

肛管直肠恶性黑色素瘤 6 例临床病理学分析

An Clinicopathological Analysis of 6 Cases with Anorectal Malignant Melanoma

CHEN Yong, YE Hong

陈 勇, 叶 红

(湖北省天门市第一人民医院, 湖北 天门 431700)

摘 要: [目的] 探讨肛管直肠恶性黑色素瘤的临床病理特点。[方法] 收集 6 例肛管直肠恶性黑色素瘤的临床病理资料并随访, 分析其临床和病理组织学特征和免疫表型。[结果] 6 例患者中, 肿瘤位于直肠下端 2 例, 齿状线附近 1 例, 肛管肛缘 3 例, 临床主要表现为肛门赘生物及进行性排便困难伴出血。镜下肠黏膜下见肿瘤呈多形性片状, 大部分由类圆形细胞构成, 核异型, 可见核分裂, 其中 4 例患者肿瘤细胞见黑色素沉着。免疫组化示肿瘤细胞 HMB45、S-100、Vimentin 和 MelanA 强阳性, LCA、CK 和 EMA 均阴性。[结论] 肛管直肠恶性黑色素瘤是少见的恶性肿瘤, 且临床表现无特征性, 预后较差。诊断需根据形态学及免疫组化综合判断。**关键词:** 肛管直肠恶性黑色素瘤; 临床病理特征; 免疫组化; 鉴别诊断
中图分类号: R735.38; R735.37 **文献标识码:** B **文章编号:** 1671-170X(2017)10-0928-03
doi: 10.11735/j.issn.1671-170X.2017.10.B020

肛管直肠恶性黑色素瘤 (anorectal malignant melanoma, AMM) 是一类高度恶性的肿瘤, 约占恶性黑色素瘤的 1%。大多起源于痣细胞和成色素细胞, 主要由神经嵴衍生而来^[1], 因其临床症状影像学和显微镜下无特异性改变, 不易早期发现和早期诊断, 可误诊为良性息肉或低分化腺癌^[2], 为了提高对本病的认识, 减少误诊误治, 我们收集经病理证实的 6 例肛管直肠恶性黑色素瘤资料, 回顾性分析其病理学特征, 结合文献对其诊断及鉴别诊断进行分析。

1 资料与方法

1.1 临床资料

收集天门市第一人民医院 2007 年 4 月至 2016 年 3 月间经病理明确诊断的肛管直肠恶性黑色素瘤 6 例, 经术前病理活检后均行经腹直肠肛门切除术。

其中 2 例患者行腹会阴直肠癌根治术 (APR), 4 例行 APR+ 双侧腹股沟淋巴结清扫术。6 例均给予 3~9 个月化疗并进行跟踪随访, 时间为 3 个月到 5 年。6 例患者临床资料详见附录 1。

1.2 方 法

标本用 10% 福尔马林液固定, 石蜡包埋, 切片,

通讯作者: 陈 勇, 主治医师, 本科; 天门市第一人民医院病理科, 湖北省天门市人民大道东 1 号 (431700), E-mail: cyhuali@163.com
收稿日期: 2016-12-24; **修回日期:** 2017-01-13

HE 染色。全部病例进行 HMB45、S-100、Vimentin、MelanA、LCA、CK 和 EMA 染色, 所用试剂均购自福州迈新公司。

2 结 果

2.1 巨 检

送检标本 6 例根治标本均带肛门肠管 1 段, 12~21cm 不等, 肠直径 3~6cm 不等。5 例为溃疡性肿块, 1 例为息肉样肿块、带蒂, 表面呈紫红色、灰褐色, 肿块直径 4~8cm, 质脆, 界不清, 切面灰白灰红。

2.2 镜 检

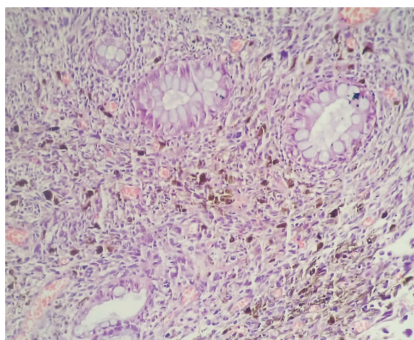
肠黏膜下见恶性黑色素瘤呈浸润性生长, 呈弥漫片状排列, 大部分由类圆形细胞构成, 核浆比增高, 细胞核增大, 可见核分裂 (Figure 1)。

2.3 免疫组化

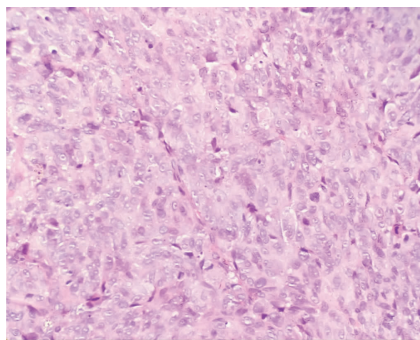
AMM 肿瘤细胞 HMB45、S-100、Vimentin 和 MelanA 强阳性, LCA、CK 和 EMA 均阴性 (Figure 2)。

2.4 治疗及预后

6 例患者术后随访, 其中 1 例患者经 APR 加双侧腹股沟淋巴结清扫术后 60 个月随访至今仍无瘤生存 (肿瘤厚度 2mm)。2 例仅行 APR 术的患者分别于术后 6 个月及 1 年出现转移 (1 例为右腹股沟淋巴结转移, 1 例为肝脏转移), 3 年内死亡。其余 3 例

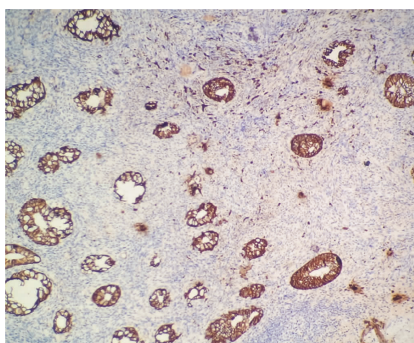


The tumor cells have melanin deposit with invasive growth potential (HE×100)

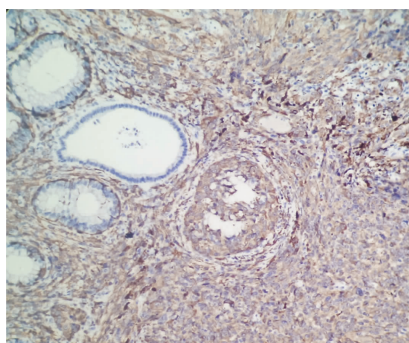


The tumor cells were arranged in epithelioid and nests (HE×200)

Figure 1 The pathological images of patients with anorectal malignant melanoma



The CK was negative expression in tumor cells and positive expression in intestine epithelium (SP×40)



The HMB45 was positive expression in tumor cells (SP×100)

Figure 2 The expression of CK and HMB45 in anorectal malignant melanoma

中 1 例经 APR 加双侧腹股沟淋巴结清扫并化疗 9 个月存活 3 年 9 个月,有 2 例因不能耐受化疗反应,只接受 3 个月化疗后在 2 年内死亡。

3 讨 论

肛管直肠黏膜的恶性黑色素瘤与皮肤及其他部位的恶性黑色素瘤一样,来源于黑色素细胞的恶性变。黑色素细胞或其母细胞来源于外胚层的神经嵴细胞。肛管直肠交界处为复层鳞状上皮,分布有较多的黑色素细胞,是恶性黑色素瘤发生的基础。绝大多数恶性黑色素瘤原发于皮肤鼻腔和食管黏膜,而直肠肛管原发性恶性黑色素瘤(AMM)较为罕见,占全部直肠肛管恶性病变 1% 不到^[3]。AMM 主要好发于齿状线周围,易于局部和远处转移。其病因尚不明确,认为与肛门良性黑痣史、HPV 感染、太阳照射存在着一定的关系^[4]。

3.1 临床诊断

本组主要症状为便血、肛门脱出肿物、大便变形、肛门区疼痛等,该组症状易与痔疮尤其是外痔相混淆。本组有 1 例曾术前诊断为息肉。但本病的息肉状脱出物表面呈灰褐色或黑褐色,肛诊见肿物的蒂多位于肛管齿状线附近。因此当有老年患者以便血、肛门脱出肿物为主要症状,查体时发现肿物有破溃,呈灰褐色时,要考虑到本病的可能。

3.2 病理诊断

肿瘤以多种组织结构和细胞形态混合存在,细胞体积较大、界限较清楚,细胞质呈淡嗜酸或嗜双色性部分胞质较透亮,核大圆形或卵圆形,核仁明显,位于细胞中央或偏一侧;瘤细胞多呈弥漫的片状分布,部分呈巢状,少部分呈假腺泡状排列。少数肿瘤细胞由淋巴

样细胞构成,细胞分化差,类似痣细胞,瘤细胞胞质少,核浆比增大核深染,核仁不清或有小核仁,黏膜型通常缺乏黑色素,肿瘤间质血管较丰富,伴淋巴细胞浆细胞及中性粒细胞浸润。免疫表型方面,HMB45、S-100 和 MelanA 均能在多种形态的恶性黑色素瘤中表达,敏感性和特异性都较强,是恶性黑色素瘤的特异性标志物。

3.3 鉴别诊断

低分化腺癌:腺癌为直肠最常见的恶性肿瘤,分化较差时形态学很难鉴别,也最易误诊,需借助免疫组化标记腺癌 CK 和 EMA 为阳性,而 HMB45 和 S-100 为阴性。低分化鳞状细胞癌:鳞状细胞癌为肛管常见的恶性肿瘤,某些分化较差的亚型且部分有黑色素沉着者更易混淆,同样需要 CK 和 EMA 鉴别。神经内分泌肿瘤:该肿瘤镜下呈实性团块状,部分卵圆形,特征性的肿瘤细胞挤压假象和 AMM 类似,但典型的菊型团块可以提供线索,且免疫组化 Syn、CgA

阳性可以鉴别。恶性淋巴瘤:某些小细胞性淋巴瘤,细胞小圆形,胞质少,增生呈弥漫片状,易与 AMM 混淆。免疫组化标记 LCA、CD20、CD3 等可以鉴别。小细胞癌:也称燕麦细胞癌。瘤细胞镜下呈短梭形,核仁少见,片状排列,罕见坏死,免疫组化 TTF1 等阳性。

3.4 治疗与预后

AMM 的恶性程度高、预后差、转移快。AMM 的首次正确治疗极为重要,对放疗和化疗均不敏感。AMM 临床上少见,病因及发病机理尚不清楚,最常见的临床表现是便血,早期确诊率很低,误诊、误治率极高,直肠指诊及小组织活检对本病的诊断十分重要,必要时借助于免疫组化及电镜有助于确诊。手术方式的选择尚有较大的争议,2002 年美国癌症研究联合会(AJCC)出版的《癌症分期手册》第 6 版仍未对肛管直肠部位的恶性黑色素瘤的分期进行明确的描述,仅有学者建议根据肿瘤有无转移将肛管直肠恶性黑色素瘤分为 3 期:Ⅰ期:肿瘤位于原位无转移;Ⅱ期:肿瘤周围淋巴结有转移;Ⅲ期:伴远处转移。因此对 AMM 的治疗一直未能较好地按照肿瘤性质或者分期进行选择,目前国内仍以手术治疗为主,但在手术方式的选择上却不尽相同,经腹直肠肛门切除术(abdomino perineal resection, APR)最常见。Weyandt 等^[5]认为应该根据肿瘤的厚度来决定手术方式,当肿瘤厚度为 1mm 以下时,选择保留括约肌的局部切除并保证 1cm 的安全切缘;肿瘤厚度为 1~4mm 时,选择保留括约肌的局部扩大切除并保证 2cm 的安全切缘;而肿瘤厚度大于 4mm 时应选择 APR。AMM 是富于侵袭性的恶性肿瘤,且齿状线区淋巴血管丰富,早期易发生转移;加之临床及病理误诊率高,导致多数患者就诊时已属中晚期,因此预后很差,5 年生存率为 12%~15%^[5]。有学者提出病理检查切忌行单独肿瘤活检,而应力争选择全瘤切除送

检,否则易造成医源性肿瘤扩散。我们认为恶性黑色素瘤患者就诊时局部切除较难,更易造成医源性扩散,故仍然建议采用小组织病理活检,一旦诊断明确及时行根治性手术切除并辅以放、化疗,以期得到更好的治疗效果。对肿瘤体积小,呈息肉状,或者根部带蒂者可行全瘤切除送检,临床应视具体情况而定。本组肿瘤厚度大于 4mm 有 5 例,均 3 年内死亡,其中 1 例厚度为 3mm 者存活 3 年 9 个月;1 例 2mm 的患者经 APR 加双侧腹股沟淋巴结清扫术后 60 个月随访至今仍无瘤生存。肿瘤厚度与患者的生存期可能有一定关系。目前常用的化疗药物有氮烯咪胺(DTIC)、卡氮芥(BCNU)、长春新碱(VCR)等;常规外科手术切除、化疗、免疫治疗如 BCG、干扰素、白细胞介素等生物制剂。综合治疗生存率高于单纯手术治疗,但术后远处转移率极高,预后极差,更好的诊治方法还有待于进一步研究。

参考文献:

- [1] Martin JM, Porceddu S, Weih L, et al. Outcomes in sinonasal mucosal melanoma[J]. ANZ J Surg, 2004, 74(10): 838-842
- [2] Pei SL, Pan H, Ma J, et al. Clinicopathological analysis for anorectal malignant melanoma[J]. Chin J Gastrointest Surg, 2000 Sep, 3(3): 180-182. [裴素丽, 潘虎, 马杰, 等. 肛管直肠恶性黑色素瘤临床病理误诊分析[J]. 中华胃肠外科杂志, 2000, 3(3): 180-182.]
- [3] Carcoforo P, Raiji MT, Palini GM, et al. Primary anorectal melanoma: an update[J]. J Cancer, 2012, 3: 449-453.
- [4] Zhang YH, Qi XL, Zhang SS, et al. Primary malignant melanoma of jejunum: a clinicopathological analysis[J]. J Diag Pathol, 2014, 21(8): 498-500. [张轶华, 祁晓莉, 张珊珊, 等. 空肠原发性恶性黑色素瘤临床病理观察[J]. 诊断病理学杂志, 2014, 21(8): 498-500.]
- [5] Weyandt GH, Becker JC. Prognostic factors and therapy for primary anorectal melanoma [J]. Int J Colorectal Dis, 2006, 21(5): 488-489.

附录 1 6 例恶性黑色素瘤患者临床特征

病例	性别	年龄(岁)	主要症状	临床诊断	肿瘤位置	手术术式	转移
1	男	52	便血	肠恶性肿瘤	肛管直肠交界处	APR+双侧腹股沟淋巴结清扫	无
2	男	68	肛门外赘生物	直肠息肉	肛管直肠交界处	APR	右腹股沟转移
3	女	45	便秘、肛门坠胀	肛管直肠癌	肛管直肠交界处	APR+双侧腹股沟淋巴结清扫	无
4	男	60	肛门疼痛便血	肛管直肠癌	肛管直肠交界处	APR	肝转移
5	女	55	便血、排便习惯改变	肠激惹综合征	直肠齿状线上 1cm	APR+双侧腹股沟淋巴结清扫	无
6	男	57	便血、大便变细	肛管直肠癌	直肠齿状线上 0.5cm	APR+双侧腹股沟淋巴结清扫	无