

伴全身转移的肢端雀斑样黑素瘤 1 例临床病理分析

王晓梅¹ 张慧智¹ 余音²

1. 天水市第四人民医院病理科 甘肃天水 741020

2. 重庆市中医院皮肤科 重庆 400011

摘要：目的 总结并复习肢端雀斑样黑素瘤的临床病理特征、诊断、鉴别诊断及预后。方法 回顾学习天水市第四人民医院肿瘤科以“恶性黑色素瘤术后全身转移2年，拟行化疗”收住患者的病例资料及病理检查。结果 62岁女性患者8年前无意中右脚底出现一黑色斑块，无不适感，几年后出现局部扩散、全身转移。本次入院对右上肢转移灶行病理检查：眼观：灰红灰黄色不整形组织，大小2 cm × 1.8 cm × 1 cm，切面灰白灰黄色，实性，质中，灶状出血。镜检：低倍镜瘤细胞在肌纤维间呈巢团状、缎带样、条索样、不规则假腺腔样生长。高倍镜细胞形态呈上皮样、梭形、卵圆形、印戒样、瘤巨细胞样、组织细胞样、淋巴细胞样。核不规则，可见巨核、分叶核，奇异型核，部分核深染、透明、空泡状，染色质粗颗粒状，可见不规则嗜酸性核仁，病理性核分裂易见，黑色素颗粒散在分布。免疫表型：瘤细胞表达HMB45、S-100、Bcl-2、EMA，CD68局灶阳性。P53野生型表达模式，Ki-67增殖指数约40%。BRAF基因V600E突变定量检测（PCR法）结果阴性。结论 ALM早期临床表现良善，容易误诊，一旦进入垂直生长期，出现溃疡，开始全身转移，手术很难治愈，BRAF基因突变的患者能从相应的靶向药物治疗获益。所以ALM的早期的精准诊断尤为重要。

关键词：黑素瘤；免疫组化；基因检测；病例报道

患者女性，62岁，自诉2016年无明显诱因无意中发现右侧脚底近足趾出现一黑色斑块，大小约1.0 cm × 1.0 cm，无糜烂、破溃，未予治疗，后黑斑逐渐增大至1.5 cm × 1.5 cm，2021年黑斑处出现破溃，自行外用“鸡眼膏”，效果不佳，2022年右足底原发皮损2 cm处及足背各出现一新发圆形黑色斑块，大小约1.0 cm × 1.0 cm，无糜烂、破溃，就诊于广州某医院，行右足底、足背皮肤病理活检术，病理诊断：恶性黑色素瘤，瘤体大小1.6 cm × 1.2 cm × 0.6 cm，1.5 cm × 0.7 cm × 0.4 cm，组织学类型：肢端型；Breslow厚度：0.6 cm，伴表浅溃疡；Clark分级：II级，肿瘤浸润淋巴细胞有但不活跃。随后就诊于西安某医院行右足底、足背黑素瘤扩大切除术。术前淋巴结超声：右侧腹股沟肿大淋巴结，大小约4.8 cm × 1.8 cm，形态异常，考虑转移灶，腹腔及左侧腹股沟未见明显肿大淋巴结。术后专科情况：右足敷料包扎在位，表面干燥，未见渗血、渗液。右侧腹股沟区可触及一枚肿大淋巴结，直径约3.0 cm，活动度尚可，质韧，与周围组织无粘连，压痛阴性，余淋巴结未触及明显肿大，ECOG评分：0级。临床诊断：1、黑素瘤3C期(T4bN2eM0，肢端型)；2、黑素瘤淋巴结转移(右侧腹股沟)。先后用干扰素、

特瑞普利单抗、达卡巴嗪治疗，效果不佳。2024年因“恶性黑色素瘤术后全身转移2年，拟行化疗”入住我院，患者自诉全身疼痛不适，尤以皮下结节处明显，疲乏无力，精神差，大便呈黑色，小便基本正常，近期体重下降约5Kg。无黑素瘤家族遗传史。入院血常规提示血红蛋白61g/L，红细胞比积测定20.10%。C反应蛋白：11.20mg/L。给予输血、抗感染等对症支持治疗。专科情况：于颈部、胸部、臀部可触及直径约5 mm肿物，右上肢可触及大小约1.5 cm × 1.0 cm肿物，质地较硬，表面光滑，边界尚清，活动度可，有压痛，局部皮肤无红肿、破溃，余未见异常。为进一步明确右上肢肿物性质，以便精准治疗，在局麻下行右上肢包块切除术，术中见瘤体位于皮下，类圆形，灰白色，包膜完整，大小约1.5 cm × 1 cm，与周围组织界清。

1. 病理检查

眼观：灰红灰黄色不整形组织，大小2 cm × 1.8 cm × 1 cm，切面灰白灰黄色，实性，质中，灶状出血，对剖(图1)。镜检：低倍镜瘤细胞在肌纤维间呈巢团状、缎带样、条索样(图2)、不规则假腺腔样生长。高倍镜细胞形态呈上皮样、梭形、卵圆形、印戒样、瘤巨细胞样、组织细胞样、淋巴细胞样。

核不规则，可见巨核、分叶核，奇异型核，部分核深染、透明、空泡状，染色质粗颗粒状，可见不规则嗜酸性核仁，病理性核分裂易见，平均 6 个 (40×/HPF)，黑色素颗粒散在分布 (图 3、4)。免疫表型：瘤细胞表达 HMB45 (图 5)、S-100 (图 6)、Bcl-2、EMA，CD68 局灶阳性。CK、CD117、CEA、CgA、Syn、P16 阴性，P53 野生型表达模式，Ki-67 增殖指数约 40%。BRAF 基因 V600E 突变定量检测 (PCR 法) 结果阴性。

病理诊断：右上肢恶性黑色素瘤，结合临床符合右脚踝底肢端雀斑样黑色素瘤转移来源。

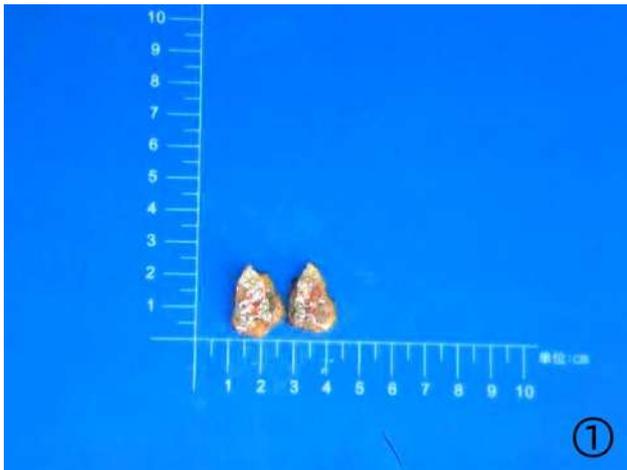


图 1 对剖大小 2 cm × 1.8 cm × 1 cm 灰红灰黄色不整形组织，剖面灰白灰黄色，实性，质中，灶状出血

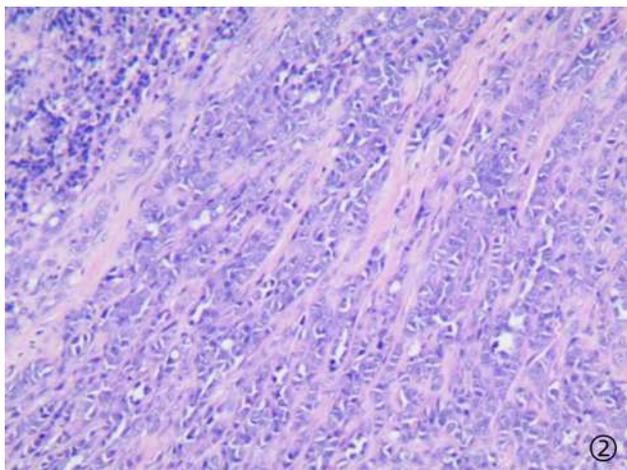


图 2 瘤细胞在肌纤维结缔组织间呈束状、缎带样、条索样排列 HE, × 100

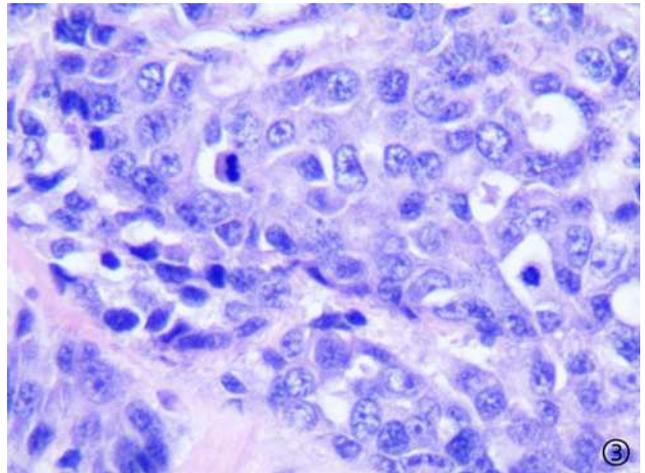


图 3 瘤细胞核大深染，染色质粗颗粒状，查见病理性核分裂，部分核仁嗜酸性 HE, × 400

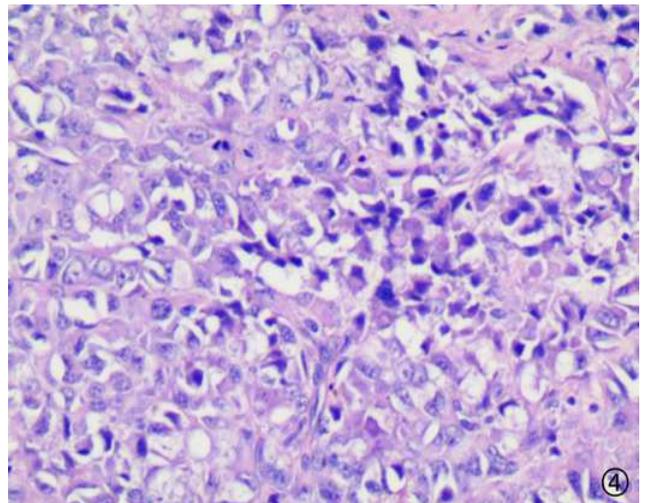


图 4 瘤细胞上皮样、梭形、印戒样，核不规则，核深染、透明、空泡状 HE, × 200

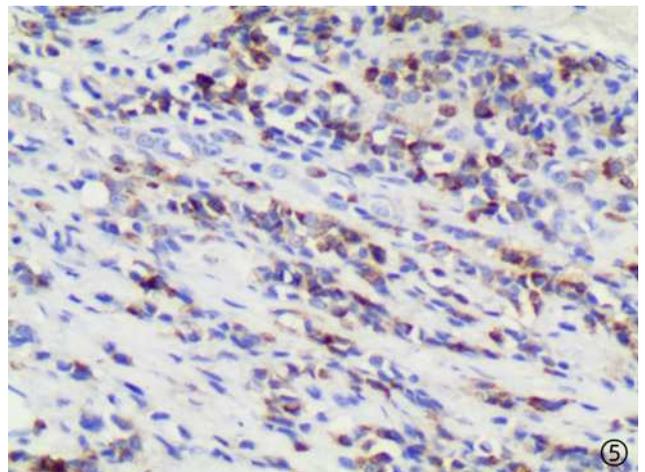


图 5 瘤细胞 HMB-45(+) EnVision 法, × 100

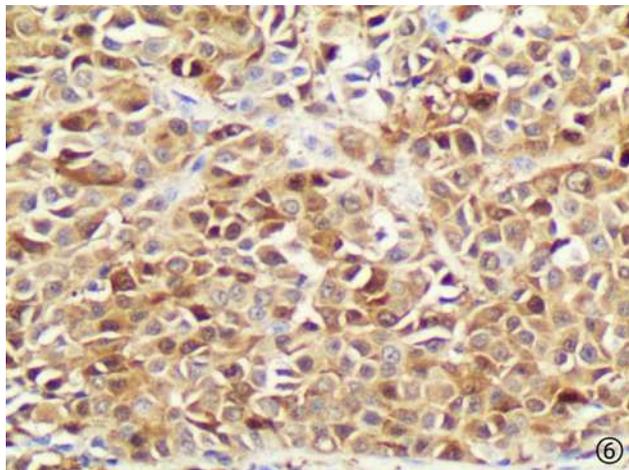


图6 瘤细胞 S-100(+), EnVision 法, ×200

2. 讨论

肢端雀斑样黑素瘤 (acral lentiginous melanoma, ALM) 是皮肤黑素瘤 (cutaneous malignant melanoma, CMM) 中一种少见的组织学亚型, 占 CMM 的 1%–3%, 由 Reed 于 1976 年提出, 具有种族倾向性^[1], 但在亚洲人中常见, 我国 ALM 占所有黑素瘤的近 50%^[2], 常发生于手掌、脚底和甲床等无毛覆盖皮肤, 皮损有长期非侵袭性水平生长期 (radial growth phase, RGP), 呈非对称性扩大, 最后出现结节, 进入垂直生长期 (Vertical growth phase, VGP), RGP 切除肿瘤, 可长期生存, 原有皮损基础上有结节、破溃及出血, 则生长快, 易转移, 一旦肿瘤发生扩散, 则预后较差。年龄、长期紫外线照射及黑素瘤家族史是影响黑素瘤发展的主要因素^[2]。文献报道 ALM 是所有 CMM 亚型中预后最差的^[3]。早期由于不典型的临床表现常被忽视或者延误诊断, 可能导致致命的后果, 因此, ALM 早期诊断是非常必要的。原发灶组织学表现为表皮不规则增生, 基底层异型黑色素细胞雀斑样或巢团状增生为特点, 部分浸润至真皮, 细胞可呈梭形、上皮样或 paget 样, 核呈多形性且深染, 部分胞质呈人工固缩, 核仁明显, 病理性分裂象易见, 常可见大量慢性炎细胞呈带状浸润, 部分病例瘤细胞沿汗腺上皮向深部生长, 并且有亲神经性^[4]。黑素瘤远处转移多见于肝、肺、胃肠道、骨和中枢神经系统, 也可见于其他任何部位。转移灶因肿瘤细胞经历上皮间质转化 (Epithelial–mesenchymal transition, EMT), 细胞形态更加多样, 需与癌、肉瘤和淋巴瘤等多种肿瘤进行鉴别^[5], 常用抗体有 SOX10、S-100、Melan A、HMB45、PNL2、Tyrosinase 和 MITF 等, 其灵敏度和特异性各异,

一般不单独用作确诊黑素瘤的指标, 在诊断及鉴别诊断时根据临床组织学特点选用两种以上抗体, 以提高黑素瘤的检出率。黑素瘤 Ki-67 的增殖指数和 cyclin D1 表达率都较高。另外 P16 在良性色素痣中常表现为阳性, 黑素瘤中可呈阴性^[6], 研究表明, P16 蛋白表达缺失与侵袭性和转移性黑素瘤及 Ki-67 表达增加相性, 是提示预后不良的独立指标, 阴性时, 可进一步行荧光原位杂交检测以确认是否有 CDKN2A 基因的纯合缺失。有文献报道, CDKN2A (周期素依赖性激酶抑制剂因子 2A) 是人类唯一影响两个主要肿瘤抑制通路 (Rb 和 P53 蛋白) 的基因, 其产物是 P16/INK4a, 抑制 Rb 蛋白磷酸化并阻止其通过 S 期, 其阅读框剪接体 P14/P19ARF 抑制 P53 的降解^[7]。另外目前有 40%–60% 的皮肤黑素瘤发生 BRAF 基因突变, 可从相应的靶向治疗获益。最新指南指出签发 ALM 病理报告时, 须提供一系列形态学参数, 以便预测疾病的过程并指导临床医生选择恰当的治疗方法, 预后指标包括 Breslow 厚度 (Breslow thickness)、溃疡形成 (ulceration)、Clark 水平分级 (Clark levels)、肿瘤浸润淋巴细胞 (tumor-infiltrating lymphocytes, TILs)、原发肿瘤有丝分裂率 (primary tumor mitotic rate)、淋巴管血管侵犯 (lymphovascular invasion)、亲神经性 (neurotropism)^[6]。

本例 62 岁女性患者因早期右脚底雀斑样斑块无疼痛不适等症未积极就诊, 导致病情逐渐加重, 5 年后原发病灶出现破溃, 6 年后右侧腹股沟淋巴结转移, 8 年后臀部、右上肢、颈部及胸部皮下多发转移。2 年前外院对右脚底原发灶病理诊断结果: 恶性黑色素瘤, 组织学类型: 肢端型, 对化疗及免疫抑制治疗效果不佳。本次右上肢转移灶活检: 瘤细胞在肌纤维间呈巢团状、缎带样、条索样排列, 可见不规则假腺腔。细胞形态多样, 包括上皮样、梭形、卵圆形, 印戒样、瘤巨细胞样、组织细胞样、浆细胞样等。核不规则, 可见巨核、分叶核, 奇异型核, 部分核深染、透明、空泡状, 染色质粗颗粒状, 病理性核分裂易见, 黑色素颗粒散在分布, 灶状坏死伴炎性渗出, 免疫组化 HMB45、S-100 阳性, P16 阴性, Ki-67 增殖指数约 40%, 支持 ALM 转移来源, BRAF 基因 V600E 突变定量检测 (PCR 法) 结果阴性, 综合临床表现、病理预后因素及基因检测结果, 该患者病情进展迅速, 生存期短, 有不良预后, 后续可行全身放疗以缓解全身转移症状。

ALM 的早期鉴别诊断尤为重要。肢端黑色素细胞痣以

真皮表皮交界处巢状结构为主的增生细胞巢松散,大小、形状不一,可呈新月体形,有时互相融合,高达61%的掌趾部位痣可见 paget 样播散, paget 样上升局限于巢状增生区。相反, ALM 的 paget 样细胞远远超出巢状区且分布杂乱;单纯性雀斑一种以表皮基底细胞色素沉着和黑色素细胞增生为特点的良性色素性病,表现为雀斑样黑色素细胞增生,常沿表皮脚尖端分布,周围表皮细胞色素沉着,表皮脚可有轻度增生;细胞性蓝痣的细胞丰富,病变常累及皮下,易见黑色素,与黑素瘤的区别在于前者无交界活性、表皮浸润、周边炎细胞反应和坏死,边缘呈推挤式,有双相性、束状和神经样结构,核仁不明显,异型性和核分裂象缺乏。对 S-100、Melan-A 和 HMB45 呈阳性反应; Spitz 痣由梭形细胞、上皮样细胞或两者混合构成,细胞呈雪茄样,胞核大核仁明显,胞质丰富呈多角形,多核巨细胞样黑色素细胞有多达 10-20 个细胞核,约 50% 的病例可见生理性核分裂象,以下特征支持 Spitz 痣而非黑素瘤:形状对称,侧向边界清楚,深部成熟化,梭形细胞排列方向与皮面垂直,出现蝌蚪样和多核巨细胞,没有单个黑色素细胞向表皮上方播散,有毛细血管扩张、水肿和纤维化,沿真皮表皮交界出现可能由基底膜物质构成的嗜酸性玻璃样小体(Kumino 小体),不形成溃疡,黑素瘤可出现表皮消耗。

综上, ALM 早期临床表现良善,容易误诊,一旦进入垂直生长期,出现溃疡,开始全身转移,手术很难治愈,可行放化疗, BRAF 基因突变的患者能从相应的靶向药物治疗获益,未突变患者只能选择放疗以延缓病情发展,缓解疼痛。所以 ALM 的早期的精准诊断是每一位患者的福音。

(本研究不涉及医学伦理学)

参考文献:

- [1] 梁超,沈志良,姚伟华.肢端雀斑样痣黑素瘤早期非典型病变 1 例[J].《中国现代医生》,2024,2(62):132-134
- [2] 王海彦,鄢洁,曹馨元等.基于 SEER 数据库的肢端雀斑样痣黑素瘤预后分析[J].《中华皮肤科杂志》,2022,5(55):411-417
- [3] Teramoto Y,Keim U,Gesierich A,et al.Acral lentiginous melanoma:a skin cancer with unfavourable prognostic features. A study of the German central malignant melanoma registry (CMMR) in 2050 patients[J].The British journal of dermatology,2017,178(2):443-451
- [4] 孙建方,高天文,徐平主译.麦基皮肤病理学—与临床的联系[M].北京:北京大学医学出版社,2017,4(下):1261-1276
- [5] 熊竞舒.长链非编码 RNA 在肢端雀斑痣样恶性黑色素瘤的表达谱分析及长链非编码 RNA linc37877 功能的初步研究[J].中国博士学位论文全文数据库,2019.02:1-82
- [6] 苏静,应建明,李文才等.黑色素瘤病理诊断临床实践指南(2021 版)[J].《中华病理学杂志》,2021,50(6):572-582
- [7] 回允中主译.斯滕伯格诊断外科病理学[M].北京:北京大学医学出版社,2017.6(上):113

作者简介:

王晓梅,女,汉族,本科,天水市第四人民医院,主治医师,研究方向:肿瘤病理。

通讯作者:张慧智,男,汉族,天水市第四人民医院,主任医师,研究方向:肿瘤病理。