

宫颈原发性恶性黑色素瘤临床及病理学特征分析

何福果(重庆市璧山县人民医院病理科 402000)

【摘要】 目的 探讨宫颈原发性恶性黑色素瘤的临床及病理特征。**方法** 对 2 例宫颈原发性恶性黑色素瘤患者临床特征及组织标本苏木精-伊红(HE)染色和免疫组织化学染色检查结果进行回顾性分析。**结果** 2 例女性患者分别为 46 和 58 岁,均以阴道流血及宫颈肿块为主要症状,肿块呈息肉状和结节状伴糜烂、溃疡及出血。HE 染色可见组织结构复杂,细胞类型多样,主要以上皮样或组织样细胞及梭形细胞主,可见散在的多核巨细胞;细胞异形性明显,可见核分裂象,黑色素颗粒可有可无。免疫组织化学染色显示 S-100 蛋白、人黑色素瘤标记物 45(HMB45)及波形蛋白(Vimentin)均呈阳性表达,平滑肌肌动蛋白(SMA)、白细胞共同抗原(LCA)、细胞角蛋白(CK)、上皮膜抗原(EMA)、结蛋白(Desmin)、神经元特异性烯醇化酶(NSE)、突触素(syn)均呈阴性表达。**结论** 宫颈原发性恶性黑色素瘤极其罕见,恶性程度高,对放、化疗均不敏感,病死率高,预后差。普及宫颈恶性肿瘤筛查对该病的预防和治疗极为重要。

【关键词】 宫颈原发性恶性黑色素瘤; 病理学; 免疫组织化学

DOI:10.3969/j.issn.1672-9455.2014.04.015 文献标志码:A 文章编号:1672-9455(2014)04-0468-03

Clinical and pathological characteristics of primary malignant melanoma of cervix HE Fu-guo (Department of Pathology, People's Hospital of Bishan County, Bishan, Chongqing 402000, China)

【Abstract】 Objective To explore the clinical and pathological features of primary malignant melanoma of cervix (PMMC). **Methods** Clinical characteristics and pathological detection results of hematoxylin-eosin (HE) and immunohistochemistry stain were retrospectively analyzed in two cases with PMMC. **Results** Two female patients at age of 46 and 58 years old presented with vaginal bleeding and polypoid mass with erosions, ulcers and bleeding. HE stain indicated that the lesions were composed of three cell types, including epithelial-like cells, spindle cells and polykaryocytes. The cellular atypia and mitotic were visible. Tumor cells showed positive for S-100 protein, human melanoma marker 45 (HMB45), vimentin, but negative for smooth muscle actin (SMA), leukocyte common antigen (LCA), cytokeratin (CK), epithelial membrane antigen (EMA), Desmin, neuron specific enolase (NSE) and synaptophysin (syn). **Conclusion** PMMC could be extremely rare, not sensitive to radiotherapy and chemotherapy, possess high mortality and poor prognosis. Cervical cancer screening should be advocated for the prevention and therapy of this disease.

【Key words】 primary malignant melanoma of cervix; pathology; immunohistochemistry

恶性黑色素瘤主要起源于上皮基底层黑色素细胞,多见于头颈部及四肢的皮肤,也有不少恶性黑色素瘤发生于脏器黏膜,如乳腺^[1]、肠^[2]、鼻腔^[3]、喉^[4]等。恶性黑色素瘤也可发生于女性生殖系统^[5],但原发于宫颈的恶性黑色素瘤则极为少见,其发病率不到女性生殖系统恶性黑色素瘤的 2%^[6]。本研究分析了 2 例宫颈恶性黑色素瘤患者临床、病理特征和免疫表型,通过与以往研究资料比较,提出诊断及鉴别诊断要点,现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 (1)患者 1,女性,46 岁,发现子宫肌瘤 3 年,阴道不规则流血 20 余天,贫血貌。妇科检查:宫颈肥厚,于 3 点处可见 1 个约 3 cm 大小息肉样肿块,质偏硬,表面溃疡形成,有出血;宫体增大似孕 3 月,左侧宫旁组织条索状增粗,右侧宫旁及双侧附件未见异常。宫颈组织病理学检查诊断为“宫颈癌,类型待定”。行“广泛性子宫全切+双侧附件+盆腔淋巴结清扫”,术中见盆腔淋巴结肿大,左侧宫旁组织浸润。因经济原因,患者术后放弃继续治疗。出院 7 个月后出现盆腔及腹腔广泛转移,患者死亡。根治术组织标本病理学检查诊断为“宫

颈原发性恶性黑色素瘤”。(2)患者 2,女性,58 岁,绝经 6 年,阴道持续性流血 13 d,量如正常月经末,出血淋漓不尽,色暗红,无血凝块。妇科检查:宫颈色泽暗红,后唇可见 1 个约 2 cm 大小的灰黑色新生物突向阴道,表面糜烂有出血;双侧宫旁及附件未见异常。宫颈组织病理学检查诊断为“考虑宫颈恶性肿瘤”。行“广泛性子宫全切+双侧附件+盆腔淋巴结清扫”,并予以放、化疗,出院时一般情况尚可,目前正在随访中。根治术组织标本病理学检查诊断为“宫颈原发性恶性黑色素瘤”。

1.2 方法 以 10%中性福尔马林对根治术组织标本进行固定,常规脱水,石蜡包埋,切片(厚度为 4 μ m),行苏木精-伊红(HE)染色及 EnVision 二步法人黑色素瘤标记物 45(HMB45)、S-100 蛋白(简称 S-100)、波形蛋白(Vimentin)、平滑肌肌动蛋白(SMA)、白细胞共同抗原(LCA)、细胞角蛋白(CK)、上皮膜抗原(EMA)、结蛋白(Desmin)、神经元特异性烯醇化酶(NSE)、突触素(syn)免疫组织化学染色。所有试剂均购自北京中杉金桥生物技术有限公司。免疫组织化学染色中, LCA、CK、EMA 定位于细胞膜, HMB45、S-100、Vimentin、SMA、CK、EMA、Desmin、NSE、syn 定位于细胞质, S-100 定位

于细胞核;染色结果呈棕黄色或棕褐色颗粒判为阳性,采用半定量计数法,根据阳性细胞数量及染色强度判定结果。

2 结 果

2.1 病理标本巨检 患者 1 全切子宫标本大小为 15 cm×11 cm×8 cm,内膜厚 0.2 cm,在浆膜下及肌壁间见数个结节,最大者直径 7 cm,切面灰白色,呈编织状。颈管增粗,宫颈肥大,其外口见 1 个息肉样肿块,大小为 3.5 cm×2 cm×1.5 cm,根部呈浸润性生长,表面有溃疡及血凝块,切面略显灰白灰红色,质地较硬。患者 2 全切子宫标本大小为 8 cm×4 cm×3 cm,内膜菲薄,肌层厚 1.5 cm。宫颈灰红色,在外口见 1 个灰褐色结节,大小为 2.5 cm×1.5 cm×1 cm,呈外生性生长,其根部似有浸润,切面灰褐色间灰白色,质地较硬。

2.2 病理标本镜检 (1)HE 染色:2 例患者病理标本镜下形态相似,肿瘤细胞主要位于黏膜下,可见瘤细胞侵入上皮内,形成“亲上皮现象”(图 1)。组织结构丰富,瘤细胞排列呈片状、条索状和少量假腺样等。细胞类型多样(图 2),主要由上皮样或组织细胞样细胞及梭形细胞组成。上皮样或组织细胞样细胞体积大,呈圆形或气球样,胞界清楚,胞质丰富淡染而透亮,核大而圆,核仁大且呈嗜酸性,又称“大红核仁”(图 3)。梭形细胞似(肌)成纤维母细胞及平滑肌细胞,但细胞较大,胞界不清,胞质少且淡染似毛玻璃样,核呈梭形或椭圆形,可见核仁。另可见多核巨细胞和少许印戒样细胞分散存在。肿瘤实质中,各种类型细胞混杂存在,细胞异形性明显,核分裂象易见(图 4)。肿瘤间质中见纤维组织和血管,以及少量慢性炎症细胞浸润。患者 2 病理标本可见细胞质或间隙有大量黑色素颗粒,而患者 1 只有极少量。患者 1 可见肿瘤组织侵及宫颈全层,且在盆腔淋巴结及双侧宫旁组织发现瘤细胞。(2)免疫组织化学染色:S-100(图 5)、HMB45(图 6)及 Vimentin 均呈阳性表达;SMA、LCA、CK、EMA、Desmin、NSE、syn 均呈阴性表达。

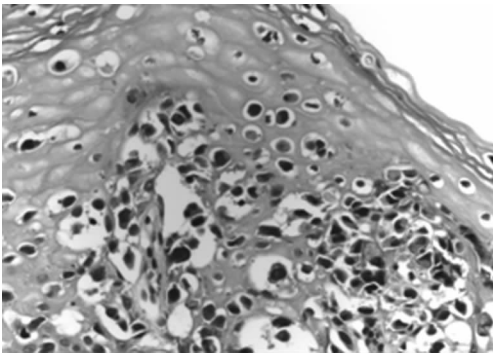


图 1 肿瘤细胞“亲上皮现象”(HE 染色 ×200)

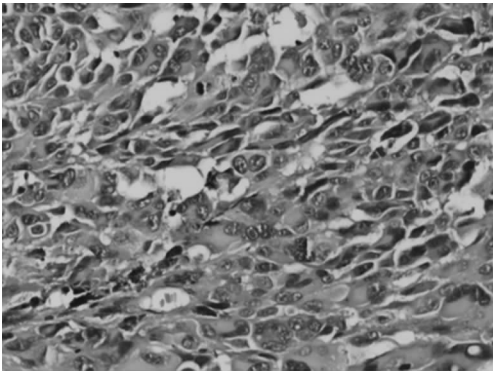


图 2 各种类型的肿瘤细胞混杂存在(HE 染色 ×200)

2.3 病理学诊断 2 例患者均诊断为“宫颈原发性恶性黑色

素瘤”。

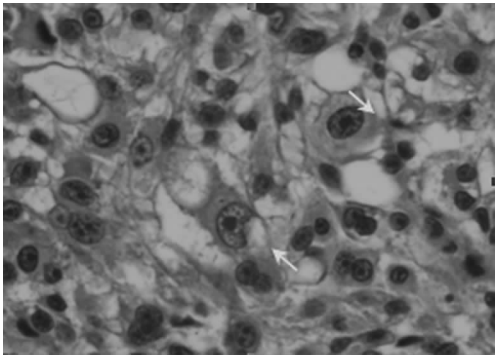


图 3 HE 染色示“大红核仁”(HE 染色 ×400)

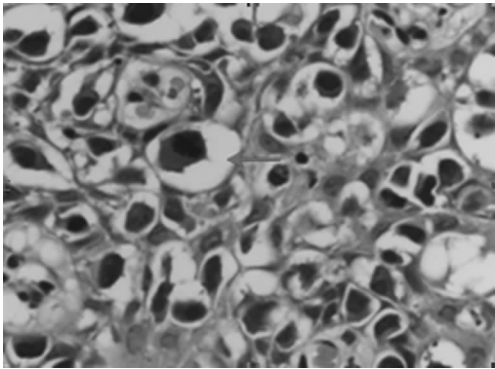


图 4 HE 染色示“核分裂象”(HE 染色 ×400)

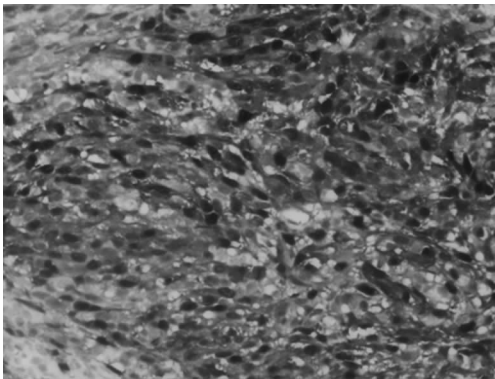


图 5 S-100 阳性(EnVision 染色 ×100)

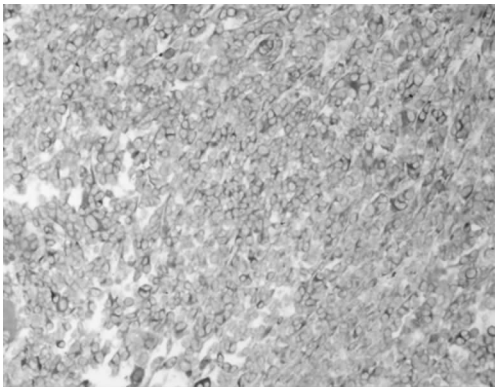


图 6 HMB45 阳性(EnVision 染色 ×100)

3 讨 论

尽管早在 1944 年,Taylor 等^[7]就报道了首例宫颈恶性黑色素瘤病例,但直到 1960 年,Cid^[8]报道了宫颈中存在黑色素细胞,原发于宫颈的恶性黑色素瘤才得以被世人接受。黑色素

细胞由神经外胚层的部分细胞在胚胎发育的第 3 个月分化而来,定植于表皮基层并长期处于静止状态。有报道认为,女性生殖系统感染 16 型人乳头瘤病毒(HPV)与宫颈恶性黑色素瘤的发生、发展密切相关。

3.1 临床特征 宫颈恶性黑色素瘤发病快,恶性程度高,对放、化疗均不敏感,早期即可发生转移,病死率高,预后极差。该肿瘤发病年龄在 20~80 岁,多见于围绝经期妇女。本文 2 例患者分别为 46 和 58 岁,正处于发病高峰年龄。临床上以阴道不规则流血、阴道分泌物增多以及宫颈肿块为主要症状。患者宫颈外口可见大小均可的肿块,息肉状、乳头状、结节状等,色泽可为棕黑、蓝黑色,也可为灰白、灰红色,部分患者肿块表面有糜烂、溃疡及出血。肿瘤呈浸润性生长,且生长迅速,可短期内浸润至邻近宫颈或宫旁组织。本文 2 例患者均以阴道出血为主要症状,行妇科检查发现宫颈有出血性肿块,患者 2 肿瘤组织呈明显灰黑色,患者 1 已浸润至宫旁组织。

3.2 病理学特征 发生于内脏黏膜的恶性黑色素瘤比较罕见,但与皮肤恶性黑色素瘤具有相似的病理学特征,可见细胞异形性及核分裂象。常见的细胞类型有上皮样或组织细胞样细胞、梭形细胞及多核细胞,这些类型的细胞在本文 2 例患者中均可见到。此外,淋巴细胞样细胞、印戒样细胞、横纹肌样细胞、腺样上皮细胞等也能在恶性黑色素瘤中见到。这些细胞常混合存在,排列呈片状、巢状、条索状、乳头状、腺样、神经节样等。在上皮下可见增生活跃的细胞甚至肿瘤细胞,即“交界性”活动,有时可见肿瘤细胞浸入上皮的“亲上皮现象”。但在本组 2 例患者中未见到“交界性”活动,可能与 2 例患者肿瘤组织均有糜烂、溃疡有关^[9-10]。总之,恶性黑色素瘤的组织结构复杂,细胞类型多样,加之宫颈发生恶性黑色素瘤甚为罕见,因此,宫颈原发性黑色素瘤的诊断较为困难,且极易造成误诊。有学者提出在肿瘤细胞胞质中或间质内见到黄褐色、粗细不一、大小不等、不折光的色素颗粒,为诊断恶性黑色素瘤的可靠依据^[11]。但事实上,约有 55% 的宫颈恶性黑色素瘤只有极少或无色素,即无色素性恶性黑色素瘤^[11]。如本文中的患者 1,组织标本外观呈灰红色,并不呈黑色,且镜下只观察到极少量的黑色素颗粒。所以,对于此种情况,临床病理医生应加深认识,提高警惕。必要时,应辅以免疫标记综合诊断,如 HMB45 是检测黑色素小体的特殊标记,只要肿瘤细胞内具有黑色素小体,即使尚未形成黑色素,HMB45 染色也呈阳性,但不形成黑色素小体的则呈阴性。此外,Vimentin、S-100 在恶性黑色素瘤中的表达几乎 100% 呈阳性。近年来,神经激肽 1(NK-1)、黑色素-A 抗体(Melan A)、人黑色素瘤标记物 50(HMB50)等也被引入恶性黑色素瘤的诊断中^[12]。

3.3 鉴别诊断 恶性黑色素瘤的组织形态及细胞类型多种多样,且各种类型通常混合存在,具有似癌非癌、似肉瘤非肉瘤的特征。对于发生在宫颈的恶性黑色素瘤,治疗有效率低,预后差,需与多种疾病相鉴别以明确诊断。(1)转移性恶性黑色素瘤:Norris 等^[13]于 1966 年提出的鉴别诊断标准已被广泛运用于临床。该标准的内容包括:原发于宫颈的恶性黑色素瘤患者在宫颈以外部位无恶性黑色素瘤原发灶;宫颈上皮内有黑色素颗粒存在;在宫颈上皮与肿瘤组织间存在增生活跃的细胞,即“交界性”活动;如为转移性,其转移方式符合宫颈癌的转移方式。但在鉴别时,并非所有标准都要满足,如本文中患者 1 为无色素性恶性黑色素瘤,且 2 例患者均缺乏典型的“交界性”活动。(2)宫颈蓝痣:宫颈蓝痣多见于宫颈后唇,直径一般小于 4

mm,常呈蓝色或灰黑色扁平斑块,无明显隆起,边界不清,似泼墨状;病变区以梭形细胞为主,胞质内常含色素,但细胞分化好,无异形性,无核分裂象。(3)宫颈低分化鳞癌:宫颈低分化鳞癌患者多有 HPV 感染史,宫颈鳞状上皮细胞受累,肿瘤细胞增大,大小形态不规则,核深染,异形性明显,核分裂象多见,肿瘤实质中无黑色素颗粒,与较为典型的恶性黑色素瘤易鉴别,但与无色素性恶性黑色素瘤的鉴别则较为困难,通常以免疫组织化学染色检查为主要鉴别方法。宫颈低分化鳞癌表达上皮标记,如 CK、EMA 等,但不表达 HMB45、S-100 等。(4)宫颈横纹肌肉瘤:宫颈横纹肌肉瘤多见于女性婴幼儿及少女生殖系统,成年女性少见,肿瘤组织细胞构成以梭形细胞为主,细胞密集区与细胞稀疏的黏液样区交替存在,无黑色素颗粒,但因出血可见含铁血黄素,需与黑色素颗粒相鉴别。肿瘤细胞表达 desmin、肌细胞生成素(myogenin)、肌红蛋白(myoglobin)和肌球蛋白(myosin),但不表达 HMB45、S-100。此外,根据恶性黑色素瘤的组织形态变化,还需与宫颈间质肉瘤、神经内分泌肿瘤以及淋巴瘤等进行鉴别诊断。

3.4 治疗及预后 目前,针对宫颈恶性黑色素瘤的治疗并没有成熟的、固定的治疗方案,手术仍是早、中期恶性黑色素瘤的首选治疗手段,如“广泛性子宫全切+双侧附件+盆腔淋巴结清扫”。放疗可以作为辅助治疗以及保守治疗方式,能在一定程度上缩小肿瘤体积或术后残余病灶。大量临床资料显示,恶性黑色素瘤对化疗药物并不敏感,氮烯咪胺(达卡巴嗪,DTIC)被认为是目前疗效最好的药物之一,但其有效率也仅为 7%~13%^[14]。替莫唑胺(TMZ)主要用于发生转移的恶性黑色素瘤,其有效率也只有 12.5%,患者 18 月生存率仅为 27%^[15]。联合应用两种或两种以上化疗药物,能在一定程度上提高治疗有效率,但依然不能提高患者生存率。近年来,细胞免疫治疗的研究取得了一定的进展,其在恶性黑色素瘤治疗中的应用效果也已有所证明,并逐渐运用于临床^[16]。与原发于皮肤的恶性黑色素瘤相比,宫颈原发性恶性黑色素瘤恶性程度更高,预后更差,放化疗效果不佳,5 年生存率仅 7.14%^[17]。因此,应提倡女性定期接受宫颈恶性肿瘤筛查,做到早发现、早治疗,以降低疾病所带来的健康威胁。

参考文献

- [1] Tan M, Howard A, Cyr AE. Malignant melanoma of the breast: a case report and review of the literature[J]. Tumori, 2013, 99(1): 11-13.
- [2] Tokunou K, Yamamoto T, Toshimitsu H, et al. A case of rapidly progressing anorectal malignant melanoma[J]. Gan To Kagaku Ryoho, 2012, 39(12): 2292-2294.
- [3] Asai N, Ohkuni Y, Kawamura Y, et al. A case of obstructive sleep apnea syndrome caused by malignant melanoma in the nasal cavity and paranasal sinus[J]. J Cancer Res Ther, 2013, 9(2): 276-277.
- [4] Arabi Mianroodi A, Mirshekari T, Taheri A. Malignant melanoma metastatic to the larynx: a case report[J]. Ear Nose Throat J, 2013, 92(1): 8-9.
- [5] Look KY, Roth LM, Sutlton GP, et al. Vulvar melanoma reconsidered[J]. Cancer, 1993, 72(1): 143-146.
- [6] Pusceddu S, Bajetta E, Carcangiu ML, et al. A literature overview of primary cervical malignant (下转第 482 页)

糖的间接作用,而是通过直接作用促进 ATP 浓度增加,故其作用较 1,6-二磷酸果糖更直接、更有效,有助于心肌功能的尽快恢复,防止细胞产生氧自由基,以及阻止氧自由基对细胞的损伤,进而发挥对心肌的保护作用^[16]。因此,在改善心肌能量代谢方面,磷酸肌酸优于 1,6-二磷酸果糖。

本研究中,1,6-二磷酸果糖与磷酸肌酸联合治疗组的显效率为 40.00%,比习力等^[15]报道的 80.00%的显效率低,可能与本研究纳入的合并心肌损伤的肺炎患儿 CK-MB 水平超过 80 U/L,而该研究的纳入标准是 CK-MB 超过 25 U/L,以及本研究的治疗时间为 5 d 而该研究的治疗时间为 7 d 有关。

本研究结果显示,果糖组、磷酸肌酸组、混合组的显效率明显高于对照组($P<0.05$),而磷酸肌酸组的显效率虽然高于果糖组,但比较差异无统计学意义($P>0.05$),提示在合并心肌损伤的肺炎患儿治疗中,一定要及早治疗心肌损伤,并且为了快速治愈及提高显效率,用药时间应超过 5 d 或直接使用磷酸肌酸,以加快患儿心肌损伤的恢复。

参考文献

[1] 杨锡强,易著文. 儿科学[M]. 北京:人民卫生出版社,2004:342.

[2] 展晓玲,王铁喆. 60 例小儿轮状病毒肠炎心肌酶变化分析[J]. 现代医院,2011,11(12):56-57.

[3] 贾秀红,杨华芹,朱淑霞,等. 1997~2004 年儿科住院病例疾病谱及死亡原因分析[J]. 中国医院统计,2006,13(3):213-215.

[4] 刘政,胡先明,雷雪梅. 婴幼儿心力衰竭时心功能分级与心肌酶活性相关性分析[J]. 临床儿科杂志,2004,22(3):154-155.

[5] 李欣欣,刘淑芹,丁旭. 婴幼儿肺炎心衰时血清 CPK、CK-MB 活性测定[J]. 吉林医学,1996,17(2):73-74.

[6] Ascherman DP. Pulmonary complications of inflammatory myopathy[J]. Curr Rheumatol Rep,2002,4(5):409-414.

[7] 张玲玲. 1,6-二磷酸果糖治疗病毒性心肌炎的临床疗效观察[J]. 当代医学,2009,15(21):142-143.

[8] 张平安,梅永献,刘夕芳. 1,6 二磷酸果糖联合肌氨肽甘治疗出血性脑心综合征[J]. 实用医学杂志,2006,22(16):1948.

[9] 王绪绍,胡淑琴,杨惠泉. 1,6 二磷酸果糖联合辅酶 Q10 治疗小儿病毒性心肌炎 20 例疗效观察[J]. 中国医药,2008,3(10):639-640.

[10] 李云兴,陈惠珍. 1,6 二磷酸果糖联合纳洛酮治疗婴幼儿重型肺炎并心力衰竭临床观察[J]. 重庆医学,2005,34(7):1055-1056.

[11] 张建安,胡型锦,赵琦峰,等. 1,6 二磷酸果糖对婴幼儿肺缺血灌注再损伤的保护作用[J]. 实用医学杂志,2009,25(12):1987-1989.

[12] 张彬,赵宏. 磷酸肌酸的保护机制及其在心脏疾病中的应用[J]. 医学综述,2008,14(2):262-263.

[13] 刘瑛琪,任艺虹,李天德,等. 磷酸肌酸的保护心肌线粒体功能机制初探[J]. 军医进修学院学报,2004,25(1):15-17.

[14] 刘瑛琪,任艺虹,李天德,等. 磷酸肌酸对心肌细胞的保护作用[J]. 心脏杂志,2004,16(1):14-16.

[15] 习力,熊学琴,孙继明. 磷酸肌酸钠治疗小儿心肌受损的疗效观察[J]. 华中医学杂志,2009,33(1):55-56.

[16] 袁伯稳,黄芪并. 1,6 二磷酸果糖治疗小儿病毒性心肌炎 50 例[J]. 现代中西医结合杂志,2003,12(21):2311-2313.

(收稿日期:2013-09-26 修回日期:2013-11-10)

(上接第 470 页)

melanoma;an exceedingly rare cancer[J]. Crit Rev Oncol Hematol,2012,81(2):185-195.

[7] Taylor CE, Tuttle HK. Melanocarcinoma of the cervix uteri or vaginal vault[J]. Arch Pathol,1944,38(1):60-61.

[8] Cid JM. Blue nevus of the endocervix[J]. An Cir (Rosario),1960,25(1):82-92.

[9] Parada D, Pena KB, Riu F. Coexisting malignant melanoma and blue nevus of the uterine cervix:an unusual combination[J/OL]. Case Rep Pathol,2012-09-16 [2013-09-12]. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23024873>.

[10] Morrow CP, Di Saia PJ. Malignant melanoma of female genitalia;a clinical analysis [J]. Obstet Gynecol Surv,1976,31(4):233-271.

[11] Deshpande AH, Munshi MM. Primary malignant melanoma of the uterine cervix; report of a case diagnosed by cervical scrape cytology and review of the literature[J]. Diagn Cytopathol,2001,25(2):108-111.

[12] Yaziji H, Gown AM. Immunohistochemical markers of melanocytic tumors[J]. Int J Surg Pathol,2003,11(1):11-

15.

[13] Norris HJ, Taylor HB. Melanomas of the vagina[J]. Am J Clin Pathol,1966,46(4):420-426.

[14] Avril MF, Aamdal S, Grob JJ, et al. Fotemustine compared with dacarbazine in patients with disseminated malignant melanoma;a phase III study[J]. J Clin Oncol,2004,22(6):1118-1125.

[15] Rietschel P, Wolchok JD, Krown S, et al. Study of extended-dose temozolomide in patients with melanoma [J]. J Clin Oncol,2008,26(14):2299-2304.

[16] Eton BO, Legha SS, Bedikian AY, et al. Sequential biochemotherapy versus chemotherapy for metastatic melanoma; results from a phase III randomized trial[J]. J Clin Oncol,2002,20(8):2045-2052.

[17] Duggal R, Srinivasan R. Primary amelanotic melanoma of the cervix; case report with review of literature[J]. J Gynecol Oncol,2010,21(3):199-202.

(收稿日期:2013-07-22 修回日期:2013-09-10)