

· 短篇论著 ·

原发性食管恶性黑色素瘤的诊断和治疗

常栋 胡健 龚民 田锋 王天佑

【摘要】 目的 总结原发性食管恶性黑色素瘤(PMME)的临床病理特征及其诊断和治疗经验。方法 回顾性分析 2008 年 1 月至 2009 年 6 月首都医科大学附属北京友谊医院收治的 3 例 PMME 患者的临床资料。采用多种检查诊断,行手术治疗,术后给予辅助性化疗及免疫治疗。结果 3 例患者术前食管钡餐造影检查显示食管下段不规则充盈缺损。食管内镜检查示食管腔内黑紫色包块,直径为 3~8 cm。EUS 检查示病变起源于黏膜层,呈偏低回声。胸部 CT 检查显示食管下段呈向心性不均匀增厚,管腔明显狭窄,增强后不均匀强化。患者均行左侧开胸食管部分切除+食管胃吻合术,手术顺利。术后行病理检查确诊,免疫组织化学染色显示瘤细胞抗黑色素瘤特异性单抗(HMB-45)、黑色素-A 和 S-100 蛋白阳性。2 例患者生存时间超过 3 年,1 例患者术后 6 个月因肿瘤广泛转移而死亡。结论 PMME 是一种罕见的食管恶性肿瘤,预后较差,外科手术治疗是首选治疗方法,辅助性化疗和免疫治疗可能延长患者生存时间。

【关键词】 食管恶性黑色素瘤; 诊断; 治疗

Diagnosis and surgical treatment of primary malignant melanoma in esophagus CHANG Dong, HU Jian, GONG Min, TIAN Feng, WANG Tian-you. Department of Thoracic Surgery, Beijing Friendship Hospital, Capital Medical University, Beijing 100050, China

Corresponding author: CHANG Dong, Email: changdongj@163.com

【Abstract】 Objective To investigate the pathological features, diagnosis and treatment of primary malignant melanoma in esophagus (PMME). Methods The clinical data of 3 patients with PMME who were admitted to the Beijing Friendship Hospital from January 2008 to June 2009 were retrospectively analyzed. All the patients received esophageal barium radiography, electronic fiberoesophagoscopy, esophageal endoscopic ultrasonography, computed tomography, and underwent surgery. Adjuvant therapy and immunotherapy were applied postoperatively. Results The results of barium radiography showed irregular filling defect presentation in the distal esophagus. The results of endoscopy showed a purple black tumor with a length of 3-8 cm in the esophagus. The results of endoscopic ultrasonography showed

that the tumor was derived from the mucosal layer with low echo density. The results of computed tomography showed thickness of the lower segment of the esophagus. All the 3 patients received left thoracic approach esophagectomy and esophagogastrostomy. Histopathology and immunohistochemistry confirmed malignant melanoma. The expressions of Mart-1, HMB-45 and S-100 antigen were positive. The survival time of 2 patients was longer than 3 years, and 1 patient died of metastasis 6 months after operation. Conclusions PMME is a kind of rare and malignant tumor with dismal prognosis. Surgical management is the first choice, adjuvant chemotherapy and immunotherapy are hopeful to increase the survival time of the patients.

【Key words】 Esophageal malignant melanoma; Diagnosis; Treatment

原发性食管恶性黑色素瘤(primary malignant melanoma of the esophagus, PMME)是一种罕见的食管恶性肿瘤,占原发性食管恶性肿瘤的 1%~2%,目前国内外文献报道不足 400 例^[1-2]。本研究回顾性分析 2008 年 1 月至 2009 年 6 月我中心收治的 3 例 PMME 患者的临床资料,探讨 PMME 的临床特征及其诊断和治疗。

1 资料与方法

1.1 一般资料

本组 PMME 患者 3 例,男 2 例,女 1 例;年龄 47~59 岁,中位年龄 53 岁。临床表现为进食哽噎感 10 d 至 3 个月,体格检查未发现浅表淋巴结肿大及皮肤异常。患者术前均行食管钡餐造影、食管内镜、胸部 CT 及骨扫描检查。

1.2 治疗方法

3 例患者接受左侧开胸手术治疗,手术方式为食管部分切除、主动脉弓下食管-胃机械吻合及淋巴结清扫术。术后收集手术切除的肿瘤标本行病理学检查。用 Fontana 组织化学染色证明黑色素颗粒。标记黑色素瘤抗体采用抗黑色素瘤特异性单抗(HMB-45)、黑色素-A 和 S-100 蛋白,标记上皮抗体用细胞角蛋白和波形蛋白行免疫组织化学染色。术后给予紫杉醇+卡铂 3 周方案化疗:紫杉醇 175 mg/m²,第 1 天静脉滴注;卡铂按浓度/时间曲线下面积=5 给药,第 1 天静脉滴注,每 3 周重复上述方案,共 6 个周期。同期给予 IL-2 免疫辅助治疗(100 万 U,皮下注射,每周 2 次)。

1.3 随访

采用定期门诊复查和电话联系的方式进行随访,随访内容包括患者一般状况、胸部 CT、头部 MRI、腹部超声以及全身骨扫描检查等,随访时间截至 2012 年 5 月。

DOI: 10.3760/cma.j.issn.1673-9752.2013.10.018

基金项目:首都医科大学基础临床科研合作及北京市李恒英医学基金联合资助项目(10JL-L01)

作者单位:100050 首都医科大学附属北京友谊医院胸外科暨食管疾病中心

通信作者:常栋,Email: changdongj@163.com

2 结果

2.1 影像学检查结果

患者术前行食管钡餐造影检查均显示食管下段不规则充盈缺损表现(图1)。食管内镜检查示食管腔内黑紫色包块,直径为3~8 cm(图2)。EUS 检查示病变起源于黏膜层,呈偏低回声(图3)。胸部 CT 检查示食管下段呈偏心性不均匀增厚,管腔明显狭窄,增强后不均匀强化。骨扫描检查均未见骨转移征象。

2.2 手术情况

3 例患者手术顺利,手术时间 150~180 min,术中出血量 200~300 ml,清扫淋巴结 10~15 枚。住院时间 10~12 d,未发生围手术期死亡等手术相关并发症。

2.3 病理学检查结果

大体所见:食管下段隆起或结节型包块,灰黑色,直径为 4~8 cm,表面黏膜光滑或轻度糜烂。镜下检查:肿瘤位于黏膜及黏膜下层,瘤细胞呈圆形、卵圆形或梭形,核分裂象明显,胞质内可见黑色素颗粒,邻近食管上皮基底层可见黑色素细胞。1 例发现食管旁淋巴结恶性黑色素瘤转移,另 2 例未发现淋巴结转移。免疫组织化学检查:3 例患者 HMB-45、黑色素-A、S-100 蛋白均阳性,2 例患者波形蛋白阳性,3 例患者细胞角蛋白均为阴性。

2.4 随访结果

随访 6~48 个月,2 例患者目前生存状况良好,生存时间分别为 36 个月和 48 个月,无复发或转移征象。1 例术后 3 个月出现肝转移,术后 4 个月出现肺转移,术后 6 个月患者因气管转移死亡。

3 讨论

PMME 的起源组织尚不清楚,可能起源于食管黏膜上皮内的正常黑色素细胞、正常食管上皮的异位黑色素细胞或者胚胎发育过程中残留在食管上皮内的异位黑色素细胞。PMME 好发于食管中下段,男女比例 2:1,平均发病年龄 60 岁。PMME 多呈斑点分布,在损伤因素(如射线)和局部细胞所产生的生长因子作用下增生,进而恶变。PMME 一旦发生即为恶性,可能具有多灶性起源,个别患者可能由食管良性黑色素瘤演变而来^[3-4]。本组 3 例 PMME 均发生于食管下段,与

文献报道相似。PMME 的临床表现与食管癌相似,没有特异性,因此初诊容易被误诊为食管癌。

由于临床罕见和认识不充分,PMME 的诊断相对比较困难,笔者体会需要综合运用食管钡餐造影、CT、内镜和活检组织病理学检查等几种方法。文献报道 EUS 检查有助于 PMME 的诊断和评价侵犯程度^[5]。本组 3 例患者都进行了 EUS 检查,手术前即明确肿瘤侵犯范围。此外,有文献报道 PMME 也可出现葡萄糖代谢增强,SPECT 或者 PET 检查可能对 PMME 的诊断和分期有一定帮助^[6]。PMME 的确诊主要依靠组织病理学、细胞化学和免疫组织化学染色方法检查,免疫组织化学表型是 HMB-45 和(或)S-100 蛋白阳性。目前公认的 PMME 诊断标准包括:(1)具有典型黑色素瘤结构和黑色素存在;(2)肿瘤起源于鳞状上皮内具有交界活性的黑色素细胞;(3)邻近的上皮组织内可见有交界活性的黑色素细胞;(4)排除皮肤、眼、肛门、直肠等黑色素瘤好发器官原发病变的转移。本组 3 例患者的最后诊断完全符合上述标准,在 PMME 的免疫组织化学诊断技术方面,笔者发现除了经典的 S-100 和 HMB-45 染色之外,PMME 还具有一些独特的免疫组织化学表型,如黑色素-A、波形蛋白阳性。但由于病例数较少,这些研究结果需要积累更多的病例加以验证。本研究结果还发现:PMME 常常呈息肉状肿块凸向食管腔内,蒂部宽短,瘤体表面往往被覆完整的鳞状黏膜。这提示在术前食管内镜检查时需要多点、深挖掘取材,以便明确诊断。

目前,国内外学者对 PMME 的治疗意见尚未达成共识,主要是借鉴皮肤黑色素瘤的治疗经验,然而,PMME 这种黏膜黑色素瘤的治疗毕竟不同于以化疗为主要治疗手段的皮肤黑色素瘤。外科手术切除是 PMME 的首选治疗方法,有可能取得最佳效果^[7]。术后可以采取化疗、免疫治疗等相结合的多学科综合治疗^[8]。本组 3 例患者确诊后均采用手术治疗,术后给予紫杉醇+卡铂方案辅助性化疗及 IL-2 免疫治疗。尽管争议尚存,笔者认为以手术为主的多学科综合治疗对于延长 PMME 的生存时间可能有重要意义。

与发生于其他部位的黑色素瘤一样,PMME 恶性程度高,容易发生转移,PMME 早期极易发生血行和淋巴转移,患者往往因广泛转移、体质迅速恶化而死亡。常见的转移部位依次为肝脏、纵隔、肺和脑。本组 1 例患者术后短期即开始

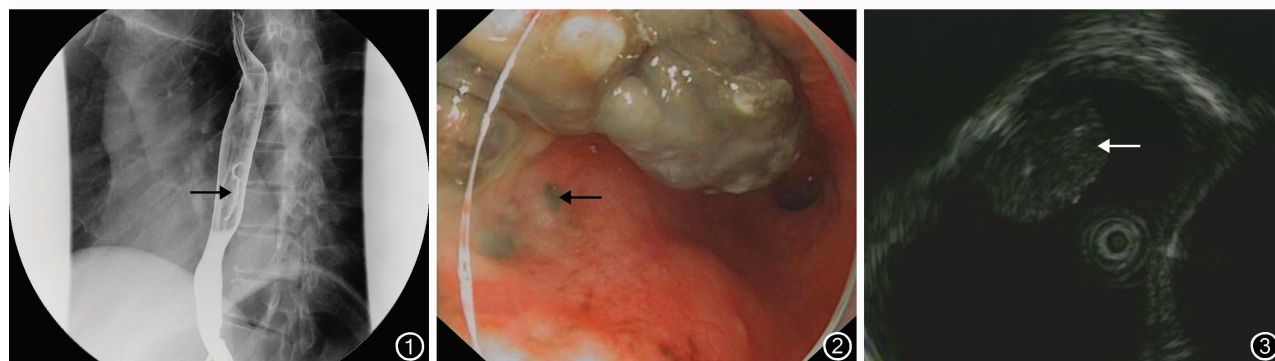


图1 食管钡餐造影检查示食管下段不规则充盈缺损(→)

图2 食管内镜检查示食管腔内黑紫色包块(←)

图3 EUS 检查示病变起源于黏膜层(←),呈偏低回声

出现肝、肺、气管等多脏器转移。PMME 的预后很差,手术治疗后的平均生存时间为 10 个月,平均 5 年生存率为 2.2%^[9]。Kawada 等^[10]报道 1 例患者采用手术 + 化疗及免疫治疗,生存时间超过 7 年。本组 2 例患者通过综合治疗,术后生存时间已超过了 3 年,正在继续随访中。

总之,PMME 是罕见的食管恶性肿瘤,恶性程度高,预后较差,外科手术是最佳治疗措施,早诊断、早治疗以及多学科综合治疗是获得良好效果的基本方法。

参考文献

- [1] Bisceglia M, Perri F, Tucci A, et al. Primary malignant melanoma of the esophagus: a clinicopathologic study of a case with comprehensive literature review. *Adv Anat Pathol*, 2011, 18(3): 235-252.
- [2] 丁保国,孙玉鹏,周乃康. 中国人原发性食管黑色素瘤的临床特征及治疗——2 例报告及文献复习. *中国胸心血管外科临床杂志*, 2003, 10(3): 226-228.
- [3] Ho KY, Cheng J, Wee A, et al. Primary malignant melanoma of the esophagus with multiple esophageal lesions. *Nat Clin Pract Gastroenterol Hepatol*, 2007, 4(3): 171-174.
- [4] Oshiro T, Shimoji H, Matsuura F, et al. Primary malignant melanoma of the esophagus arising from a melanotic lesion: report of a case. *Surg Today*, 2007, 37(8): 671-675.
- [5] Dennis KL, Thomas PA, Fan F, et al. Primary malignant melanoma of the esophagus: A rare entity diagnosed by endoscopic ultrasound guided fine-needle aspiration. *Diagn Cytopathol*, 2012, 40(5): 462-465.
- [6] Okano K, Sugiyama T, Akamoto S. (18)F-FDG accumulations in primary malignant melanoma of the esophagus. *Surgery*, 2006, 140(1): 118-119.
- [7] Cheung MC, Perez EA, Molina MA, et al. Defining the role of surgery for primary gastrointestinal tract melanoma. *J Gastrointest Surg*, 2008, 12(4): 731-738.
- [8] Iwanuma Y, Tomita N, Amano T, et al. Current status of primary malignant melanoma of the esophagus: clinical features, pathology, management and prognosis. *J Gastroenterol*, 2012, 47(1): 21-28.
- [9] Yu H, Huang XY, Li Y, et al. Primary malignant melanoma of the esophagus: a study of clinical features, pathology, management and prognosis. *Dis Esophagus*, 2011, 24(2): 109-113.
- [10] Kawada K, Kawano T, Nagai K, et al. Local injection of interferon beta in malignant melanoma of the esophagus as adjuvant of systemic pre- and postoperative DAV chemotherapy: case report with 7 years of long-term survival. *Gastrointestinal Endoscopy*, 2007, 66(2): 407-410.

(收稿日期: 2013-05-09)

(本文编辑: 张昊)

· 读者 · 作者 · 编者 ·

中华医学会杂志社关于论文二次发表的声明

某些由政府机构和专业组织制订的指南以及作者以其他语言发表的科研成果等,需要让更多的读者了解。根据国际惯例(参考《向生物医学期刊投稿的统一要求》)和我国的实际情况,凡符合下列条件并提供相应材料,中华医学会系列杂志允许或接受论文用同一种语言或另一种语言的二次发表。

1. 作者须征得相关期刊的同意,首次发表论文的期刊和准备二次发表的期刊均无异议。作者需向二次发表的期刊提供首次发表该论文期刊的同意书,论文首次发表的时间和论文复印件、单行本或原稿。

2. 尊重首次发表的权益,二次发表至少在首次发表 1 周之后。

3. 二次发表的论文应面向不同的读者,建议节选或摘要刊登。

4. 二次发表的论文必须完全忠实原文,真实反映原有的资料及观点,作者的顺序不能改动。

5. 在二次发表的题名中应标出是某篇文章的二次发表(全文、节选、全译或节译)。

6. 在二次发表的题名页脚注中,要让读者、同行和文献检索机构知道该论文已全文或部分发表过,并标引首次发表的文献。如:“本文首次发表在《中华内科杂志》,2006,45(1): 21-24”,英文为“This article is based on a study first reported in the *Chin J Intern Med*, 2006, 45(1): 21-24”。

7. 提醒各编辑部注意,美国国立医学图书馆不提倡对翻译文章二次发表,如果文章首次发表在被 Medline 收录的杂志中,将不再标引翻译文章。

中华医学会杂志社
2008 年 12 月修订