

36 例粘膜原发恶性黑色素瘤临床病理分析及鉴别诊断

宫惠琳¹,董炜疆²,张学斌¹

Clinicopathological Analysis and Differential Diagnosis of 36 Cases of Primary Malignant Melanoma of Mucous Membranes

GONG Hui-lin¹, DONG Wei-jiang², ZHANG Xue-bin¹

1. Department of Pathology, First Affiliated Hospital of Xi'an Jiaotong University School of Medicine, Xi'an 710061, China; 2. Department of Anatomy and Histology & Embryology, Xi'an Jiaotong University School of Medicine

Abstract :Objective To investigate the clinicopathological characteristics and differential diagnosis of primary malignant melanoma of mucous membranes. **Methods** The clinical pathological data of 36 patients were analyzed retrospectively and 15 cases were stained with HMB₄₅, S-100 and Vimentin by SP immunohistochemical method. All cases were observed under microscope. **Results** According to the morphological characters of tumor cells, 36 cases of mucosal malignant melanoma were classified into epithelioid cell type including 17 cases, spindle cell type including 8 cases, lentigo cell type including 2 cases and mixed cell type including 9 cases. Pigment granules were rare or absence in 20 cases. Immunohistochemically, the positive rates of the expression of HMB45, S-100 protein, Vimentin in 15 cases were 80%, 100% and 80%, respectively. **Conclusion** The histopathological structures and morphological characters of primary malignant melanoma of mucous membranes are very complex. There have different histopathologic types and some cases are difficult to diagnose. The application of immunohistochemistry may be helpful for diagnosis and differentiation.

Key words :Malignant melanoma ; Mucous membranes ; Pathology ; Clinical

摘要:目的 探讨粘膜原发恶性黑色素瘤的临床病理特点及其鉴别诊断。方法 回顾性分析 36 例粘膜原发恶性黑色素瘤的临床病理资料,对肿瘤进行光镜观察,并做免疫组化染色。结果 根据肿瘤细胞形态特点及有无黑色素,36 例粘膜恶性黑色素瘤被分为上皮样细胞为主型 17 例,梭形细胞为主型 8 例,小痣样细胞型 2 例,混合型 9 例,黑色素明显者 16 例,无或黑色素少者 20 例。免疫组化染色 HMB₄₅、S-100、Vimentin 阳性率分别为 80%、100% 和 80%。结论 粘膜恶性黑色素瘤的组织结构和病理形态复杂,有不同病理类型,部分病例诊断比较困难,需借助免疫组织化学方法诊断和鉴别诊断。

关键词:恶性黑色素瘤;粘膜;病理学;临床

中图分类号:R739.5 文献标识码:A 文章编号:1000-8578(2006)11-0823-03

0 引言

恶性黑色素瘤(简称恶黑)约占全身恶性肿瘤的 1%,是一种高度恶性肿瘤,好发于皮肤,发生于粘膜者少见,其组织学变异很大,约 50% 的病例不含黑色素^[1],给病理诊断带来一定困难,容易误诊和漏诊。本文收集了鼻腔、直肠肛管、阴道、食管等处粘膜原发恶性黑色素瘤 36 例,就其病理形态学特点、免疫组化及鉴别诊断进行了分析。

1 资料和方法

收集我院 1990~2005 年经病理确诊粘膜原发恶性黑色素瘤 36 例,标本均经 10% 福尔马林固定,常规取材,石蜡包埋制片,HE 染色,光镜观察,其中 15 例作免疫组化染色,免疫组化采用 SP 法。HMB₄₅、S-100 蛋白、Vimentin、CK、EMA、LCA、NSE、Syn、SMA、Desmin 单克隆抗体均购自福州迈新公司,DAB 显色苏木素复染。用已知的中等程度阳性片作阳性对照;PBS 取代第一抗体作为阴性对照。以肿瘤胞浆或胞核染成棕黄色为阳性。其中 29 例附有随访资料。

2 结果

2.1 临床资料 36 例粘膜恶黑中发生于直肠肛管

收稿日期:2005-12-14;修回日期:2006-01-05

作者单位:1. 710061 西安交通大学医学院第一附属医院病理科;2. 西安交通大学医学院人体解剖与组织胚胎学系

作者简介:宫惠琳(1972-),女,硕士,主治医师,主要从事肿瘤病理研究

16 例、鼻腔 12 例、阴道 4 例、球结膜 2 例、口腔及食管各 1 例。发病年龄从 38~70 岁,平均 58.7 岁,男 14 例,女 22 例。临床症状依部位不同而表现不一。所有病例中只有 2 例鼻腔、2 例球结膜恶黑术前得以正确诊断,其余分别诊断为直肠癌、直肠息肉、鼻咽癌及鼻息肉、宫颈癌、食管癌等,临床诊断正确率仅为 11%。临床分期:Ⅰ期 11 例,Ⅱ期 15 例,Ⅲ期 10 例。

2.2 巨检观察 36 例中,9 例为活检标本,27 例为根治性手术切除标本。肿瘤体积由 0.5cm × 0.5cm × 0.3cm ~ 7.0cm × 5.0cm × 4.5cm 不等,大多呈结节状、息肉状或蕈伞状向粘膜表面突起,表面颜色变化多样,呈黑褐色、灰黑色或灰白色等,常伴有溃疡及糜烂,切面呈灰褐及灰白色,质地较细腻、中等硬度,部分病例伴有出血及坏死,肿瘤呈浸润性生长,周界不清。

2.3 镜下观察 肿瘤细胞形态多样,大小不一,可见上皮样、梭形、小痣样、气球样瘤细胞及瘤巨细胞,几种细胞常混合存在、并以一种为主,瘤细胞内黑色素含量多少不等,有的看不到黑色素。根据肿瘤细胞的形态特点将本组病例分为以下类型:上皮样细胞为主型 17 例,特点为瘤细胞体积大、多边形,边界清楚,胞浆丰富、嗜酸性或嗜双色性,核呈圆形或椭圆形,核膜清楚,核仁明显,瘤细胞大多排列成实体巢或片状,有的排列成腺泡状(见图 1、2);梭形细胞为主型 8 例,镜下特点为瘤细胞呈长梭或短梭形,似成纤维细胞,胞浆嗜酸,但核较大,卵圆形或香蕉形,核仁较明显,似上皮样细胞的核,瘤细胞排列成束状或漩涡状(见图 3);小痣样细胞型 2 例,瘤细胞体积小,胞浆少,核圆染色较深,核仁不清或仅见小核仁,瘤细胞聚集成巢状,似痣细胞巢或弥漫排列(见图 4);其余 9 例为上皮样细胞及梭形细胞混合型。HE 染色下胞浆内黑色素明显者 16 例,无或黑色素少者 20 例(占 55.56%),其中 15 例因光镜下直接诊断有困难,而进一步做免疫组化染色确诊。36 例中 20 例有局部淋巴结转移。

2.4 免疫组化结果观察 15 例粘膜恶黑均作 HMB45、S-100 蛋白、Vimentin、CK、EMA 免疫组化标记染色,其中 5 例因鉴别诊断需要还选择了 LCA、SMA、NSE、Syn、Desmin 标记。结果 HMB45 阳性 12 例(80%),S-100 蛋白阳性 15 例(100%),Vimentin 阳性 12 例(80%)、CK 灶状阳性 2 例(13.3%),EMA 及其他标记均为阴性。

2.5 随访结果 随访 29 例,最短生存期为 5 个月,1 年内死亡 10 例,1~3 年内死亡 8 例,3~5 年死亡 5 例,10 例在术后 3 年内发生淋巴结、肺、脑转移或

局部复发,1 例鼻腔恶黑术后 6 年发生左肾上腺转移,目前仍健在,3、5 年生存率分别为 37.93%、20.69%。

3 讨论

恶性黑色素瘤常发生于皮肤,与紫外线照射、遗传、先天性痣以及外伤等因素有关,发生于粘膜者少见,仅占恶黑的 5%~30%,体内各器官粘膜上皮都可发生,但以鼻腔、肛管直肠及口腔为好发部位^[2]。

3.1 粘膜恶黑的诊断与免疫组化染色特点

诊断粘膜恶黑主要依靠其光镜下组织学特点,尤其是含黑色素的典型恶黑,本组病例中 21 例就是活检后直接诊断。国内对粘膜原发恶黑的诊断提出三个标准:具有恶黑组织学特征;排除其他部位恶黑转移及邻近器官恶黑的侵犯;瘤旁粘膜有交界痣改变。其中第三点是诊断原发恶黑最可靠的依据,但因临幊上多为活检标本,或肿瘤侵犯破坏,实际工作中难以看到。本组 36 例前两个条件均具备,而能观察到瘤周粘膜有交界痣改变的仅有 5 例(占 13.8%)。

对于无色素型或变异型恶黑,在直接诊断有困难时,可辅助予免疫组化染色,常用的标记物有 HMB45、S-100、Vimentin。HMB45 是恶黑相关抗原的单克隆抗体,仅与活跃增殖的黑色素细胞起反应,与休眠的黑色素细胞不反应,不结合真皮内痣细胞,对诊断恶性黑色素瘤有高度敏感性和特异性,阳性率可达 90% 以上,目前已被普遍采用^[3]。S-100 蛋白也是诊断恶黑的良好标记物,敏感性强,但特异性差,故常与其他标记物合用,现已证实 S-100 蛋白存在于各种类型的黑色素痣和黑色素瘤内,文献报道粘膜恶黑的阳性率为 92%^[4]。Vimentin 在恶性黑色素瘤中有较高的表达率,有报告 Vimentin 在皮肤恶黑的阳性表达率为 100%,在鼻腔原发性粘膜恶黑的阳性表达率为 77.5%^[5],但 Vimentin 对恶黑缺乏特异性,大多数肉瘤及一些低分化癌也可表达,因此 Vimentin 要与其他抗体如 HMB45、S-100 蛋白结合使用^[6]。恶黑的典型免疫组化表达显示 HMB45、S-100 蛋白、Vimentin 阳性,但少数恶黑可出现异常免疫表型:如瘤组织偶尔灶状表达 CK、CEA、EMA、Desmin,应予注意^[7]。

3.2 粘膜恶黑的鉴别诊断

由于恶黑形态多样、组织结构复杂,且部分肿瘤细胞中黑色素颗粒极少或缺无,易造成临幊及病理误诊。本组病例中临幊诊断正确率仅为 11%,低于文献报道的 20%,究其原因可能与以下因素有关:(1)粘膜恶黑少见,肉眼形态缺乏特异性;(2)肿瘤结

构变异较大,既可类似癌又可类似肉瘤^[8],如果其中一种结构占优势时,加之黑色素少或无就有可能误诊。如上皮样细胞镶嵌成巢或腺泡状排列,可误诊为鳞癌、腺癌;梭形细胞成束状或漩涡状排列,可误诊为纤维肉瘤或恶性神经鞘瘤。(3)与皮肤相比粘膜恶黑黑色素含量较少,如本组病例中无黑色素及黑色素含量稀少者占55.56%。

因此在鉴别诊断时应注意:(1)与癌鉴别:如低分化鳞癌、腺癌、肉瘤样癌、小细胞未分化癌等。此时要仔细观察切片,看有无恶黑的组织学特点,如见芽瓣样瘤巨细胞及小痣样细胞单个或小灶状出现^[9],对诊断恶黑有重要意义,此外粘膜恶黑瘤细胞具有向粘膜表面浸润的现象,而癌周粘膜常有粘膜的非典型增生或原位癌形成,因此在表面粘膜内如有单个或巢状异型细胞浸润,也支持恶黑的诊断;(2)与多种类型的肉瘤鉴别,特别是一些含黑色素的肉瘤,如色素性神经纤维瘤、恶性神经鞘瘤,这些肉瘤除了形态学与恶黑有不同外,免疫组化染色HMB45 亦为阴性;(3)与粘膜色素痣或色素沉着鉴别,这些良性病变中也含有黑色素,但细胞分化成熟,无异型性,而恶黑细胞间变明显,形态多样,核分裂易见,并向粘膜表层及深部浸润生长,缺乏成熟现象。

3.3 粘膜恶黑的治疗和预后

本瘤可采取手术加放疗、化疗加免疫治疗、生物治疗等综合治疗手段。预后与多种因素相关,包括肿瘤临床分期、血管浸润情况,有无淋巴结转移等,Larsson 报告一组病例 3 年及 5 年生存率分别为 40%、23%,并分析预后差的原因在于:(1)粘膜恶黑缺乏典型症状而导致诊断延误;(2)临床误诊而导致治疗延迟;(3)受发生部位的解剖结构限制,不能彻

底切除肿瘤,导致肿瘤复发;(4)恶黑血供丰富及淋巴结转移渠道多,导致肿瘤早期扩散^[10]。本组病例中 3 年及 5 年生存率分别为 37.93%、20.69%,略低于文献报道,可能与肿瘤临床分期晚有关(一期、二期占 69.44%)。因此,为了提高患者的治愈率和生存率,要早期发现和及时治疗。

(本文图见封 3)

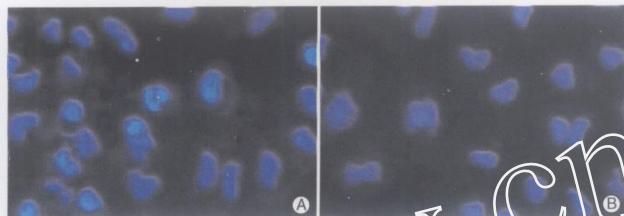
参考文献:

- [1] 王丽霞,畅俊平,孙亚菲,等. 无色素性黑色素瘤的免疫组化研究[J]. 肿瘤研究与临床,1999,11(3):173-174.
- [2] 陈春梅,夏和顺,吴昌鸣. 粘膜恶性黑色素瘤病理学和免疫组织化学研究[J]. 肿瘤防治研究,2000,27(5):378-380.
- [3] Bacchi Carlos D, Bonetti Franco D, Pea Maurizio D, et al. HMB-45: A Review [J]. Applied Immunohistochemistry, 1996, 4(2):73-85.
- [4] Heegaard S, Jensen A, Prause U. Immunohistochemical diagnosis of malignant melanoma of the conjunctiva and uvea: comparison of the novel antibody against melan-A with S100 protein and HMB-45[J]. Melanoma Research, 2000, 10(4):350-354.
- [5] 吴丽莉,詹榕洲. 鼻腔原发性恶性黑色素瘤 8 例病理分析[J]. 诊断病理学杂志,1997,4(2):94-95.
- [6] 罗定泰,夏和顺. 头颈部恶性黑色素瘤的临床及病理研究[J]. 中华肿瘤杂志,2001,23(3):256-258.
- [7] 叶明福,张哉根,王亚丽,等. 恶性黑色素瘤组织学变异型与鉴别诊断[J]. 临床与实验病理学杂志,2004,20(5):588-591.
- [8] Banerjee S, Harris M. Morphological and immunophenotypic variations in malignant melanoma [J]. Histopathology, 2000, 36(5):387-402.
- [9] 王彩霞,王燕霞,王晓,等. 鼻腔无色素性恶性黑色素瘤的病理特征及鉴别诊断[J]. 黑龙江医药科学,2003,26(4):29-31.
- [10] Larsson K, Shaw H, Thompson J, et al. Primary mucosal and glans penis melanomas: the Sydney melanoma unit experience [J]. Australian & New Zealand Journal of Surgery, 1999, 69(2):121-126.

[编辑:贺文]

熊果酸对 A549 细胞增殖、凋亡的影响及其机制

(正文见 802 页)



A: $46.65 \mu\text{mol/L}$ UA 处理 A549 细胞 48h 后, 核呈现染色质凝集和核碎; B: 未用 UA 处理的 A549 细胞, 核染色较均匀, 呈蓝色
图 2 荧光显微镜观察 UA 诱导 A549 细胞凋亡的形态学变化

DRH1 和 Ki-67 在胃癌中的表达

(正文见 843 页)

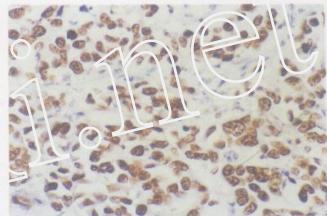
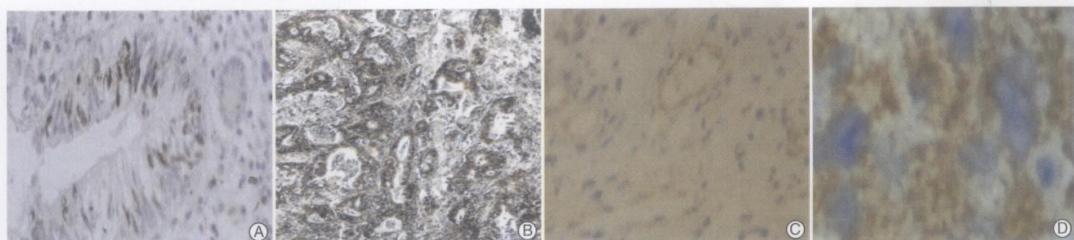


图 2 胃癌组织 Ki-67 阳性表达 (SP $\times 400$)

核因子 κB 在胰腺癌中的表达及与 VEGF 和 p53 表达的相关性

(正文见 805 页)



A: p53 在肿瘤组织阳性表达: 阳性染色位于细胞核(SP $\times 400$); B: p65 在肿瘤组织阳性表达, 阳性染色位于细胞质(SP $\times 200$); C, D: VEGF 在肿瘤组织阳性表达: 阳性染色位于细胞质, 阳性细胞分布在血管周围(C: SP $\times 40$, D: $\times 160$)
图 3 VEGF、p53、p65 的免疫组化结果

36 例粘膜原发恶性黑色素瘤临床病理分析及鉴别诊断

(正文见 823 页)

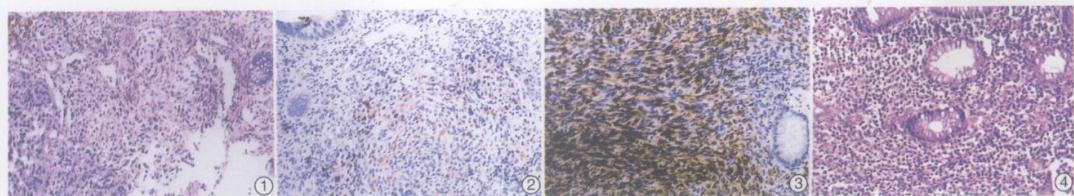


图 1 上皮样细胞为主型恶黑, 瘤细胞呈多边形, 边界清楚, 排列成巢团状 (HE $\times 100$)

图 2 上皮样细胞为主型恶黑, 肿瘤细胞 HMB₄₅ 表达阳性 (SP $\times 100$)

图 3 梭形细胞为主型恶黑, 瘤细胞呈梭形, 似成纤维细胞, 排列成束状, HMB₄₅ 表达强阳性 (SP $\times 100$)

图 4 小痣样细胞型恶黑, 瘤细胞体积小、胞浆少, 弥漫排列成片 (HE $\times 100$)