

原发性食管恶性黑色素瘤 3 例及文献回顾



宋阳阳¹, 朱渊², 丁淳¹

1. 宋阳阳上海交通大学护理学院(上海 200025)

2. 丁淳 朱渊上海交通大学附属胸科医院 食管外科(上海 200240)

【关键词】 原发性黑色素瘤; 食管癌; 治疗; 预后

病例资料 病例 1, 患者, 女, 50 岁, 患者因“进食哽咽不适 2 月”入我院, 外院食管镜检查提示: 距门齿 28-30 cm 肿物, 考虑食管中段恶性肿瘤, 双侧锁骨上未及肿大淋巴结, 胃镜示食管中段肿瘤, 术后病理结果显示: 食道内肿块 3.6 mm*2.5 mm*1.7 mm, 镜检: 恶性黑色素瘤, 酶标: CD68(+)、CK(-)、S-100(+)、Vimentin(-)、Melan-A(+)、CD117(+)、CD56(+)、P40(-)、CK5/6-, 患者于全麻下行食道内纵切切除术, 手术顺利, 术后 12 天, 停胃肠减压, 进食后生命体征平稳。术后 15 天出院。病理示恶性黑色素瘤, 食管恶性黑色素瘤, 恶性程度高, 且宜发生早期转移, 患者术后 6 个月因胃部不适胃镜示胃黏膜病变, 进一步行 PET-CT 检查考虑恶性肿瘤转移, 锁骨上可扪及肿大淋巴结, 无外科手术指征。患者术后无辅助治疗, 2 年后于我院查气管镜, 报告示气管下段黏膜隆起, 侵及隆突及左右组织开口, 后继续随访家属不配合。(患者于外院检查, 本院缺少相关影像学资料。)

病例 2, 患者, 女, 71 岁, 以“进食哽咽感 1 年余”入院, 起始吞咽干硬食物无不顺, 无呕血, 无前胸及后背部疼痛不适, 入院时只能进半流质, 影像学显示: 吞服造影剂见食道胸下段充盈缺损表现, 管腔未见明显狭窄, 管壁僵硬, 余段食道未见异常改变, 贲门通过良好(图 1); 食管镜检查: 食管肿瘤、黑色素瘤可能, 距门齿 33~36 cm 见新生物, 占 1/2 周, 位于后壁, 肉芽状隆起, 肿瘤及周边有黑色素存留, 38 cm 处贲门张闭佳, 交界黏膜清晰, 胃各壁柔软, 光滑, 幽门口圆, 球部光滑(图 2)。患者在全麻下行胸腔镜下食管癌切除术。病理报告示: 肿瘤大小 3.1 mm*1.6 mm*1.5 mm, 肿瘤侵犯黏膜层, HMB45(+)、S-100(+)、MelanA(+)、GLUT-1(-)、KI-67(60%+)、CK(局部弱+)、CD117(+)、GATA-3(-)、VIM(+)、EMA(局部弱+), 术后恢复良好, 可以进食后出院, 术后 3 个月随访生存状况良好无转移。

病例 3: 患者, 女, 72 岁, 患者进食梗阻感 1 月为主诉入院治疗, 外院胃镜示: 距门齿 20 cm, 占位 5*4 mm, PET-CT: 食管腔内占位, CT 显示食管上中段局部管壁不规则增厚, 最大层面 2.3*2.0 mm, 侵及长度为 4.5 cm, 局部管腔狭窄, 狭窄以上食管轻度扩张, CT 值为 29~47 HU, 结论

为食管上中段癌可能(图 3), 食管镜检查: 距门齿 20-23 cm, 见左壁占位性病变, 伞形, 窄蒂, 诊断为食管占位性病变(图 4)。吞钡餐见食道胸中段长约 1~2 个椎体充盈缺损, 诊断为食道胸中段癌。患者于全麻下行食道肿瘤套切术, 术后 3 个月随访, 生活质量良好, 术后 2 年随访患者肿瘤复发死亡。

讨论 黑色素瘤是由异常黑色素细胞过度增生引发的常见的皮肤肿瘤, 恶性程度极高, 15% 的黑色素瘤发生在非皮肤的部位, 其中 0.5% 原发于食管^[1]。原发性食管恶性黑色素瘤(primary malignancy melanoma of esophagus, PMME)属于罕见疾病, 经报道的 PMME 病例有 350 例, 50 岁以上为好发人群, 男女比例约为 2:1^[2], 对非暴露区发生的恶性黑色素瘤, 可能是由于日光作用于暴露区, 皮肤释放一种物质进入循环血中, 循环因子再作用于人体非暴露部位皮肤或黏膜的黑色素母细胞导致。

目前关于该疾病的诊断仍没有指南及明确的治疗方法, 普遍认为非其他部位转移的肿瘤即是黑色素瘤。常见的 Allen 诊断标准主要针对原位黑色素瘤和没有皮肤黑色素瘤史的卫星肿瘤^[3]: ①具有黑色素瘤的特征性结构并含有黑色素沉着; ②邻近上皮可见黑色素细胞; ③肿瘤呈息肉状; ④起源于位于鳞状上皮内的交界性活动区域, 诊断的同时还必须排除皮肤、眼、肛门、直肠等处病变转移来的可能。在诊断时应该与一些食管发生的肿瘤相鉴别, 如低分化癌、肉瘤和转移性恶性黑色素瘤等, PMME 的确诊仍需要系统全面的检查^[4]。

PMME 内镜检查显示为边界清楚、隆起性、腔内息肉样肿物, 不只黑色, 10%~25% 的患者会有其他颜色包括棕色、红色等^[5], 该病起源于黏膜层, 极少侵犯黏膜下和肌层, 引起梗阻症状晚, 病变主要发生于食管下段, 其次位于食管中段, 极易发展为恶性黑色素瘤。在确诊前患者通常会经历将近 3-5 个月系统的症状史^[5], 临床表现为吞咽不畅及进食胸骨后疼痛(79.8%)、反酸(33.1%)、乏力和消瘦(7%), 体重下降(37.5%)等, 部分患者出现呕血、黑便^[5]。

CT 可以明确肿瘤的大小及与周围组织之间的关系, 从而为手术提供依据, 协助医生进行初步判断^[6]。PMME 影像学检查表现为轮廓比较光滑规则的充盈缺损及局部食管扩张, 常表现为凸向管腔的结节状肿块, 区别其他疾病, 如平滑肌肉瘤显示为一种异质化的肿块, 有坏死的区域, 而卡波西肉瘤显示为多发性的黏膜下肿块或息肉样病变。其他恶性肿瘤如食道腺癌或食管鳞状细胞癌很少表现为息肉

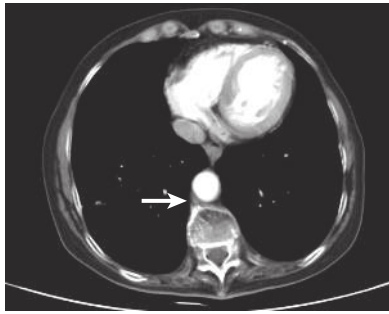


图 1 增强 CT 显示食道胸下段充盈缺损表现



图 2 距门齿 33-36 cm 见新生物, 占 1/2 周, 位于后壁, 肉芽状隆起, 肿瘤及周边有黑色素存留

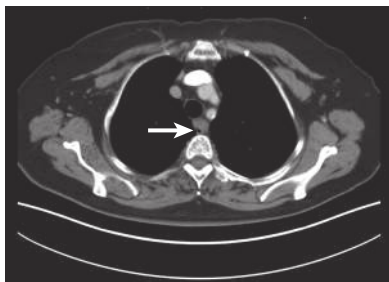


图 3 CT 显示食管上中段局部管壁不规则增厚

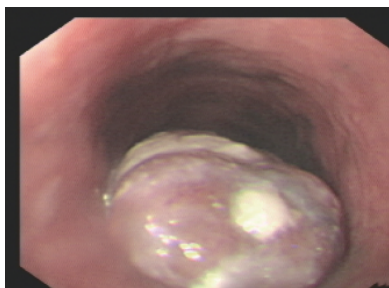


图 4 见左壁占位性病变, 伞形, 窄蒂, 食管占位性病变

状肿块。但在肿瘤类型的诊断上, CT 特异性并不强。Sahoo^[7]等建议组织学检查可以准确的确认结果, 磁共振、CT 以及 CT 增强也十分重要, 尤其 PET-CT 在其中的作用不容小觑^[8], 可以实现全身成像, 对术前评估、术后随访都有重要参考价值, 对于无症状的患者, 建议采用组织学的检查方法, HMB-45 和 S-100 进行建立完整的判断^[4]。

PMME 早期临床症状一般表现不明显, 发现时一般为晚期, 且容易被误诊。曾有报道原发性食管癌首次胃镜被误诊为血管性病变, 明确淋巴结转移后生存期仅剩几个月

^[9]。PMME 诊断后中位数生存期仅为 11 个月, 在世界范围内生存时间将近 13.4 个月, 30% 的患者生存期大于 1 年, 但 5 年生存率只有 4.2%^[10], 目前分析预后差原因可能为: ① 该肿瘤生长速度快, 侵袭性强, 易发生血道或淋巴道转移; ② 肿瘤隐蔽性大, 不易早期发现; 而 PET-CT 可以进一步辅助诊断; ③ 肿瘤对放疗和化疗不敏感。大部分患者死于淋巴结的转移, 常见的转移器官为肝脏 (31%)、纵膈 (29%)、肺 (18%)、大脑 (13%)^[11]。

手术切除可以缓解食管恶性黑色素瘤的临床症状, 但不能提高生存率, 辅助放化疗是否有效仍需进一步讨论^[4]。PMME 患者手术后 1 年和 5 年生存率分别为 51% 和 10%, 肿瘤分期是重要影响因素^[12]。但与长期生存状况相比, 一经发现或确诊, 即需要全食管的手术切除, 对患者生活质量造成很大的影响^[13]。文献报道 1 例食道黑色素瘤患者术后结合放化疗生存时间达 8 年^[14]。另一例食管原发性黑色素瘤经手术治疗后未进行化疗, 术后 6 个月未出现转移, 远期生存状况比较好^[4]。

对于不能手术切除的患者, 放化疗、免疫可能起到一定的姑息治疗的作用。2010 年报道的两位患者由于年龄和基础疾病比较复杂未采用手术治疗, 仅采用放疗和热疗, 治疗结果为一例患者在治疗后 11 个月出现快速的转移, 但另一位患者则完全恢复, 治疗 15 个月后仍未出现任何转移的征兆^[15]。靶向治疗药物为食管黑色素瘤的治疗带来了新的希望, 近年来一项关于易普利姆玛与达卡巴嗪联合治疗包括 502 例黑色素瘤的随机临床 III 期试验, 将患者分为伊匹单抗组以及伊匹单抗与氮烯咪胺联用组, 结果显示, 联用组的总体生存期为 11.2 个月, 伊匹单抗单用组为 9.1 个月, 表明两个药物联用能够提高转移性黑色素瘤患者的预防^[16]。

由于 PMME 的危险因素尚不清楚, 因此, 预防似乎是不可能的, 因此发生在黏膜交界处的着色皮损都值得注意。Mehra 等^[17]研究显示肿瘤厚度是 PMME 的肿瘤的重要标记, 且存活时间主要取决于诊断初期肿瘤 T 分期结果, 患者既往健康状况等因素也对预后有一定影响。治疗应根据肿瘤大小、位置、淋巴转移情况和患者自身状况综合考虑, 选择合适的治疗方案。

综上所述, 原发性食管癌恶性黑色素瘤病例十分罕见, 尤其女性案例, 因早期临床症状不明显, 易发生血行转移, 预后极差, 正确的诊断需综合检查结果, 然而早期识别并规范化治疗仍面临着巨大的挑战。

参考文献

- 1 Eddekkou H, Guy J B, Falk A T, *et al.* Primary digestive melanomas: is there any consensus? *Bulletin Du Cancer*, 2014, 101(6): 637-640.
- 2 Iwanuma Y, Tomita N, Amano T, *et al.* Current status of primary malignant melanoma of the esophagus: clinical features, pathology, management and prognosis. *Journal of Gastroenterology*, 2012, 47(1): 21-28.
- 3 Arthur C A M D, Sophie S M D. Malignant melanoma; A clinicopathological analysis of the criteria for diagnosis and prognosis. *Cancer*, 1953, 6(1): 1-1.
- 4 Zheng J, Mo H, Ma S, *et al.* Clinicopathological findings of primary

- esophageal malignant melanoma: report of six cases and review of literature. *Int J Clin Exp Pathol*, 2014, 7(10): 7230-7235.
- 5 Volpin E, Sauvanet A, Couvelard A, *et al.* Primary malignant melanoma of the esophagus: a case report and review of the literature. *Diseases of the Esophagus Official Journal of the International Society for Diseases of the Esophagus*, 2002, 15(3): 244-249.
 - 6 Yu Q, Yuan S. Primary malignant melanoma of the esophagus with subtotal esophagectomy: a case report. *Int J Clin Exp Med*, 2014, 7(11): 4519-4522.
 - 7 Sahoo MR, Gowda MS, Kaladagi RM. Primary amelanotic melanoma of the rectum mimicking adenocarcinoma. *Am J Case Rep*, 2013, 14: 280-283.
 - 8 Pfannenbergl C, Schwenzer N. Whole-body staging of malignant melanoma: advantages, limitations and current importance of PET-CT, whole-body MRI and PET-MRI. *DerRadiologe*, 2015, 55(2): 120-126.
 - 9 Gupta V, Kochhar R, Sinha S K, *et al.* Primary malignant melanoma of the esophagus: long-term survival after radical resection. *Journal of Thoracic Oncology Official Publication of the International Association for the Study of Lung Cancer*, 2009, 4(9): 1180-1182.
 - 10 Wang S, Tachimori Y, Hokamura N, *et al.* Diagnosis and Surgical Outcomes for Primary Malignant Melanoma of the Esophagus: A Single-Center Experience. *Annals of Thoracic Surgery*, 2013, 96(3): 1002-1007.
 - 11 Chalkiadakis G, Wihlm J, Morand G, *et al.* Primary malignant melanoma of the esophagus. *Annals of Thoracic Surgery*, 1985, 39(5): 472-475.
 - 12 Gao S, Li J, Feng X, *et al.* Characteristics and Surgical Outcomes for Primary Malignant Melanoma of the Esophagus. *Scientific Reports*, 2016, 6: 23804-23804.
 - 13 刘毅, 初向阳, 薛志强, 等. 9 例食管恶性黑色素瘤的临床分析. *解放军医学院学报*, 2013, (2): 142-144.
 - 14 Liu H, Yan Y, Jiang C M. Primary Malignant Melanoma of the Esophagus With Unusual Endoscopic Findings: A Case Report and Literature Review. *Medicine*, 2016, 95(17): 3479-3479.
 - 15 Hulshof M C, Van Haaren P M, Pjzvs, *et al.* Radiotherapy combined with hyperthermia for primary malignant melanomas of the esophagus. *Diseases of the Esophagus*, 2010, 23(8): 42-47.
 - 16 Wolchok J D, Kluger H, Callahan M K, *et al.* Nivolumab plus ipilimumab in advanced melanoma. *New England Journal of Medicine*, 2013, 369(2): 122-133.
 - 17 Mehra T, Grözinger G, Mann S, *et al.* Primary Localization and Tumor Thickness as Prognostic Factors of Survival in Patients with Mucosal Melanoma. *Plos One*, 2014, 9(11): 112535-112535.

本文编辑: 董敏