

## 起源于巨大先天性痣的黑色素瘤1例并相关文献复习

葛东峰<sup>1</sup>,刘一靖<sup>1</sup>,田燕晓<sup>1</sup>,任磊<sup>2</sup>

(<sup>1</sup>河南科技大学第一附属医院病理科,河南 洛阳 471003;<sup>2</sup>洛阳市第一人民医院病理科,河南 洛阳 471000)

[关键词] 儿童;巨大先天性痣;黑色素瘤

[中图分类号] R739.5

[文献标志码]

B

[文章编号] 1007-4368(2015)01-139-04

doi:10.7655/NYDXBNS20150134

青春期前,儿童发生恶性黑色素瘤的几率极低,在20岁以下人群中不常见(约占2%),几乎不发生于2岁以下的新生儿。但是值得注意的是,对于那些具有巨大先天性痣(giant congenital naevi, GCN)的儿童,10岁以前是起源于先天性巨大痣的黑色素瘤(melanoma arising in giant congenital naevi, MAIGCN)的一个发病高峰<sup>[1]</sup>,对于此类患儿,只要出现皮下肿物,就应取组织送病理活检。

### 1 临床资料

患儿,男,2岁,家人于1年前发现其颈后肿物,初始发现肿物约花生米大小,未在意,后逐渐增大,近3个月肿物生长迅速,达鸡蛋大小,经外科触诊,肿物约8 cm × 7 cm × 5 cm大小,活动度小,质地较硬,边界欠清,表面被覆黑痣。另外,患儿头面部、前胸、后背部均有较大面积的黑痣(境界不清,形状不规则)。患儿在本院行颈后部肿物及双面部下1/3黑痣切除整形术。近期随访,患儿已死亡。仔细询问患者家属,患儿病情出现进展,背部皮下又生长出一巨大肿物,直径大小约16 cm,侵犯神经,但肝、肺、骨均未见转移。患儿又到河南省肿瘤医院进一步检查,其诊断结果同本院。

### 2 病理检查

大体所见,带梭形皮肤肿物1个,皮肤面积7 cm × 3 cm,肿物大小5.0 cm × 4.0 cm × 3.5 cm,沿皮肤垂直切开,质软,细腻,呈黑褐色。镜下观:①瘤组织上缘和表面皮肤分界尚清楚,表皮未见黑色素细胞侵犯,但表皮下方真皮浅层可见条索状黑色素瘤组织浸润;②瘤细胞呈弥漫性的团片状分布,上皮样的形态结构,圆形,卵圆形,中度异型性,核仁清晰,嗜酸性,大部分黑色素瘤细胞胞浆含有黑色素;③真皮深层可见黑色素

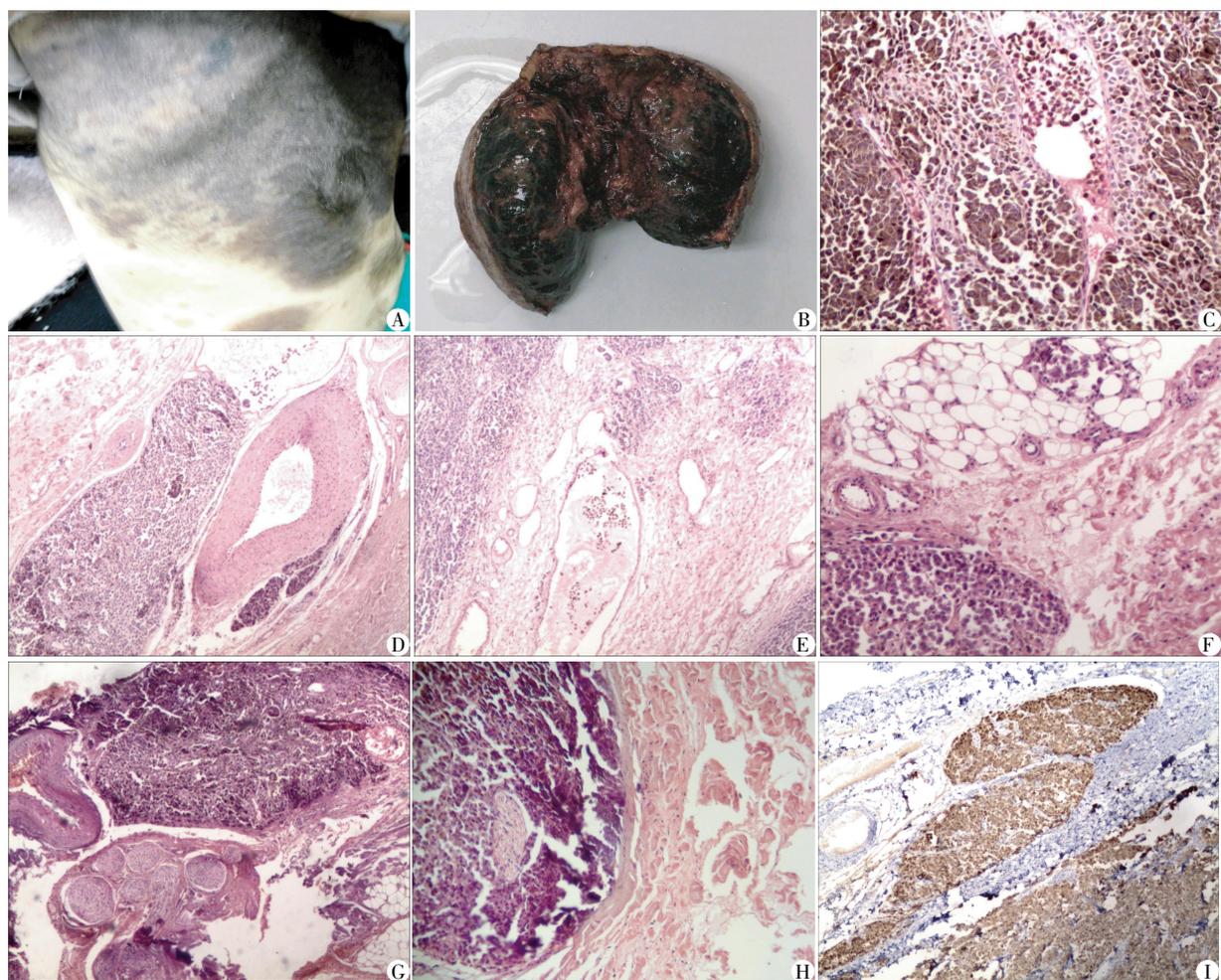
瘤组织侵犯血管(多数毛细血管内见有瘤栓)、神经、脂肪;④免疫组化染色:S-100(+),Melanoma(+),CK(-),TIA-1(-),ki67约10%(+)(图1)。

近年来文献报道<sup>[2-16]</sup>,即表1所示,儿童恶性黑色素瘤的年龄分布范围较广:出生后2 d到17岁不等;性别(男:12例,女:5例),年龄愈小,男性患儿愈多,且愈易发生转移;原发部位分布广泛,可发生于皮肤、口腔、消化道、生殖系统、眼球的睫状体、红膜、脉络膜以及脑膜等处;母亲胎盘转移性恶性黑色素瘤(1例)。该例未经治疗,自行消退,完全缓解,鲜见报道。

### 3 讨论

恶性黑色素瘤好发于白色人种。澳大利亚的QueenS-Land是世界上著名的恶性黑色素瘤高发地区。1973~2009年期间,在美国青少年儿童中,恶性黑色素瘤的发生率每年以2%~4%的速度增长,其中原发于皮肤的恶性黑色素瘤呈现出明显的增长趋势<sup>[17]</sup>。据估计,约1%的婴儿会出现某种类型的先天性色素性皮肤病变,GCN约见于1/20 000的婴儿<sup>[18]</sup>。近年来统计学数据分析显示,GCN恶变的危险性为6%。起源于GCN的黑色素瘤发病年龄分布常呈双峰特征:第1个发病高峰:大多数发生于10岁以下儿童<sup>[19]</sup>(该例患儿,发病年龄为1岁),第2个发病高峰在成年期。

研究表明,GCN、长期紫外线照射,儿童时期晒伤,遗传家族史等构成了青少年儿童易患恶性黑色素瘤的危险因素。2004年,Ruiz-Maldonado<sup>[20]</sup>根据直径大小,对儿童先天性痣进行了详细分类:小型(<1.5 cm),中等大小(1.5~10 cm),大型(11~20 cm),巨大型(>20 cm),其中巨大型1(21~30 cm),巨大型2(31~40 cm),巨大型3(>40 cm)。Krengel等<sup>[21]</sup>对具有先天性痣的儿童进行了全面系统的分析评估,研



A: 患儿背部巨大色素痣; B: 颈部皮下黑褐色肿物; C: 肿瘤结节中可见到血管内瘤栓( $\times 100$ ); D: 肿瘤侵犯血管壁( $\times 40$ ); E: 真皮深层中血管内瘤栓( $\times 40$ ); F: 真皮深层肿瘤侵犯脂肪组织( $\times 100$ ); G: 真皮深层肿瘤侵犯至大血管及神经周围软组织( $\times 40$ ); H: 肿瘤包绕神经四周( $\times 40$ ); I: 血管内瘤栓 melanoma 阳性( $\times 40$ )。

图 1 患儿肿瘤的病理学检查结果

表 1 近年来文献报道的儿童恶性黑色素瘤临床资料

序号	性别	年龄(岁)	原发部位	肿瘤大小(cm)	转移、复发
1	男	2 d	右眼眶	9.5×6.5	额叶、颞叶转移
2	男	7 d	右前臂背侧	3×2×2	-
3	男	15 d	左腋窝	0.8	肝、肺、同侧腹股沟淋巴结转移
4	男	2 月	左大腿	4×4	-
5	男	3 月	母亲的右臀部	-	经胎盘转移, 自发消退, 1 岁时完全缓解
6	男	19 月	脉络膜	-	4 个月后全身转移死亡
7	男	4 岁	头皮	-	两枚前哨淋巴结转移
8	男	5 岁	腹股沟皮下	4.5×3.8	4 枚淋巴结转移
9	女	5 岁	虹膜	0.8×0.5×0.5	-
10	男	7 岁	睫状体	1.2×0.9	-
11	女	7 岁	眼球	6.5×4.0×4.0	-
12	男	9 岁	软脑膜下脑内	-	-
13	男	10 岁	-	2.5×2.0×1.0	颈部淋巴结转移
14	女	12 岁	上腭	花生米大小	同一部位多次复发
15	女	13 岁	升结肠	6×5×3	-
16	男	17 岁	整个大脑及小脑蛛网膜下腔覆盖一层黑色物质	17	-
17	女		卵巢	-	-

究提示:儿童发生恶性黑色素瘤的风险与先天性痣的大小密切相关;具有 GCN 的儿童,发生恶性黑色素瘤的总体风险指数为 7%。因此,那些具有 GCN 的儿童发生恶性黑色素瘤的机率比那些有较小痣的儿童明显要高。最值得一提的是,有文献表明:GCN 是黑色素瘤的直接前驱病变<sup>[1,22]</sup>。

起源于 GCN 的黑色素瘤(MAIGCN)定义是指来源于 GCN 的表皮或真皮内成分的恶性黑色素细胞增生性病变,伴有转移和致死的危险性。GCN 的定义不一,一般指直径大于 20 cm 的痣,常常覆盖身体大部(超过体表面积的 2%),最常见于儿童的躯干和头颈部;恶性黑色素瘤可以发生于 GCN 的任何部位,但以躯干部最为多见,很少发生于出生时,常呈生长相对较快的不对称性结节或斑块。起源于 GCN 的黑色素瘤,通常和周围的痣分界清楚。表皮内一般可见含有色素的上皮样细胞,呈 Paget's 病细胞样分布。真皮内很难见到残存的痣细胞成分,被肿瘤细胞所替代形成膨胀性的结节,完全转化为恶性特征:染色质不均匀,核仁明显,沉着的色素多少不一,可见灶性坏死,垂直生长期,结节内可见有不同程度色素沉着的不同类型细胞。另外,基因组学杂交显示:起源于先天性痣的黑色素瘤出现的染色体异常与一般成人的普通型恶性黑色素瘤相似。在诊断起源于 GCN 的黑色素瘤时,应与以下疾病进行鉴别:一发生于婴幼儿的先天性痣的非典型结节状增生,这是位于较大先天性黑色素细胞痣中的非典型性黑色素细胞增生,生物学上常呈良性经过。①病变背景表现为小黑色素细胞弥漫性浸润,累及真皮全层,常延伸至皮下脂肪小叶间隔内;②“增生性”结节常位于真皮中上层,由类圆形上皮样或梭形细胞构成,细胞体积较大,与周围较小的黑色素细胞(痣细胞)相互混杂,其中有些细胞核有异型性,可见核分裂象。该例病变真皮中完全由较大的上皮样细胞构成,未见到较小的黑色素细胞,且伴有真皮深层的血管、神经、脂肪组织侵犯。二是 Spitz 痣。Spitz 痣常常有如下特点:①Spitz 痣常为表面呈半球形隆起的楔形轮廓;②Spitz 痣有表皮增生,角化过度,上皮脚变尖下延,基底层细胞常伴有鳞化;③Spitz 痣位于表皮、真皮交界处的细胞巢内常见有裂隙形成;④Spitz 痣细胞常常出现一些形态一致的大大的上皮样细胞和呈束状排列的梭形细胞;⑤无论是混合性的还是真皮内的 Spitz 痣,都有一个重要特点:即任何层面上的痣细胞团大小、细胞形态、胞核大小、色素沉着特点都相似。另外,那些通

常被用来诊断成人的普通型黑色素瘤的“ABCDE”原则(即:不对称性生长、边界不清、颜色变化、直径>6 mm、逐渐增大等特征),对儿童而言,有时是无用的并且甚至可能会导致误诊<sup>[23]</sup>。尤其是在婴幼儿和年轻人,有些病变部分呈 Spitz 痣的特点,部分呈黑色素瘤的特点,但其共同特点都是垂直分布,蔓延至皮下且不伴细胞密度的减少,切面肿瘤细胞呈多结节性的生长方式,可以伴有溃疡形成、浆细胞浸润,在深部病变有时还可以见到核分裂象。对于此类尚存在的一些“灰区病变”,不能简单地诊断为“恶性 Spitz 痣”或黑色素瘤,以免作出过度诊断。正因为如此,目前世界上一些儿科病理学家和研究成人黑色素瘤的相关专家已经开始合作并且开展了相关的比较基因组学研究<sup>[24]</sup>,希望能够制订出儿童恶性黑色素瘤的组织病理学和分子病理学诊断标准。

该例患儿发病年龄为 1 岁,伴头面部、前胸、后背、臀部等多处皮肤被覆有 GCN(G3>40 cm),总面积约占全身皮肤面积的 35%(参照:患儿手掌面积占全身皮肤面积的 1%)。初发现颈后部皮下肿物时,约为花生米大小,后生长迅速,3 个月达 5 cm,边界不清,病变隆起,固定不活动。镜下见真皮层可见瘤细胞呈弥漫性的团片状分布,多结节性生长方式,上皮样的细胞形态结构,圆形,卵圆形,中度异型性,核仁清晰,嗜酸性,大部分黑色素瘤细胞胞浆含有黑色素,并见有血管、神经、脂肪组织侵犯,多数毛细血管内可见瘤栓;表皮内未见单个散在的肿瘤细胞浸润,但表皮下方真皮浅层可见到条索状黑色素瘤组织浸润,这提示黑色素瘤细胞可能为源于先天性痣细胞的恶变,在向表皮方向生长的过程中,尚未到达表皮,已手术切除,故未看到明显的表皮侵犯特征。该例免疫组化结果:S-100(+),Melanoma(+). 近期随访,患儿已于 1 年前死亡。当时患儿病情出现进展,背部皮下又长出一约 16 cm 的巨大肿物,压迫神经,到河南省肿瘤医院检查,未见肝、肺、骨转移,其诊断结果同本院。进行了相关生物治疗,效果不明显,后又咨询韩国相关专家,但尚未找到有效合理的治疗方法,不久患儿死亡。结合组织学形态、免疫组化结果、临床病史及随访经过,起源于 GCN 的黑色素瘤的诊断成立。因此,在临床工作中,对于那些具有 GCN 的儿童,我们应保持高度警惕。如果在先天性痣中发现结节状肿物,短期内迅速增大,边界变得不清等相关迹象,应尽快尽早到医院就诊,作出及时准确的早期诊断。

在治疗方面,对于青少年儿童,到目前为止,仍

然没有找到有效方法。临床上应避免过度治疗,许多现用于成人的治疗方案往往不适合于儿童。尽管儿童黑色素瘤其组织学行为显示恶性,但通常不建议立即采取手术切除或化疗等激进或疗效不确定的做法,应坚持密切随访观察。最新研究发现,成人恶性黑色素瘤与 BRAF 基因的激活和 CDKN2A 基因的失活有关,儿童恶性黑色素瘤与 c-Kit 基因改变密切相关<sup>[25]</sup>。目前,意大利的一些临床儿科中心已经开展了新的分子靶向药物如维罗菲尼<sup>[26]</sup>、伊匹单抗<sup>[27]</sup>的第一、二期临床试验。这些分子生物学研究新进展虽然为临床诊断和治疗工作提供了新的研究思路和方向,但是由于病例少,并且对于儿童黑色素细胞病变,目前仍存在有一些“灰区病变”,诊断相对困难,这就需要国内广大儿科临床医生和病理医生加强密切联系和合作,以期对青少年恶性黑色素瘤患者作出早期诊断、早期治疗,从而改善患儿的健康状况和生存期限。

#### [参考文献]

- [1] Kaplan EN. The risk of malignancy in large congenital nevi[J]. *Plast Reconstr Surg*, 1974, 53(4):421-428
- [2] Ozyrük D, Demir HA, Emir S. Primary ovarian malignant melanoma arising in teratomatous component of mixed-germ cell tumor in a child case report[J]. *Pediatr Hematol Oncol*, 2014, 31(4):362-365
- [3] Surrenti T, Diociaiuti A, Inserra A. Melanoma in a 5-year-old child with a giant congenital melanocytic naevus[J]. *Acta Derm Venereol*, 2012, 92(6):607-608
- [4] Sestini S, Gerlini G, Brandani P. Animal-type melanoma of the scalp with satellitosis and positive sentinel nodes in a 4-year-old child case report and review of the literature[J]. *Plast Reconstr Aesthet Surg*, 2012, 65(4):e90-94
- [5] Grabowska A, Abelarias J, Peralta J. Uveal melanoma in a 19-month-old child[J]. *J AAPOS*, 2011, 15(6):606-608
- [6] Valenzano Menada M, Moioli M, Garaventa A, et al. Spontaneous regression of transplacental metastases from maternal melanoma in a newborn case report and review of the literature[J]. *Melanoma Res*, 2010, 20(6):443-449
- [7] 刘明江, 杜革, 党森涛. 儿童眼球巨大恶性黑色素瘤1例[J]. *总装备部医学学报*, 2007, 9(2):70
- [8] 张海萍, 钟山, 江显毅, 等. 新生儿先天性恶性黑色素瘤1例[J]. *中华病理学杂志*, 2005, 34(1):57-58
- [9] 阮金成, 张龙, 汪新华, 等. 小儿脑内原发性恶性黑色素瘤一例[J]. *中华小儿外科杂志*, 2004, 25(6):517
- [10] 贾雪峰, 徐娟, 黄建国. 新生儿恶性黑色素瘤一例报告[J]. *河南肿瘤学杂志*, 2003, 16(6):413
- [11] 黄照权, 李华, 庞恩桥, 等. 儿童结肠原发性无色素性恶性黑色素瘤一例[J]. *中华病理学杂志*, 2001, 30(1):57
- [12] 肖正慎, 陈天荣, 尹剑. 新生儿恶性黑色素瘤一例[J]. *内蒙古医学杂志*, 1998, 30(2):109
- [13] 刘明玉, 庄鹏, 钟芷芬. 儿童虹膜恶性黑色素瘤一例报告[J]. *实用癌症杂志*, 1997, 12(4):289
- [14] 张俊明. 儿童口腔粘膜原发性恶性黑色素瘤1例[J]. *口腔颌面外科杂志*, 1997, 7(3):227-228
- [15] 魏湛云, 付瑞, 张冰. 儿童睫状体恶性黑色素瘤1例[J]. *中国实用眼科杂志*, 1995, 13(12):759-760
- [16] 李春明. 脑膜原发性恶性黑色素瘤一例报告[J]. *山东医药*, 1961, 2(11):31
- [17] Wong JR, Harris JK, Rodriguez-Galindo C, et al. Incidence of childhood and adolescent melanoma in the United States 1973-2009 [J]. *Pediatrics*, 2013, 131(5):846-854
- [18] Kopf AW, Bart RS, Hennessey P. Congenital nevocytic nevi and malignant melanomas[J]. *J Am Acad Dermatol*, 1979, 1(2):123-130
- [19] Marghoob AA. Congenital melanocytic nevi. Evaluation and management[J]. *Dermatol Clin*, 2002, 20(4):607-616
- [20] Ruiz-Maldonado R. Measuring congenital melanocytic nevi[J]. *Pediatr Dermatol*, 2004, 21(2):178-179
- [21] Krengel S, Hauschild A, Schfer T. Melanoma risk in congenital melanocytic naevi a systematic review [J]. *Br J Dermatol*, 2006, 155(1):1-8
- [22] Sober AJ, Burstein JM. Precursors to skin cancer [J]. *Cancer*, 1995, 75(2 suppl):645-650
- [23] Cordero KM, Gupta D, Frieden IJ, et al. Pediatric melanoma results of a large cohort study and proposal for modified ABCD detection criteria for children[J]. *J Am Acad Dermatol*, 2013, 68(6):913-925
- [24] Bauer J, Bastian BC. Distinguishing melanocytic nevi from melanoma by DNA copy number changes comparative genomic hybridization as a research and diagnostic tool [J]. *Dermatol Ther*, 2006, 19(1):40-49
- [25] Danietti M, Ferrari A, Frigerio S, et al. Cutaneous melanoma on childhood and adolescence shows frequent loss of INK4A and gain of KIT[J]. *J Invest Dermatol*, 2009, 129(7):1759-1768
- [26] Chapman PB, Hauschild A, Robert C, et al. Improved survival with vemurafenib in melanoma with BRAF V600E mutation[J]. *N Engl J Med*, 2011, 364(26):2507-2516
- [27] Hodi FS, O'Day SJ, McDermott DF, et al. Improved survival with ipilimumab in patients with metastatic melanoma[J]. *N Engl J Med*, 2010, 363(8):711-723

[收稿日期] 2014-06-26