960-84)

Ragnarsson-Olding et al, Cancer 1999

- Kasvaimen paksuus (Breslow ´n luokitus)
- Ulseraatio
- Makroskooppinen amelanoosi
- Mitoosien määrä
- Ikä



□ Keskiviivan tuumori, lymfovaskulaari-invaasio ja DNA aneuploidia itsenäisiä imusolmukemetastaassien riskitekijöitä Phillips et al, Cancer 1994 , Scheistroen et al, Cancer 1995

□ Imusolmukemetastasointi – suuri residivointiriski



Vulvamelanooma

Ennuste

- **51 potilasta, keski-ikä 54 v**
- **Keskim. elossaoloaika 41 kk (5-324 kk)**
- **5-v survival 27%; AJCC**

Stage I	91%
Stage $\geq$ II	31%
- **23% imusolmukemetastaassit**
- **32/51 (63%) tauti residivoi**
- **Leikkauslaajuus ei vaikuttanut ennusteeseen**

Verschraegen et al, Int J Gynecol Cancer 2001; 11: 359-64

Vulvamelanooma

Hoito

- ❑ **Radikaali vulvectomy ja inguinaalinen lymfadenectomy 1980-luvulle asti**
- ❑ **Näihin liittyvä lisääntynyt morbiditeetti
-> konservatiivisempi kirurgia**
- ❑ **Vulvaresektio 2 cm terve kudoksen marginaalilla ja ing. lymfadenectomy**
- ❑ **Vulvamelanoomissa lymfadenectomyn merkitys lähinnä prognostinen, ei survival etua (ei PRCT)**

Finan MA, Barre G. Best Practice & Research Clin Obst & Gyn 2003; 17: 609-33

Vulvamelanooma

Hoito

- ❑ **Vartijaimusolmuketutkimus?? Vrt. vulva ca**
- ❑ **Ihomelanoomissa (1.2-3.5 mm)**
vartijaimusolmuketutkimus käytössä

Montana et al, Int J Rad Onc Biol Phys 2000; 48: 1007-13

Balch CM, Cascinelli N. Editorial, NEJM 2006; 355: 1370-71

Morton et al, NEJM 2006; 355: 1307-17

- ❑ **Vulvamelanoomassa vartijaimusolmuketutkimus ei vakiintunut**
- ❑ **Vulvamelanoomassa tulisi rajoittaa klinisiin tutkimusprotokolliin, ns. intermediate ryhmiin**
(melanooman paksuus 1-4mm)
de Hullu et al, Cancer 2002; 94:486-91

Vulvamelanooma

Adjuvanttihoito?

- **Ihomelanooma**
Imusolmukepositiivisille
 - **Externi sädehoito**
 - **Korkea-annoksinen interferonihoito**
- **Hoitokäytäntöä sovellettu myös vulvamelanoomassa**

Verrukoottinen karsinooma

- ❑ **Levyepiteelikarsinooman variantti**
- ❑ **Taipumus paikalliseen, syväänkin invasoitumiseen ilman imusolmuke- tai kaukometastaasseja**
- ❑ **Ulkonäkö – ”jättikondylooma”**
- ❑ **Buschke-Löwensteinin tuumori**
- ❑ **Yleensä postmenopausaalisilla**
- ❑ **HPV todettavissa 25%:ssa**
- ❑ **Kirurginen poisto, riittävät marginaalit!**
- ❑ **Lymfadenektomia ei indisoitu**
- ❑ **Sädehoito?? –> sädetetylle alueelle aggressivinen levyepiteeli ca**
- ❑ **Rekurrenssit hoidetaan re-ekskiisiolla**



Basaliooma (basal-cell ca)

- ❑ **2-4% vulvakarsinoomista**
- ❑ **Postmenopausaalisilla**
- ❑ **Yleensä pieniä < 1-2cm**
- ❑ **Kirurginen poisto, 1 cm:n marginaalit**
- ❑ **Joskus voi uusia**



Pigmentoitetunut basal-cell ca

Bartholinin rauhasen karsinooma

- **Harvinainen (PSHP:ssä ei yhtään viimeisen 20 v aikana)**
- **Oireet:**
 - Kivuton patti vulvan takaosassa
 - Poikkeava vuoto
 - Postmenopausaalinen vuoto
 - Kutina
 - Harvoin kipu
- **Keski-ikä 60 v (33-93 v)**
- **Postmenopausaalisella naisella Bartholinin rauhasen pattia pidettävä malignina kunnes toisin osoitettu**
- **Diagnostiikka: reilu biopsia**
- **Jos Bartholinin abscessin dreneerauksen yhteydessä tulee nekroottista materiaalia, muista karsinooman mahdollisuus**
- **Lähtöisin limaa erittävästä lieriöepiteelistä (40%) tai levyepiteelistä (40%) – molemmat expressoivat CEA**
- **Kirurginen hoito kuten vulva karsinoomassa**
- **Sädehoito kuten vulva karsinoomassa**

Vulvan sarkoomat

- Erittäin harvinaisia
- Leiomyosarkooma – kivulias patti, lähtöisin vulvan ihon karvatupprien, verisuonten tai paisuvaiskudoksen lihaksista
- Dermatofibrosarkooma protuberans – hitaasti kasvava massa
- Rhabdomyosarkooma
- Epitheloidi sarkooma
- Kaposin sarkooma – immunosuppressiopotilaat, HIV, miehet (90%), HHV-8 aiheuttaja?



Adenosquamoosi- ja adenokarsinooma

- **Vulvan alueella hyvin harvinaisia**
- **Todennäköisesti lähtöisin alueen rauhasrakenteista tai sikiökautisesta cloacan jäänteestä**

Vulvan lymfooma

- Hyvin harvinaisia
- Primaareja tai sekundaarisia; yleensä non-Hodgkin ´n, diffuuseja suurisoluisia B-solulymfoomia
- Kemoterapia, sädehoito, kirurgia



Merckel cell ca (pienisoluca)

- ❑ **Histologialtaan muistuttaa huonosti erilaistunutta pienisoluista neuroendokriinistä karsinoomaa**
- ❑ **Erittäin harvinainen**
- ❑ **Hyvin aggressiivinen**
- ❑ **Valtaosa pään ja kaulan alueella**



Metastaassit vulvan alueella

- Endometrium ca
- Ovario ca
- Cervix ca
- Rintasyöpä
- Munuaissyöpä
- Lymfooma

- Hoito primaaritaudin mukaan

- Isoloitujen metastaassien kirurginen poisto - palliaatio



Take home ?

- ❑ **Vulvamuutoksesta herkästi biopsia**
- ❑ **Riittävän syvä biopsia**
- ❑ **Vulvamelanooma voi olla amelanoottinen**



Kiitos!



Melanooma ja hormonit?

- **Vulvamelanoomista ja hormoneista ei tutkimuksia**
- **Ihomelanoomat**

Lens M, Bataille V. Cancer Causes Control 2008; 19: 437-42

- **10 tapaus-verrokkitutkimuksen yhdistetty analyysi, 5590 naista – 2391 tapausta, 3199 kontrollia**
- **Raskaus ei vaikuttanut elossaoloennusteeseen**
- **E-pillereiden tai HRT:n käyttö ei vaikuttanut melanoomariskiin**

Melanooma ja hormonit?

□ Ihomelanoomat

Koomen et al. Annals of Oncology 2009; 20: 358-64

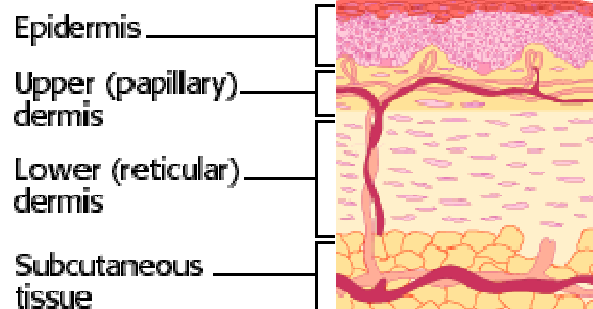
- Pharmacy database – Pathology database
- 778 tapausta – 4072 kontrollia
- E-pillerit (≥ 6 kk) – OR 1.28 (95% CI 1.06-1.54)
- HRT (≥ 6 kk) – OR 2.08 (95% CI 1.37-3.14)
- D-vitamiinin käyttöä tai auringonvaloaltistusta ei huomioitu

Mackie RM, Bray CA. Br J Cancer 2004; 90: 770-72

- 206 potilasta, joilla hoidettu St I-II ihomelanooma, seuranta-aika ≥ 5 v
 - 123 ei HRT (22 kuoli) , 83 HRT (1 kuoli)
- HRT ei huononna ennustetta, ei estettä HRT:n käytölle,

Clarkin luokittelu

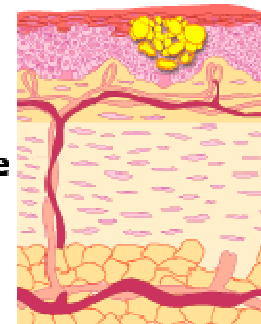
Skin Layers:



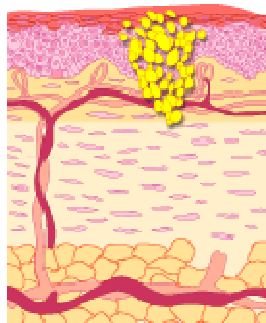
Clark Level 1:
The melanoma tumor fills the epidermis.



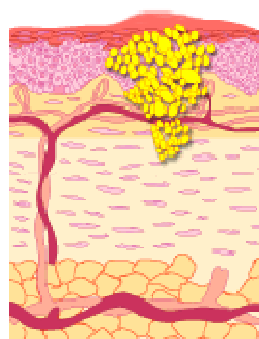
Clark Level 2:
The melanoma tumor fills the epidermis and has minimally invaded the upper layers of the dermis.



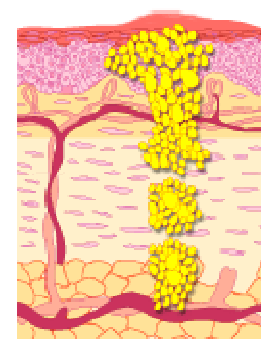
Clark Level 3:
The melanoma tumor fills both the epidermis and the dermis (the papillary dermis), but has not entered the lower layer of the dermis (the reticular dermis).



Clark Level 4:
The melanoma tumor completely invades both the epidermis and the dermis, but does not invade the fatty subcutaneous tissue below the dermis.



Clark Level 5:
The melanoma tumor has invaded the subcutaneous tissue beneath the skin.



American Joint Commission on Cancer (AJCC)

Staging

Ihomelanoomat

- **Stage I** Tuumori < 1.5mm paksu tai ulottuu vain papillaariretikulaari kerrosväliin, ei imusolmuke-metastaasseja
- **Stage II** Tuumori $\geq 1.5-4.0$ mm, ei imusolmukemetastaasseja
- **Stage III** Tuumori > 4.0mm tai imusolmukemetastaassit, ei kaukometastaasseja
- **Stage IV** Kaukometastaasseja