

О.М. Гаврилюк
М.І. Серветник
Ю.О. Поспішіль

Львівський національний
медичний університет
імені Данила Галицького
Львів, Україна

Надійшла: 12.09.2024
Прийнята: 15.10.2024

DOI: <https://doi.org/10.26641/1997-9665.2024.3.34-39>

УДК: 616.66-006.81-092.

МЕЛАНОМА СТАТЕВОГО ЧЛЕНА (ОПИС ВИПАДКУ)

Gavrilyuk O.M.  , Servetnyk M.I. , Pospishil Yu.O.  Penile melanoma (case description).
Lviv National Medical University after Danylo Halytskyi, Lviv, Ukraine.

ABSTRACT. Background. In recent decades, there has been a significant “rejuvenation,” an increase in the malignant potential of melanoma, particularly penile melanoma, which accounts for approximately 1% of all melanoma cases and <4% of urinary tract malignancies. **The purpose** of the work is to describe a rare case of penile melanoma. **Methods.** Pathomorphological examination of tumor tissue (surgical material) using histological and immunohistochemical methods. **Results.** A tumor was detected in a 55-year-old patient who had not sought help for 2 years. The neoplasm was radically removed and after a morphological examination, the diagnosis was made: Melanoma of the head of the penis (nodular form), p T2 N2 M0, stage III, with bilateral metastases in the inguinal lymph nodes. In order to finally verify the genesis of tumor cells, immunohistochemical reactions with antibodies to the antigenic determinants of HMV-45 and Melan-A were used. In the differential diagnosis of nodular melanoma, metastasis of melanoma of another location, nevoid melanoma was excluded (in addition to the other three classic histological variants). **Conclusion.** The peculiarities of this case include the combination of a number of unfavorable prognostic factors (large tumor size, significant depth of invasion, high mitotic index and cellular atypism, the presence of metastases in regional lymph nodes) with positive aspects (radical removal of the tumor node, intensive lymphocytic infiltration), which requires careful clinical observation and individual approach when choosing treatment tactics.

Key words: melanoma, penis.

Citation:

Gavrilyuk OM, Servetnyk MI, Pospishil YuO. [Penile melanoma (case description)]. Morphologia. 2024;18(3):34-9. Ukrainian.

DOI: <https://doi.org/10.26641/1997-9665.2024.3.34-39>

 Gavrilyuk O.M. 0000-0003-2580-5561

 Servetnyk M.I. 0000-0001-5774-7744

 Pospishil Yu.O. 0000-0003-3128-4125

 e.m.gavrilyuk@gmail.com

© Dnipro State Medical University, «Morphologia»

Вступ

Впродовж останніх десятиріч в усьому світі, в тому числі в Україні, спостерігається інтенсивне наростання кількості випадків меланоми (М), її значне «омолодження», підвищення злоякісного потенціалу пухлини [1]. До рідкісних клініко-анатомічних форм цього онкологічного захворювання відноситься М головки статевого члена, яка виникає на шкірі та слизовій оболонці органу (в зоні зовнішнього отвору уретри, внутрішньому чи зовнішньому листках крайньої плоті). Частота її складає приблизно 1% від усіх випадків М та <4 % злоякісних пухлин сечовидільного тракту [2]. Тому комплексний кваліфікований опис кожного

випадку меланоми статевого члена має велике значення для розуміння генезу пухлини, перебігу процесу та розробки діагностичних критеріїв і лікувальної тактики.

Результати (презентація випадку)

55 – річний пацієнт біля двох років тому помітив появу темно-коричневої плями на головці статевого члена, яка поступово збільшувалася. Після звернення до лікаря було проведено біопсію новоутвору і діагностовано меланому (підтверджено гістологічним дослідженням). Через два дні було проведено комп’ютерну томографію (КТ) органів грудної та черевної порожнини, порожнини малої миски. За результатами КТ виявлено

наступні ознаки: «в пахових ділянках з обох сторін спостерігаються побільшені лімфатичні вузли округлої форми підвищеної щільності з вираженим контрастним підсиленням: справа розміром 23x18x20мм з нечітким тяжистим контуром неоднорідної структури з зоною розрідження в центрі; зліва – 24x18x30мм однорідної структури з чітким рівним контуром; на голівці статевого члена справа виявлено гіперденсивний тканинний утвір овоїдної форми з чітким рівним контуром однорідної щільності розміром 14x10мм з рівномірним контрастним підсиленням». Констатовано наявність утвору голівки статевого члена з ураженням регіонарних лімфатичних вузлів. Вогнищ метастатичного ураження внутрішніх органів на час проведення дослідження не встановлено. Результати загального та біохімічного аналізів крові та сечі без патологічних змін. Після цього пацієнт був ушпиталений в урологічне відділення для

оперативного лікування. Наступного дня виконано операцію ампутації (3 см проксимальніше пухлини) статевого члена та двобічної пахово-стегнової лімфаденектомії. Опис макропрепарату за даними протоколу операції: «В ділянці головки статевого члена локалізується однорідний, з чіткими контурами, пухлинний утвір темно-коричневого кольору розміром 14x15x18 мм, без ознак проростання в кавернозні тіла та уретру; правий та лівий лімфатичні вузли овальної форми, еластичні, 2,5 см та 3,0 см відповідно, на розрізі темно-коричневого кольору» (рис.1). Після операційний діагноз: Меланома головки статевого члена р T2 N2 M0, стадія ІІІ, клінічна група ІІ, з білатеральними метастазами в поверхневі пахові лімфатичні вузли. Післяопераційний період - без ускладнень, спостерігалась лише незначна лімфорея більше справа.

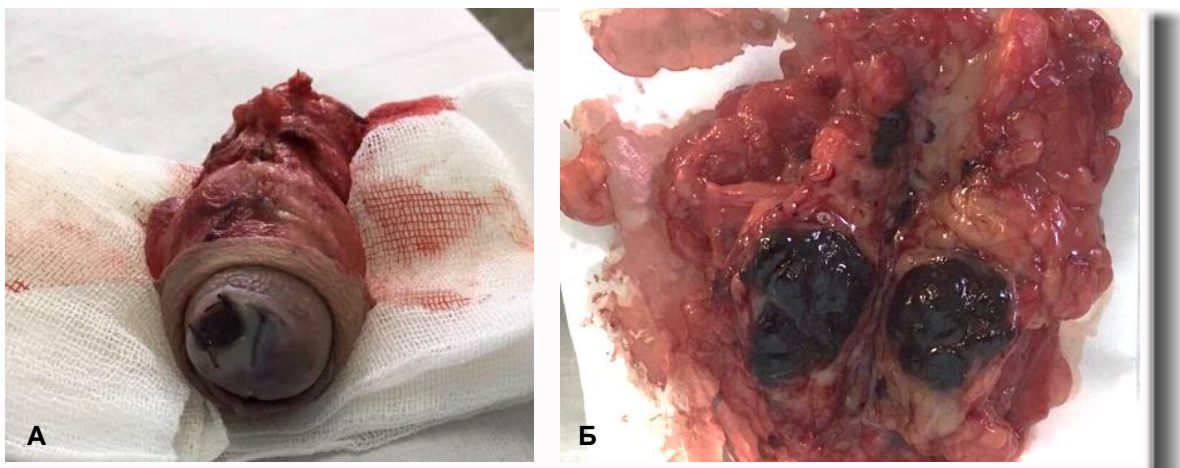


Рис. 1. А - Однорідний темно-коричневий пігментований утвір на голівці ампутованого статевого члена, який безпосередньо прилягає до білої пластикової кульки підшитої у ділянці крайньої плоті. В – Поперечний зріз пухлинного вузла.

В ході патоморфологічного дослідження операційного матеріалу використовувались рутинні методики фарбування тканин гематоксиліном та еозином. Окрім цього, з метою остаточної верифікації генезу пухлинних клітин були застосовані імуногістохімічні реакції з антитілами до антигенних детермінант НМВ-45 та мелан-А (рис.2). У досліджуваних препаратах було виявлено наступні морфологічні зміни: субепітеліально, серед структурних елементів сполучнотканинної стромі, візуалізувались обширні ділянки солідної будови, які склалися з атипичних клітин полігональної, овальної, витягнутої форми, із збільшеними та гіперхромними ядрами, з дисперсно розташованим хроматином. В деяких клітинах визначались поодинокі еозинофільні ядра, подекуди спостерігались багатоядерні клітинні симпласти. У цитоплазмі більшої частини клітин спостерігались пілоподібні або дрібно-гранулярні інклюзії темно-коричневого пігменту. Аналогічні депозити розташовувались дисеміновано у пухлинній

стромі. В окремих фокусах утвору клітини формували невеликі «альвеолярні» структури, розділені дуже тонкими сполучнотканинними септами. Місцями комплекси пухлинних клітин були оточені грубими, гіалінізованими пучками колагенових волокон. У стромі, по периферії пухлинних комплексів, визначалися множинні фокальні лімфоцитарні інфільтрати, які у вигляді невеликих вогнищ поширювались по всьому краю пухлини та частково проникали вглиб вузла. У двох досліджуваних лімфовузлах спостерігались розростання пухлини, які за структурою не відрізнялись від основного вузла та займали до 2/3 площі зрізу лімфоїдної тканини.

В результаті гістологічного дослідження операційного матеріалу діагностовано вузловидну форму пігментної меланоми статевого члена, 4-5 рівня інвазії за Кларком, з білатеральними метастазами в пахові лімфатичні вузли.

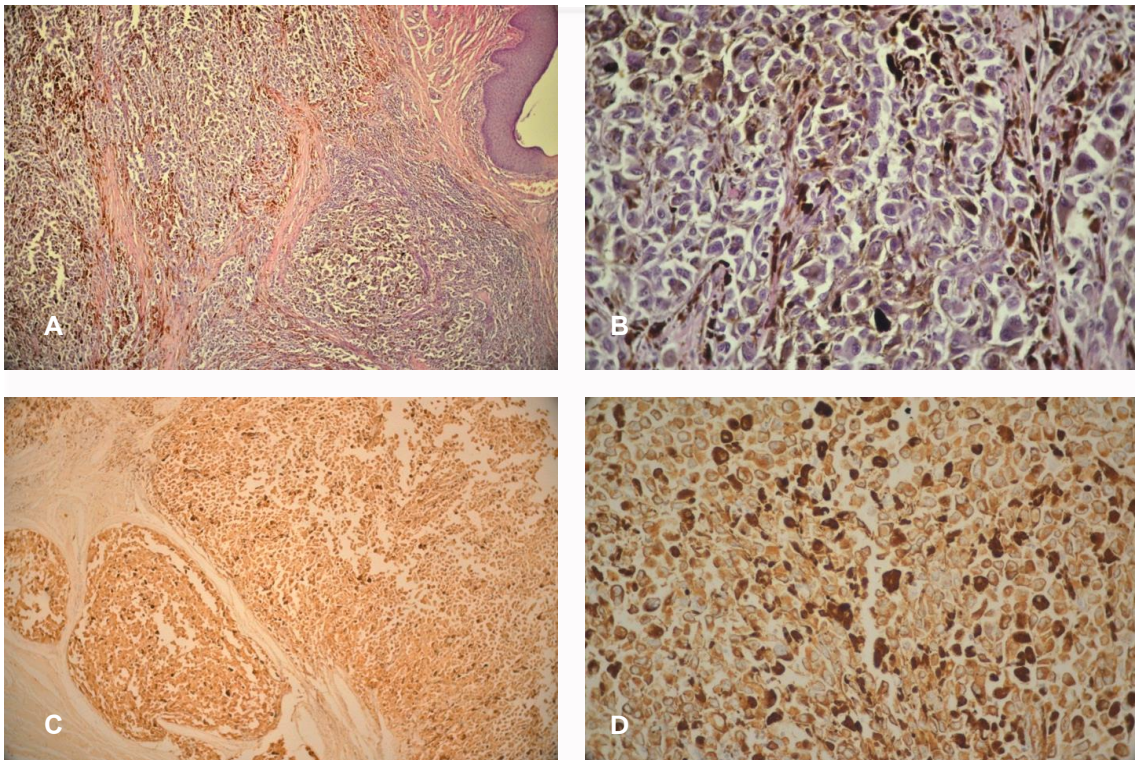


Рис. 2. Множинні атипові меланоцитарні клітини з гіперхромними ядрами та значною цитоплазмою, які формують солідні ділянки, оточені сполучнотканинними прошарками (А – ГЕ, $\times 200$, В – ГЕ, $\times 400$). Пухлинні клітини демонструють виражену позитивну реакцію з антитілами до HMB-45 (С – ГЕ, $\times 200$, D – ГЕ, $\times 400$).

Обговорення

Меланома (М) – злоякісна пухлина нейроектодермального походження, яка виникає в результаті злоякісної трансформації меланоцитів. Оскільки в нормі меланоцити локалізуються в шкірі, пігментній оболонці ока, слизових оболонках органів шлунково-кишкового тракту, зокрема стравоходу, товстої та прямої кишок, статевих органів (у вагіні, вульві, пенісі), уретри, менінгеальних оболонках, то, відповідно, і генез М може мати місце в усіх вищезазначених локалізаціях. Клінічні варіанти М визначають за місцем їх локалізації та з урахуванням, у випадку ураження шкіри, наявності альтеративних змін, зумовлених інсоляцією: М шкіри (МШ) з ознаками солярного пошкодження, МШ без ознак солярного пошкодження, М акральної ділянки та в зоні нігтьового ложа, М слизових оболонок відповідних органів [3,4]. Прогностично перебіг М слизових оболонок будь-якої локалізації у порівнянні з МШ є гіршим, що передбачає значно агресивніший варіант лікування пацієнтів [5].

Вперше клінічний випадок М статевих членів був описаний Muchnison в 1859, а перше повідомлення про вищезазначену пухлину сечівника з'явилося в 1871 р. від Tyrell [2]. В подальшому в літературі переважали описи окремих/декількох випадків, натомість дослідження, які базувались на великому матеріалі відсутні до сьогодення. Найбільші серії включали 10-19

пацієнтів [6,7]. Ретельний аналіз літературних даних, проведений за певний період часу на платформі PubMed, показав, що, наприклад за період 1962-2012р.р. було виявлено 129 статей, в яких описано 220 випадків меланоми пеніса [8]. Ситуація ще більше ускладнюється тим фактом, що в багатьох дослідженнях пухлини з ураженням шкіри та слизової уретри описуються разом, незважаючи на відмінності канцерогенезу та перебігу захворювань.

Виходячи із виявлених морфологічних змін, можна відмітити, що пухлина розміщувалась субепідермально, тобто радіальна фаза росту була відсутня. Ця ознака є характерною для нодулярної форми меланоми і дозволяє виключити інші гістологічні варіанти (із поверхневим розповсюдженням, злоякісне лентіго та акральну). При імуногістохімічному дослідженні було виявлено позитивну реакцію із маркерами диференціювання меланоцитів: HMB-45 (2+) та мелан-А (2+), що підтверджує гістогенез пухлини і дозволяє диференціювати її із неопластичними процесами іншого походження [3]. Водночас достатньо висока експресія маркерів диференціювання свідчить про відносну «зрілість» пухлинних клітин. Із несприятливих прогностичних факторів відмічались наступні: великий розмір пухлини (перевищував 10мм), значна глибина проростання за Breslow (більше 10 мм), високий мітотичний індекс (), плеоморфний фенотип пухлинних клітин

(включаючи епітеліоїдний, веретеноподібний варіанти та гігантські клітини-симпласти), виражений ядерний поліморфізм, метастази у регіонарні лімфовузи. Водночас такі важливі ознаки як виразкування, некрози, мікросателіти, нейротропізм, лімфоваскулярна інвазія, позитивний край пухлини були відсутні. Із сприятливих факторів можна відмітити виражену лімфоцитарну інфільтрацію, переважно у вигляді дрібних вогнищ, розміщених по периферії вузла.

При диференційній діагностиці нодулярної меланоми рекомендовано виключити (крім інших трьох класичних гістологічних варіантів) метастаз меланоми іншої локалізації, невоїдну меланому. Для метастазу меланоми характерними ознаками вважаються: розмір менше 2мм, монорморфізм пухлинних клітин, відсутність інфільтруючих лімфоцитів та поширення процесу на додатки шкіри, що не характерно для досліджуваного випадку. Невоїдна меланома нагадує інтрадермальний невус з переважанням ознак 1) папіломатозу або 2) дозрівання меланоцитів у глибині утвору, але високий ступінь тканинного та клітинного атипізму в описаному випадку дозволяє виключити цю форму.

Залежно від локалізації у пенісі розрізняють меланоцити шкіри та меланоцити слизової оболонки. І відповідно до цього М статевого члена класифікують на два варіанти: МШ та М слизової оболонки, які принципово відрізняються за молекулярно-генетичними особливостями та клінічним перебігом хвороби [9,10]. Іноді, особливо при великому розмірі новоутвору, важко розрізнити ці дві форми. Тактика подальшого обстеження та лікування М шкіри та крайньої плоті статевого члена відбувається згідно з протоколом лікування М шкіри інших локалізацій [9]. Однак М головки статевого члена, уретри, внутрішньої поверхні крайньої плоті вимагають дотримання протоколу лікування М слизових оболонок [5,10]. У нашому випадку вже під час операції було відмічено відсутність проростання пухлини в уретру, що ж до інших локалізацій робити висновки важко в зв'язку із специфікою розміру та локалізації вузла. Проте основною проблемою ефективності лікування М обидвох вищезазначених локалізацій, окрім коректного визначення гістогенезу (походження з меланоцитів шкіри чи слизової оболонки), є раннє виявлення неопластичного процесу.

Окремо слід зупинитись на питанні щодо визначення стадії меланоми статевого члена. Зазвичай, дослідники використовують схему, запропоновану Bracken et al.,(1974), яка включає три стадії розвитку пухлини, а саме: І стадія – неопластичний процес охоплює лише статевий орган, ІІ стадія – неопластичний процес характеризується також змінами у лімфатичних вузлах, ІІІ стадія – неопластичний процес носить дисемінований характер [7].

Деякі дослідники визначають стадію неопластичного процесу за системою класифікації пухлин TNM, що було використано у описаного пацієнта. У випадках МШ статевого органу може застосовуватись також і стандартна схема стадіювання меланом за Breslow (визначення глибини інвазії пухлинних клітин у підлеглі тканини), однак для первинних М уретри вона не використовується [Юго].

На сьогоднішній день результати молекулярно-генетичних досліджень спонукали фахівців, що спеціалізуються у галузі дерматопатології до перегляду рекомендацій BOOЗ, запропонованих у 2018 році, щодо аналізу випадків меланоми. Зокрема це стосується класифікацій, які базуються на виявленні «характерного» набору мутацій або переважному ураженні різних сигнальних шляхів у клітині [4,15]. Визначення форми меланоми, враховуючи такі дані, може мати велике значення для оцінки прогнозу та розробки лікувальної тактики. Але стосовно саме нодулярної меланоми, дані дуже розрізнені і потребують подальшого вивчення та узагальнень. Звичайно, у розглянутому випадку інформація щодо молекулярно-генетичного профілю пухлини могла би бути корисною для вибору методу таргетної терапії та розуміння патогенезу, але на жаль провести такі дослідження не було можливості.

Основними відомими факторами ризику виникнення МШ вважається її травматизація та вплив ультрафіолетового опромінювання на пігментні плями. Стосовно М статевого члена питання щодо етіологічних чинників та факторів ризику і надалі залишається відкритим. Під час огляду доступної нам фахової літератури не виявлено жодної статті, де б були оприлюднені достовірні факти про взаємозв'язок даної пухлини з певною генетичною детермінацією процесу [11,12]. Також не виявлено впливу циркумцизії на розвиток М статевого члена [4].

За даними групи авторів ініціюючим моментом у виникненні М de novo статевого органу є злякисна трансформація меланоцитів ще в межах нейроектодермального шару з наступною їх міграцією у відповідну ділянку шкіри чи слизової оболонки [11]. Відповідно до інших досліджень М статевого члена може виникати на місці попередньо існуючого злякисного лентіго або невоцелюлярного пігментного невуса [4]. Такий патогенетичний варіант цілком імовірний у даного пацієнта, зважаючи на тривалість існування пігментного ураження в даній локалізації. Крім того, в описаному випадку певну роль у розвитку пухлини могла відіграти тривала травматизація тканин щільною кулькою, підшитою у ділянці крайньої плоті.

На думку більшості авторів, невелика кількість пацієнтів і відсутність даних рандомізованих досліджень досліджуваного неопластичного

процесу, не дає можливості стандартизувати підходи у діагностиці, хірургічному лікуванні та рекомендаціях щодо медикаментозної терапії цього вкрай агресивного злоякісного захворювання [13,14]. На даний час для пацієнтів з початковою стадією захворювання «золотим стандартом» лікування є радикальне видалення первинної пухлини [13]. Якщо ж пухлина виявлена на більш пізній стадії захворювання, як у наведеному випадку, прогноз менш сприятливий і медикаментозна підтримка вимагає індивідуального підходу.

Таким чином до особливостей наведеного випадку можна віднести поєднання низки несприятливих прогностичних факторів (великий розмір пухлини, значну глибину проростання, високий мітотичний індекс та клітинний атипізм, наявність метастазів у регіонарних лімфовузлах) із позитивними аспектами (радикальне видалення пухлинного вузла, інтенсивна лімфоцитарна інфільтрація), що вимагає ретельного клінічного спостереження та індивідуального підходу при виборі лікувальної тактики.

трація), що вимагає ретельного клінічного спостереження та індивідуального підходу при виборі лікувальної тактики.

Перспективи подальших досліджень

Опис кожного нового випадку меланоми статевого члену сприяє більш глибокому розумінню різних аспектів канцерогенезу цієї рідкісної пухлини та розробці методів лікування.

Інформація про конфлікт інтересів

Потенційних або явних конфліктів інтересів, що пов'язані з цим рукописом, на момент публікації не існує та не передбачається.

Джерела фінансування

Дослідження проведено в рамках науково-дослідної теми «Вивчення патоморфологічних особливостей захворювань щитоподібної залози, серцево-судинної, травної, сечовидільної та репродуктивної систем і перинатального періоду з метою удосконалення їх морфологічної діагностики» (номер державної реєстрації 0118000100).

Літературні джерела References

1. Sydorenko AM, Boyarsky VV, Yakubovskaya AV, Timoshev NP. [The epidemiology of skin melanoma in the twentieth and early twenty-first century in Ukraine and Zaporizhzhia region]. *Pathologia*. 2016;3(38):59–64. DOI: 10.14739/2310-1237.2016.3.87496
2. Kaakoua M, Azami MA, Karmouche Y, et al. Unusual penile localization of melanoma. *Clin Case Rep*. 2022;10:e06500.
3. Hessler M, Jalilian E, Xu Q, Reddy S, Horton L, Elkin K, Manwar R, Tsoukas M, Mehregan D, Avanaki K. Melanoma Biomarkers and Their Potential Application for In Vivo Diagnostic Imaging Modalities. *Int. J. Mol. Sci.* 2020;21:9583. doi:10.3390/ijms21249583
4. Leonardi GC, Falzone L, Salemi R, Zanghi A, Spandidos DA, Mccubrey JA, Candido S, Libra M. Cutaneous melanoma: from pathogenesis to therapy (review) international journal of oncology. 2018;52:1071-1080. DOI: 10.3892/ijo.2018.4287
5. Smith HG, Bagwan I, Board RE, Capper S, Coupland SE, Glen J, et al. Anouro-genital mucosal Melanoma UK national guidelines. *Eur J Cancer*. 2020;135:22–30.
6. Jabiles AG, Del Mar EY, Perez GAD, Vera FQ, Montoya LM, Deza CMMD. Penile melanoma: a 20-Year analysis of six patients at the National Cancer Institute of Peru, Lima. *Ecancermedicallscience*. 2017;11:731. DOI: 10.3332/ecancer.2017.731 ,7
7. Oldbring J, Mikulowski P. Malignant melanoma of the penis and male urethra. Report of nine cases and review of the literature. *Cancer*. 1987;59(3):581–587. PMID: 3791167.
8. Papeš D., Altarac S. Melanoma of the female urethra. *Med Oncol*. 2013;30(1):329. DOI: 10.1007/s12032-012-0329-2. PMID: 23254965.
9. Skala SL, Arps DP, Zhao L, Cha KB, Wang M, Harms PW, et al. Comprehensive histopathological comparison of epidermotropic/dermal metastatic Melanoma and primary nodular Melanoma. *Histopathology*. 2018;72:472–80.
10. Cakir OO, Pozzi E, Castiglione F, Freeman A, Haider A, Rees R, et al. Clinical features, molecular characteristics and surgical management of primary penile mucosal Melanoma based on the European Association of Urology Penile Cancer Guidelines. *Melanoma Res*. 2022;32:27–34.
11. Nosov AK, Petrov SB, Gafton GI, Protsenko SA, Myasnyankin MYu, Vorob'ev AV, Mamizhev EM, Dzhaliylov IB, Khashirov KA. Melanoma of the penis and urethra: literature review and observations from clinical practice. *Oncourology*. 2017;13(2):113-120. DOI: 10.17650/1726-9776-2017-13-2-113-120.
12. Li Yu, Yuan H, Wang A, Zhang Z, Wu J, Wei Q. Malignant melanoma of the penis and urethra: one case report. *World Journal of Surgical Oncology*. 2014;12:340. <http://www.wjso.com/content/12/1/340>
13. Castro A, Lacerda A, Fernandes M, Oliveira TR, Reis JP. Melanoma in situ of the penis: A very rare entity with an even rarer presentation. *Urology Case Reports*. 2023;47:102344.
14. Pósfai B, Szentkereszty M, Santa F, Bajory Z, Simon A, Kozéki Z, Csányi I, Akgul M, Kuthi L. Penile melanoma: a pathological report of two cases. *Diagnostic Pathology*. 2023;18:117. <https://doi.org/10.1186/s13000-023-01404-x>

Гаврилюк О.М., Серветник М.І., Поспішіль Ю.О. Меланома статевого члена (опис випадку).

РЕФЕРАТ. Актуальність. Впродовж останніх десятиліть спостерігається значне «омолодження», підвищення злоякісного потенціалу меланоми, зокрема меланоми статевого члена, частота якої складає приблизно 1% від усіх випадків меланоми та <4 % злоякісних пухлин сечовидільного тракту. **Мета роботи** – опис рідкісного випадку меланоми статевого члена. **Методи.** Патоморфологічне дослідження тканини пухлини (операційний матеріал) із застосуванням гістологічних та імуногістохімічних методів. **Результати.** Пухлину виявлено у 55-річного пацієнта, який протягом 2 років не звертався за допомогою. Новоутвір було радикально видалено і після морфологічного дослідження встановлено діагноз: Меланома головки статевого члена (нодулярна форма), р T2 N2 M0, стадія ІІІ, з білатеральними метастазами у пахові лімфовузли. З метою остаточної верифікації генезу пухлинних клітин були застосовані імуногістохімічні реакції з антитілами до антигенних детермінант НМВ-45 та мелан-А. При диференційній діагностиці нодулярної меланоми було виключено (крім інших трьох класичних гістологічних варіантів) метастаз меланоми іншої локалізації, невоїдну меланому. **Висновки.** До особливостей наведеного випадку можна віднести поєднання низки несприятливих прогностичних факторів (великий розмір пухлини, значну глибину проростання, високий мітотичний індекс та клітинний атипізм, наявність метастазів у регіонарних лімфовузлах) із позитивними аспектами (радикальне видалення пухлинного вузла, інтенсивна лімфоцитарна інфільтрація), що вимагає ретельного клінічного спостереження та індивідуального підходу при виборі лікувальної тактики.

Ключові слова: меланома, статевий член.