

肛管直肠恶性黑色素瘤25例

邓昌林, 周淑蓉, 谢明, 邹文俊, 许辉

邓昌林, 周淑蓉, 邹文俊, 许辉, 中国人民解放军第四二二医院普外科 广东省湛江市 524005

谢明, 中国人民解放军第四二二医院病理科 广东省湛江市 524005

邓昌林, 主治医师, 主要从事腹部外科和腹部肿瘤的研究。

作者贡献分布: 此课题设计、数据分析及论文写作均由邓昌林独立完成; 研究资金及课题指导由许辉提供; 研究所用试剂与病理图片由谢明提供; 研究过程由邓昌林、周淑蓉、谢明、邹文俊及许辉共同完成。

通讯作者: 许辉, 主任医师, 524005, 广东省湛江市海滨三路40号, 中国人民解放军第四二二医院普外科. xuhui6862@163.com
收稿日期: 2014-03-25 修回日期: 2014-04-20

接受日期: 2014-04-28 在线出版日期: 2014-06-28

Anorectal malignant melanoma: Analysis of 25 cases

Chang-Lin Deng, Shu-Rong Zhou, Ming Xie, Wen-Jun Zou, Hui Xu

Chang-Lin Deng, Shu-Rong Zhou, Wen-Jun Zou, Hui Xu, Department of General Surgery, 422nd Hospital of PLA, Zhanjiang 524005, Guangdong Province, China
Ming Xie, Department of Pathology, 422nd Hospital of PLA, Zhanjiang 524005, Guangdong Province, China
Correspondence to: Hui Xu, Chief Physician, Department of General Surgery, 422nd Hospital of PLA, 40 Haibin San Road, Zhanjiang 524005, Guangdong Province, China. xuhui6862@163.com

Received: 2014-03-25 Revised: 2014-04-20

Accepted: 2014-04-28 Published online: 2014-06-28

Abstract

AIM: To investigate the clinical features, diagnosis, treatment and prognosis of anorectal malignant melanoma (ARMM).

METHODS: Clinical records of 25 patients diagnosed with ARMM between January 2000 and August 2010 were reviewed, and the major clinical features, treatment modalities and outcomes were analyzed.

RESULTS: ARMM was associated with a high misdiagnosis rate because of nonspecific symptoms, and of all the patients, 18 (72%) were misdiagnosed with polyposis or haemorrhoids at other hospitals. Pathologic examination and specific immunohistochemical markers HMB45, S-100, and Vimentin were helpful in the dif-

ferential diagnosis of ARMM. The 1- and 3-year survival rates were 52% and 20%, respectively. The survival was related to clinical stage and the depth of invasion ($P < 0.05$), but not with sex, age, tumor size, operation mode or chemotherapy ($P > 0.05$).

CONCLUSION: The primary treatment for rectal ARMM is surgery, and the type of treatment is not correlated with survival. Clinical stage and the depth of invasion are the main factors affecting survival. Early diagnosis and treatment are crucial to improve the prognosis of these patients.

© 2014 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Anorectal malignant melanoma; Prognostic factors; Surgical management

Deng CL, Zhou SR, Xie M, Zou WJ, Xu H. Anorectal malignant melanoma: Analysis of 25 cases. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2014; 22(18): 2645-2649 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/22/2645.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v22.i18.2645>

摘要

目的: 探讨肛管直肠恶性黑色素瘤的临床特点、诊断治疗方法与预后的关系。

方法: 选择2000-01/2010-08我院收治的肛管直肠恶性黑色素瘤25例的临床资料、诊疗方法及结果进行回顾性分析。

结果: 肛管直肠恶性黑色素瘤的临床表现无特异性, 误诊率高, 18例患者在外院被误诊为痔疮或息肉, 误诊率达72%; 病理检查及特异性免疫标记蛋白HMB45、S-100、Vimentin等有助于鉴别诊断; 肿瘤患者1和3年生存率分别为52%和20%; 肿瘤患者1年生存率和3年生存率与临床分期、肿瘤浸润深度相关($P < 0.05$), 而与患者性别、年龄、肿瘤大小、手术方式和术后是否化疗均不相关。

结论: 手术切除仍是肛门直肠黑色素瘤治疗

■背景资料

肛管直肠恶性黑色素瘤是一种罕见的肿瘤, 有报道其手术治疗后的5年生存率仅为6%-15%。因此肿瘤的早期诊断十分必要。国内对该疾病的报道较少。因此, 正确认识肛管直肠恶性黑色素瘤的临床诊断和治疗特点有助于提高肛管直肠恶性黑色素瘤的诊治水平。

■同行评议者

顾国利, 副主任医师, 空军总医院普外科

■研究前沿

研究从传统的临床手段丰富到临床与病理组织学结合,并且从分子病理学方面提供重要研究手段,为肿瘤患者的早期诊断提供可靠依据。

的第一选择,预后与治疗方式无关,肿瘤临床分期、浸润深度是影响预后的重要因素,提高生存率的关键是早期发现、早期治疗。

© 2014年版权归百世登出版集团有限公司所有。

关键词: 肛管直肠恶性黑色素瘤; 预后因素; 手术治疗

核心提示: 肛管直肠恶性黑色素瘤是一种恶性程度很高并且罕见的肿瘤,目前国内对其研究手段大多集中于临床方面,而诊断手段多集中于血清学、影像学检查,而分子病理学的应用为其研究方向提供了新的途径。

邓昌林, 周淑蓉, 谢明, 邹文俊, 许辉. 肛管直肠恶性黑色素瘤25例. 世界华人消化杂志 2014; 22(18): 2645-2649 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/22/2645.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v22.i18.2645>

0 引言

肛管直肠恶性黑色素瘤(anorectal malignant melanoma, ARMM)是一种极为少见的恶性肿瘤^[1],恶性程度高、生长速度快、容易复发和转移,预后极差.在大多数情况下,当患者被诊断患有肛管直肠恶性黑色素瘤时多数已经存在局部浸润或远处转移,并且其对放、化疗不敏感^[2],治疗方法的选择有限.目前,手术治疗仍然是主要的临床治疗方法,腹会阴联合切除术(abdominoperineal resection, APR)和局部广泛切除术(wide local resection, WLE)为最常用的方法.关于这两种手术方式的选择,长期以来,一直存在争议^[3].现将我院2000-01/2010-08收治的25例肛管直肠恶性黑色素瘤患者的临床资料结合文献进行回顾性分析,探讨其生物学特性、临床表现、诊断、治疗及预后关系。

1 材料和方法

1.1 材料 收集2000-01/2010-08中国人民解放军第四二二医院普外科收治的肛管直肠恶性黑色素瘤患者25例,回顾分析其临床特征,诊断、治疗及结果.其中男性14例,女性11例;年龄38-65岁(中位年龄51岁);肿瘤直径1.2-6.5 cm(中位直径约为3.2 cm);临床I期的病例12例,II-III期的病例13例;术后病理提示肿瘤局限于黏膜、黏膜下层11例,侵及肌层11例、外膜3例;肿瘤患者采用腹会阴联合切除术17例,局部扩大切除术8例;术后进行化疗的14例,未进行化疗的11例。

1.2 方法

1.2.1 治疗: 25例肛管直肠恶性黑色素瘤患者的病史被重新复习,所有病例均行病理HE染色和免疫组织化学染色, HMB-45、S-100、Vimentin等免疫组织化学蛋白检测结果判定:阳性细胞表现为细胞质内出现棕黄色颗粒,瘤细胞无棕色颗粒者为阴性,相应的所有病理切片由两名病理科医师复查.临床分期根据Ballo分期法: I期,病灶局限于肛管直肠; II期,腹股沟或盆腔淋巴结转移; III期,远处转移.分析的内容包括: (1)发病年龄与性别构成; (2)首发症状和误诊率; (3)治疗方式; (4)肿瘤的病理: 包括肿瘤大小、浸润深度、淋巴结转移、脉管/神经侵犯等.手术方式选择: 肿瘤局限于黏膜层及黏膜下层以内的选择保留括约肌的局部切除术并保证2 cm的安全切缘,肿瘤侵犯肌层及外膜时行腹会阴联合切除手术,对伴腹股沟淋巴结转移或可疑转移的患者,行腹股沟淋巴结清扫.化疗药主要为氮烯咪胺、长春新碱、争光霉素、环己亚硝脲等。

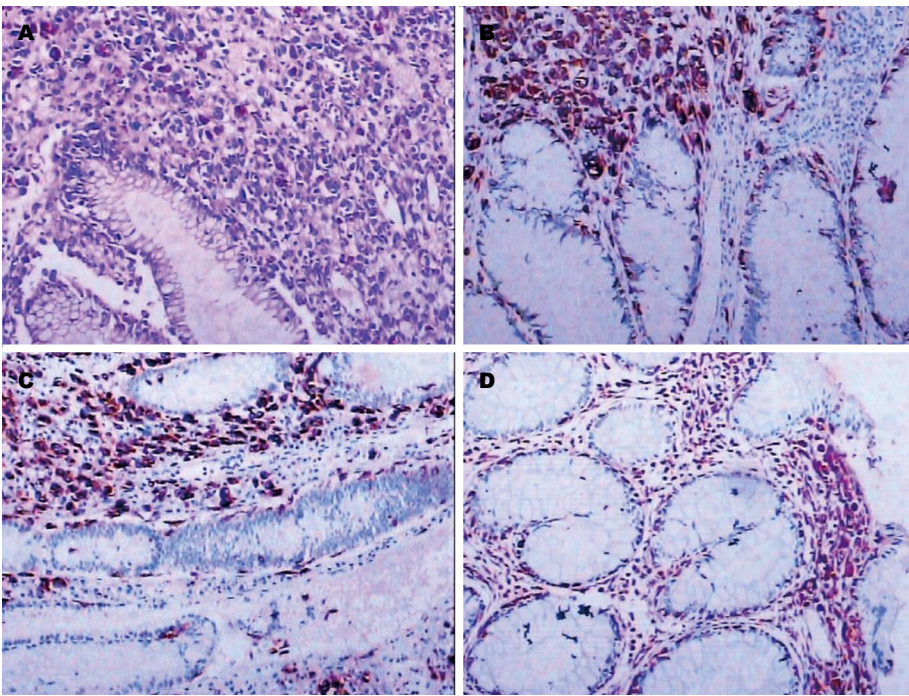
1.2.2 随访: 全部患者出院后随访至死亡,并以1和3年生存率作为反映预后的指标,1年后存活为13例,3年后存活为5例。

统计学处理 采用SPSS17.0统计软件对所得数据进行学统计分析,组间数据用 χ^2 检验或确切概率法,检验水准 $\alpha = 0.05$. $P < 0.05$ 为差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 临床特点 肛管直肠恶性黑色素瘤缺乏特异性的症状,首次就诊症状依次为便血15例(60%),肛门不适7例(28%),肛门肿物3例(12%);多数肿瘤突出于肠黏膜,有蒂或无蒂,呈结节样或息肉样;颜色黑色或褐色16例(64%),与周围组织颜色区别不明显的9例(36%);18例患者在外院被误诊为痔疮或息肉,误诊率达72%.所有患者均否认有恶性黑色素瘤家族。

2.2 病理 肿瘤标本直径1.2-6.5 cm(中位直径约为3.2 cm),全部为单发;肿瘤局限于黏膜、黏膜下层11例,侵及肌层11例、外膜3例;镜下见肿瘤细胞胞浆内黑色素沉着16例,无黑色素沉着9例.全部组织行HE染色和免疫组织化学检查,其中HMB-45标记阳性23例(92%),S-100标记阳性18例(76%),Vimentin标记阳性25例(100%).HE染色镜下肿瘤细胞胞浆内无黑色素沉着者,



■**相关报道**
肛管直肠恶性黑色素瘤是一种罕见的肿瘤,国内对该疾病的报道较少.特别是从分子病理学方面研究的更少见.

图 1 肛管直肠恶性黑色素瘤的组织学图片(×100). A: HE染色; B: HMB-45免疫组织化学染色(SP法); C: S-100免疫组织化学染色(SP法); D: Vimentin免疫组织化学染色(SP法).

表 1 25例肛管直肠恶性黑色素瘤患者临床因素治疗方式与预后的关系

项目	n	1年存活	1年内死亡	P值	3年存活	3年内死亡	P值
性别				0.428			1.000
男	14	6	8		3	11	
女	11	7	4		2	9	
年龄(岁)				0.434			0.645
≥51	13	8	5		2	11	
<51	12	5	7		3	9	
肿瘤大小(cm)				0.238			0.322
≥3.2	13	5	8		4	9	
<3.2	12	8	4		1	11	
临床分期				0.047			0.015
I期	12	9	3		5	7	
II-III期	13	4	9		0	13	
浸润深度				0.015			0.009
黏膜,黏膜下层以内	11	9	2		5	6	
肌层及外膜层	14	4	10		0	14	
手术方式				0.673			1.000
腹会阴联合切除术	17	8	9		3	14	
局部广泛切除术	8	5	3		2	6	
术后化疗				0.695			0.341
有	14	8	6		4	10	
无	11	5	6		1	10	

HMB-45、S-100、Vimentin标记均为阳性(图1).

2.3 肛管直肠恶性黑色素瘤患者临床因素治疗方式与预后的关系 肿瘤患者1年和3年生存率分

别为52%(13/25)和20%(5/25). 1年生存率和3年生存率与患者性别、年龄、肿瘤大小、手术方式和术后是否化疗均不相关($P>0.05$), 而与临床

■创新盘点

从分子病理学结合临床方面研究入手,为临床早期诊断提供可靠依据,并且从分子病理学方面为临床的诊断,个体化治疗和综合治疗提出新的研究热点。

分期、肿瘤浸润深度相关,差异有统计学意义($P<0.05$)(表1)。

3 讨论

肛管直肠恶性黑色素瘤是一种罕见的肿瘤,其组织来源于肛管直肠黏膜内丰富的黑色素细胞,占有恶性黑色素瘤比率的0.4%-3.0%,在肛管直肠原发性肿瘤中的发病率为0.1%-4.6%^[4,5]。有报道其手术治疗后的5年生存率为6%-15%^[6]。因此肿瘤的早期诊断十分必要。国内对该疾病的报道较少。因此,正确认识肛管直肠恶性黑色素瘤的临床诊断和治疗特点有助于提高肛管直肠恶性黑色素瘤的诊治水平。因为该肿瘤的特殊解剖部位及缺乏特异性的症状。因此根据临床表现诊断十分困难。本文患者最常见的症状为便血、肛门不适或肛门区肿物。多数肿瘤突出于肠黏膜,有蒂或无蒂,呈结节样或息肉样。早期肿瘤较小时,可以出现直肠肿物脱出,并可自行还纳。肿瘤大时常呈菜花样,表面常有糜烂和溃疡形成。肿瘤颜色呈多样性,黑、紫、褐、红均可见,部分肿瘤的周围黏膜亦可见到斑片状色素。少数患者首发症状可为腹股沟淋巴结肿大,活检时才被确诊。晚期患者肛门部可见巨大溃疡肿物,出现下腹疼痛,腹股沟有肿大坚硬的淋巴结,同时伴体质量减轻、重度贫血等。由于肛管直肠恶性黑色素瘤发病率极低,许多医师对该病认识不足,加之患者首发症状多为大便出血,故容易与痔疮、直肠息肉等良性疾病混淆而延误诊治,导致30%-60%的患者就诊时已有不同程度的转移^[7,8]。本研究提示外院误诊率达72%。对于出现以上临床症状应常规行直肠指诊及结肠镜检查。病理检查是确诊的唯一方法,直肠指诊如发现肛管直肠交界处肿物应警惕肛管直肠恶性黑色素瘤的可能,及时行结肠镜检查并行活检以明确诊断,对可疑病变应及时行肿块完整切除,行病理检查(包括术中冰冻切片诊断)以提高确诊率。由于30%-70%的肛管直肠恶性黑色素瘤是无色素的,常规病理诊断十分困难,因此免疫组织化学标志物的作用就十分重要。免疫组织化学标志蛋白HMB45、S-100和Vimentin经常被用来帮助确诊^[6,9]。本研究中免疫组织化学示HMB45、S-100、Vimentin阳性率分别为92%、76%、100%,HE染色镜下肿瘤细胞胞浆内无黑色素沉着者,S-100、HMB45、Vimentin标记均为阳性,免疫组织化学对肿瘤的早期诊断起着重要作用。超声学检查和影像检

查CT等有助于判断肿瘤浸润深度和淋巴结转移情况^[10]。

肛管直肠恶性黑色素瘤的治疗方式已经发展到多学科综合治疗,包括手术、化疗已被使用,手术仍是主要的治疗手段,手术目的是尽可能延长生存时间和提高生活质量。传统观点认为该肿瘤早期属于局部病变,后期属于全身系统性疾病,肿瘤的浸润深度应对手术方式有绝对性影响。现在许多研究关于选择局部广泛切除术抑或腹会阴联合切除术,争议一直存在。推荐腹会阴联合切除术的人认为:腹会阴联合切除术能更广泛的切除肛管、直肠及其周围组织,使肿瘤的切除更彻底,减少了术后淋巴结转移率和局部复发率。推荐局部广泛切除术的人认为:虽然腹会阴联合切除术对控制局部复发有利,但在延长生存期方面并不比局部扩大切除术优越。因为肛管直肠恶性黑色素瘤外科治疗失败的主要原因是远处转移,而不是局部复发;而局部扩大切除术降低了手术创伤,避免了结肠腹部造瘘,提高了患者术后生活质量,因而提出局部扩大切除术可替代腹会阴联合切除术,成为治疗肛管直肠恶性黑色素瘤的最佳手术方式^[3,11]。本组研究表明,肿瘤患者进行局部广泛切除术抑或腹会阴联合切除术后,患者的1和3年生存率统计学上并无显著意义($P>0.05$),这一结果与Yap等^[9]和Carcoforo等^[12]的研究结果类似。除手术外,尚可采用化疗、放疗及生物治疗。但肛管直肠黑色素瘤对化疗、放疗的敏感性较差^[2,13]。化疗药主要为氮烯咪胺、长春新碱、争光霉素、环己亚硝脲等;生物制剂主要为干扰素和白介素-2;Ballo等^[14]报道放疗可对局部复发有一定控制,与本研究经术后化疗或无化疗的患者对比一样,生存率上并无显著的统计学意义($P>0.05$)。这表明肛管直肠黑色素瘤是一种恶性程度很高的疾病,一旦确诊后,无论是否接受全身治疗,对患者的生存期意义不是很大。不过有一些报道说,尽管这些全身治疗对预后的影响很小,但他们在控制症状或改善患者的质量生活方面有一定的效果^[15],中位生存期也明显长于后者。因此,我们应根据肿瘤不同阶段选择合适的治疗方案。肛管直肠恶性黑色素瘤预后极差,本研究中肿瘤患者1和3年生存率分别为52%和20%,由于现有的回顾性研究组间差异大,样本量较少,要做一个前瞻性的评估很困难。尽管如此,有学者统计一例患者的生存期已经超过10年^[16]。因此对患者进行积极的治疗十分必

要. 本研究中, 肿瘤患者的1和3年生存率与患者性别、年龄、肿瘤大小及治疗方式均无显著的统计学意义($P>0.05$), 而与患者的临床分期及肿瘤的浸润深度相关($P<0.05$), 肿瘤未发生转移及瘤组织局限于黏膜及黏膜下层的患者预后较好, 生存率较高. 因此肿瘤的早期诊断早期治疗十分必要.

总之, 肛管直肠恶性黑色素瘤是一种恶性程度很高的疾病, 预后差, 极易发生转移, 中位生存期短, 手术切除是肛门直肠黑色素瘤治疗的第一选择, 就诊时肿瘤临床分期、浸润深度是影响预后的重要因素, 与性别、年龄、肿瘤大小治疗方式无关. 因此提高对本病的认识, 力争做到早期诊断、早期治疗是提高本病生存率的关键.

4 参考文献

- 1 Falch C, Stojadinovic A, Hann-von-Weyhern C, Protic M, Nissan A, Faries MB, Daumer M, Bilchik AJ, Itzhak A, Brücher BL. Anorectal malignant melanoma: extensive 45-year review and proposal for a novel staging classification. *J Am Coll Surg* 2013; 217: 324-335 [PMID: 23697834]
- 2 Kim KB, Sanguino AM, Hodges C, Papadopoulos NE, Eton O, Camacho LH, Broemeling LD, Johnson MM, Ballo MT, Ross MI, Gershenwald JE, Lee JE, Mansfield PF, Prieto VG, Bedikian AY. Biochemotherapy in patients with metastatic anorectal mucosal melanoma. *Cancer* 2004; 100: 1478-1483 [PMID: 15042682]
- 3 Malik A, Hull TL, Floruta C. What is the best surgical treatment for anorectal melanoma? *Int J Colorectal Dis* 2004; 19: 121-123 [PMID: 12942268]
- 4 Tharpe AS, Vega KJ, Trotman BW. Primary anorectal melanoma. *Turk J Gastroenterol* 2012; 23: 820-821 [PMID: 23864471]
- 5 Heyn J, Placzek M, Ozimek A, Baumgaertner AK, Siebeck M, Volkenandt M. Malignant melanoma of the anal region. *Clin Exp Dermatol* 2007; 32: 603-607 [PMID: 17376215]
- 6 Ishizone S, Koide N, Karasawa F, Akita N, Muranaka F, Uhara H, Miyagawa S. Surgical treatment for anorectal malignant melanoma: report of five cases and review of 79 Japanese cases. *Int J Colorectal Dis* 2008; 23: 1257-1262 [PMID: 18633625]
- 7 Pessaux P, Pocard M, Elias D, Duvillard P, Avril MF, Zimmerman P, Lasser P. Surgical management of primary anorectal melanoma. *Br J Surg* 2004; 91: 1183-1187 [PMID: 15449271]
- 8 Cazenave H, Maubec E, Mohamdi H, Grange F, Bressac-de Paillerets B, Demenais F, Avril MF. Genital and anorectal mucosal melanoma is associated with cutaneous melanoma in patients and in families. *Br J Dermatol* 2013; 169: 594-599 [PMID: 23647170]
- 9 Yap LB, Neary P. A comparison of wide local excision with abdominoperineal resection in anorectal melanoma. *Melanoma Res* 2004; 14: 147-150 [PMID: 15057046]
- 10 Podnos YD, Tsai NC, Smith D, Ellenhorn JD. Factors affecting survival in patients with anal melanoma. *Am Surg* 2006; 72: 917-920 [PMID: 17058735]
- 11 Droesch JT, Flum DR, Mann GN. Wide local excision or abdominoperineal resection as the initial treatment for anorectal melanoma? *Am J Surg* 2005; 189: 446-449 [PMID: 15820458]
- 12 Carcoforo P, Raiji MT, Palini GM, Pedriali M, Maestroni U, Soliani G, Detroia A, Zanzi MV, Manna AL, Crompton JG, Langan RC, Stojadinovic A, Avital I. Primary anorectal melanoma: an update. *J Cancer* 2012; 3: 449-453 [PMID: 23193431]
- 13 Stefanou A, Nalamati SP. Anorectal melanoma. *Clin Colon Rectal Surg* 2011; 24: 171-176 [PMID: 22942799]
- 14 Ballo MT, Gershenwald JE, Zagars GK, Lee JE, Mansfield PF, Strom EA, Bedikian AY, Kim KB, Papadopoulos NE, Prieto VG, Ross MI. Sphincter-sparing local excision and adjuvant radiation for anal-rectal melanoma. *J Clin Oncol* 2002; 20: 4555-4558 [PMID: 12454112]
- 15 Kiran RP, Rottoli M, Pokala N, Fazio VW. Long-term outcomes after local excision and radical surgery for anal melanoma: data from a population database. *Dis Colon Rectum* 2010; 53: 402-408 [PMID: 20305438]
- 16 徐焯, 彭俊杰, 蔡三军, 水若红, 胡育前, 汤德峰. 原发性肛管直肠恶性黑色素瘤27例报告. *中国癌症杂志* 2007; 17: 722-725

■同行评价

本文具有一定指导意义.

编辑 田滢 电编 鲁亚静

