

胃恶性黑色素瘤一例

程中华 冯珍 唐楠 荆佳晨

DOI: 10.3969/j.issn.1673-534X.2021.03.018

1 病例资料

患者,女性,67岁,工人。因“腹痛、黑便3周”于2020年4月8日入院。患者入院1周前曾因解黑便就诊于九江市都昌县人民医院,当地行胃镜检查示贲门下缘胃体可见巨大不规则菜花样隆起,病理示胃体恶性肿瘤,淋巴瘤可能性较大,不排除低分化癌,免疫组织化学检测结果示CK(-)、CAM5.2(-)、CD3(-)、CD79a(-)、约45% Ki-67(+),诊断胃体恶性肿瘤伴溃疡,考虑淋巴瘤,建议加做相关抗体及基因检测辅助诊断。患者既往有10年高血压病史,最高可达165/105 mmHg(1 mmHg = 0.133 kPa),平时口服氯沙坦钾片,血压控制尚可。患者6年前行胆囊切除术。否认药物过敏史,否认遗传病、肿瘤家族史,无吸烟、饮酒嗜好。查体示:皮肤、球结膜稍苍白,全身皮肤表面无异常黑痣等改变,未触及肿大淋巴结,心肺听诊无特殊,腹软,上腹轻压痛,无反跳痛、未扪及包块,双下肢不肿。

患者入院后行上腹部增强CT检查,结果示:(1)胃底及贲门处胃壁肿块,周围脂肪间隙模糊伴多发肿大坏死淋巴结;(2)胆囊切除术后所见,肝内外胆管扩张;(3)肝右叶小囊肿,右肾小囊肿。见图1。PET-CT示:(1)胃癌,胃周多发淋巴结转移;(2)两侧肺门淋巴结炎性增生,左附件囊肿;(3)左胸壁、下腹壁炎性结节可能,左后颈肌肉生理性摄取可能。4月15号再次复查胃镜示:胃体近贲门口见一直径5 cm 新生物,表面坏死,伴污垢及自发性出血(见图2)。复旦大学附属中山医院病理科会诊意见:胃体恶性肿瘤,目前免疫组织化学检测结果未提示B细胞淋巴瘤、神经内分泌肿瘤等来源,建议手术切除后进一步明确类型。免疫组织化学检测结果示CK7(-)、CD20(-)、CD5(-)、Bcl-2(-)、约30% Bcl-6(+),CD10(+),约70% Ki-67(+),

Syn(-)、CD56(-)、部分淋巴细胞CD79a(+),EMA(-)、CD30(-)、原位杂交EBER(-)。患者转入本院外科后于5月5日行手术治疗,术中所见胃体小弯侧近贲门2 cm处一浸润性肿块,约5.0×5.5 cm,质地硬,边界欠清,未侵犯浆膜层,无周围组织浸润,肝脏、结肠、小肠未见占位,肿瘤周围淋巴结明显肿大,脾门部淋巴结融合成团,约3.0×3.6 cm,行胃癌根治术+全胃切除食管空肠Y型吻合术。全胃切除标本病理示:恶性肿瘤,光镜下可见肿瘤细胞呈圆形或不规则形,包浆丰富,嗜酸,核偏位,细胞异型性显著,可见散在分布的黑色素颗粒(见图3A),形态学及免疫表型符合转移性恶性黑色素瘤(MM),肿物大小约5.5×5.0×2.0 cm,溃疡型,伴大片坏死,浸润深肌层外纤维结缔组织;胃小弯处融合结节示MM,大小约5×3×2 cm;脉管内见癌栓,未见明确神经侵犯。食管二次切缘病理示:胃两切缘及大网膜未见肿瘤组织;胃小弯淋巴结未见肿瘤转移,胃小弯另见MM结节1枚,直径约0.5 cm;胃大弯淋巴结未见肿瘤转移。免疫组织化学检测结果示HMB-45(+),SOX-10(+),S-100(+),Melan-A(+),约80% Ki-67(+),MPO(-),Vimentin(+),核旁点状AE1/AE3(+),PD-1[克隆系:ZM43,肿瘤细胞(-),间质淋巴细胞(-)],PD-L1[克隆系:SP142,约10%肿瘤细胞(+),约5%间质淋巴细胞(+)]。见图3B~D。术后再次经临床全面细致检查未发现皮肤、肛周黏膜等处黑痣样病变或结节,追问病史发现患者曾在2016年因右侧上眼睑赘生物于当地医院行手术治疗,术后病理示非典型痣。借原眼部手术病理片于华山医院进一步就诊,明确诊断为眼部黑色素瘤。经电话随访,本例患者术后口服伊马替尼行靶向治疗,9月复查腹部增强CT示肝、肺转移,患者于10月死亡。

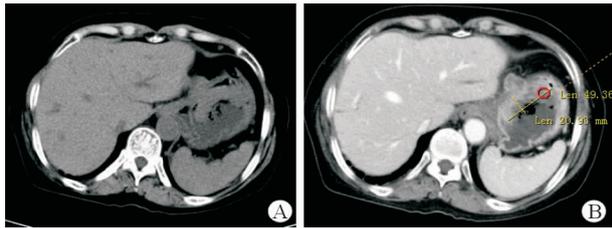


图 1 上腹部增强 CT 检查结果 A 平扫期胃底及贲门处胃壁可见大小约 49×21 cm 不规则软组织肿块影凸向胃腔 B 增强后可见不均匀强化

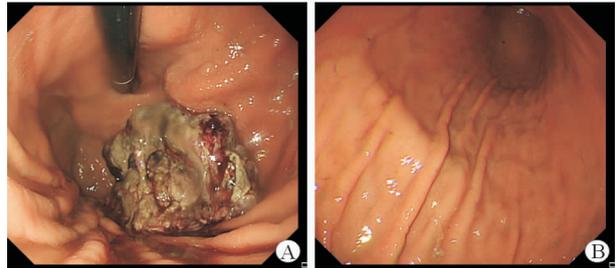


图 2 胃镜检查结果 A 胃体前壁近贲门口见一直径约 5 cm 新生物 B 胃体其余部分及胃窦黏膜光滑

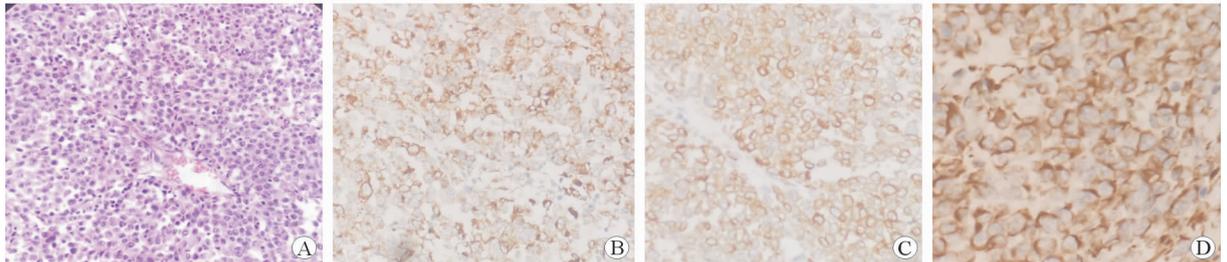


图 3 手术大体标本 A 手术大体标本可见散在黑色素颗粒 H-E 染色 ×100 B HMB-45 表达阳性 免疫组织化学染色 ×400 C Melan-A 表达阳性 免疫组织化学染色 ×400 D Vimentin 表达阳性 免疫组织化学染色 ×400

2 讨论

MM 是发生于黑色素细胞的高度恶性肿瘤，容易发生血行转移和淋巴结转移，临床以皮肤和眼部 MM 多见，发病危险因素包括遗传、环境、社会经济和职业因素，以及外伤、年龄等。年龄越大，发病率越高。长时间紫外线过度照射被认为是最重要的原因^[1]。MM 一般经淋巴管和血管转移，多转移至肺、肝、脑、骨等器官，眼和直肠来源的黑色素瘤容易发生肝转移^[2]，胃肠道转移少见，而小肠因血运丰富成为 MM 胃肠道转移的常见部位(67%)，其次为结肠(9%)、胃(6%)和直肠(2%)。胃肠道 MM 罕见，且多为转移性，原发性少见，胃肠道 MM 患者中 4%~12% 不能发现原发灶^[3]。

胃肠道 MM 临床表现无特异性，早期可无症状，中晚期可出现腹胀、腹痛、反酸、嗝气、恶心、呕吐、消瘦、贫血等不典型症状，甚至合并出血、穿孔、肠梗阻等并发症。因胃肠道 MM 缺乏特异性的临床表现，且医生对此病缺乏认识，极易被漏诊、误诊，详细的病史询问和仔细的体格检查有助于提高胃肠道 MM 的诊断率。目前消化内镜检查是发现胃肠道 MM 的常用方法。胃肠道 MM 内镜下的表现无特异性。近 10 年来的报道指出，胃肠道 MM 内镜下多表现为多发黑色结节样隆起性病变，单发病变非常少见；亦有少部分患者表现为隆起溃疡性病变，易误诊为胃癌或淋巴瘤。组织病理学检查是

胃肠道 MM 诊断和分期的金标准，常规病理 H-E 染色切片中是否含有黑色素颗粒是诊断 MM 的指标之一，但 40% MM 的肿瘤细胞及间质内不含黑色素颗粒。本例患者入院时未提及右眼非典型痣手术史，体格检查结果示全身皮肤未见明显黑痣及肿块，2 次胃镜检查均显示胃体隆起性肿块，表面有坏死及自发性出血，但镜下均未见明显黑色素颗粒存在，给最初诊断带来困难。免疫组织化学检测主要用于鉴别诊断，S-100、HMB-45、Melan-A、SOX-10 及 Vimentin 阳性有助于鉴别胃肠道 MM 与恶性淋巴瘤或其他胃肠道恶性肿瘤。研究发现，S-100 蛋白免疫组织化学染色用于诊断 MM 的敏感度较高，但特异性较低；HMB-45 免疫组织化学染色用于诊断 MM 的特异性较高，与 S-100 联合应用可提高对 MM 的诊断率^[4]。Vimentin 是黑色素细胞和黑色素瘤细胞所特有的，在鉴别无色性黑色素瘤与上皮或者神经源性肿瘤方面具有重要意义，也可用于黑色素瘤的辅助诊断。本例患者手术后标本的免疫组织化学染色结果显示 S-100、SOX-10、HMB-45、Melan-A 和 Vimentin 均呈阳性表达，诊断为胃肠道 MM。原发性胃肠道 MM 较罕见，需进一步寻找原发病灶。经详细询问病史，高度质疑患者 3 年前右侧上眼睑手术的非典型痣病理诊断，对该病理切片再次行免疫组织化学检查，最终明确诊断为眼部黑色素瘤术后胃肠道转移。

胃肠道 MM 转移早、预后差,早期发现、早期治疗是改善预后的关键。早期以手术治疗为主要治疗方法,手术方式为扩大切除。Ahn 等^[5]发现手术可延长原发性及继发性胃肠道 MM 患者的生存期。Shenoy 等^[6]认为姑息性手术可明显缓解胃肠道转移性 MM 患者症状。对于中晚期患者,术后可联合化学治疗、免疫治疗及靶向治疗。干扰素 α +达卡巴嗪常作为黏膜 MM 的经典术后辅助化学治疗方案。靶向治疗和免疫治疗是目前治疗恶性 MM 的研究热点。常用的靶向药物包括维罗非尼和伊马替尼。免疫治疗的发展迅速,目前国内已有 2 种 PD-1 单抗获批,分别为帕博利单抗和特瑞普利单抗,均可用于治疗接受全身系统治疗失败的、不可切除或转移性黏膜 MM 患者^[7]。

综上所述,胃肠道 MM 临床上较为罕见,恶性程度高,病情进展快,患者生存期短,但因缺乏特异性的临床表现,容易误诊、漏诊。临床医生需提高对该病的认识,早诊断、早治疗尤为重要。

参 考 文 献

1 CSCO黑色素瘤专家委员会. 中国黑色素瘤诊治指南(2011 版)

[J]. 临床肿瘤学杂志, 2012, 17(2): 159-171.
 2 Krige J, Nel PN, Hudson DA. Surgical treatment of metastatic melanoma of the small bowel[J]. Am Surg, 1996, 62(8): 658-663.
 3 Ollila DW, Essner R, Wanek LA, et al. Surgical resection for melanoma metastatic to the gastrointestinal tract[J]. Arch Surg, 1996, 131(9): 975-980.
 4 Ordóñez NG, Ji XL, Hickey RC. Comparison of HMB-45 monoclonal antibody and S-100 protein in the immunohistochemical diagnosis of melanoma[J]. Am J Clin Pathol, 1988, 90(4): 385-390.
 5 Ahn JY, Hwang HS, Park YS, et al. Endoscopic and pathologic findings associated with clinical outcomes of melanoma in the upper gastrointestinal tract[J]. Ann Surg Oncol, 2014, 21(8): 2532-2539.
 6 Shenoy S, Cassim R. Metastatic melanoma to the gastrointestinal tract: role of surgery as palliative treatment[J]. W V Med J, 2013, 109(1): 30-33.
 7 毛丽丽, 斯璐, 郭军. 2020 版 CSCO 黑色素瘤指南解读[J]. 中华转移性肿瘤杂志, 2020, 3(2): 81-82.

(收稿日期:2020-05-14)

(本文编辑:周骏)

(上接第 204 页)

13 Seeber A, Gunsilius E, Gastl G, et al. Anti-angiogenics; their value in colorectal cancer therapy[J]. Oncol Res Treat, 2018, 41(4): 188-193.
 14 Guba M, Seeliger H, Kleespies A, et al. Vascular endothelial growth factor in colorectal cancer[J]. Int J Colorectal Dis, 2004, 19(6): 510-517.
 15 Ferrara N, Hillan KJ, Gerber HP, et al. Discovery and development of bevacizumab, an anti-VEGF antibody for treating cancer[J]. Nat Rev Drug Discov, 2004, 3(5): 391-400.
 16 邓珊, 安红梅, 胡兵. 藤龙补中汤对大肠癌肺转移及肿瘤相关

巨噬细胞作用[J]. 中国中西医结合消化杂志, 2016, 24(7): 515-519.
 17 罗星. 健脾消癌方对裸鼠大肠癌肝转移模型 VEGF 以及 VEGFR-2 表达的影响[D]. 长沙: 湖南中医药大学, 2014.
 18 周恩相. 蜈蚣提取液治疗乳腺癌的实验研究[D]. 长沙: 中南大学, 2011.
 19 刘菲, 王建刚, 席守民, 等. 中药壁虎抗肿瘤作用的实验研究[J]. 时珍国医国药, 2008, 19(4): 957-959.

(收稿日期:2021-04-07)

(本文编辑:周骏)