原发性阴道恶性黑色素瘤 12 例临床病理分析

Primary Malignant Melanoma of the Vaginal:A Clinicopathological Analysis of 12 Cases

WU Xiao-hui,ZHANG Zhong

吴晓辉[1],张　众[2]

(1.大连医科大学附属第二医院北院区,辽宁 大连 116031;
2.大连医科大学基础医学院,辽宁 大连 116027)

摘　要:[目的]探讨原发性阴道恶性黑色素瘤的临床病理学特征。[方法]应用免疫组化 SP 法检测 S-100、HMB-45、MART-1 及 tyrosinase 在 12 例原发性阴道恶性黑色素瘤中的表达情况。[结果]12 例原发性阴道恶性黑色素瘤中,S-100 阳性表达率为 91.7%(11/12),敏感性最高,MART-1、tyrosinase 和 HMB-45 的阳性表达率分别为 75.0%(9/12)、75.0%(9/12)和 66.7%(8/12)。1 例Ⅰ期患者局部切除后复发,再行根治手术和术后辅助化、放疗后无癌生存 42 个月,11 例Ⅱ~Ⅳ期患者中,除 1 例经根治手术联合放、化疗后生存 14 个月,余 10 例均死亡,中位生存时间为 22 个月。[结论]原发于阴道的恶性黑色素瘤罕见,明确诊断需依赖病理形态学及免疫组化标记。该肿瘤侵袭性强,预后差,至今尚未形成统一模式的治疗方法。

主题词:阴道肿瘤;黑色素瘤;免疫组化;预后
中图分类号:R739.5　　**文献标识码**:A　　**文章编号**:1671-170X(2012)08-0608-04

恶性黑色素瘤是临床少见的起源于黑色素细胞的高度恶性肿瘤,占所有恶性肿瘤的 1%~3%[1],原发于阴道的恶性黑色素瘤更为罕见,发病率为 0.046/10 万[2],约占恶性黑色素瘤的 0.3%~0.8%,占女性生殖系统恶性肿瘤的 2%~5%[3]。由于肿瘤预后差,患者生存期短,临床医师对该疾病认识尚不充分,至今未形成统一模式的治疗方法。本文收集了 12 例原发性阴道恶性黑色素瘤的临床病理资料进行回顾性分析,结合文献探讨其组织病理形态、免疫表型、治疗及预后特点,旨在加深病理和临床医师对该罕见病变的认识。

1　资料与方法

1.1　临床资料

收集大连医科大学附属第二医院北院区病理科 1990 年至 2010 年间资料完整且病理诊断明确的原发性阴道恶性黑色素瘤 12 例,占同期收治妇科肿瘤的 0.2%,占原发性阴道恶性肿瘤的 4%。患者年龄 44~80 岁,中位年龄 61 岁,其中 2 例为绝经期前妇女。临床症状表现为阴道出血、排液及肿物。病灶位于阴道下 1/3 者 8 例,中上 1/3 者 3 例,全阴道者 1 例。按阴道癌 FIGO 分期:Ⅰ期 6 例,Ⅲ期 3 例,Ⅳ期 3 例。

1.2　免疫组化

免疫组化采用 SP 法,实验过程严格按试剂盒说明书操作。S-100、HMB-45、MART-1 和 tyrosinase 均购自福州迈新公司。

1.3　结果判定

S-100 阳性定位于细胞核/质,HMB-45、MART-1 及 tyrosinase 均定位于细胞质。不同抗体定位区呈棕黄色为阳性;无色、染色浅与背景几乎一致及高倍视野下阳性细胞占同类细胞的 5%以下为阴性。

2　结　果

2.1　病理检查

巨检:肿物呈结节状、息肉样或不规则斑片状,表面呈灰白或灰黑色,可见坏死或溃疡形成。切面

通讯作者:吴晓辉,主治医师,硕士;大连医科大学附属二院北院区病理科,辽宁省大连市甘井子区山中街 216 号(116031);E-mail:songwywu@hotmail.com。
收稿日期:2012-05-16;**修回日期**:2012-06-26

呈灰白、灰褐或深黑色，病灶直径0.6~5.6cm，厚度0.7~4.5cm，界限不清，质嫩，部分病例伴有出血及坏死。

镜检：肿瘤细胞多形性明显，可见上皮样、梭形细胞及多核瘤细胞，以上皮样细胞为主，几种细胞可混合存在（图1A）。肿瘤细胞呈巢状或弥漫片状分布，黏附松散，部分病例可见肿瘤与表面上皮的连续性过渡（图1B）。细胞异型性明显，核浆比增大、形态和大小不一，常见核仁及核分裂相，胞质丰富，呈轻度嗜酸性，可含有多少不等的黑色素颗粒或细粉尘状黑色素。

2.2 免疫表型

10例原发性阴道恶性黑色素瘤S-100弥漫强阳性，1例散在阳性，阳性表达率为91.7%，敏感性最高；9例MART-1和tyrosinase弥漫强阳性，阳性表达率均为75.0%；7例HMB-45弥漫强阳性，1例散在和灶状阳性，阳性表达率为66.7%。见图2。在2例梭形细胞型中，S-100呈阳性表达，MART-1和HMB-45均为阴性表达。淋巴瘤标记CD20、CD79α、CD3、CD5、CD30、MPO、TDT，上皮性标记AE1/AE3、HCK、LCK及间叶源性肿瘤标记SMA、desmin、CD34均呈阴性表达。

2.3 治疗及预后

以美国癌症联合委员会（American Joint Committee on Cancer，AJCC）最新版（2009）黑色素瘤分期标准重新分析本组初发病例，Ⅰ期至Ⅳ期者分别为1例、5例、3例、3例，其中1例Ⅰ期患者术后23个月局部复发，再经根治手术及放化疗后无癌生存42个月，另1例Ⅲ期患者根治手术联合放、化疗后生存14个月，余10例死亡，中位生存时间为22个月。12例患者中7例复发和(或)转移，复发部位均为阴道，时间4~43个月不等，转移者以肺为主，均于治疗后1年内死亡。

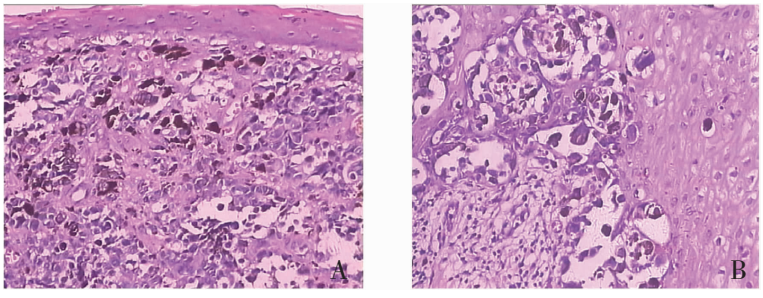

图1 肿瘤细胞镜下观察

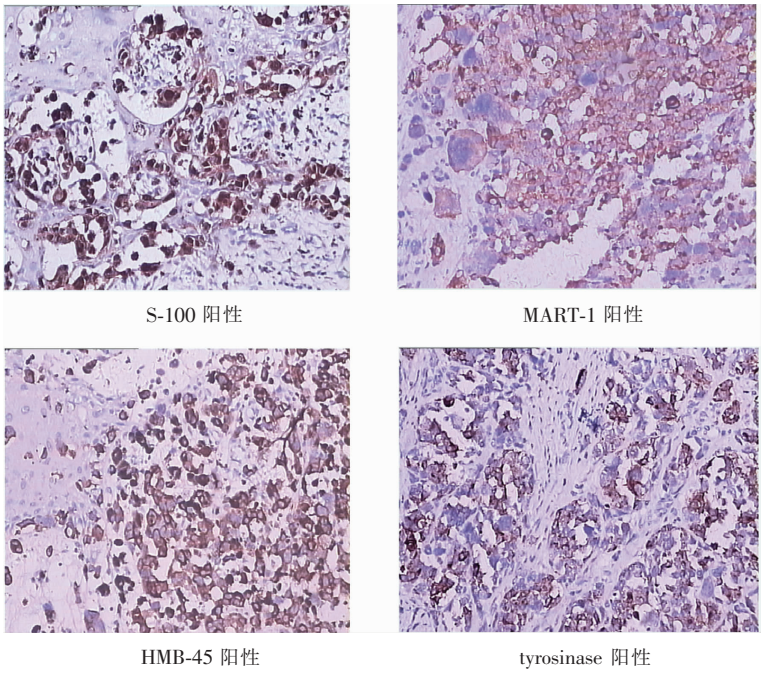

图2 免疫组化结果（SP法）

3 讨 论

黑色素瘤是起源于神经嵴的弥散神经内分泌细胞的恶性肿瘤，好发于皮肤，发生于阴道黏膜者罕见。文献报道约3%成年女性阴道上皮基底层存在黑色素细胞，有学者认为其来源于胚胎期神经嵴黑色素母细胞，在胚胎发育过程中迁徙至女性生殖系统，从而为黑色素瘤的发生提供了组织学基础[4]。肿瘤多见于60~70岁绝经期后老年女性。好发于阴道下1/3（占58%）和阴道前壁（占45%）[5]，临床症状缺乏特异性，主要表现为阴道不规

则流血、溢液及肿块，临床上需与子宫内膜异位结节、陈旧性血肿、息肉伴出血及子宫绒癌转移结节相鉴别。原发性阴道恶性黑色素瘤生长迅速，侵袭性强，易血行扩散，短期内可发生远处转移。

目前，皮肤黑色素瘤组织学分类的核心是放射(水平)生长期和垂直(侵袭)生长期的概念。据文献报道阴道恶性黑色素瘤以结节性为主[6]，此临床病理亚型不经放射生长期阶段直接处于垂直生长期，大多数肿瘤被切除时瘤体已经较厚，因此相对于皮肤和外阴黑色素瘤，阴道恶性黑色素瘤的预后更差。肿瘤细胞类型以上皮样细胞型为主(55%~58%)[6,7]，也可形成其他类型如梭形细胞、似痣细胞的小上皮细胞，单核或多核巨细胞为主要成分或各种类型相互混合。本研究报道的12例阴道恶性黑色素瘤中，8例为上皮样细胞型，梭形细胞型2例，混合型2例。上皮细胞型肿瘤细胞体积较大，呈巢状、腺泡样或弥漫片状分布，黏附松散，间质较少，细胞异型性明显，核/浆比增大、胞质丰富，呈嗜酸、嗜碱、泡沫状、印戒样或透明，常见大的嗜酸性核仁及核分裂相，黑色素可丰富、稀少或缺如。梭形细胞型肿瘤细胞呈席纹状或束状排列，细胞胞体狭长，核常为空泡状，缺乏明显核仁，见少量嗜酸性胞质。混合型者两种组织形态并存。肿瘤间质内显示不同程度淋巴细胞、单核细胞浸润，可伴有纤维化、毛细血管扩张及嗜色素细胞形成。

恶性黑色素瘤以镜下表现千变万化著称，可与多种形态相似的肿瘤混淆，对疑为黑色素瘤的病例应结合组织学形态采用多种标志物联合检测。S-100在94%~100%的原发和转移性恶性黑色素瘤中呈不同程度的阳性表达，是诊断恶性黑色素瘤的最为敏感的指标之一[8,9]，但其同时表达于神经胶质细胞、软骨细胞、组织细胞、脂肪细胞及其相应肿瘤的衍生细胞成分，故特异性较差。HMB-45表达于80%~86%的转移性恶性黑色素瘤和90%~100%的原发恶性黑色素瘤中[8,10]，其特异性更强，敏感性较差。MART-1在上皮样细胞型黑色素瘤中的敏感性与S-100相近，在梭形细胞型恶性黑色素瘤中的敏感性较差。另有研究表明，MART-1表达的降低与肿瘤厚度的增加、无瘤生存期的减少及患者的死亡率增加有关[11]。tyrosinase是黑色素小体中的Ⅰ型膜蛋白，皮肤黑色素瘤中的阳性表达率为94%[12]，在口腔黑色素瘤中敏感性与S-100相近，是诊断鼻窦黏膜黑色素瘤最敏感的指标[13]。Gupta等[6]报道的26例阴道恶性黑色素瘤中，S-100、MART-1、tyrosinase和HMB-45的阳性表达率分别为96%、81%、81%和73%。本研究中S-100阳性表达率为91.7%，敏感性最高，MART-1、tyrosinase和HMB-45的阳性表达率分别为75.0%、75.0%和66.7%。在2例梭形细胞型中，S-100呈阳性表达，MART-1和HMB-45均为阴性表达，与文献报道基本一致。

文献报道阴道黑色素瘤中约10%~23%为无色素型[7]，对于少色素性或无色素性的病例，应仔细寻找色素及上皮内具“交界活性”特征的病变，以明确肿瘤起源部位，并借助免疫组化方法加以鉴别，避免造成临床及病理误诊：①低分化癌：当癌分化程度很低时于形态学上需与上皮样细胞型黑色素瘤鉴别，癌上皮性标记AE1/AE3、HCK、LCK阳性，黑色素瘤S-100、MART-1、tyrosinase和HMB-45阳性。②肉瘤：无色素的梭形细胞型恶性黑色素瘤可能与肉瘤相混淆，如骨外尤文氏肉瘤(Ewing sarcoma)/原始神经外胚瘤(primitive neuroectodermal tumor，PNET)及生殖器官横纹肌肉瘤等，除特征性的形态学改变外，Ewing肉瘤CD99阳性，生殖系统横纹肌肉瘤desmin和Myoglobin阳性，HMB-45和MART-1为阴性。③淋巴瘤：恶性黑色素瘤细胞呈单一性弥漫性生长时，需与淋巴瘤鉴别，非霍奇金淋巴瘤CD20或CD45RO阳性，霍奇金淋巴瘤CD15和CD30阳性。④“交界性”黑色素细胞病变与恶性黑色素瘤的组织学表现常难以区别。轮廓的不对称性，光镜下缺乏细胞成熟现象，核的高度不典型性及较多核分裂相，均提示恶性黑色素瘤。

阴道恶性黑色素瘤侵袭性强、预后差，目前主要采用手术、放疗、化疗及免疫治疗等综合疗法。5年生存率仅为5%~25%[14]。Frumovitz等[15]报道的37例Ⅰ期患者中位生存时间为19.1个月，89.2%(33/37)的原发肿瘤在发现17.4个月后即复发或发生远处转移。AJCC 2009年修订的最新版黑色素瘤分期标准将肿瘤厚度、有丝分裂数及溃疡的形成列为影响预后的最重要因素[16]。新版分期标准中Breslow厚度分界值界定为1mm、2mm和4mm，研究显示T_1~T_4期恶性黑色素瘤患者的10年生存率分别为92%、80%、63%及50%[16]；T_{1a}期恶性黑色素瘤（无溃疡形

成，有丝分裂数<1/mm^{2}的10年生存率为95%，T_{1b}期恶性黑色素瘤(无溃疡形成，有丝分裂数≥1/mm^2)的10年生存率降至88%。本文12例患者，2例无病生存至今，余10例死亡，中位生存时间为22个月。12例患者中7例复发和(或)转移，复发部位均为阴道，时间4~43个月不等，转移者以肺为主，均于治疗后1年内死亡。

因阴道恶性黑色素瘤预后极差，为了提高患者的治愈率和生存率，需早期发现和及时治疗，其最佳治疗方案的制定还需更多临床病例总结积累经验并加以完善。

参考文献：

[1] Jaroszewski DE, Pockaj BA, DiCaudo DJ, et al. The clinical behavior of desmoplastic melanoma[J]. Am J Surg, 2001, 182(6):590–595.

[2] Hu DN, Yu GP, McCormick SA. Population-based incidence of vulvar and vaginal melanoma in various races and ethnic groups with comparisons to other site-specific melanomas[J]. Melanoma Res, 2010, 20(2):153–158.

[3] Samolis S, Panagopoulos P, Kanellopoulos N,et al. Primary malignant melanoma of the vagina:a case report [J]. Eur J Gynaecol Oncol, 2010, 31(2):233–234.

[4] Irvin WP Jr, Bliss SA, Rice LW, et al. Malignant melanoma of the vagina and locoregional control: radical surgery revisited[J]. Gynecol Oncol,1998, 71(3):476–480.

[5] 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.

[6] Gupta D, Malpica A, Deavers MT,et al. Vaginal melanoma: a clinicopathologic and immunohistochemical study of 26 cases[J]. Am J Surg Pathol, 2002, 26(11):1450–1457.

[7] Miner TJ, Delgado R, Zeisler J,et al. Primary vaginal melanoma: a critical analysis of therapy[J]. Ann Surg Oncol, 2004, 11(1):34–39.

[8] Banerjee SS, Harris M. Morphological and immunophenotypic variations in malignant melanoma[J]. Histopathology, 2000, 36(5):387–402.

[9] Bishop PW, Menasce LP, Yates AJ,et al. An immunophenotypic survey of malignant melanomas[J]. Histopathology, 1993, 23(2):159–166.

[10] Miettinen M, Fernandez M, Franssila K,et al. Microphthalmia transcription factor in the immunohistochemical diagnosis of metastatic melanoma: comparison with four other melanoma markers[J].Am J Surg Pathol,2001, 25(2): 205–211.

[11] Berset M, Cerottini JP, Guggisberg D, et al. Expression of Melan-A/MART-1 antigen as a prognostic factor in primary cutaneous melanoma[J]. Int J Cancer, 2001, 95(1):73–77.

[12] Hofbauer GF, Kamarashev J, Geertsen R,et al. Tyrosinase immunoreactivity in formalin-fixed, paraffin-embedded primary and metastatic melanoma: frequency and distribution[J]. J Cutan Pathol, 1998, 25(4):204–209.

[13] Prasad ML, Jungbluth AA, Iversen K, et al. Expression of melanocytic differentiation markers in malignant melanomas of the oral and sinonasal mucosa[J]. Am J Surg Pathol, 2001, 25(6):782–787.

[14] Piura B.Management of primary melanoma of the female urogenital tract[J]. Lancet Oncol, 2008, 9(10):973–981.

[15] Frumovitz M, Etchepareborda M, Sun CC, et al. Primary malignant melanoma of the vagina [J]. Obstet Gynecol, 2010, 116(6):1358–1365.

[16] Balch CM, Gershenwald JE, Soong SJ, et al. Final version of 2009 AJCC melanoma staging and classification [J]. J Clin Oncol, 2009, 27(36):6199–6206.