

[2] YAMAGUCHI,K,KATAYAMA H,et al. Prediction of severeadverse reactions to Ionic and nonionic contrast media in Japan;evaluation of pretesting. A report from the Japanese Committee on the Safety of Contrast Media[J]. Radiology,1991,178(3):363-367.

[3] 中华医学会心血管病学分会,中华心血管病杂志编辑委员会.含碘对比剂在心血管疾病中临床应用的专家共识(2012)[J].中华心血管病杂志,2013,41(2):94-98.

[4] 国家食品药品监督管理总局.国家药品不良反应监测年度报告(2013 年)[J].中国药物评价,2014,31(4):254-256.

[5] 国家药典委员会.中华人民共和国药典(一部 2020 年版)[M].北京:中国医药科技出版社,2020:705.

[6] 乐智勇,宋成武,姜淋洁,等.泽泻水提物对不同性别小鼠肾脏的慢性毒性研究[J].湖北中医杂志,2012,34(7):22-23.

[7] 赵筱萍,陆琳,张玉峰,等.泽泻中肾毒性成分的辨析研究[J].中国中药杂志,2011,36(6):758-761.

[8] 范稹.泽泻毒性现代研究进展[J].环球中医药,2014,7(2):155-157.

[9] 汪春飞,成旭东,顾俊菲,等.泽泻化学物质基础及其毒性研究进展[J].中国中药杂志,2015,40(5):840-846.

[10] 丁涛.中草药不良反应及防治[M].北京:中国中医药出版社,1992:24.

[11] 顾施健,吴娟,柳冬月,等.泽泻汤对小鼠血压作用的实验研究[J].时珍国医国药,2010,21(2):272-273.

[12] 王晓红.山茱萸几种不同炮制品的熊果酸含量测定[J].中成药,2000(7):24-25.

[13] 刘云.山茱萸炮制前后几种主要成分的含量比较[J].中药材,2019,42(5):1077-1079.

[14] 张程荣,曹岗,张云,等.山茱萸的化学、药理与炮制研究进展[J].中华中医药学刊,2011,29(9):2002-2005.

[15] 国家药品监督管理局.关于发布《个例药品不良反应收集和报告指导原则》的通告[EB/OL].(2018-12-19)[2023-11-15].<https://baijiahao.baidu.com/s?id=1620470048545467292&wfr=spider&for=pc>.

(收稿日期:2023-11-16 修回日期:2023-12-21)

• 案例分析 •

皮肤恶性黑色素瘤肺转移 1 例病案报道及文献回顾

李洪波^{1,2},陆辉辉^{2,3△}

(1.湖南中医药大学,湖南 长沙 410000;2.湖南中医药大学附属省直中医医院胸心大血管外科,湖南 株洲 412000;3.湖南中医药高等专科学校附属第一医院胸心大血管外科,湖南 株洲 412000)

[摘 要] 恶性黑色素瘤(MM)是一类来源于人类黑色素细胞的恶性肿瘤,可遍及于身体各个部位,最常见于皮肤和黏膜。皮肤型 MM 较多见,大约为 80%,黏膜型黑色素瘤约占 20%。MM 患者预后较差,常经周围淋巴结转移至胸腹部脏器,转移器官多见于肺、脑、肝、骨等。而该例患者因术前完善相关检查并未发现明显代谢异常增高的淋巴结及病灶,先后经肺部占位及面部皮损切除后最终确诊为皮肤 MM 肺转移。通过对该例患者诊治过程的回顾及文献复习,或能提高对该类疾病认识,使临床医生重视身体各部位不明原因出现色素沉着及皮损的情况,做到病史采集及体格检查详尽仔细,能够早发现和诊断疾病,尽早开始系统治疗,或许能够有效改善患者远期预后。

[关键词] 恶性黑色素瘤; 肺转移瘤; PET-CT/CT; 病例报告

DOI:10.3969/j.issn.1009-5519.2024.12.039 中图法分类号:R73-37

文章编号:1009-5519(2024)12-2157-04 文献标识码:B

皮肤是恶性黑色素瘤(MM)的主要受病部位,早期易发生转移,晚期患者预后不良。目前的临床治疗仍然是手术治疗,外科手术可以延长患者的生存时间。然而,大多数患者和医生都很容易忽略原发病灶,往往在确诊时已是中、晚期。本院收治 1 例左下肺部占位性病变的患者,经手术及病理检查确诊为 MM,因考虑到肺部原发性的 MM 极其罕见,仅占肺肿瘤的 0.01%^[1],追溯既往的病史,经面部皮肤病变进一步切除后,最终确诊为肺转移性 MM,结合文献复习,对该疾病的临床诊断及治疗进行探讨。

1 临床资料

1.1 一般资料

患者,女,55 岁,因“发现左肺占位性病变 3 d”于 2022 年 5 月住院诊治。患者 3 d 前于外院完善胸部 CT 检查时提示“左下肺占位性病变”,无

△ 通信作者,E-mail:1255057058@qq.com。

胸闷胸痛、咳嗽咯血,无畏寒、潮热盗汗等不适,为进一步诊治收入住院治疗。既往史无特殊,家族无肿瘤病史。查体:生命体征正常。口唇及指端未见发绀,全身浅表没有触及肿大的淋巴结。头面部视诊无异常,心、肺、腹查体无阳性体征。四肢对称,肌力肌张力无异常,双下肢无水肿。

1.2 辅助检查 三大常规、肝肾功能、凝血常规、肺肿瘤标志物 6 项、心电图均未见异常。胸部 CT 考虑:左膈肌上方肿块,胸膜来源孤立性纤维瘤?肺内间叶源性肿瘤待排。完善支气管镜检查提示支气管炎。完善肺泡灌洗检查:细菌涂片、真菌涂片、抗酸杆菌涂片、结核分枝杆菌 DNA 均为阴性。肺泡灌洗液病理检查未见恶性肿瘤细胞。为进一步明确性质,需对左下肺占位进行穿刺活检,也可以通过外科手术送检肺部病变组织。但因患者肺部占位靠近脊柱与膈肌,且有可能出现针道转移风险,患者及家属商议后拒绝行穿刺活检,决定行手术治疗并明确肺部肿块性质。术前完善 PET-CT 检查提示:(1)左下肺膈肌上糖代谢

异常增高肿块,倾向胸膜来源孤立性纤维瘤,肺内间叶源性肿瘤不排除,建议穿刺活检;(2)左侧咽隐窝略变窄伴糖代谢增高,建议完善鼻咽部磁共振成像平扫+增强检查及鼻咽镜检查综合分析;(3)双侧上颌窦炎;(4)双肺小结节,拟 LU-RADS 2/3S-1 类,建议 6 个月复查三维 CT;(5)双肺少许感染;(6)左侧第 6 肋骨陈旧性骨折;(7)脊柱退行性改变。患者胸部 CT 及增强 CT 检查结果见图 1、2。因患者左侧咽隐窝略变窄伴糖代谢增高,予行鼻咽部增强磁共振所见“左侧咽隐窝下部黏膜增厚,表面尚光滑,鼻咽顶后壁未见明显异常结节及肿块样异常信号,增强未见明显异常强化,双侧咽旁间隙对称无狭窄,周围软组织结构清晰,未见明确肿块影”,完善鼻咽镜检查见“咽部慢性充血,扁桃体 1 度大,下咽部窥不清,鼻黏膜肿胀,下鼻甲肿大,鼻道见黏脓性涕”,综合耳鼻咽喉科会诊意见考虑左侧咽隐窝代谢增高原因为“鼻炎,鼻甲肥大”。同时结合增强磁共振检查所见头部及颈部无明显异常;暂时排除相关远处脏器转移可能。

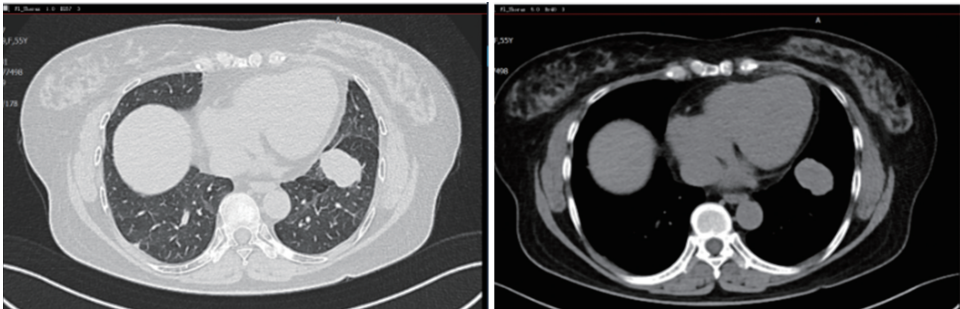


图 1 患者胸部 CT 检查结果

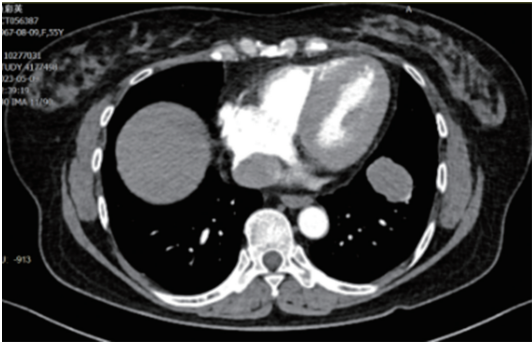


图 2 患者胸部增强 CT 检查结果

1.3 治疗及诊断 治疗上于 2023 年 5 月在全身麻醉下行“胸腔镜下左下肺楔形切除术+膈肌结节切除+前哨淋巴结采样+胸膜粘连烙断术”,术后常规病理结果:(左下肺肿块)HE 形态结合免疫组织化学(免疫组化)符合 MM,肿瘤大小约 43.0 cm×2.5 cm,肿瘤侵犯脏层胸膜,肺组织切缘未见肿瘤侵犯,请结合临床排除转移性再考虑肺原发。(P00162608-11)免疫组化:CK-Pan(+),CR(+),MC(+),D2-40(+),CEA(-);(P00162608-7)免疫组化:Vim(+),CK-Pan(-),CD34(-),Bcl-2(部分+),CD99(+),CD117(-),Dog-1(-),Desmin(-),Calponin(-),

STAT-6(-),S100(-),SOX10(+),P53(5%+),EMA(-),CD5(-),Ki67 指数(20%,热点区 30%),PR(-),P63(-),MelanA(少部分+),HMB45(+),PNL-2(部分+),BRAF(+),CyclinD1(+),Tyrosinase(+). 淋巴结病理结果显示:(1)左侧胸腔第 5、7 组淋巴结未见肿瘤转移,分别为 0/1、0/2。(2)左侧胸腔第 10 组送检纤维组织中见少量增生的间皮细胞。

因 MM 好发部位为四肢及皮肤等处,肺部原发性可能较低,进一步对患者进行皮肤、口腔黏膜等多部位查体未见明显黑痣及黑斑,并反复仔细询问患者病史,自诉 1 年余前因左侧面颊部有黑痣,且期间有增大迹象,并于 1 年余前在外院行“面部黑痣消除术”,当时未明确其具体性质。仔细查看患者左侧面颊部,局部可见隐性陈旧性瘢痕,有较浅色素沉着,皮下可触及少许硬结,择期在局部麻醉下行面部病损切除术、皮瓣转移术,术后常规病理结果提示,常规切片:(左侧面颊部黑痣)MM,肿瘤最大径约 0.3 cm,肿瘤侵犯神经束衣,皮肤四切缘均未见肿瘤侵犯。(P00162924-6)免疫组化:Vim(+),CK-Pan(-),S100(+),HMB45(局灶+),SOX10(+),MelanA(局部+),Tyrosinase(局部+),Ki67 指数(10%)、

PNL-2(灶+)、CyclinD1(+). 结合发病时间及相关病理诊断,最终诊断为皮肤 MM 合并肺转移。患者左下肺病变及面部组织病理结果见图 3、4。

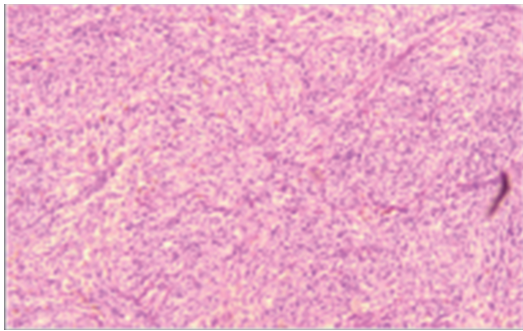


图 3 患者左下肺病变组织病理结果(HE,×100)

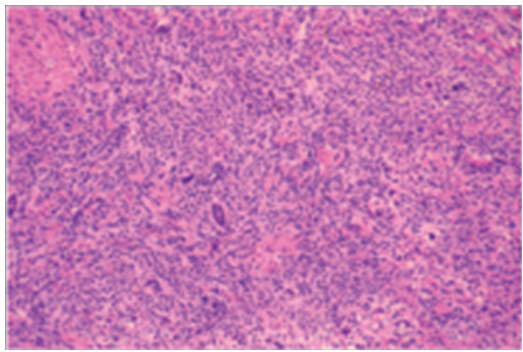


图 4 患者面部组织病理结果(HE,×200)

2 讨 论

回顾本例病案报道,MM 是一种发生于黑色素细胞分布部位的少见恶性肿瘤,常发生于皮肤、眼眶、口腔、鼻黏膜等部位,恶性度高,极易发生转移,30% 的患者经原发性肿瘤切除后可通过淋巴结、血行途径而远处转移或广泛播散,80% 以上的转移性 MM 患者最初仅侵犯一个远处器官,以孤立、实性结节为表现的肺转移最为常见^[2-4]。本例患者因 1 年余前在外院行面部黑痣消除术,当时并未完善病理检查以明确诊断,此次以发现肺部实性病灶为主要目的住院治疗,当时因肺部占位性病变较大,且有可能为恶性病变,完善 PET-CT 及鼻咽镜等相关检查并未见淋巴结及其他部位转移性病灶。MM 多经局部淋巴结转移至胸腹部等器官,而未发现肿大淋巴结,同时有肺转移者临床上较少见。

目前诊断 MM 的主要方法是免疫组化染色,是一个被广泛认可的标志物。其中 S-100、HMB-45、Vimentin 是目前临床上使用最多的 3 种标志物,三者结合可提高诊断率。HMB-45 为 MM 特异性抗体,对 MM 的诊断特异度为 100%,敏感度为 80%~97%;S-100 敏感度高而特异度低,在无色素型 MM 中具有较高的应用价值。在 HMB-45 阴性的情况下,Melan-A 阳性对诊断有帮助。作者后期分析发现,该患者肺组织 S-100 表达为阴性,HMB-45 为阳性,面部组织病理标本中 S-100 和 HMB-45 均为阳性,其中 HMB-45 为 MM 特异抗原,对该病的诊断有重要意义。

肺部 MM 的发病率现在还没有确凿的数据,据文献报道,肺部原发占 MM 的 2.2%,在肺部肿瘤中仅占 0.01%,而转移性肺部 MM 目前尚无流行病学数据^[5]。肺部 MM 多由于体检或胸痛咳嗽时发现,肿瘤发展快、预后差,且无相关特异性肿瘤标志物,也有可能是低分化腺癌、低分化鳞癌和小细胞肺癌等。

肺转移性肿瘤在 CT 影像上常表现为实性、界限清楚的圆形多灶病变,与非转移性肺部结节相比,转移性肺结节直径略大,外形略圆。有文献对 130 例肺转移性 MM 分析发现,转移性 MM 的肺部影像学特征多样,包括多发性结节、孤立性结节、粟粒样结节、纵隔和(或)肺门淋巴结肿大、胸腔积液、溶骨性病变、胸膜外肿块等^[6]。有文献对 396 例肺部转移瘤分析发现以晕征为转移瘤特征 42 例^[7]。本例患者胸部影像学表现为典型的孤立性肺结节,且为实性结节,又因肺转移性肿瘤在影像表现上的多样性,临床诊断中极易考虑为肺恶性肿瘤或良恶交界性肿瘤。

大部分肺部 MM 是转移而来的,原发性肺部 MM 少见,若要诊断原发性肺部 MM,首先必须排除转移性 MM,然后才能做出最终的诊断。对于原发性肺部 MM 的诊断,JENSON 从如下几点提出了诊断的依据:(1)没有全身皮肤损害的手术切除病史,尤其是损害部位有色素沉着;(2)没有眼部相关肿瘤切除或眼球曾行摘除病史;(3)肺部病灶为孤立性;(4)具有肺原发性 MM 的肿瘤学形态特征;(5)手术时未发现其他组织或器官存在黑色素瘤病变;(6)尸解没有发现尤其是皮肤或者眼部等全身其他部位有黑色素瘤病变^[8]。本例患者因既往有“黑痣消除”病史,又经过仔细查体发现左侧面颊部位局部皮下可触及少许硬结,首先考虑左侧面颊部位黑痣为 MM 的原发病灶,而肺部为转移性病灶,最终经“面部病损切除术”后病理检查明确肺部病变为转移性肺部 MM。

MM 在肿瘤疾病中恶性程度非常高,容易发生远处器官或组织的转移,患者预后差,所以,尽早发现和处理非常重要,尽早进行外科手术是获得根治的最好方法^[9]。对于已经合并远处转移患者,则需根据具体分期决定后续治疗方案。肺转移瘤切除术可提高肺部转移性 MM 患者的总生存率,当胸部转移表现为孤立结节时,最好的疗法仍然是外科手术,然后再是化疗^[10]。该患者在确诊时已有器官转移的迹象,属于晚期,幸运的是暂时考虑为肺部孤立性转移。根据相关指南推荐,对于只有 1 个部位或多个转移性病变,Ⅳ期皮肤恶性黑色素瘤(CMM)患者,若可完全切除病灶,对原发瘤和转移病灶需要完整切除^[11],并对于转移性病灶均需遵照 R0 的切除原则进行清除^[12]。目前 CMM 转移灶进行外科手术干预的指征主要概括为以下几点:(1)目的是根治性切除病灶;(2)发现病灶为孤立性或只有较少的可切除的转移性病灶;(3)病灶不稳定或进一步扩散可能会引起全身其他部位相关并发症;(4)经过抗肿瘤治疗后病情稳定时间超

过 3 个月;(5)患者自身经评估后可以耐受外科手术和手术麻醉;(6)只进行姑息性治疗或通过手术取出组织标本进行活检等^[13]。有一项回顾性研究发现,初诊有转移的 CMM 患者,经手术治疗后其预后明显好于未经手术者,故采取对转移性病灶进行外科手术切除在某种情况下也能对患者预后起到积极作用^[14]。目前患者术后完善基因检测提示 NRAS 突变,现规律予以特瑞普利单抗免疫治疗。

MM 通常来自肢端皮肤,一般的 MM 是由真皮表皮连接处的黑色素细胞引起的,大多在原来有痣的皮肤上出现。对于原发部位不明的 MM 定义,主要是影像学检查没有能够发现其原发的病灶,或者已经出现全身多处转移,但以某一个转移灶为第 1 个发病症状的 MM,在原发灶位置不详的 MM 患者中,在其原先皮肤上曾经存在过巨大的先天性色素痣或者非典型痣的大约有 22.5%,由此推断原发病灶在皮肤的可能性较大^[15]。根据此案例,该患者首先经手术诊断为原发部位不详的肺 MM。但由于肺 MM 为转移性的病灶较多见,在外形上与肺部其他恶性肿瘤并无显著差异,对于原发于肺部或其他部位 MM 的鉴别,忽略了原发于面部的黑痣及相关病史。所以,当患者身上出现色素沉着的皮损时,需要进一步完善组织病理学检查,尽可能做到早期发现,尽快开始系统的治疗,有效改善患者的预后。另外,临床上对于区分肺部 MM 为原发性还是继发性较困难,体格检查不细致也是导致两者难以区分的重要原因。通过此次病例回顾及相关文献学习,对 MM 的诊断和治疗有了一个大致的认识,同时回顾了肺原发性 MM 的诊断依据和肺转移瘤的常见影像学表现,对鉴别诊断肺原发性与转移性 MM 的能力有一定提高,尽可能减少漏诊、误诊。

参考文献

[1] 牛艳洁,冯光丽,韩宝惠,等.肺恶性黑色素瘤一例[J].上海医学,2005(6):535-536.

[2] YI W S. The clinical significance of incidental pulmonary nodules found in patients with early stage breast cancer[C]//Radiological Society of North America 2003 Scientific Assembly and Annual Meeting,2003.

[3] BORGHESI A, TIRONI A, MICHELINI S, et al. Two synchronous lung metastases from malignant melanoma: the same patient but different morphological patterns [J]. Eur J Radiol Open,2019,6:287-290.

[4] PETERSEN R P, HANISH S I, HANEY J C,

et al. Improved survival with pulmonary metastasectomy: an analysis of 1720 patients with pulmonary metastatic melanoma[J]. J Thorac Cardiovasc Surg,2007,133(1):104-110.

[5] KYRIAKOPOULOS C, ZARKAVELIS G, ANDRIANOPOULOU A, et al. Primary pulmonary malignant melanoma: report of an important entity and literature review[J]. Case Rep Oncol Med, 2017,2017:8654326.

[6] WEBB W R. Hilar and mediastinal lymph node metastases in malignant melanoma[J]. AJR Am J Roentgenol,1979,133(5):805-810.

[7] 吴怡玫,李鸳,李洁,等.肺转移瘤 CT 表现[J].岭南急诊医学杂志,2022,27(2):152-156.

[8] OZDEMIR N, CANGIR A K, KUTLAY H, et al. Primary malignant melanoma of the lung in oculocutaneous albino patient [J]. Eur J Cardiothorac Surg,2001,20(4):864-867.

[9] TAMAŞ C, PINTILIE C T, ATĂNĂSOAE I V, et al. Surgical Reconstruction of post-tumoral facial defects[J]. Rom J Morphol Embryol,2018,59(1):285-291.

[10] LEWIS C W, HARPOLE D. Pulmonary metastasectomy for metastatic malignant melanoma[J]. Semin Thorac Cardiovasc Surg, 2002, 14 (1):45-48.

[11] 中国临床肿瘤学会指南工作委员会组织.中国临床肿瘤学会(CSCO)黑色素瘤诊疗指南-2022[M].北京:人民卫生出版社,2022.

[12] KIMBROUGH C W, MCMASTERS K M, DAVIS E G. Principles of surgical treatment of malignant melanoma[J]. Surg Clin North Am,2014,94(5):973-988.

[13] 中国抗癌协会肉瘤专业委员会软组织肉瘤及恶性黑色素瘤学组.皮肤和肢端恶性黑色素瘤的外科治疗规范中国专家共识 1.0[J].中华肿瘤杂志,2020,42(2):81-93.

[14] 张东晓.转移性皮肤黑色素瘤的治疗策略及预后因素[D].济南:山东大学,2019.

[15] ANBARI K K, SCHUCHTER L M, BUCKY L P, et al. Melanoma of unknown primary site: presentation, treatment, and prognosis: a single institution study[J]. Cancer,1997,79(9):1816-1821.

(收稿日期:2024-01-24 修回日期:2023-12-21)