



doi:10.7659/j.issn.1005-6947.240668
http://dx.doi.org/10.7659/j.issn.1005-6947.240668
China Journal of General Surgery, 2025, 34(7):1553-1559.

· 简要论著 ·

肝脏原发性孤立巨大黑色素瘤1例并文献复习

董硕^{1,2}, 魏杰^{1,2}, 魏然², 李富贵²

(1. 川北医学院, 四川 南充 673000; 2. 四川省自贡市第一人民医院 肝胆外科, 四川 自贡 643000)

摘要

背景与目的: 恶性黑色素瘤常见于皮肤及眼部等部位, 肝脏原发极为罕见, 且缺乏特异性临床与影像学特征, 易被误诊。本文报告1例肝脏原发性黑色素瘤 (PHM), 并结合文献回顾分析其临床特点、诊疗策略及预后。

方法: 回顾性分析1例经手术切除并病理确诊的PHM患者, 检索中国知网、万方、维普及PubMed数据库相关病例, 共纳入42例进行总结。

结果: 患者, 男性, 61岁, 术前误诊为肝细胞癌, 术后免疫组化示HMB45、Melan A、SOX10强阳性, 确诊为PHM。行手术完全切除肿瘤, 术后12个月复发并多发转移。文献分析显示, PHM多见于中老年男性, 临床表现不典型, 影像学缺乏特异性, 确诊依赖病理及免疫组化。预后较差, 25例有随访资料的患者中, 6个月和12个月生存率分别为28.00%和12.00%。

结论: PHM是一种罕见且预后不良的恶性肿瘤, 早期诊断困难。手术切除仍是局限性病灶的首选治疗, 结合分子靶向及免疫治疗可望改善生存; 失去手术机会时, 应优先考虑免疫治疗和靶向治疗的个体化方案。

关键词

肝肿瘤/诊断; 肝肿瘤/治疗; 黑色素瘤; 预后

中图分类号: R735.7

恶性黑色素瘤是一种极具侵袭性的皮肤肿瘤, 研究^[1]表明, 2020年全球约57 000例患者因该病丧失生命, 且死亡人数在逐年递增。皮肤是主要的原发部位, 也可见于眼葡萄膜、消化道、泌尿生殖道等其他部位^[2-3]。发生于肝脏中的恶性黑色素瘤多来源于其他部位转移, 而肝脏原发性黑色素瘤 (primary hepatic melanoma, PHM) 鲜有报道。缺乏特征性临床症状和影像学标志, 早期明确诊断存在显著困难, 侵袭性强、预后不良又让治疗策略成为临床难题。本文报告1例术前考虑肝细胞癌, 术后通过病理组织活检确诊为PHM的患者, 并回顾相关文献进行复习总结, 旨在加强对该疾病的认识, 并为临床诊疗提供一定参考。

收稿日期: 2024-12-22; 修订日期: 2025-02-16。

作者简介: 董硕, 川北医学院/四川省自贡市第一人民医院硕士研究生, 主要从事肝胆胰常见疾病及罕见疾病方面的研究。

通信作者: 李富贵, Email: Lfg1616@163.com

1 病例报告

患者 男, 61岁。于2023年12月25日因“上腹隐痛1周”入院。患者无黄疸、恶心或呕吐等相关症状, 否认既往有肝炎、结核病史以及阳光和紫外线长期暴露史。查体见右上腹压痛, 右肋缘下可触及约7.0 cm×8.0 cm的质硬、活动度差的肿块。未见蜘蛛痣、肝掌, 也未发现淋巴结肿大。腹部B超提示: 左肝内叶见大小约9.5 cm×6.3 cm×6.0 cm质地不均匀稍强回声, 边界清, 周边可见点状血流信号。腹部增强CT: 肝不大, 表面光滑, 肝左内叶与右前叶交界区可见一团块状混杂密度影, 边界欠清, 最大截面径约为7.0 cm×5.6 cm, 增强扫描动脉期其内可见不均匀强化, 门脉期及延迟期可见廓清, 考虑肝细胞癌并其内出血可能性大 (图1)。血常规: 中性粒细胞百分比80.70%, 淋巴细胞百分比9.60%, 铁蛋白476.80 ng/mL。丙氨酸氨基转移酶 (alanine transaminase, ALT)、天

门冬氨酸氨基转移酶 (aspartate transaminase, AST)、甲胎蛋白 (alpha-fetoprotein, AFP) 及其他肿瘤标志物均正常, 血清乳酸脱氢酶 (LDH) 344 U/L。术前初步诊断肝细胞癌? 完善相关术前准备后, 于2023年12月28日在全麻开腹下行肝左内叶、部分肝右叶切除术+胆囊切除术, 术中见上腹部广泛粘连; 腹腔内无腹水; 腹膜光滑无结节; 肝左内叶、右前叶交界处见一肿瘤, 肿瘤约12.0 cm × 10.0 cm × 8.0 cm 大小, 质地硬, 色黑, 边界较清楚, 切面呈鱼肉状 (图2); 肿瘤紧贴门静脉主干及左右分支, 侵及肝中静脉部分分支。术中完整切除肝肿瘤及胆囊后取肿瘤8个切缘送冷冻

切片均未见肿瘤 (R₀ 切除)。术后常规病理送检: 肿瘤大小约 11.4 cm × 5.6 cm × 4.5 cm, 胆囊及胆总管切缘均未见肿瘤累及。免疫组化标记示: vimentin (+)、HMB45 (+)、Melan A (+)、S-100 (+)、SOX10 (+)、Ki-67 (约40%+) (图3)。结合以上检查结果, 考虑诊断为恶性黑色素瘤。术后请皮肤科和眼科会诊进行全身详细检查未见皮肤及黏膜存在黑色素瘤, 胃肠镜结果也为阴性。查阅相关文献后考虑诊断PHM。病灶切除后建议患者后续全身治疗, 患者拒绝, 术后6个月随访患者未见复发, 术后12个月肿瘤已复发并出现全身多处转移, 目前仍持续随访。



图1 术前腹部增强CT A: 动脉期可见肝内肿块不均匀强化; B: 门脉期见强化消退

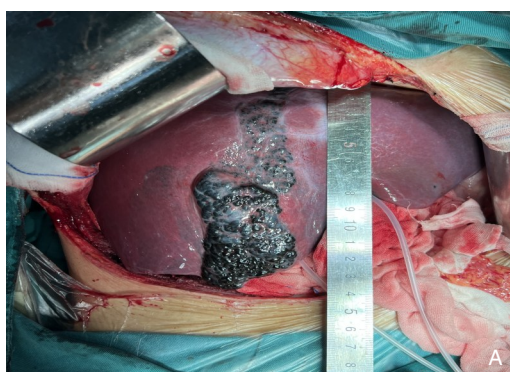


图2 术中所见肿瘤及手术标本 A: 开腹探查下见肝表面结节隆起状黑色质硬肿物; B: 肿瘤切面色黑、实性、质中, 未见坏死

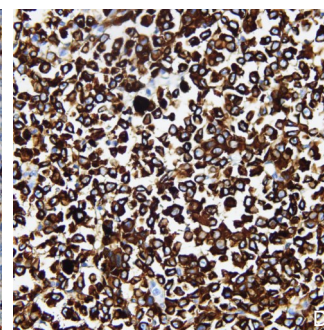
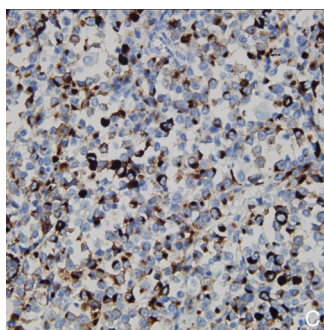
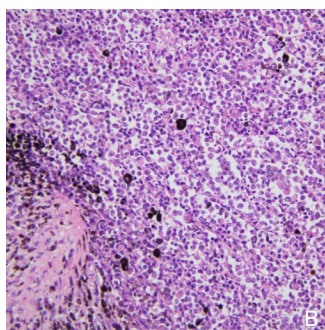
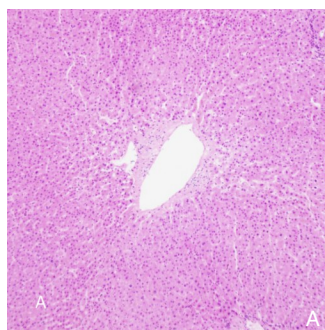


图3 病理活检与免疫组化染色 A: 肝脏切缘未见肿瘤 (HE×100); B: 肿瘤细胞呈圆形、多边形、梭形, 巢样分布 (HE×100); C: 肿瘤细胞HMB45阳性 (SP×200); D: Melan A阳性 (SP×200)

2 文献复习并讨论

以“黑色素瘤”“肝脏”“原发”和“Malignant Melanoma”“Liver”“Hepatic”“Primary”为检索词,检索中国知网、万方医学、维普数据和PubMed数据库2024年10月1日之前发表的关于PHM的文献。结果找到46篇关于肝脏黑色素瘤的病例报道,1篇综述,排除5篇重复与1篇考虑由眼部转移案例,结合本例共42例患者纳入回顾分析^[4-12]。

42例患者中明确性别共有41例,其中男性25例,女性16例。年龄区间分布在12~83岁,中位年龄48.5岁,平均年龄(49.17±16.14)岁。就诊时4例患者无临床表现,2例患者下肢水肿,其余大部分病例以腹痛、腹胀、腹部包块和纳差等不适为临床表现。肿瘤在肝脏中的情况无明显特殊,有22例为多发占位,20例为单发占位。在单发占位中,其中8例位于肝右叶,7例位于肝左叶,3例位于左右叶交界,1例位于肝门区,1例位于尾状叶。实验室检查无特殊,AFP升高1例(以AFP<10 ng/mL为正常标准),CA19-9升高3例(以CA19-9<37 U/mL为正常标准),CA125升高2例(以低于35 U/mL为正常标准)。在治疗前明确有13例患者有淋巴结、肺、脑、骨骼等转移,其中淋巴结为最常见转移方式。33例明确免疫染色的患者中HMB阳性率达100%,S-100仅有4例报道阴性,Melan A和vimentin报道者均为阳性。肿瘤增殖细胞核抗原Ki-67从5%~60%不等。在31例明确治疗方式患者中,有11例只进行手术治疗,5例只进行化疗、靶向治疗或免疫抑制剂等全身治疗,9例手术结合全身治疗,6例姑息对症治疗。在提及患者预后情况的25例患者,大多死于肝功能衰竭,生存时间从7 d至1年不等。因部分病例随访信息不完整,对患者生存时间仅做描述性统计。

黑色素瘤是所有皮肤癌中最具侵袭性和致命性的一种恶性肿瘤,好发于过度暴露在阳光下的白色人种。疾病最常见于皮肤(95%),胃肠道、生殖器、脑膜、葡萄膜、结膜和睫状体等皮肤外部位相对少见,原发于内脏器官更为罕见,肝脏中的黑色素瘤通常是由远处转移^[13]。关于皮肤以外黑色素瘤发病机制尚无明确定论,有研究表明黑色素细胞源自神经嵴,其增殖与分化始于人类胚胎发育的第6~8周,黑色素母细胞通过上皮-间

充质转化过程从神经管的背侧脱离,穿过不同微环境可迁移定居内、中、外三个胚层,随着胚胎发育黑色素母细胞受KIT受体酪氨酸激酶及其配体干细胞因子调控,最后在包括肝脏在内的多器官中增殖、分化为成熟的黑色素细胞^[14-16]。黑色素细胞恶化可大致分为环境和遗传两个因素,但本质上均为基因突变的累积。长期无保护暴露于紫外线辐射(包括人工来源)会导致DNA形成嘧啶二聚体而失去稳定性和完整性,尤其是BRAF基因的突变,基因组的不稳定性使得肿瘤细胞增加免疫逃避或生成有利的微环境^[17-18]。PHM大多患者均无长期紫外线暴露史,其发病机制更倾向于复杂的遗传驱动因素。BRAF、NRAS和MEK突变可导致MAPK通路的持续激活,驱动肿瘤不受控制地生长。此外,PIK3CA突变或PTEN缺失,导致PI3K/Akt/mTOR信号通路持续性激活,与MAPK通路形成协同致癌效应^[19-21]。

PHM的临床表现缺乏特异性,易与肝脏其他占位性病变混淆。早期患者无特殊不适,中晚期随着肿瘤长大可逐渐出现肝区胀痛、腹部包块、消瘦等表现,当晚期肝功能不全时可出现下肢水肿、腹水等表现^[4]。PHM诊断较为困难,误诊率极高,实验室检验和影像学检查难以提供特异的阳性征象。肿瘤标志物仅CA125、CA19-9及铁蛋白有个别案例报道升高,42例患者仅3例通过MRI影像表现考虑到PHM可能^[4,12],其余术前或穿刺活检前考虑为肝细胞癌、肝血管瘤、棘球蚴病、肝腺瘤等肝脏占位。增强CT主要表现为动脉期肿块不均匀强化,难以与肝恶性肿瘤或肝细胞癌破裂出血等其他占位性病变鉴别。超声造影能显示肿瘤浸润情况,对于良恶性诊断有一定帮助^[22]。MRI能识别出黑色素细胞分泌的一种较稳定的且具有顺磁性的自由基,缩短T1和T2的弛豫时间,使病灶在T1加权表现出高信号、T2加权表现出低信号,这使得MRI成为诊断PHM首要影像学检查。PET/CT对转移性黑色素瘤拥有较高的诊断价值,对原发病灶的追踪有着不可替代的作用。由于恶性细胞通常具有更高的代谢率,它们较邻近的正常组织表现出更大的氟代脱氧葡萄糖亲和力,PET/CT可以在一次检查中评估全身各种转移部位^[4,23-24]。现实中因费用昂贵及医院条件等原因,难以实现PET/CT的普及。

术中,PHM的独特大体形态可以为经验丰富

的主刀医生做出进一步判断：(1) PHM因黑色素颗粒沉积，主要大体呈特征性灰黑色、灰黄色，部分可因出血或坏死呈灰红色；(2) 区别于肝细胞癌质脆、内部伴广泛坏死，肝脏转移性肿瘤的中心性“牛眼征”坏死，PHM质硬且坏死少见，内部以实性为主，少数可有囊变；(3) 相较于肝细胞癌假包膜常见、肝血管瘤边界清晰且无包膜，PHM生长具有多样性，既可呈现膨胀性生长，也有少数呈浸润性生长。病理活检几乎是唯一明确诊断方式，PHM与其他皮外黑色素瘤拥有相似的病理组织学形态特点：肿瘤细胞呈圆形、梭形、多边形等多样的细胞学形态，排列片状或不规则巢状。胞质丰富，内含黑色素颗粒，核仁突出，核分裂象差异较大等共同表现^[2-4,25]。当所取病理组织或胞内黑色素颗粒较少时，阳性率较低，可结合免疫组化检测进一步诊断。超过95%的原发性黑色素瘤均会表达S-100，当HMB45、Melan A、S-100以及vimentin阳性时表明相关基因突变导致的MAPK和RAS通路被激活，此时也应高度考虑黑色素瘤的发生^[26]。有学者提出PHM的综合诊断参考标准：(1) 满足恶性黑色素瘤的病理组织或免疫组化诊断；(2) 既往无皮肤、眼眶切除黑色素瘤相关手术史，无其他部位恶性黑色素瘤；(3) 肿瘤呈单发或多发但至少有一病灶直径>5 cm；(4) 尸检排除原发隐匿灶。当前两项同时满足，后两项任一满足时可考虑诊断^[4]。该诊断标准存在一定局限性，单靠尸检难以精准发现隐匿的原发病灶，且尸检可行性难以保证，需要客观的全身详细查体及辅助检查。

PHM预后评估体系及分期标准尚未统一。参考第八版美国癌症联合委员会(AJCC)癌症分期系统对黑色素瘤的最新指南，累及非中枢神经系统器官(如肝脏)的转移，不论LDH水平如何，均被严格划分为M1c期，处于此期患者预后通常不佳^[27]。且现有数据表明PHM确诊后中位生存期仅5个月，1年生存率不到30%，总体预后极差^[4]。

PHM的治疗策略方面尚未达成共识。根治性手术切除已被充分证明是治疗PHM的首要选择，手术原则与其他肝脏恶性肿瘤一致，即在保证足够残余肝体积的前提下完整切除肿瘤并实现阴性切缘^[8,28-29]。对于高危患者(AJCC中IIB期或IIC、IIIB-IIID期和IV期)，单纯手术切除肿瘤复发率最高可达70%^[30]。因此围术期辅助治疗地位日益凸

显，主要包括靶向治疗(如BRAF/MEK抑制剂)或免疫检查点抑制剂(如PD-1/CTLA-4单抗)免疫治疗^[31-32]。研究^[33]表明与单纯肿瘤完全切除术相比，术后予以纳武利尤单抗(PD-1抑制剂)行辅助治疗的黑色素瘤患者，复发风险可下降58%。同样作为PD-1抑制剂的帕博利珠单抗，术前新辅助治疗可使晚期患者2年无事件生存率提升20%^[34]。本组纳入分析案例因年代较早，部分患者术后予以达卡巴嗪、顺铂、干扰素、卡介苗和高剂量白细胞介素2(IL-2)等传统化疗和免疫治疗，因耐药性高和反应率低的特点预后均不尽如人意。8例明确术后随访时间患者，应用IL-2辅助治疗拥有目前最长1年无复发生存期，其他辅助治疗患者多在6个月内复发或死亡。可见IL-2作为传统免疫辅助治疗方式仍具有一定价值，但总体获益有限。这提示PHM的治疗需着重基于分子特征选择个体化治疗方案。

对于不可切除的PHM，全身治疗策略主要参考目前皮肤黑色素瘤的临床实践。研究表明约40%~50%的黑色素瘤患者存在BRAF^{V600E}突变，此类患者可优先选择达拉非尼联合曲美替尼的双重靶向治疗^[35-38]，但需警惕该方案在肝功能异常患者中的剂量调整需求。免疫治疗方面目前已有PD-1单抗、CTLA-4单抗及淋巴细胞活化基因3(LAG-3)单抗三种免疫检查点抑制剂(ICI)纳入指南进行临床治疗指导^[38]。其中，纳武利尤单抗和伊匹木单抗(CTLA-4抑制剂)联合用药已作为晚期黑色素瘤一线治疗，根据BRAF突变情况选择达拉非尼、曲美替尼等靶向治疗药物。瑞拉利单抗是2022年美国FDA批准的LAG-3抑制剂。虽然有研究表明联合纳武利尤单抗比纳武利尤单抗单药治疗能获得更好的无进展生存期及总体生存率，但最新ASCO推荐证据不高，仍是未来研究方向^[39-40]。值得注意的是，本研究中有2例患者分别使用纳武利尤单抗联合伊匹木单抗和帕博利珠单抗免疫治疗，治疗效果仍欠佳。可能与PHM中肝窦内皮细胞高表达细胞程序性死亡受体配体1(PD-L1)、Kupffer细胞介导的免疫抑制等独特的肿瘤微环境有关^[41]。总之，未来需抓住黑色素瘤免疫原性特点，不断开发新型ICI及药物递送方式、个体化围术期辅助治疗与新辅助治疗、肿瘤浸润淋巴细胞的过继细胞疗法、针对肿瘤相关抗原和特异性抗原的肿瘤疫苗、溶瘤病毒辅助治疗等多

重治疗模式^[32,42-43],探索识别和验证预测治疗效果及预后风险的生物标志物。同时结合肝脏肿瘤特有免疫微环境开展特异临床研究,并非简单套用皮肤黑色素瘤治疗方案。

本文存在一定局限性,目前报道的大多病例及本案例缺乏PET/CT检查,仅靠全身查体及胃肠镜等其他检查难以发现隐匿部位原发病灶,对于肝脏多发占位的恶性黑色素瘤存在来自转移可能。同时纳入文献的病例部分随访时间、治疗细节缺失,可能影响结果的准确性。但可以明确的是,PHM作为罕见的肝脏肿瘤,缺乏特异临床症状、实验室及影像学表现,病理组织学是目前唯一明确诊断方式。MRI具有一定特征,但需要临床医生对该疾病拥有一定认识。拥有手术条件的PHM患者,R₀手术切除联合分子靶向治疗与免疫治疗是首选治疗策略。而晚期患者需基于分子特征个性化选择治疗方案,如纳武利尤单抗联合伊匹木单抗,或BRAF/MEK抑制剂(达拉非尼、曲美替尼)。

作者贡献声明:董硕负责检索文献,撰写文章;魏杰负责数据收集和分析;魏然负责提供临床资料、方法指导;李富贵负责文章构思、修改和审核文章。

利益冲突:所有作者均声明不存在利益冲突。

参考文献

- [1] Arnold M, Singh D, Laversanne M, et al. Global burden of cutaneous melanoma in 2020 and projections to 2040[J]. *JAMA Dermatol*, 2022, 158(5): 495-503. doi: 10.1001/jamadermatol.2022.0160.
- [2] 宋享平,刘合利,谭风波,等.原发性胃肠道黑色素瘤15例临床分析并文献复习[J]. *中国普通外科杂志*, 2015, 24(10):1479-1482. doi:10.3978/j.issn.1005-6947.2015.10.026.
Song XP, Liu HL, Tan FB, et al. Primary melanoma of gastrointestinal tract: clinical analysis of 15 cases and review of literature[J]. *China Journal of General Surgery*, 2015, 24(10):1479-1482. doi:10.3978/j.issn.1005-6947.2015.10.026.
- [3] 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.
Ouyang ZY, Yang HX, Liu XW, et al. Primary anorectal malignant melanoma: a case report and review of literature[J]. *China Journal of General Surgery*, 2019, 28(5):641-644. doi:10.7659/j.issn.1005-6947.2019.05.019.
- [4] 潘志宏,毛家玺,薛源,等.原发性肝脏黑色素瘤汇总分析[J]. *中华肝脏外科手术学电子杂志*, 2021, 10(6):612-617. doi:10.3877/cma.j.issn.2095-3232.2021.06.017.
Pan ZH, Mao JX, Xue Y, et al. Compiled analysis on primary hepatic melanoma[J]. *Chinese Journal of Hepatic Surgery: Electronic Edition*, 2021, 10(6): 612-617. doi: 10.3877/cma.j.issn.2095-3232.2021.06.017.
- [5] Jarti M, Boulajaad S, Gouton MU, et al. Primary liver melanoma: about a case[J]. *Pan Afr Med J*, 2021, 40: 24. doi: 10.11604/pamj.2021.40.24.29557.
- [6] Cheng A, Lin Y, Chiu S, et al. Combined immune checkpoint inhibitors of CTLA4 and PD-1 for hepatic melanoma of unknown primary origin: a case report[J]. *World J Clin Cases*, 2021, 9(11): 2641-2648. doi:10.12998/wjcc.v9.i11.2641.
- [7] 张晓晨,葛丽萍,田晖.肝脏原发恶性黑色素瘤伴转移超声造影表现1例[J]. *临床超声医学杂志*, 2022, 24(9):666. doi:10.3969/j.issn.1008-6978.2022.09.006.
Zhang XC, Ge LP, Tian H. Contrast-enhanced ultrasonic manifestations of primary liver malignant melanoma with metastasis: a case report[J]. *Journal of Clinical Ultrasound in Medicine*, 2022, 24(9): 666. doi: 10.3969/j.issn. 1008-6978.2022.09.006.
- [8] 付建,匡远黎.肝脏原发性巨大恶性黑色素瘤1例[J]. *岭南现代临床外科*, 2022, 22(6): 588-591. doi: 10.3969/j.issn. 1009-976X.2022.06.012.
Fu J, Kuang YL. A case of primary malignant melanoma of liver[J]. *Lingnan Modern Clinics in Surgery*, 2022, 22(6): 588-591. doi: 10.3969/j.issn.1009-976X.2022.06.012.
- [9] Yuan Z, Guo H, Lu W, et al. Report on a case of liver-originating malignant melanoma of unknown primary[J]. *Open Life Sci*, 2023, 18(1):20220750. doi:10.1515/biol-2022-0750.
- [10] 孙尉峰,宁春萌,赵惠琼,等.肝脏原发性黑色素瘤报道[J]. *内蒙古医学杂志*, 2023, 55(5): 640. doi: 10.16096/J.cnki.nmgxyzz.2023.55.05.036.
Sun WF, Ning CM, Zhao HQ, et al. Liver primary melanoma reported[J]. *Inner Mongolia Medical Journal*, 2023, 55(5):640. doi: 10.16096/J.cnki.nmgxyzz.2023.55.05.036.
- [11] 梁逍雪,张巧娜,张文军.原发灶不明的恶性黑色素瘤肝脏多发转移1例[J]. *中华全科医师杂志*, 2023, 22(7): 745-747. doi: 10.3760/cma.j.cn114798-20221125-01112.
Liang XX, Zhang QN, Zhang WJ. A case of malignant melanoma with multiple liver metastases from unknown primary site[J]. *Chinese Journal of General Practitioners*, 2023, 22(7):745-747. doi: 10.3760/cma.j.cn114798-20221125-01112.
- [12] 廖曼丽,周宏莲,黄强,等.孤立性肝脏原发黑色素瘤一例[J]. *肝胆胰外科杂志*, 2024, 36(6):374-377. doi:10.11952/j.issn.1007-

- 1954.2024.06.010.
- Liao ML, Zhou HL, Huang Q, et al. Solitary primary hepatic melanoma: a case report[J]. Journal of Hepatopancreatobiliary Surgery, 2024, 36(6): 374–377. doi: 10.11952/j. issn. 1007–1954.2024.06.010.
- [13] Garbe C, Amaral T, Peris K, et al. European consensus-based interdisciplinary guideline for melanoma. part 1: diagnostics-update 2024[J]. Eur J Cancer, 2025, 215: 115152. doi: 10.1016/j. ejca.2024.115152.
- [14] Centeno PP, Pavet V, Marais R. The journey from melanocytes to melanoma[J]. Nat Rev Cancer, 2023, 23(6):372–390. doi:10.1038/s41568–023–00565–7.
- [15] Mort RL, Jackson IJ, Patton EE. The melanocyte lineage in development and disease[J]. Development, 2015, 142(4):620–632. doi: 10.1242/dev.106567.
- [16] Le Douarin NM, Dupin E. Multipotentiality of the neural crest[J]. Curr Opin Genet Dev, 2003, 13(5): 529–536. doi: 10.1016/j. gde.2003.08.002.
- [17] Ke Y, Wang X. TGF β signaling in photoaging and UV-induced skin cancer[J]. J Invest Dermatol, 2021, 141(4S): 1104–1110. doi: 10.1016/j.jid.2020.11.007.
- [18] Leonardi GC, Falzone L, Salemi R, et al. Cutaneous melanoma: from pathogenesis to therapy (review)[J]. Int J Oncol, 2018, 52(4): 1071–1080. doi:10.3892/ijo.2018.4287.
- [19] Tsai PJ, Lai YH, Manne RK, et al. Akt: a key transducer in cancer[J]. J Biomed Sci, 2022, 29(1):76. doi:10.1186/s12929–022–00860–9.
- [20] He Y, Sun MM, Zhang GG, et al. Targeting PI3K/Akt signal transduction for cancer therapy[J]. Sig Transduct Target Ther, 2021, 6:425. doi:10.1038/s41392–021–00828–5.
- [21] Sun EJ, Wankell M, Palamuthusingam P, et al. Targeting the PI3K/Akt/mTOR pathway in hepatocellular carcinoma[J]. Biomedicines, 2021, 9(11):1639. doi:10.3390/biomedicines9111639.
- [22] 范剑锋. 常规超声及超声造影在肝脏良恶性肿瘤鉴别诊断中的应用价值[J]. 中国中西医结合影像学杂志, 2019, 17(6):646–648. doi:10.3969/j.issn.1672–0512.2019.06.031.
- Fan JF. Value of conventional ultrasound and contrast-enhance ultrasound in differential diagnosis of liver malignant tumors[J]. Chinese Imaging Journal of Integrated Traditional and Western Medicine, 2019, 17(6): 646–648. doi: 10.3969/j. issn. 1672–0512.2019.06.031.
- [23] 韩海林, 杨茂梧, 袁振国. 肝脏原发性恶性黑色素瘤15例临床及影像学特征分析[J]. 山东医药, 2015, 55(33):35–37. doi:10.3969/j. issn.1002–266X.2015.33.012.
- Han HL, Yang MW, Yuan ZG. Clinical and imaging features of primary malignant melanoma of liver[J]. Shandong Medical Journal, 2015, 55(33): 35–37. doi: 10.3969/j. issn. 1002–266X.2015.33.012.
- [24] Keraliya AR, Krajewski KM, Braschi-Amirfarzan M, et al. Extracutaneous melanomas: a primer for the radiologist[J]. Insights Imaging, 2015, 6(6):707–717. doi:10.1007/s13244–015–0427–8.
- [25] Wagner MS, Shoup M, Pickleman J, et al. Primary malignant melanoma of the common bile duct: a case report and review of the literature [J]. Arch Pathol Lab Med, 2000, 124(3):419–422. doi: 10.5858/2000–124–0419–pmmotc.
- [26] Capparelli C, Purwin TJ, Glasheen M, et al. Targeting SOX10-deficient cells to reduce the dormant-invasive phenotype state in melanoma[J]. Nat Commun, 2022, 13(1): 1381. doi: 10.1038/s41467–022–28801–y.
- [27] Gershenwald JE, Scolyer RA, Hess KR, et al. Melanoma staging: Evidence-based changes in the American Joint Committee on Cancer eighth edition cancer staging manual[J]. CA Cancer J Clin, 2017, 67(6):472–492. doi:10.3322/caac.21409.
- [28] Rose DM, Essner R, Hughes TM, et al. Surgical resection for metastatic melanoma to the liver: the John Wayne Cancer Institute and Sydney Melanoma Unit experience[J]. Arch Surg, 2001, 136(8): 950–955. doi:10.1001/archsurg.136.8.950.
- [29] Ionescu S, Nicolescu AC, Madge OL, et al. Intra-abdominal malignant melanoma: challenging aspects of epidemiology, clinical and paraclinical diagnosis and optimal treatment-a literature review[J]. Diagnostics (Basel), 2022, 12(9): 2054. doi: 10.3390/diagnostics12092054.
- [30] Amaria RN, Menzies AM, Burton EM, et al. Neoadjuvant systemic therapy in melanoma: recommendations of the international neoadjuvant melanoma consortium[J]. Lancet Oncol, 2019, 20(7): e378–e389. doi:10.1016/S1470–2045(19)30332–8.
- [31] Amaria RN, Prieto PA, Tetzlaff MT, et al. Neoadjuvant plus adjuvant dabrafenib and trametinib versus standard of care in patients with high-risk, surgically resectable melanoma: a single-centre, open-label, randomised, phase 2 trial[J]. Lancet Oncol, 2018, 19(2):181–193. doi: 10.1016/S1470–2045(18)30015–9.
- [32] Klobuch S, Seijkens TTP, Schumacher TN, et al. Tumour-infiltrating lymphocyte therapy for patients with advanced-stage melanoma[J]. Nat Rev Clin Oncol, 2024, 21(3): 173–184. doi: 10.1038/s41571–023–00848–w.
- [33] Long GV, Del Vecchio M, Weber J, et al. Adjuvant therapy with nivolumab versus placebo in patients with resected stage IIB/C melanoma (CheckMate 76K) [J]. J Skin, 2023, 7(2): s163. doi: 10.25251/skin.7.suppl.163.
- [34] Luke JJ, Rutkowski P, Queirolo P, et al. Pembrolizumab versus placebo as adjuvant therapy in completely resected stage IIB or IIC melanoma (KEYNOTE-716): a randomised, double-blind, phase 3

- trial[J]. Lancet, 2022, 399(10336):1718–1729. doi:10.1016/S0140-6736(22)00562-1.
- [35] Kim HJ, Kim YH. Molecular frontiers in melanoma: pathogenesis, diagnosis, and therapeutic advances[J]. Int J Mol Sci, 2024, 25(5): 2984. doi: 10.3390/ijms25052984.
- [36] Long GV, Swetter SM, Menzies AM, et al. Cutaneous melanoma[J]. Lancet, 2023, 402(10400): 485–502. doi: 10.1016/S0140-6736(23)00821-8.
- [37] Dummer R, Hauschild A, Santinami M, et al. Five-year analysis of adjuvant dabrafenib plus trametinib in stage III melanoma[J]. N Engl J Med, 2020, 383(12): 1139–1148. doi: 10.1056/NEJMoa2005493.
- [38] Seth R, Agarwala SS, Messersmith H, et al. Systemic therapy for melanoma: ASCO guideline update[J]. J Clin Oncol, 2023, 41(30): 4794–4820. doi: 10.1200/JCO.23.01136.
- [39] Tawbi HA, Schadendorf D, Lipson EJ, et al. Relatlimab and nivolumab versus nivolumab in untreated advanced melanoma[J]. N Engl J Med, 2022, 386(1):24–34. doi:10.1056/NEJMoa2109970.
- [40] Su J, Fu Y, Cui Z, et al. Relatlimab: a novel drug targeting immune checkpoint LAG-3 in melanoma therapy[J]. Front Pharmacol, 2024, 14:1349081. doi:10.3389/fphar.2023.1349081.
- [41] Gryziak M, Wozniak K, Kraj L, et al. The immune landscape of hepatocellular carcinoma-where we are? [J]. Oncol Lett, 2022, 24 (5):410. doi:10.3892/ol.2022.13530.
- [42] Weber JS, Carlino MS, Khattak A, et al. Individualised neoantigen therapy mRNA-4157 (V940) plus pembrolizumab versus pembrolizumab monotherapy in resected melanoma (KEYNOTE-942): a randomised, phase 2b study[J]. Lancet, 2024, 403(10427): 632–644. doi:10.1016/S0140-6736(23)02268-7.
- [43] Liu J, Wang X, Li Z, et al. Neoadjuvant oncolytic virus orienx010 and toripalimab in resectable acral melanoma: a phase Ib trial[J]. Signal Transduct Target Ther, 2024, 9(1):318. doi: 10.1038/s41392-024-02029-2.

(本文编辑 姜晖)

本文引用格式:董硕, 魏杰, 魏然, 等. 肝脏原发性孤立巨大黑色素瘤1例并文献复习[J]. 中国普通外科杂志, 2025, 34(7):1553–1559. doi: 10.7659/j.issn.1005-6947.240668

Cite this article as: Dong S, Wei J, Wei R, et al. Primary isolated giant malignant melanoma of the liver: a case report and literature review[J]. Chin J Gen Surg, 2025, 34(7): 1553–1559. doi: 10.7659/j.issn.1005-6947.240668