



doi:10.7659/j.issn.1005-6947.2019.05.019
http://dx.doi.org/10.7659/j.issn.1005-6947.2019.05.019
Chinese Journal of General Surgery, 2019, 28(5):641-644.

· 简要论著 ·

原发性肛管直肠恶性黑色素瘤病例 1 例并文献复习

欧阳泽颖, 阳惠湘, 刘小伟, 冷爱民, 刘霆

(中南大学湘雅医院 消化内科, 湖南 长沙 410008)

摘要

目的: 探讨原发性肛管直肠恶性黑色素瘤(PAMM)的临床及病理特征、诊断和治疗方法。

方法: 回顾性分析 1 例原发性肛管直肠恶性黑色素瘤患者的病历资料, 结合国内外文献, 总结 PAMM 的临床和病理特点、诊断和治疗方法。

结果: 该患者术前肠镜提示距肛缘 4 cm 处肿块, 肠镜下活检病理提示恶性黑色素瘤, 行腹部会阴切除术, 术后病理再次证实肛管直肠恶性黑色素瘤。术后患者顺利出院。

结论: PAMM 是非常罕见的恶性肿瘤, 临床表现缺乏特异性, 确诊需要病理诊断。预后差, 手术切术是治疗原发性肛管直肠黑色素瘤的最佳方案。

关键词

黑色素瘤 / 外科学; 肛管直肠恶性黑色素瘤, 原发性 / 治疗; 预后

中图分类号: R739.5

原发性肛管直肠恶性黑色素瘤(primary anorectal malignant melanoma, PAMM)是一种罕见的恶性侵袭性肿瘤。它经常被误诊为痔疮等其他良性肛门直肠疾病, 这与其生存期短有关。PAMM常见的临床表现为出血、肛门肿块和疼痛。由于其罕见性和临床表现的非特异性, 术前诊断仍然很困难^[1]。目前, 治疗原发性肛管直肠黑色素瘤的最佳方案是手术治疗。手术方式包括局部广泛切除术和腹部会阴切除术。化疗或放疗及免疫治疗可用于晚期疾病^[2]。本文分析 1 例原发性肛管直肠恶性黑色素瘤临床资料并结合相关文献进行复习, 探讨 PAMM 的临床特点、病理特征以及诊治方法, 期以提高对 PAMM 的认识。

1 病例报告

患者 女, 58 岁。因反复血便 1 个月余于 2019 年 2 月 20 日入院。1 个月前患者无明显诱因出现鲜红血便, 与大便混合, 含少许血块, 量

不多, 稍伴腹胀、里急后重感, 无明显脓性分泌物, 无明显腹痛、呕血、午后低热、盗汗。既往史: 高血压 2 级高危组病史 10 年。体格检查: 体温 36.8℃, 脉搏: 85 次/min, 呼吸 20 次/min, 血压 168/80 mmHg (1 mmHg=0.133 kPa), 心、肺、腹体查未见异常, 双下肢未见水肿。患者于入院前行结肠镜检查, 结果显示: 距肛缘约 4 cm 处有一大小约为 1.0 cm × 0.7 cm × 0.6 cm 菜花样肿块 (图 1A)。肿块的活组织检查显示侵袭性, 低分化癌。实验室检查血常规、肝、肾功能、凝血功能以及包括 CEA 在内的肿瘤标志物均为阴性。腹部及盆腔 CT 平扫+增强提示直肠下段前壁结节灶, 未发现淋巴结或肝转移的证据 (图 1B)。全身 PET / CT 提示直肠-肛管区肠壁增厚, 代谢异常增高, 其余 FDG 现象探测范围无明显恶性肿瘤征象。腹部及盆腔 MRI 证实了 PET / CT 的发现 (图 1C)。肠镜下取活检标本, 病理报告提示恶性黑色素瘤。患者随后于 2019 年 3 月接受了腹腔镜下腹部会阴直肠联合切除术。患者手术顺利。术后病理标本再次证实在直肠下段前壁的肿块为恶性黑色素瘤, 没有肛门和直肠周围软组织的侵犯。根据结直肠癌肿瘤-淋巴结转移分期, 将患者肿瘤分为低分化, I 期, T2N0M0^[3]。免疫组化: CK20 (-), SATB2 (-), CDX-2 (-), Ki67 (40%+), CD20 (-), CD3 (-),

基金项目: 湖南省自然科学基金资助项目 (2018JJ2664)。

收稿日期: 2019-03-25; **修订日期:** 2019-05-05。

作者简介: 欧阳泽颖, 中南大学湘雅医院硕士研究生, 主要从事消化道肿瘤疾病方面的研究。

通信作者: 刘霆, Email: liuting818@126.com

Syn (-), CgA (-), Melan-A (弥漫+),
HMB45 (弥漫+), EMA (-), CK-Pan (-),

S100 (+), SOX10 (+) (图1D-E)。患者术后
恢复良好, 顺利出院。

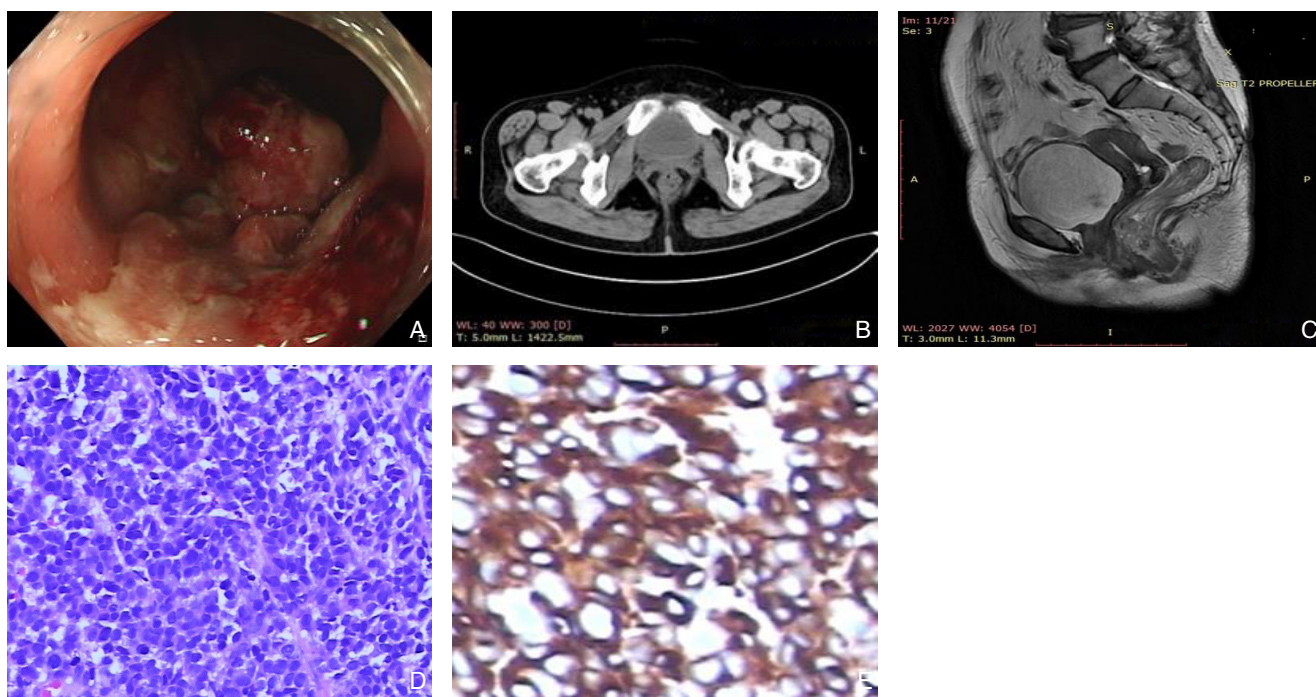


图1 患者术前检查及术后病理 A: 肠镜; B: 腹部CT; C: 腹部及盆腔MRI; D: 术后病理HE ($\times 200$); E: Melan-A ($\times 200$)

2 文献复习并讨论

最早的1例原发性肛管直肠黑色素瘤由Moore DW于1857年报道, PAMM是来源于神经外胚层叶层的罕见恶性肿瘤, 通常被认为来源于肛门直肠连接处周围黏膜中的黑色素细胞, 确诊时常已为晚期^[4], 这与它的预后不良有关。黏膜黑色素瘤占有黑色素瘤的约1.2%, 肛管直肠黑色素瘤占有黏膜黑色素瘤的不到25%^[5]。除皮肤和眼睛黑色素瘤外, 它是第三个好发部位。PAMM占有肛管直肠恶性肿瘤约0.05%, 其中女性的发病率高于男性^[6]。在美国, PAMM每年发病率为每百万人口0.343 (男性为0.259, 女性为0.407)。随着年龄的增长, 无论男女肿瘤的发病率均有所增加。原发性肛管直肠恶性黑色素瘤可侵犯肛门, 直肠或两者, 通常发生在离肛门边缘6 cm的范围内^[7]。常见的临床表现有血便、腹痛、腹部不适、排便习惯改变、肿块脱垂^[8-9]。80%的原发性肛管直肠恶性黑色素瘤可能被误诊为痔疮, 息肉, 腺瘤或溃疡。通常来说, 大多数病变会出现息肉状改变, 伴有或不伴有色素沉着^[10]。因此, 一旦发现直肠肛管肿块, 病理活检联合免疫组

化对于确诊原发性肛管直肠黑色素瘤是必需的。

组织学上, PAMM有四种组织学类型: 上皮样细胞, 梭形细胞, 淋巴瘤样和多形性细胞^[10], 其细胞浆含或不含黑色素颗粒, 病理阅片时容易误诊为其他肿瘤细胞, 应结合免疫组化鉴别。S-100蛋白, Melan-A, HMB45可以帮助其明确诊断。其中HMB45是一种恶性黑色素瘤相关抗原的抗体, 识别部位为与酪氨酸有关的前黑色素糖蛋白, 其识别敏感性及特异性都非常高, 然而, 对于酪氨酸酶活性较低的黑色素瘤, HMB45常为阴性^[11]。本例S-100蛋白、Melan-A、HMB45的表达均为阳性。在对该疾病进行组织学诊断后, 完成肿瘤分期并寻找可能的远处转移, 如电子结肠镜检查、胸腹部CT平扫和增强扫描、盆腔和脑部MRI检查以及排除原发部位(皮肤和视网膜)对于疾病的治疗方案及预后都至关重要。

通常经肠镜组织活检获得的组织量不足通常与诊断疾病的低敏感性有关^[12], 因此, 对于可疑病变, 应尽可能切除肿块以提高诊断阳性率及避免医源性肿瘤播散。建立内镜下肛管直肠黑色素瘤的特征性影像可能有助于提高临床医生的诊断水平, 可以增加结肠镜检查在诊断该疾病中的敏感度和准确性。

由于PAMM具有侵略特征,因此,肛管直肠恶性黑色素瘤的预后非常差。PAMM的5年生存率是6%~22%,中位生存期是19~26.4个月^[13-15],且5年生存率随着转移而发生变化。如果肿瘤仅限于局部区域,5年生存率为37%~50%^[16-17]。然而,如果有区域和远处转移,5年生存率在7%~17%和0~6%。虽然该病女性的患病率较高,但女性的总生存期比男性长(分别为15.7%和10.6%)。PAMM的预后根据PAMM的阶段而不同。原发性肛管直肠恶性黑色素瘤尚缺乏特定的分期系统。Ross等^[18]将PAMM患者分为三期:I期(局限生长),II期(区域转移)和III期(远处转移)。据这种分期系统来看,第一阶段的生存期长于第二阶段或第三阶段。Weinstock等^[16]报道,在确诊时,只有37%的原发性肛管直肠恶性黑色素瘤生长局限于肛管直肠区,其中41%有区域扩散,22%有远处转移。随淋巴扩散也很常见,常沿淋巴管转移至肠系膜及腹股沟淋巴结,远处转移的主要部位包括肺,肝和骨^[19]。

患者一旦确诊为PAMM应根据肿瘤大小、患者年龄、并发症以及是否转移进行个体化治疗。目前,手术治疗仍是治疗原发性肛管直肠黑色素瘤的首选。其手术方式包括局部广泛切除术和腹部会阴切除术。但选择腹会阴切除术或局部广泛切除术仍存在争议。因为有研究表明,两者的5年生存率并无显著差异。远处转移的患者无法通过手术来获得明显的生存延长。因此,手术切除可能不是远期转移患者的最佳选择^[20]。另一方面,化疗、放射治疗和免疫治疗常被用作新辅助/辅助或姑息治疗的补充治疗手段^[21]。与单独使用广泛局部切除术相比,术后辅助放疗使局部复发率从50%降低至17%^[22]。目前,尚不存在用于治疗原发性肛管直肠恶性黑色素瘤的标准化疗方案。此外,其罕见性使得评估全身治疗的临床疗效变得困难^[23]。许多方案都是基于皮肤恶性黑色素瘤化疗方案而衍生的用法,包括达卡巴嗪、顺铂、长春新碱、干扰素等^[24]。免疫治疗是治疗恶性黑色素瘤的重要组成部分。目前,恶性黑色素瘤的免疫治疗主要包括:使用非特异性生物免疫调节剂(细胞因子)来改善免疫抑制状态;用肿瘤疫苗诱导特异性主动免疫反应;单克隆抗体治疗;基于树突状细胞(树突状细胞,DC)获得性免疫治疗。目前,细胞因子(如干扰素,白细胞介素2)已被用作皮肤恶性黑色素瘤的一线治疗,

但是否能用于PAMM的治疗还需要进一步临床研究。FDA批准了伊匹单抗用于靶向治疗晚期黑色素瘤,但对于原发肛管直肠恶性黑色素瘤,伊匹单抗的疗效还有待研究。目前,化疗联合靶向药物治疗是治疗晚期恶性黑色素瘤的热点研究方向,但由于PAMM发病率低,尚未有研究表明患者能通过化疗联合靶向治疗获益。由于肿瘤的侵袭性和快速进展,无论他们选择哪种治疗策略,大多数患者还是预后差,更好的治疗方法还有待进一步研究。

肛管直肠恶性黑色素瘤是一种相当罕见的恶性肿瘤,极易发生淋巴和远处转移,预后极差。作为一种全身性疾病,术后辅以免疫疗法和化疗是必要的^[25]。临床上,有肛门不适的患者须警惕恶性黑色素瘤。一旦有疑似病变,必须进行活检以明确病理诊断。早期诊断是改善原发性肛管直肠黑色素瘤患者预后的有效方法。目前尚没有原发性肛管直肠恶性黑色素瘤的治疗指南,应慎重选择方案。早期诊断和量身定制的多学科治疗计划可能会改善该病的治疗效果。未来应进行更多的前瞻性临床试验,以研究PAMM的有效治疗方法。

参考文献

- [1] Malaguarrera G, Madeddu R, Catania VE, et al. Anorectal mucosal melanoma[J]. *Oncotarget*, 2018, 9(9):8785-8800. doi: 10.18632/oncotarget.23835.
- [2] Taylor JP, Stem M, Yu D, et al. Treatment Strategies and Survival Trends for Anorectal Melanoma: Is it Time for a Change?[J]. *World J Surg*, 2019. doi: 10.1007/s00268-019-04960-w. [Epub ahead of print]
- [3] Printz C. New AJCC cancer staging manual reflects changes in cancer knowledge[J]. *Cancer*, 2010, 116(1):2-3. doi: 10.1002/cncr.24848.
- [4] Singer M, Mutch MG. Anal melanoma[J]. *Clin Colon Rectal Surg*, 2006, 19(2):78-87. doi: 10.1055/s-2006-942348.
- [5] Carvajal RD, Spencer SA, Lydiatt W. Mucosal melanoma: a clinically and biologically unique disease entity[J]. *J Natl Compr Canc Netw*, 2012, 10(3):345-356.
- [6] Klas JV, Rothenberger DA, Wong WD, et al. Malignant tumors of the anal canal: the spectrum of disease, treatment, and outcomes[J]. *Cancer*, 1999, 85(8):1686-1693.
- [7] Zhang S, Gao F, Wan D. Effect of misdiagnosis on the prognosis of

- anorectal malignant melanoma[J]. J Cancer Res Clin Oncol, 2010, 136(9):1401-1405. doi: 10.1007/s00432-010-0793-z.
- [8] Schuchter LM, Green R, Fraker D. Primary and metastatic diseases in malignant melanoma of the gastrointestinal tract[J]. Curr Opin Oncol, 2000, 12(2):181-185.
- [9] Agrawal S, Yao TJ, Coit DG. Surgery for melanoma metastatic to the gastrointestinal tract[J]. Ann Surg Oncol, 1999, 6(4):336-344.
- [10] Chute DJ, Cousar JB, Mills SE. Anorectal malignant melanoma: morphologic and immunohistochemical features[J]. Am J Clin Pathol, 2006, 126(1):93-100. doi: 10.1309/DVWL-TV8F-FKC3-L80H.
- [11] Meguerditchian AN, Meterissian SH, Dunn KB. Anorectal melanoma: diagnosis and treatment[J]. Dis Colon Rectum, 2011, 54(5):638-644. doi: 10.1007/DCR.0b013e31820c9b1b.
- [12] Chang AE, Karnell LH, Menck HR. The National Cancer Data Base report on cutaneous and noncutaneous melanoma: a summary of 84,836 cases from the past decade. The American College of Surgeons Commission on Cancer and the American Cancer Society[J]. Cancer, 1998, 83(8):1664-1678.
- [13] Wanebo HJ, Woodruff JM, Farr GH, et al. Anorectal melanoma[J]. Cancer, 1981, 47(7):1891-1900.
- [14] Brady MS, Kavolius JP, Quan SH. Anorectal melanoma. A 64-year experience at Memorial Sloan-Kettering Cancer Center[J]. Dis Colon Rectum, 1995, 38(2):146-151.
- [15] Slingluff CL, Seigler HF. Anorectal melanoma: clinical characteristics and the role of abdominoperineal resection[J]. Ann Plast Surg, 1992, 28(1):85-88.
- [16] Weinstock MA. Epidemiology and prognosis of anorectal melanoma[J]. Gastroenterology, 1993, 104(1):174-178.
- [17] Podnos YD, Tsai NC, Smith D, et al. Factors affecting survival in patients with anal melanoma[J]. Am Surg, 2006, 72(10):917-920.
- [18] Ross M, Pezzi C, Pezzi T, et al. Patterns of failure in anorectal melanoma. A guide to surgical therapy[J]. Arch Surg, 1990, 125(3):313-316. doi: 10.1001/archsurg.1990.01410150035007.
- [19] Stoidis CN, Spyropoulos BG, Misiakos EP, et al. Diffuse anorectal melanoma; review of the current diagnostic and treatment aspects based on a case report[J]. World J Surg Oncol, 2009, 7:64. doi: 10.1186/1477-7819-7-64.
- [20] Chen H, Cai Y, Liu Y, et al. Incidence, Surgical Treatment, and Prognosis of Anorectal Melanoma From 1973 to 2011: A Population-Based SEER Analysis[J]. Medicine (Baltimore), 2016, 95(7):e2770. DOI: 10.1097/MD.0000000000002770.
- [21] Ward MW, Romano G, Nicholls RJ. The surgical treatment of anorectal malignant melanoma[J]. Br J Surg, 1986, 73(1):68-69.
- [22] Kelly P, Zagars GK, Cormier JN, et al. Sphincter-sparing local excision and hypofractionated radiation therapy for anorectal melanoma: a 20-year experience[J]. Cancer, 2011, 117(20):4747-4755. doi: 10.1002/cncr.26088.
- [23] Kim KB, Sanguino AM, Hodges C, et al. Biochemotherapy in patients with metastatic anorectal mucosal melanoma[J]. Cancer, 2004, 100(7):1478-1483. doi: 10.1002/cncr.20113.
- [24] Homs J, Garrett C. Melanoma of the anal canal: a case series[J]. Dis Colon Rectum, 2007, 50(7):1004-1010. doi: 10.1007/s10350-007-0242-5.
- [25] 王锡山. 肛管直肠恶性黑色素瘤诊治指南解读[J]. 中华结直肠疾病电子杂志, 2015, 4(2):132-134. doi:10.3877/cma.j.issn.2095-3224.2015.02.05.
- Wang XS. Guideline interpretation of diagnosis and treatment of anorectal malignant melanoma[J]. Chinese Journal of Colorectal Diseases, 2015, 4(2):132-134. doi:10.3877/cma.j.issn.2095-3224.2015.02.05.

(本文编辑 姜晖)

本文引用格式: 欧阳泽颖, 阳惠湘, 刘小伟, 等. 原发性肛管直肠恶性黑色素瘤病例1例并文献复习[J]. 中国普通外科杂志, 2019, 28(5):641-644. doi:10.7659/j.issn.1005-6947.2019.05.019

Cite this article as: Ouyang ZY, Yang HX, Liu XW, et al. Primary anorectal malignant melanoma: a case report and review of literature[J]. Chin J Gen Surg, 2019, 28(5):641-644. doi:10.7659/j.issn.1005-6947.2019.05.019