

· 短篇 ·

首发无色素沉着的原发性食管上段恶性黑色素瘤1例*

钟献阳 蔡文哲 吴林 郑永平 郭俊雄*
 汕头市中心医院消化内科(广东 汕头 515000)

【关键词】食管上段; 恶性黑色素瘤; 无色素沉着
 【中图分类号】R735.1
 【文献标识码】D
 【基金项目】汕头市中心医院科研培育计划资助项目(汕中心医[2019]3号-23)
 DOI:10.3969/j.issn.1009-3257.2025.1.007

Primary Malignant Melanoma of the Upper Esophagus without Pigmentation at First: A Case Report*

ZHONG Xian-yang, CAI Wen-zhe, WU Lin, ZHENG Yong-ping, GUO Jun-xiong*.
 Department of Gastroenterology, Shantou Central Hospital, Shantou 515000, Guangdong Province, China

Keywords: Upper Esophagus; Malignant Melanoma; Non-pigmenting

恶性黑色素瘤是一种起源于胚胎期神经嵴黑素细胞的高度恶性肿瘤，好发于表面皮肤，也可见于头颈部、眼葡萄膜、泌尿生殖道黏膜、消化道(多为直肠肛管)。但原发于食管的恶性黑色素瘤极为罕见，占原发性食管恶性肿瘤的0.1~0.2%^[1]，占全部恶性黑色素瘤的0.05~0.2%^[2-3]，占非皮肤来源的黑色素瘤0.5%^[4]，好发于中老年男性^[5]，主要位于食管中下段，伴或不伴色素沉着^[6]。本文报道一例非常罕见的首发无色素沉着的食管上段恶性黑色素瘤(primary malignant melanoma of the esophagus, PMME)女性患者。以探讨食管恶性黑色素瘤的临床诊治、病理特点，提高临床医师对此病的认识。

1 病例资料

患者女性，67岁，因吞咽异物感1周于2020年5月6日我院就诊，无呕吐，无腹痛，无便血、黑便、呕血等症状。查体：全身皮肤黏膜、眼球均未见黑斑及色素沉着。2020年5月25日行胃镜检查提示食管距门齿约20cm处可见一隆起性病变，表面可见糜烂溃疡，覆白苔，触之易出血，管腔稍狭窄，大小约1.5cm×1.5cm，未见色素沉着(图1A)。活检病理可见大量炎性渗出及坏死物质，少量梭形细胞，免疫组化提示CK、CD117、CD34阴性。患者口服药物治疗症状反复发作。于2020年7月17日再次行胃镜检查仍可见食管距门齿约18-21cm处隆起性病变，予取活检，同时观察到距23cm处黏膜可见一斑状黑褐色色素沉着，表面尚光滑(图1B)。病理组化提示CK、S100、CD56、Sy、均阴性，但Melan A及HMB45阳性。抽血查甲胎蛋白、癌胚抗原、糖类抗原125/153/199/724、细胞蛋白19片段、神经元特异性烯醇化酶均阴性。进一步完善PETCT结果提示颈胸段食管节段性管壁增厚僵硬、管腔狭窄伴代谢活跃，最厚约1cm，累及长度约2.9cm，符合食管癌影像学表现；右上纵膈食管旁沟一枚高代谢淋巴结，考虑淋巴结转移(图2)，余未见明显代谢增高病灶。根据2010年美国癌症联合会(AJCC)第7版TNM分期，确诊为原发性食管上段恶性黑色素瘤TxN1M0(IIIA期)，患者2020年7月起于外院规律予帕博利珠单抗(抗PD-1的免疫检查点抑制剂)200mg Q21D的免疫治疗，2020年10月加用索拉菲尼靶向治疗出现全身过敏性鼻炎后停用，2020年11月改用曲美替尼、达拉非尼联合靶向治疗。2021年6月因气促2天再次入院，气管镜提示肿瘤侵犯气管，予行气管Y型硅酮支架置入术，2021年6月9日行胃镜提示距门齿约16-30cm食管上中段见环腔黏膜粗糙溃烂，大量暗黑色坏死物质附着，管腔狭窄(图1C)。2021年6月22日再次行气管镜可见下咽部、会厌旁可见肿瘤，易出血，表面血管丰富，提示肿瘤进展迅速(图1D)。胸部CT提示颈段及胸上段食管病灶较前增大，相邻气管受压明显，可疑气管壁受累，纵膈多发肿大淋巴结，与食管病灶融合。患者经积极治疗后，最终因呼吸衰竭于2021年8月去世，确诊后的生存期为13个月。

着，表面尚光滑(图1B)。病理组化提示CK、S100、CD56、Sy、均阴性，但Melan A及HMB45阳性。抽血查甲胎蛋白、癌胚抗原、糖类抗原125/153/199/724、细胞蛋白19片段、神经元特异性烯醇化酶均阴性。进一步完善PETCT结果提示颈胸段食管节段性管壁增厚僵硬、管腔狭窄伴代谢活跃，最厚约1cm，累及长度约2.9cm，符合食管癌影像学表现；右上纵膈食管旁沟一枚高代谢淋巴结，考虑淋巴结转移(图2)，余未见明显代谢增高病灶。根据2010年美国癌症联合会(AJCC)第7版TNM分期，确诊为原发性食管上段恶性黑色素瘤TxN1M0(IIIA期)，患者2020年7月起于外院规律予帕博利珠单抗(抗PD-1的免疫检查点抑制剂)200mg Q21D的免疫治疗，2020年10月加用索拉菲尼靶向治疗出现全身过敏性鼻炎后停用，2020年11月改用曲美替尼、达拉非尼联合靶向治疗。2021年6月因气促2天再次入院，气管镜提示肿瘤侵犯气管，予行气管Y型硅酮支架置入术，2021年6月9日行胃镜提示距门齿约16-30cm食管上中段见环腔黏膜粗糙溃烂，大量暗黑色坏死物质附着，管腔狭窄(图1C)。2021年6月22日再次行气管镜可见下咽部、会厌旁可见肿瘤，易出血，表面血管丰富，提示肿瘤进展迅速(图1D)。胸部CT提示颈段及胸上段食管病灶较前增大，相邻气管受压明显，可疑气管壁受累，纵膈多发肿大淋巴结，与食管病灶融合。患者经积极治疗后，最终因呼吸衰竭于2021年8月去世，确诊后的生存期为13个月。

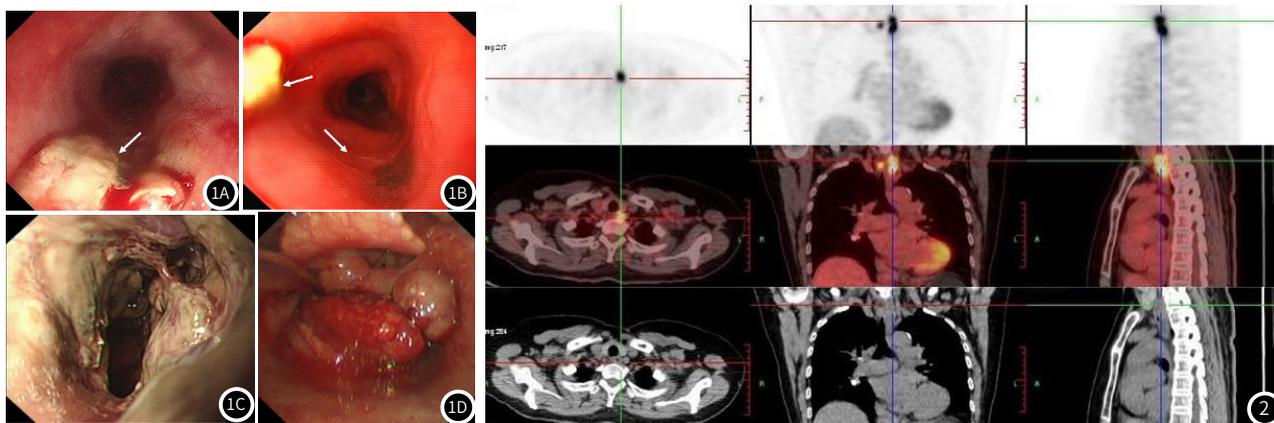


图1A 2020年5月25日胃镜食管上段，箭头示隆起性病变。图1B 2020年7月17日胃镜食管上段，左侧箭头示隆起性病变，右侧箭头示斑状黑褐色色素沉着。图1C 2021年6月9日胃镜食管上中段见环腔黏膜粗糙溃烂。图1D 2021年6月22日气管镜，箭头示下咽部、会厌旁可见肿瘤。图2 PETCT结果显示颈胸段食管节段性管壁增厚僵硬、管腔狭窄伴代谢活跃，符合食管癌影像学表现；右上纵膈食管旁沟一枚高代谢淋巴结，考虑淋巴结转移。

【第一作者】钟献阳，男，主治医师，主要研究方向：消化道肿瘤。E-mail: zhong_xianyang@163.com
 【通讯作者】郭俊雄，男，主任医师，主要研究方向：消化道肿瘤。E-mail: zxy1616@qq.com

2 讨论

PMME是一种侵袭性极高的恶性肿瘤，在发病早期即可出现淋巴结或血行转移，同时也可出现局部侵犯，因此很多患者在确诊前已经发生局部浸润扩散或转移，中位生存期11.2个月，5年生存率8.1%，预后极差^[7-9]。PMME发病部位极为罕见，无明显特征性临床症状，多数以进行性加重的吞咽困难、胸骨后不适来诊，偶尔出现呕血、腹痛、黑便^[10]。内镜下多呈现突入食管管腔内的隆起性息肉样、结节样、菜花样、串珠样肿物，可伴或不伴有溃疡，触碰容易出血，肿瘤表面或周围黏膜可伴或不伴有色素沉着，因色素含量不等，肿瘤可呈现黑色、褐色、白色、棕色等不同颜色^[6]。在内镜下不伴有色素沉着的患者，很难与其他食管恶性肿瘤相鉴别，因此常导致误诊。

目前PMME确诊依赖于病理学联合免疫组化检查，目前应用经典诊断标准^[11]：(1)肿瘤细胞内可见黑色素颗粒；(2)起源于邻近的鳞状上皮交界性改变区的黑色素细胞；(3)肿瘤周围正常黏膜内可见含有黑色素的细胞；(4)可排除其他原发性黑色素瘤。但当病理标本未见含有黑色素的细胞，同时肿瘤细胞呈现梭形、弥漫分布，需进一步完善免疫组化进一步协助诊断。黑色素细胞特征性的免疫组化标记物有S100蛋白、Melan A、HMB45等^[12]。Melan A和HMB45特异性较高，但敏感性较差。S100蛋白则是敏感性较高，但特异性较低，在色素含量较少的恶性黑色素瘤细胞里也可有强阳性。因此在临床常需要应用多种免疫组化指标联合诊断，以减少漏诊情况。在本病例中，患者首次就诊时胃镜下可见息肉样隆起于食管表面，但未见色素沉着，同时瘤体表面溃疡覆盖白苔，活检易出血，导致活检标本梭形细胞较少，常见的食管上皮源性肿瘤及胃肠道外间质瘤相关免疫组化表达均阴性(CK,CK7,P63,Syn, CD34, CD117)，在一月余后再次复查胃镜时方见瘤体周围小块黑斑，因此二次活检时查Melan A及HMB45阳性确诊PMME，患者体表未见黑斑、黑痣等，PETCT检查未见其他部位的可疑原发病灶，符合PMME诊断标准。

由于PMME极为罕见，因此目前无明确的标准治疗。对于早期PMME患者首选手术治疗，手术根治性切除常选择食管全切或次全切加区域淋巴结清扫术^[13]，但食管上段的PMME患者手术切除范围高，手术难度较大，术后患者生活质量下降极大，因此需慎重评估患者分期、获益及意愿。在晚期无机会手术者/无法进行手术治疗的患者中，放射治疗、干扰素治疗也被认为是有效的^[3,14-15]。化疗主要借鉴皮肤恶性黑色素瘤的方案，常见有达卡巴嗪、替莫唑胺^[3]。近年来，靶向及免疫治疗在恶性黑色素瘤的治疗中越发重要。PMME常见的基因突变为BRAF，针对此靶点的靶向药物有达拉非尼、维莫非尼、索拉菲尼等，有研究表明曲美替尼联合达拉非尼对比单药治疗，在反应率、无进展生存时间、总生存期有更好的效果^[16]。针对无基因突变的患者，目前抗PD-1/PDL-1、抗CTLA-4免疫检查点抑制剂等免疫治疗也被证实有效，常用药物有帕博利珠单抗、尼鲁单抗、依普利他单抗等^[17-18]，但也会出现相应的免疫相关性不良反应。本例患者最初应用抗PD-1的帕博利珠单抗进行免疫治疗，后续基因检测有发生BRAF基因突变，因此加用曲美替尼与达拉非尼联合靶向治疗，但PMME恶性侵袭度极高，患者后续出现气道转移阻塞导致呼吸衰竭，总生存期仅13个月。

综上所述，PMME是一种极为罕见的食管恶性肿瘤，侵袭性高、早期易发生转移，预后极差。临床上除了因黑色素细胞呈现的色素沉着外无特征性典型表现，因此在无色素沉着的食管肿瘤患者中，临床医师除了对常见食管恶性肿瘤的筛查后，应注意PMME的可能性。目前尚无国内外认可的标准疗法，单一治疗治疗效果较差，联合治疗是未来治疗的主要方向。

参考文献

- [1]Volpin E,Sauvanet A,Couvelard A, et al.Primary malignant melanoma of the esophagus:a case report and review of the literature[J].Dis Esophagus,2002,15(3):244-249.
- [2]Bisceglia M,Perri F,Tucci A,et al. Primary malignant melanoma of the esophagus:a clinicopathologic study of a case with comprehensive literature review[J].Adv Anat Pathol,2011,18(3):235-252.
- [3]CSCO黑色素瘤专家委员会.中国黑色素瘤诊治指南(2015版)[M].北京:人民卫生出版社,2015:18-29.
- [4]Tirumani H,Rosenthal MH,Tirumani SH,et al.Imaging of uncommon esophageal malignancies[J].Dis Esophagus,2015,28(6):552-559.
- [5]Iwanuma Y,Tomita N,Amano T,et al.Current status of primary malignant melanoma of the esophagus: clinical features,pathology,management and prognosis [J].J Gastroenterol,2012,47(1):21-28.
- [6]Yonal O,Ibrisim D,Songur Y,et al.Primary malignant melanoma of the esophagus[J].Case Rep Gastroenterol,2013,7(2):272-276.
- [7]Gao S,Li J,Feng X,et al.Characteristics and surgical outcomes for primary malignant melanoma of the esophagus [J].Sci Rep,2016,6:23804.
- [8]Makuuchi H,Takubo K,Yanagisawa A,et al.Esophageal malignant melanoma: analysis of 134 cases collected by the Japan Esophageal Society [J].Esophagus,2015,12(2):158-169.
- [9]张彤,刘辉,严艳.中国原发性消化道黑色素瘤临床特点汇总分析[J].中国内镜杂志,2016,22(9):47-51.
- [10]Vazquez M,Asadi K,Lokan J,et al.Primary malignant melanoma of the esophagus:a case study and literature review[J].Pathology,2017,49(1):S9.
- [11]Allen AC,Spitz S.Malignant melanoma:a clinicopathological analysis of the criteria for diagnosis and prognosis[J].Cancer,1953,6(1):1-45.
- [12]Liu G J,Wang B,Yu Z,et al.Analysis of clinical characteristics and prognostic factors of 17 cases of primary malignant melanoma of esophagus[J].Chinese General Practice,2015,18(29):3561-3565.
- [13]刘肖琼,马钊,陈传贵,等.原发性食管恶性黑色素瘤的临床及预后分析[J].中华胃肠外科杂志,2016,19(1):86-87.
- [14]Nonoshita T,Shioyama Y,Nomoto S,et al.Effective palliative radiotherapy in primary malignant melanoma of the esophagus: a case report [J].Cases J,2009,2:6928.
- [15]Petrella T,Verma S,Spithoff K,et al.Adjuvant interferon therapy for patients at high risk for recurrent melanoma: an updated systematic review and practice guideline [J].Clin Oncol (R Coll Radiol),2012,24(6):413-423.
- [16]Long GV,Stroyakovskiy D,Gogas H,et al.Dabrafenib and trametinib versus dabrafenib and placebo for Val600 BRAF -mutant melanoma: a multicentre,double -blind,phase 3 randomised controlled trial [J].Lancet,2015,386(9992):444-451.
- [17]Sasaki K,Uchikado Y,Omoto I,et al.Multidisciplinary therapy for metastatic primary malignant melanoma of the esophagus: a case report [J].Mol Clin Oncol,2018,8(4):533-538.
- [18]Ryder M,Callahan M,Postow MA,et al.Endocrine-related adverse events following ipilimumab in patients with advanced melanoma: a comprehensive retrospective review from a single institution [J].Endocr Relat Cancer,2014,21(2):371-381.

(收稿日期: 2023-07-25)

(校对编辑: 江丽华)