



doi:10.3978/j.issn.1005-6947.2015.10.026  
http://dx.doi.org/10.3978/j.issn.1005-6947.2015.10.026  
Chinese Journal of General Surgery, 2015, 24(10):1479-1482.

· 简要论著 ·

# 原发性胃肠道黑色素瘤 15 例临床分析并文献复习

宋享平, 刘合利, 谭风波, 喻南慧, 裴谦, 裴海平

(中南大学湘雅医院 胃肠外科, 湖南 长沙 410008)

## 摘要

**目的:** 探讨胃肠道黑色素瘤的临床特点及诊治方法。

**方法:** 回顾性分析 2005 年 5 月—2015 年 5 月中南大学湘雅医院收治的 15 例原发性胃肠道黑色素瘤临床资料并文献复习。

**结果:** 胃原发黑色素瘤并脑转移 1 例行近端胃肿瘤根治术 + 脑转移灶切除; 直肠肛管黑色素瘤 14 例, 其中行腹会阴联合肿瘤切除术 (Miles) 8 例, 行经腹直肠肿瘤前切除 (Dixon) 1 例, 行局部切除 4 例, 1 例拒绝手术治疗出院。3 例术后接受综合治疗, 3 例因术后转移复发接受化疗。肿瘤组织免疫组化染色 HMB-45、S-100、Malan-A 多呈阳性表达。总生存期 4.5~57.0 个月, 平均生存期 (15.8 ± 15.3) 个月, 中位生存期 9.0 个月。

**结论:** 原发性胃肠道黑色素瘤是临床上少见的恶性肿瘤, 预后差, 免疫组化是主要的诊断依据, 完整手术切除 (R<sub>0</sub>) 是主要的治疗方式, 可辅助放化疗。

## 关键词

黑色素瘤 / 外科学; 胃肠肿瘤 / 治疗; 综述文献

中图分类号: R739.5

黑色素瘤占有恶性肿瘤的 1%~3%, 主要发生在存在黑色素细胞的部位, 常见于皮肤、眼睛、肛门区域, 特别是直肠和乙状结肠, 原发于胃的恶性黑色素瘤极为罕见<sup>[1-2]</sup>。胃肠道黑色素瘤的预后差, 长期以来, 对其的治疗效果尚不满意。本文回顾性分析我院 2005—2015 年间收治胃肠道黑色素瘤 15 例, 对其临床特点与诊断治疗进行探讨。

## 1 资料与方法

### 1.1 一般资料

15 例患者于 2005—2015 年间收治, 男 3 例, 女 12 例; 年龄 38~77 岁, 平均发病年龄 (57.4 ± 10.6) 岁; 病程 1~12 个月, 平均病程 (4.1 ± 3.2) 个月。组织形态学结合免疫组化染色诊断符合黑色素瘤, 并且仔细排除皮肤等其他部位原发黑色素瘤及相关可疑黑色素瘤切除病史。

### 1.2 临床表现

原发性胃黑色素瘤患者 1 例, 以脑转移灶引起的右侧肢体活动障碍为首发症状。直肠肛管黑色素瘤患者 14 例, 主要临床症状有便血 (11/14, 78.6%), 大便习惯改变 (6/14, 42.9%), 肛门坠胀疼痛 (2/14, 14.3%), 肿物脱出 (1/14, 7.2%); 直肠指检及肠镜检查肿瘤均位于距肛门 2~8 cm 的范围。

### 1.3 治疗方式

原发性胃黑色素瘤合并脑转移 1 例行近端胃肿瘤根治术 + 脑转移灶切除 (图 1-2)。直肠肛管黑色素瘤 14 例: 8 例患者行腹会阴联合肿瘤切除术 (Miles), 其中 1 例行局部切除后因基底肿瘤残留而追加 Miles 手术; 1 例行经腹直肠肿瘤前切除 (Dixon); 4 例患者行局部切除; 1 例患者拒绝手术治疗出院。3 例患者术后接受综合治疗: 1 例术后因阴道残留行放疗 + 化疗 (干扰素 + 顺铂), 1 例局部切除术后给予替莫唑胺 + 顺铂化疗, 1 例 Miles 术后给予干扰素治疗; 3 例患者因术后因转移复发接受化疗, 其中 1 例因乳腺转移行乳腺病灶切除 + 干扰素治疗, 2 例广泛转移患者行干扰素联合达卡巴嗪治疗。

收稿日期: 2015-07-27; 修订日期: 2015-09-09。

作者简介: 宋享平, 中南大学湘雅医院硕士研究生, 主要从事胃肠道肿瘤方面的研究。

通信作者: 裴海平, Email: peihaiping1966@163.com

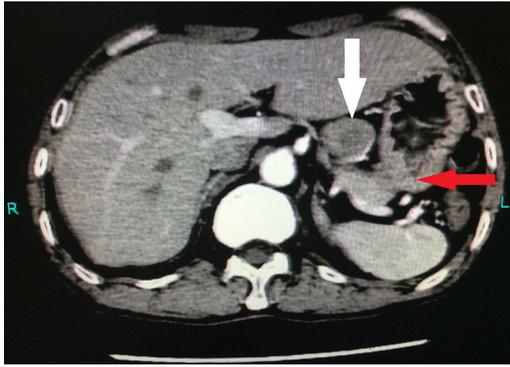


图1 肝胃之间占位(白色箭头)及胃底增厚(红色箭头)



图2 胃原发灶(红色箭头)及胃周转移灶(白色箭头)

## 2 结果

### 2.1 近期疗效

14例接受手术治疗患者术后恢复顺利, 均无并发症发生。术后住院时间5~10 d, 平均住院6.5 d。

### 2.2 术后病理结果

1例胃黑色素瘤并脑转移病理结果: 侵犯胃壁全层, 胃周围淋巴结无转移(0/19)。4例局部切

除患者病理结果: 3例肿瘤侵犯肌层, 切缘及基底部无肿瘤残留, 1例基底肿瘤残留, 肠旁淋巴结转移无法评估。9例非局部切除患者病理结果: 7例侵犯肌层, 其中3例伴有局部淋巴结转移(4/14, 7/20, 7/10); 2例侵犯肠壁全层, 且均有肠旁淋巴结转移(3/8, 6/12)。免疫组化主要指标S-100、HMB-45、Malan-A中均至少有2项阳性表达, 阳性表达率均为86.7%(表1)。

表1 15例患者免疫组化主要指标染色结果

指标	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	%
HMB45	(+)	(+)	(+)	(+)	(+)	(+)	(+)	(+)	(+)	(+)	(+)	(+)	(-)	(-)	(+)	86.7
S-100	(-)	(+)	(+)	(+)	(+)	(+)	(+)	(+)	(+)	(+)	(+)	(-)	(+)	(+)	(+)	86.7
Melan-A	(+)	(+)	(+)	(+)	(+)	(+)	(+)	(+)	(+)	(-)	(-)	(+)	(+)	(+)	(+)	86.7

### 2.3 随访

随访时间5个月至5年, 4例存活, 7例死亡, 4例失访。11例患者生存期4.5~57.0个月, 平均生存(15.8±15.3)个月, 中位生存期9.0个月。1例胃黑色素并脑转移患者术后已生存8个月无复发; 6例接受Miles手术患者的生存时间为6~57个月, 平均生存21.8个月, 其中3例存活患者已生存12、18、57个月; 1例行Dixon手术后8.5个月死亡; 3例行局部切除患者分别生存4.5、7、15个月, 平均8.8个月, 且均已死亡。

8例患者在术后1~26个月内最终出现复发转移, 其中7例是术后12个月内出现远处转移的。5例行Miles术患者最终发生远处转移, 累及器官有肝脏、肺、腹盆腔、腹股沟淋巴结、骨骼等, 其中1例患者术后1年首先转移至乳腺; 2例行局部切除患者均在短期内发生腹股沟淋巴结转移; 1例行Dixon患者发生腹腔、肝脏、骨转移。7例死亡患

者出现远处转移复发至死亡时间9~38周, 中位时间为14.0周, 平均时间(16.8±9.9)周; 1例患者出现乳腺转移复发后26周仍健在。

## 3 讨论

### 3.1 诊断及鉴别

胃肠道黑色素瘤起病隐匿、临床表现无特异性, 晚期患者可以以转移灶引起的局部症状为首发症状。原发于胃的黑色素瘤的临床症状与其他胃肿瘤的表现相似, 主要表现为贫血、腹痛腹胀、恶心、消瘦等<sup>[1-2]</sup>; 肛门直肠黑色素瘤常常被误诊为痔疮、息肉、直肠癌等, 便血是其最主要的临床症状<sup>[3-4]</sup>。基于临床表现, 内镜发现有色素沉着的肿瘤, 应考虑到本病, 对直肠肛管黑色素瘤患者直肠指检常常可发现肿块, 免疫组化是确诊本病的主要依据, 特别是非色素型, 免疫组化

示S-100、HMB-45、Malan-A等主要指标阳性,结合鉴别诊断指标EMA、CEA等阴性常可以确诊,并需要行详细的病史采集及体格检查、结合全身CT、MRI或PET-CT排除转移性可能<sup>[5-6]</sup>。且需与同样少见的胃肠道透明细胞肉瘤(CCSGI)鉴别。软组织透明细胞肉瘤(CCS),也称软组织恶性黑色素瘤,是一种起源于神经外胚层的肿瘤,常见于肌腱和腱膜组织,一般不侵犯皮肤<sup>[7]</sup>。发生在胃肠道的透明细胞肉瘤(CCSGI)与胃肠道黑色素瘤在组织形态学与免疫表型上相似,但仍有不同之处:(1)胃肠道黑色素瘤的瘤细胞体积较大,多形性和异型性明显,核分裂象易见,而CCSGI的瘤细胞相对一致,呈圆形或短梭,排列成片状、巢状或束状,极少有异型性、坏死及大量核分裂象。(2)尽管两者S-100、HMB-45、Malan-A表达多阳性,但CCSGI中的胃肠道透明细胞肉瘤样肿瘤型(CCSLGT)亚型的HMB-45及Malan-A常不表达<sup>[7-8]</sup>。基因检测是鉴别两者的最有效手段,CCSGI中常可检测到EWSR1-ATF1、EWSR1-CREB1融合基因或者EWSR1基因易位<sup>[8]</sup>。

### 3.2 手术治疗及综合治疗

对胃肠道黑色素瘤的治疗方式仍是以手术切除为主。本组患者除1例拒绝手术外其余14例患者均接受手术治疗。原发胃黑色素瘤并脑转移患者接受近端胃肿瘤根治术+脑转移瘤切除术,已生存8个月无复发。手术根据肿瘤的大小、类型、位置可选择不同手术方式,因为直肠肛管黑色素瘤主要位于齿状线附近,Miles术式是主要的根治术式,较小的非广基肿瘤可选择局部切除。本组6例接受Miles手术者平均生存期21.8个月,3例接受局部切除的患平均生存期为8.8个月,接受Miles术患者生存较局部切除者好。然而近来一些研究<sup>[3,9]</sup>表明,与局部切除术相比,腹会阴联合切除术在改善整体生存上并没有优势;尽管接受局部切除的患者的局部复发更常见,但不影响整体生存;切除术后辅助放疗可以改善局部控制率,同样也并不改善总生存。本组患者多数术后短期内即出现播散性转移复发,一方面可能与肿瘤固有的高度侵袭播散性密切相关,另一方面可能与手术前没有充分的评估病情有关,如1例患者术前在腹股沟触及肿大淋巴结而没有行进一步检查明确,术后短期内出现远处播散并死亡;1例患者因没有行妇科检查而疏漏了阴道侵犯,最终行姑息切除(R<sub>2</sub>),术后给予辅助放化疗,术后26周出现肺

部盆腔转移,最终死亡。转移主要累及器官有腹腔盆腔脏器、腹股沟淋巴结,肺等,这种转移特征与直肠齿状线上下的淋巴引流及血液回流的解剖基础不同有关。腹股沟淋巴结是术后复发转移的常见部位,特别是局部切除患者,手术治疗腹股沟淋巴结并不做常规清扫,术后是否追加腹股沟区域放疗仍值得进一步探讨。

长期以来,达卡巴嗪及干扰素是高危黑色素瘤患者术后辅助药物治疗的首选。本组患者术后没有常规应用辅助化疗,可能与其不良预后有关。有研究<sup>[6]</sup>表明干扰素对于高风险的黏膜黑色素瘤是有效的,可以改善无病生存期和总生存期。

本组患者在出现远处转移复发后大部分短期内死亡,7例死亡患者术后出现远处转移复发至死亡时间9~38周,中位时间为14.0周,平均时间(16.8±9.9)周。传统干扰素联合化疗改善晚期患者预后的作用有限,本组2例患者在转移复发后接受了干扰素联合达卡巴嗪的生物化疗,分别于复发后10、17周死亡。相比而言,1例直肠黑色素瘤患者在切除乳腺转移灶后仅接受干扰素治疗已生存26周;1例胃黑色素瘤合并脑转移接受原发灶和转移灶同期切除后未接受辅助治疗已生存8个月。因此作者认为,对于可切除的局限转移灶,仍推荐积极的手术治疗。

较皮肤恶性黑色素瘤,胃肠道黑色素瘤恶性程度更高,预后更差,可能与早期诊断困难、本身固有的高侵袭性、丰富的淋巴脉管供应而致早期播散有关<sup>[2,4]</sup>。分析病理结果可以看到,尽管多数患者原发灶仅浸润肌层,但局部淋巴结却出现了转移,且转移淋巴结数目>3,说明在其发展早期即易发生局部淋巴结转移。早期发现及有效的手术切除可以延长患者的无病生存期;除手术治疗外,还可以辅以放化疗,尽管如此,预后还是很差,半数患者最终复发<sup>[2-3,6]</sup>。满足组织病理学切缘>10 mm的R<sub>0</sub>切除与改善总生存独立相关、局部淋巴结转移是影响生存的危险因素,神经侵犯是复发的最高危因素<sup>[3,9]</sup>。本组由于样本数量过小,尚有待进一步探讨。

### 3.3 靶向免疫治疗

靶向治疗是近年来晚期肿瘤治疗领域研究的热点。维罗非尼(vemurafenib)及伊马替尼(imatinib)分别作为BRAF抑制剂和C-kit抑制剂,被用于临床治疗BRAF V600E及C-kit基因突变的黑色素瘤,同时能明显延长其无进展生

存期及总生存期,但存在耐药性<sup>[9-13]</sup>。黑色素瘤是一种免疫原性较好的肿瘤。近年来,免疫治疗在晚期黑色素瘤的治疗上取得重大进展。易普利姆玛(ipilimumab)在2011年被FDA批准上市用于治疗晚期恶性黑色素瘤<sup>[14]</sup>。nivolumab及pembrolizumab作为PD-1抑制剂今年被FDA批准用于晚期黑色素瘤的一线治疗,其有效性及安全性在数个三期临床试验中得到证实<sup>[15-18]</sup>。在晚期黑色素瘤的治疗上,近年来,国际上已经走到了靶向治疗及免疫治疗领域,国内依然主要停留在干扰素联合化疗,与国际上存在一定的差距。本组患者生存并不理想,特别是一旦出现远处播散转移,往往短期内即死亡,若积极推荐靶向免疫治疗,应该可以大大改善患者的生存。

总之,原发性胃肠道黑色素瘤是一种预后恶劣的恶性肿瘤,诊断主要依据免疫组化,在治疗决策上,手术方式、化疗方案及局部放疗的选择并没有统一标准。对可完整切除病灶的及远处局限转移灶的患者,R<sub>0</sub>切除被认为是首选,辅以放化疗可减少局部复发,但并没有改善总生存期。对晚期不可切除期黑色素瘤患者,免疫治疗是首选,易普利单抗、Nivolumab及Pembrolizumab均是2015年版NCCN黑色素瘤治疗指南作为I类证据推荐的一线治疗。

#### 参考文献

- [1] Augustyn A, de Leon ED, Yopp AC. Primary gastric melanoma: case report of a rare malignancy[J]. *Rare Tumors*, 2015, 7(1):5683.
- [2] Lagoudianakis EE, Genetzakis M, Tsekouras DK, et al. Primary gastric melanoma: a case report[J]. *World J Gastroenterol*, 2006, 12(27):4425-4427.
- [3] Mihajlovic M, Vlajkovic S, Jovanovic P, et al. Primary mucosal melanomas: a comprehensive review[J]. *Int J Clin Exp Pathol*, 2012, 5(8):739-753.
- [4] Tacastacas JD, Bray J, Cohen YK, et al. Update on primary mucosal melanoma[J]. *J Am Acad Dermatol*, 2014, 71(2):366-375.
- [5] 肖文斌,刘玉兰.原发性消化道黑色素瘤的临床分析[J]. *中华胃肠外科杂志*, 2013, 6(1):21-23.
- [6] Yamamura K, Kondo K, Moritani S. Primary malignant melanoma of the stomach: report of a case[J]. *Surg Today*, 2012, 42(2):195-199.
- [7] 尚希福,王志华,孟刚.软组织恶性黑色素瘤18例临床分析[J]. *中国临床保健杂志*, 2008, 11(1):8-10.
- [8] 黄会粉,刘倩,步宏,等.胃肠道透明细胞肉瘤临床病理分析并文献复习[J]. *临床与实验病理学杂志*, 2014, 30(4):383-388.
- [9] Khalil DN, Carvajal RD. Treatments for noncutaneous melanoma[J]. *Hematol Oncol Clin North Am*, 2014, 28(3):507-521.
- [10] 宋昊,徐秀莲.恶性黑色素瘤的治疗现状及展望[J]. *国际皮肤病学杂志*, 2014, 40(6):345-348.
- [11] Smalley KS, McArthur GA. The current state of targeted therapy in melanoma: this time it's personal[J]. *Semin Oncol*, 2012, 39(2):204-214.
- [12] 刘兆国,范方田,韦忠红,等. BRAF突变的黑色素瘤耐药机制研究进展[J]. *中国药理学通报*, 2013, 29(10):1349-1351.
- [13] Flaherty KT, Fisher DE. New strategies in metastatic melanoma: oncogene-defined taxonomy leads to therapeutic advances[J]. *Clin Cancer Res*, 2011, 17(15):4922-4928.
- [14] Hodi FS, O'Day SJ, McDermott DF, et al. Improved survival with ipilimumab in patients with metastatic melanoma[J]. *N Engl J Med*, 2010, 21(8):711-723.
- [15] Robert C, Long GV, Brady B, et al. Nivolumab in previously untreated melanoma without BRAF mutation[J]. *N Engl J Med*, 2015, 372(4):320-330.
- [16] Postow MA, Chesney J, Pavlick AC, et al. Nivolumab and ipilimumab versus ipilimumab in untreated melanoma[J]. *N Engl J Med*, 2015, 372(21):2006-2017.
- [17] Larkin J, Chiarion-Sileni V, Gonzalez R, et al. Combined Nivolumab and Ipilimumab or Monotherapy in Untreated Melanoma[J]. *N Engl J Med*, 2015, 373(1):23-34.
- [18] Robert C, Schachter J, Long GV, et al. Pembrolizumab versus Ipilimumab in Advanced Melanoma[J]. *N Engl J Med*, 2015, 372(26):2521-2532.

(本文编辑 姜晖)

本文引用格式: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  
**Cite this article as:** SONG XP, LIU HL, TAN FB, et al. Primary melanoma of gastrointestinal tract: clinical analysis of 15 cases and review of literature[J]. *Chin J Gen Surg*, 2015, 24(10):1479-1482. doi:10.3978/j.issn.1005-6947.2015.10.026