

doi:10.3971/j.issn.1000-8578.2013.12.015

47例皮肤黑色素瘤的临床与病理分析

齐曼丽, 冯俊明, 任勇, 梁励玮, 张鹏, 陈昕薇

Clinicopathologic Characteristics of 47 Cases of Cutaneous Melanoma

QI Manli, FENG Junming, REN Yong, LIANG Liwei, ZHANG Peng, CHEN Xinwei

Department of Pathology, Wuhan General Hospital of Guangzhou Command, Wuhan 430070, China

Abstract: Objective To investigate clinicopathologic characteristics, pathological classification and immunohistochemical features of melanoma. **Methods** Clinicopathologic data of 47 cases of melanoma in our hospital were collected and analyzed. The immunohistochemical staining of Vim, CEA, Ki-67, P53, Bcl-2, P16, HMB45, CyclinD1, MelanA, S-100, PCK and EMA were performed in 15 cases of the specimens. **Results** Forty-seven patients (31 males and 15 females), aged from 16 to 83 years (mean 52) were analysed. Thirty-two specimens were diagnosed as melanoma based on the pathological features directly, while the others according to the immunohistochemical staining results. **Conclusion** Melanoma, which shares some features of melanocyte, was difficult to diagnose in the early stage. The immunophenotypes, such as Vim, CEA, Ki-67, P53, Bcl-2 and P16 were helpful in differential diagnosis, whereas HMB45, CyclinD1, MelanA, S-100, PCK and EMA could reveal the characteristics of this tumor and prompt pathological diagnosis.

Key words: Melanoma; Clinicopathologic characteristics; Immunohistochemical staining; Early diagnosis

摘要:目的 探讨黑色素瘤的临床与病理学特征, 免疫组织化学特点, 提高其早期诊断率。**方法** 分析47例黑色素瘤患者的临床资料和病理特征, 15例免疫组织化学表型。**结果** 本组患者男31例, 女16例, 年龄16~83岁, 平均年龄52岁。32例黑色素瘤均由病理组织学直接诊断, 15例经免疫组织化学检查辅助确诊。**结论** 黑色素瘤具有黑色素细胞的某些临床和病理特点, 早期诊断比较困难, 常依赖于免疫组织化学技术, 其中Vim和CEA、Ki-67和P53、Bcl-2和P16具有重要鉴别诊断价值; HMB45和CyclinD1、MelanA和S-100、PCK和EMA具有重要诊断意义。

关键词: 黑色素瘤; 病理组织学特点; 免疫组织化学; 早期诊断

中图分类号: R739.5 **文献标识码:** A

0 引言

皮肤黑色素瘤 (cutaneous melanoma, CM) 是起源于皮肤黑色素细胞的恶性肿瘤, 占皮肤肿瘤死亡病例的90%^[1-2]; 近年来世界范围内白色人种的CM发病率明显升高, 据统计欧洲发病率为 (10~20) /10万, 美国为 (20~30) /10万, 澳洲发病率最高达 (50~60) /10万^[3]。亚洲地区CM的病因和病理上与欧洲人种有明显的不同, 本文总结分析47例CM的临床与病理学特征, 结合免疫组织化学的特点, 探讨诊断和鉴别诊断方法。

1 资料与方法

收集本院2009—2011年广州军区武汉总医院皮肤科送检痣活检标本559例, 其中CM 47例(占

8.41%), 所有标本均采用10%中性福尔马林液固定, 常规石蜡包埋并切片, 苏木精-伊红染色法 (HE) 染色。筛选15例CM经12项免疫组织化学染色, 所用抗体均选用福州迈新公司即用型抗体, 采用免疫组织化学链霉菌抗生素蛋白-过氧化物酶连接法 (SP) 染色, 并设立阴性和阳性对照观察。黑色素细胞肿瘤的病理组织学分类按WHO2006年版进行^[4]; 免疫组织化学黑色素细胞阳性计数 - : <20%, + : 20%~40%, ++ : >40%~60%, +++ : >60%。

2 结果

2.1 临床资料

47例CM患者中男31例 (66%), 女16例 (34%), 男女之比: 1.94:1; 9例雀斑样黑色素瘤和3例恶性雀斑均为男性, 其余各型无明显性别差异。年龄16~83岁, 平均年龄52岁。发病部位: 头面部17例 (36.2%), 四肢14例 (29.8%), 胸背11例 (23.4%), 颈部5例 (10.6%)。平均大小最长轴≥

收稿日期: 2012-09-29; 修回日期: 2013-02-01

作者单位: 430070 武汉, 广州军区武汉总医院病理科

作者简介: 齐曼丽 (1962-), 女, 学士, 副主任医师, 主要从事妇科和皮肤肿瘤的病理诊断工作

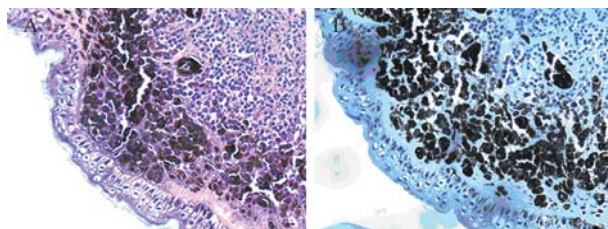
2.5 cm有起源于蓝痣的、结节性、肢端雀斑样、表浅扩散性黑色素瘤, ≥ 2 cm有雀斑样、持续性、恶性雀斑样黑色素瘤, ≥ 1 cm痣样黑色素瘤。位于颈、胸背部皮损常 ≥ 2.5 cm, 位于头面部皮损常 ≤ 2 cm, 位于四肢者皮损常在两者之间。发现皮损的时间19~39月, 其中持续性黑色素瘤发现皮损时间最短, 见表1。

2.2 病理检查

2.2.1 大体观察 47例中40例皮损呈棕黑色或黑色, 无色素6例(36.2%), 蓝色1例。表皮破损15例(31.9%)。30例皮损呈斑疹或斑块状, 17例呈息肉结节状。伴有卫星结节13例(27.7%), 其中5例肉眼可见(10.6%), 8例为镜下卫星结节(17.0%)。皮损边缘不对称20例, 边缘不清13例, 边缘尚清8例, 清楚6例。

2.2.2 镜下形态 瘤细胞形态多样, 常呈上皮样、梭形或畸形怪状; 排列方式常呈假腺样、假乳头状、小梁状、血管周细胞样、Spitz痣样排列, 分布于表皮基部或真皮乳头或真皮深层, 多伴有色素和淋巴细胞浸润; 侵表皮或表皮破溃、消耗, 见图1; 缺乏皮内痣细胞成熟现象, 见图2; 表皮基层瘤细胞巢周无鳞状上皮包裹, 见图3。

2.2.3 免疫表型 15例黑色素瘤HMB45、CyclinD1、



A: intradermal nevus with the maturation of nevocytes (HE $\times 200$); B: the HMB45 immunohistochemical staining of intradermal nevus. The nevocytes in superficial layer of dermis were positive for HMB45 staining, while those in deep layer were negative (SP $\times 200$)

图2 皮内痣的组织学形态

Figure 2 The typical histology of intradermal nevus

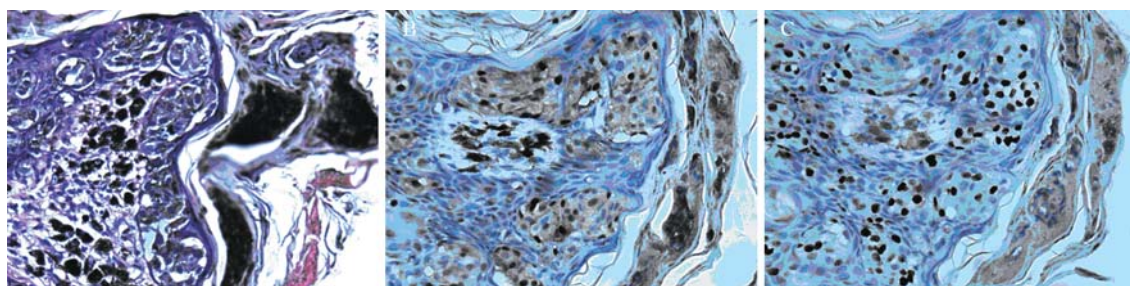
S-100、Ki-67、P53、Vim、Bcl-2、P16均阳性表达, 但表达部位和程度不一。15例黑色素瘤MelanA、Vim全部强阳性, 3例PCK和EMA阳性, 4例CEA阳性, 见表2。

3 讨论

CM是皮肤最常见的恶性肿瘤, 与良性黑色素细胞肿瘤关系密切, 两者具有某些相似的临床和病理特点, 早期诊断和鉴别诊断比较困难。

3.1 早期诊断方法

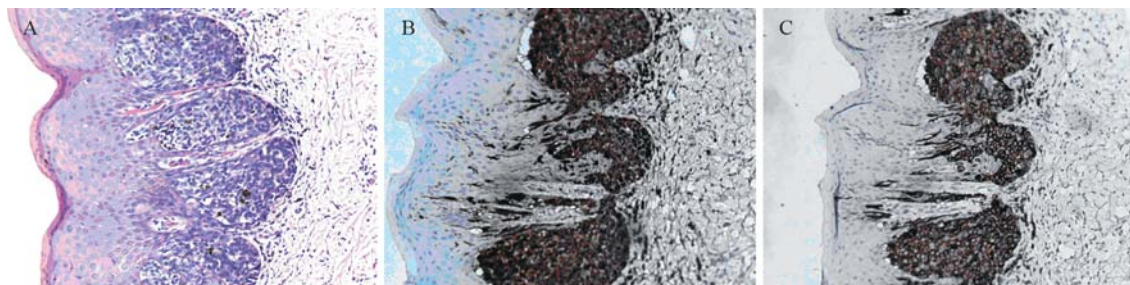
3.1.1 临床资料的分析 and ABCDE 诊断方法^[5]的临床



A: the melanoma cells were distributed in a Paget style, with epidermal consumption phenomenon and pigmentum parakeratosis(HE $\times 200$); B: the immunohistochemical staining showed Paget cells and Parakeratotic cells with positive cyclinD1 (SP $\times 200$); C: the Ki-67 immunohistochemical staining (SP $\times 200$)

图1 浅表扩散性黑色素瘤组织学形态及免疫组织化学检测结果

Figure 1 The typical histology and immunohistochemical staining results of superficial invasive melanoma



A: the typical histology of lentiginous melanoma (HE $\times 200$); B: the S-100 immunohistochemical staining showed there was no septum in tumor cell nests of the basal layer (SP $\times 200$); C: the positive immunohistochemical staining of Melan-A (SP $\times 200$)

图3 雀斑样黑色素瘤的组织学形态及免疫组织化学检测结果

Figure 3 The typical histology and immunohistochemical staining results of lentiginous melanoma

表1 47例黑色素瘤的临床资料

Table 1 Clinical characteristics of 47 cases of melanoma

Type	Superficial spreading melanoma	Nevus melanoma	Nodular melanoma	Lentiginous	Maligna lentigo	Nevus melanoma	Durative melanoma	Tracesble blue nevus melanoma	Total
<i>n</i>	11	10	9	9	3	2	2	1	47
Gender									
Male	7	6	4	9	3		1	1	31
Female	4	4	5			2	1		16
Mean age	45	61	56	63	67	46	51	27	52
Position									
Head and face	3		2	9	3				17
Four limbs	3	10					1		14
Cervical part	1		2			1	1		5
Dorsal part of chest	4		5			1		1	11
Mean size (cm ³)	2.5×1×0.3	2.5×2×0.7	2.5×2×1.1	2.3×2×0.8	2×0.6×0.3	1.3×1×0.8	2.3×1.2×0.8	2.5×1.5×0.5	2.24×1.41×0.66(average value)
Color of skin amage									
Sepia	4	2	2	5	3	1	1		18
Blue								1	1
Black	5	8	3	4		1	1		22
Pink	1		2						3
Skincolor	1		2						3
Epidermis damage	3	4	4	2		1	1		15
Shape									
Macule	7	3		7	2				19
Plaque	4	1	2	2	1	1			11
Polyp			2			1			3
Nodosity		6	5				2	1	14
Stellate ganglion	2	3	3	2	2		1		13
Edge of skin damage									
Clear	2		1	1		1		1	6
Still clear	2		1	5					8
Non-clear	3	4	2	3	1				13
Asymmetry	4	6	5		2	1	2		20
Mean time (month)	37	21	25	33	35	27	19	39	29.5
Growth velocity									
Fast	2	6	3	3			1	1	16
Middle	5	3	3	5		1	1		18
Slow	4	1	3	1	3	1			13

应用是提高CM早期诊断的关键。A(asymmetry不对称性)、B(border不规则的边缘)、C(color不均匀的颜色)、D(diameter直径的增大)、E(Enlargement增大或进展趋势)。本组平均年龄52岁,发病年龄50~60岁为高峰,比国内新疆地区和上海市统计的平均年龄偏低^[5-6],而发病高峰年龄与上海市统计相同;各类型的平均年龄和发病例数分别为起源于蓝痣的黑色素瘤27岁1例(2.1%)、表浅扩散型黑色素瘤45岁11例(23.4%)、痣样黑色素瘤46岁2例(4.25%)、持续性黑色素瘤51岁2例(4.25%)、结节性黑色素瘤56岁9例(19.2%)、肢端雀斑样黑色素瘤61岁10例(21.3%)、雀

斑样黑色素瘤63岁9例(19.2%)、恶性雀斑痣样黑色素瘤67岁3例(6.38%),与国外统计也不尽相同^[4];发病部位多见头面部,其次为颈部。32例符合ABCDE诊断标准,15例不符合,后经免疫组织化学检查确诊。凡中老年患者临床上符合ABCDE诊断标准应首先考虑CM,必须加做黑色素细胞免疫组织化学标志物进一步确诊;不符合时应加做相应的免疫组织化学标志物和黑色素细胞的免疫标志物,排除其他皮肤肿瘤后进一步确诊。

3.1.2 镜下特点的观察和分析 (1)CM不对称表现在皮损两侧肿瘤范围和大小、细胞巢结构特点、细胞

表 2 15例黑色素瘤的免疫组织化学结果

Table 2 The immunohistochemical staining of 15 cases of melanoma

Histological type	HMB45	CyclinD1	S-100	Melan-A	P53	Ki-67	P16	Bcl-2	PCK	EMA	CEA	Vim
Superficial spreading melanoma	++	++	+++	+++	+	+++	+++	+++	-	-	-	+++
Nnevus melanoma	+++	++	+++	+++	++	+++	+++	+++	-	-	-	+++
Lentiginous melanoma	+++	++	+++	+++	+	+++	++	+++	-	-	-	+++
Maligna lentigo	+	+++	+++	+++	+	+	+	++	-	-	-	+++
Acral nevus melanoma	+++	+	+++	+++	++	+++	+++	+++	-	-	+	+++
Traceable blue nevus melanoma	+~+++	+	+	+++	+++	++	+~3+	+++	+	+	-	+++
Pagetoid melanoma	+++	+	+++	+++	+	++	+	++	-	-	-	+++
Nodular melanoma (epithelioid cellular type)	+++	+~++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+	+	+	+++
Nodular melanoma (spindle cellular type)	+++	+~++	+++	+++	++	++	+++	+++	-	-	-	+++
Superficial spreading melanoma to invade epidermis	+++	++	+++	+++	+	+++	+++	+++	-	-	-	+++
Nevus melanoma (epidermis pseudoepitheliomatous hyperplasia)	+++	++	+++	+++	++	+++	+++	+++	-	-	-	+++
Lentigo melanoma to invade nerve	+++	++	+++	+++	++	+++	++	+++	-	-	+	+++
Maligna lentigo to invade hair follicle	++	+++	+++	+++	+	+	+	+++	-	-	-	+++
Acral nevus melanoma (non-pigment type)	++	+	++	+++	++	+++	++	+++	-	-	-	+++
Nodular melanoma(non-pigment type)	+++	+++	++	+++	+++	+++	+++	+++	+	+	+	+++

Note:histopathology classification of melanocyte tumor according to WHO 2006 superficial spreading melanoma (synonym: Pagetoid melanoma)

类型、黑色素分布的特点和密度、炎细胞和纤维化程度等^[4]的不相同。本组32例皮损两侧不对称:瘤细胞巢团一侧多另一侧少有8例,细胞巢结构一侧是巢团样另一侧肉瘤样6例、细胞类型一侧是梭形细胞另一侧是上皮样细胞5例,一侧有色素另一侧无色素或少色素13例、一侧色素位于瘤细胞胞质另一侧位于胞质和间质10例,一侧有炎细胞浸润另一侧无炎细胞或少量炎细胞15例、二侧纤维组织增生不等者4例。(2)瘤细胞成熟程度的观察:靠近表皮基底部的瘤细胞呈巢团状排列,色素深;而远离表皮的瘤细胞则较弥漫或松散排列,色素较浅或缺失;本组25例CM失去这种特点。(3)瘤细胞的异型性和核分裂的观察:32例CM瘤细胞增生密集,多形性和异型性明显,核分裂可见;9例瘤细胞单一,核分裂少见。(4)Breslow 浸润深度和Clark水平扩散的观察:肿瘤厚度分四级,分别是≤1 mm,1~2 mm,2~4 mm,>4 mm;本组一级2例,二级9例,三级14例,四级22例;14例伴有水平扩散。(5)19例有表皮消耗现象:表皮变薄或异型,常与瘤细胞巢分界不清,免疫组织化学染色可以使之醒目,侵表皮现象也一目了然。(6)浸润和微浸润的判定:当真皮乳头层见瘤细胞单个分布或少数聚集成巢,其形态与位于表皮内瘤细胞类似,但所形成的瘤细胞巢通常较小时为微浸润,并伴淋巴细胞和组织细胞浸润;所形成的瘤细胞巢通常较大时为浸润;本组11例有微浸润,29例有浸润。

3.1.3 免疫组织化学的应用和分析 15例CM对Hmb45、CyclinD1、MelanA、S-100、Ki-67、P53、Vim、CEA、Bcl-2、P16、PCK、EMA均有一定程度

表达。其中Vim和CEA、Ki-67和P53、Bcl-2和P16具有重要鉴别诊断价值。HMB45和CyclinD1、MelanA和S-100、PCK和EMA具有重要诊断意义。(1)Vim和CEA、PCK和EMA可鉴别皮肤梭形细胞鳞癌或皮肤转移癌或皮肤Merkel细胞瘤或淋巴瘤,PCK可清晰显示瘤细胞巢周的鳞状上皮或真皮内的瘤细胞。CEA通常在CM瘤巨细胞和异型性明显的瘤细胞中表达。Merkel细胞瘤或淋巴瘤CEA、PCK和EMA阴性。本组15例黑色素瘤Vim全部强阳性,仅有3例PCK和EMA阳性,尤其是1例结节性上皮样细胞型黑色素瘤阳性。4例CEA阳性,其中1例肢端痣样黑色素瘤CEA阳性,当CEA阳性时不要只考虑癌而忘了CM。(2)HMB45和CyclinD1在普通痣真皮交界处或真皮浅层阳性,在Spitz痣真皮浅层阳性,深层阴性;本组15例CM则全部强阳性,可与之鉴别;HMB45、MelanA或S-100可清楚显示单个痣细胞侵袭皮现象。(3)Ki-67和P53反映细胞的增殖活性,良恶性痣细胞的表达差异明显,本组15例均阳性,无明显差异。(4)本组良恶性黑色素细胞肿瘤Bcl-2和P16均表达,但表达强度稍有差异,故对良恶性鉴别无诊断价值;Spitz痣Bcl-2和P16均阳性,但不是全部瘤细胞均强阳性表达,15例CM则阳性表达。

3.1.4 基因诊断及靶向治疗 尽管组织学诊断仍被认为是诊断CM的“金标准”,但仍存在所谓的诊断学上的“灰色地带(gray zone)”,对于这部分病例仍需进行分子生物学方面的检测。目前,比较基因组杂交技术(comparative genomic hybridization, CGH)、阵列-CGH(array-CGH)、FISH黑色素瘤探针以及PCR技

术已广泛得到应用^[7]。现阶段,分子学方面的检测主要涉及BRAFV600变异状态,其目的在于患者是否能接受BRAF和MEK抑制剂治疗;对于肢端和黏膜黑色素瘤患者,CKIT变异的检测亦很重要,阳性结果可应用CKIT抑制剂治疗^[8]。

3.2 鉴别诊断

CM组织结构和形态多样,须鉴别的肿瘤繁多,当其以痣细胞样结构为主时要与皮肤痣或Paget病相鉴别;当以小细胞样结构为主时要与皮肤淋巴瘤或Merkel细胞瘤相鉴别;当以上皮样或梭形细胞为主时要与癌或肉瘤相鉴别。

3.2.1 乳腺外或乳腺的Paget病 当Paget细胞侵表皮时应与无色素的CM或Paget样黑色素瘤相鉴别。特别是伴有色素沉着的皮肤Paget病与浅表扩散型黑色素瘤的鉴别只有依赖于免疫组织化学检查^[9]。

3.2.2 Spitz痣亚型和种类繁多,鉴别诊断更难,尤其是色素性梭形细胞痣和多发性Spitz痣易误诊为CM^[10]。很多不典型Spitz痣被再次评判时又被诊断为CM^[11]。而且Spitz痣样黑色素瘤与良性Spitz痣极具挑战性,尽管有免疫组织化学、分子细胞遗传学等新的诊断手段^[12]。良性Spitz痣的重要特点是任何层面上的痣细胞团的大小都相仿,细胞外形、核的大小、色素沉着都相似;而且Spitz痣的Paget样扩散常位于皮损中央,Spitz痣样黑色素瘤的Paget样扩散则位于皮损的边缘。

3.2.3 痣样黑色素瘤缺乏典型的ABCD临床特征,而与先天性痣或Spitz痣类似,导致诊断困难;凡中老年人疣状生长的色素性或痣样皮损要警惕痣样黑色素瘤,尽早切除病检。I或II期的表浅扩散型黑色素瘤最易误诊为良性的黑色素细胞瘤,注意观察侵表皮和表皮消耗现象、基底层瘤细胞巢周有无鳞状上皮包裹,并加做免疫组织化学检查,更能清晰的显示表皮和痣细胞的关系。

3.2.4 复发痣常有细胞核增大,核仁明显,交界处细胞增生活跃等特点,易误诊为CM;但复发痣有其典型的三带现象,瘢痕带的上下方均有痣细胞带出现。

3.2.5 肢端痣与CM均可表现不对称性,境界不清,表皮内黑色素细胞的上移,但肢端痣的皮肤镜显示线状色素沉着位于掌纹沟内,能垂直掌纹作切片的痣更有可能是良性;当黑色素细胞重度异型增生,有致密的淋巴细胞浸润提示有恶变的可能。

3.2.6 非典型痣临床上皮损颜色各异,单发或多发,镜下有肩部现象和细胞异型性,易误诊为CM;多发时要注意“丑小鸭”^[4]病灶的活检,因其更能显示CM的特点。非典型黑色素细胞增生又称表皮内黑色素细胞肿瘤(MIN)^[13],见于CM周边,复合痣的表

皮内成份或作为一种独立的病变而存在,应避免诊断为恶性痣或CM而带来不必要的后果。

参考文献:

- [1] Garbe C, Peris K, Hauschild A, *et al.* Diagnosis and treatment of melanoma. European consensus-based interdisciplinary guideline[J]. *Eur J Cancer*,2010,46(2):270-83.
- [2] Marsden JR, Newton-Bishop JA, Burrows L, *et al.* Revised U.K. guideline for the management of cutaneous melanoma 2010[J]. *Br J Dermatol*, 2010,163(2):238-56.
- [3] Garbe C, Pers K, Hauschild A, *et al.* Diagnosis and treatment of melanoma, European consensus-based interdisciplinary guideline-Update 2012[J]. *Eur J Cancer*,2012,48(15):2375-90.
- [4] Liao SL, Xue WC, Liu JY. Pathology and genetics skin tumours [M].Beijing: People's Medical Publishing House,2006:60,114.[廖松林,薛卫成,柳剑英.皮肤肿瘤病理学和遗传学[M].北京:人民卫生出版社,2006:60,114.]
- [5] Guo F, Pu WJ, Kang XJ. Clinical and pathological analysis of 58 cases with malignant melanoma in Xinjing[J].*Pi Fu Bing Yu Xing Bing*,2012,34(3):133-7.[郭芳,普文静,康晓静.新疆地区58例恶性黑色素瘤临床及病理初步分析[J].*皮肤病与性病*,2012,34(3):133-7.]
- [6] Zhou Q, Huang Q, Yao XH, *et al.*Clinicopathological analysis of 29 cases with malignant melanoma[J].*Zhongguo Yi Yao Zhi Nan*, 2008, 6 (9) :20-22.[周茜,黄琦,姚晓虹,等.29例皮肤恶性黑色素瘤临床病理分析[J].*中国医药指南*, 2008, 6(9):20-22.]
- [7] Ferrara G, Senetta R,Paqlierani M, *et al.* Main clues in the pathologic diagnosis of melanoma:is molecular genetics helping? [J].*Dermatol Ther*, 2012,25(5): 423-31.
- [8] Carrajal RD, Antonescu CR, Wolchok JD,*et al.* KIT as a therapeutic target in metastatic melanoma[J]. *JAMA*, 2011,305(22):2327-34.
- [9] Zhu XJ, Sun JF. Pathology of the skin[M]. 3rd.Beijing: Peking University Medical Press, 2007:1252-517.[朱学骏,孙建方.皮肤病理学(下卷)[M].第3版.北京:北京大学医学出版社, 2007:1252-517.]
- [10] Wang L, Liao WJ, Wang G,*et al.* Clinical and histopathologic characteristics of desmoplastic Spitz nevus and pigmented spindle cell nevus[J].*Lin Chuang Pi Fu Ke Za Zhi*, 2008, 37 (8):500-2.[王雷,廖文俊,王刚,等.结缔组织增生性Spitz痣和色素性梭形细胞痣临床及组织病理学特征[J].*临床皮肤科杂志*, 2008, 37(8):500-2.]
- [11] Mooi WJ, Krausz T.Spitz nevus versus spitzoid melanoma: diagnostic difficulties, controversies[J].*Adv Anat Pathol*,2006,13(4):147-56.
- [12] Bastian BC.Molecular cytogenetics as a diagnostic tool for typing melanocytic tumors[J].*Recent Results Cancer Res*, 2002,160:92-9.
- [13] Hui YZ. Rosai and Ackerman's surgical pathology[M].9 th. Beijing: Peking University Medical Press, 2006: 161-78.[回允中.阿克曼外科病理学[M].9版.北京:北京大学医学出版社, 2006: 161-78.]