

• 病例报告 •

阴茎恶性黑色素瘤 1 例

李加兵¹ 杨雷¹ 何瑞宝¹ 汤召兵¹

[关键词] 黑色素瘤; 阴茎肿瘤; 诊断; 治疗

DOI: 10.13201/j.issn.1001-1420.2022.02.017

[中图分类号] R737.27 [文献标志码] D

1 临床资料

患者,男,57岁,自幼阴茎头左侧有一黑痣,扁平状,未累及冠状沟及包皮,未行任何治疗。2年前余前,黑痣有增大趋势,大小约 2.0 cm × 2.5 cm,累及冠状沟及包皮,形状不规则,表面有破溃、糜烂、渗出,涂抹阿昔洛韦等外用药无明显好转。2月余前,表面出现一乳头状突起,大小约 1.0 cm × 1.0 cm,质韧,无痛,触碰易出血。查体:双侧腹股沟区未触及肿大淋巴结。腹部超声提示:腹股沟区未见淋巴结肿大。全身 CT 扫描及骨显像未见淋巴结及脏器转移。细胞角蛋白 19 片段 (CY-FRA21-1) 2.6 ng/mL,糖类抗原 199 9.8 U/mL,糖类抗原 125 7.4 U/mL,癌胚抗原 1.3 ng/mL,甲胎蛋白 1.8 ng/mL。术前病变组织活检提示:恶性黑色素瘤。距离肿瘤边缘 2 cm 以上行阴茎部分切除。术后大体标本(图 1):部分阴茎标本,大小 5.0 cm × 3.0 cm × 1.5 cm,阴茎头处见一褐色肿物,直径 1.0 cm,肉眼观肿物累及冠状沟,肿物切

面灰褐,质中。术后病理(图 2):苏木精-伊红染色见大量梭形细胞,呈弥漫性或巢状分布,胞质丰富、淡染,可见色素沉着,胞核大,核仁明显,形状不规则,切缘、阴茎海绵体未见肿瘤累及。免疫组化(图 2):CK 局灶(+),EMA(-),S-100(+),SOX-10(+),HMB45(+),MelanA(+),VIM(+),Ki-67 50%(+)。符合 I 期阴茎恶性黑色素瘤。术后规律随访 10 个月,患者尚未出现局部复发及远处转移。

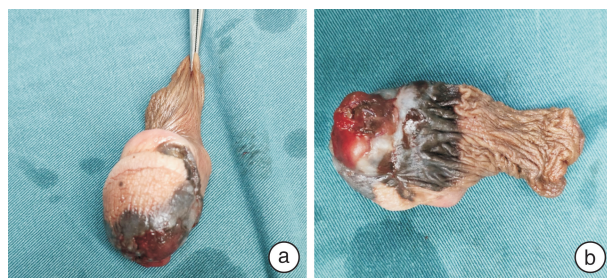
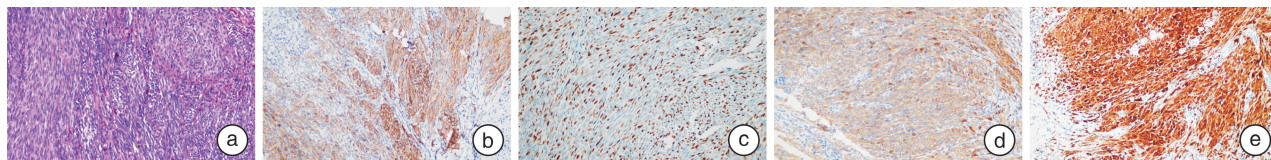


图 1 阴茎黑色素瘤大体标本



a: 苏木精-伊红染色 × 200; b: HMB45 表达阳性 (SP × 200); c: Ki-67 50% 表达阳性 (SP × 200); d: MelanA 表达阳性 (SP × 400); e: S-100 表达阳性 (SP × 200)。

图 2 阴茎黑色素瘤苏木精-伊红染色和免疫组织化学染色

2 讨论

恶性黑色素瘤来源于机体黑色素细胞,是一种恶性程度较高的肿瘤,是最具侵袭性的肿瘤之一,可以无症状地转移到任何组织或器官。根据其生长模式,黑色素瘤可分为 4 种不同的临床亚型:结节性黑色素瘤、浅表扩散性黑色素瘤、肢端雀斑痣样黑素瘤、恶性雀斑痣样黑素瘤^[1]。我国恶性黑色素瘤发病较低,但近年来有上升趋势,年增长率为 3%~5%^[2]。恶性黑色素瘤发生原因尚未完全阐明,其发生可能与色素痣、日光、内分泌、家族、种族

和感染等因素有关。阴茎黑色素瘤 (malignant melanoma of the penis, MMP) 是一种恶性程度很高的肿瘤,其进展迅速,易发生远处转移,预后很差。1859 年 Muchinson 报道了首例阴茎恶性黑色素瘤,至今累计报道的病例 220 余例^[3-4]。原发性恶性 MMP 是一种极其罕见的泌尿生殖系统肿瘤,占有原发性阴茎恶性病变的比例 < 1.4%,占有眼外黑色素瘤的 0.1%~0.2%^[5],通常见于 50~69 岁的男性,好发于阴茎头 (55%),其次是包皮 (28%)、阴茎体 (9%) 和尿道口 (8%)。

MMP 通常表现为色素斑,褐色或黑色,但也可以是无色素的,边界不规则,一般见于阴茎头和

¹ 重庆医科大学附属第一医院泌尿外科 (重庆, 400016)
通信作者: 汤召兵, E-mail: tangzhaobing1127@163.com

包皮,可累及冠状沟,伴有溃疡。病变可能来源于长期存在的色素痣,我们报道该MMP病变就起源于阴茎头表面的色素痣,因此对于所有的生殖器官痣都应高度警惕。MMP的诊断主要依靠病理组织学及免疫组化检查,包括术前活检和术后病理,其特征性病理表现为肿瘤组织位于表皮下,细胞呈多角形或梭形,呈团块状或弥散分布,核大且不规则,胞质中含大量黑色素颗粒。免疫组化通常HMB45和S-100蛋白抗体染色阳性。本例患者自幼阴茎头处有一黑色素痣,近两年进行性增大,表面有破溃、糜烂伴渗出,且有乳突状新生物,高度怀疑阴茎癌。术前及术后组织病理学镜下特征均符合典型黑色素瘤,免疫组化S-100(+),SOX-10(+),HMB45(+),MelanA(+),VIM(+),进一步证实MMP的诊断。

MMP的早期分期:I期疾病局限于阴茎,II期有区域淋巴结转移,III期为弥散性传播。针对MMP的分期,尚存在争议,特别是I期病变,有研究者认为应进一步细分为浸润深度 <0.76 mm、 $0.76\sim 1.5$ mm和 >1.5 mm,以指导治疗方案的选择。美国癌症联合委员会(AJCC)黑色素瘤分期方案证实,肿瘤浸润深度是最重要的预测因素^[6],但仅仅评估肿瘤浸润深度是不够的,影响预后的其他重要因素还包括肿瘤直径、局部受累程度以及是否有腹股沟或盆腔淋巴结转移的证据^[7]。MMP的最常见转移途径是淋巴转移,阴茎和包皮皮肤的淋巴液主要流入腹股沟浅淋巴结,阴茎头和阴茎体的淋巴液流入腹股沟深淋巴结和髂淋巴结,两组淋巴管沿着阴茎体及其基部交叠,使双侧的腹股沟淋巴结和髂淋巴结受累。美国国家癌症综合网络(NCCN)指南表明,前哨淋巴结活检(SLNB)在评估是否存在淋巴结转移时可能发挥作用^[8]。血行转移往往发生较晚,可转移至肺、肝、脑、肾上腺和其他器官。

目前,MMP的主要治疗方法是手术治疗,但具体的治疗方案仍缺乏共识^[9]。20世纪70—80年代,手术方式更倾向于阴茎根治性切除术、会阴尿道造口术及腹股沟、髂及闭孔淋巴结清扫术。80年代后期,开始转向损伤性较小的手术方式。对于I期肿瘤,淋巴结阳性率较低,是否行淋巴结清扫对总生存期(OS)没有影响^[10]。浸润深度 <1.5 mm且无腹股沟淋巴结转移证据时,应行局部阴茎部分切除术;浸润深度 >1.5 mm,无论有无淋巴结转移时,应预防性行腹股沟区淋巴结清扫,这种治疗方式的选择将尽可能保留一个有功能的阴茎,并降低术后淋巴水肿的发病率。对于II期肿瘤的患者,除了行阴茎部分或全部切除术外,需常规行腹股沟区淋巴结清扫。对于III期肿瘤的患者,除非有必要进行姑息治疗,否则应避免行淋巴结清扫。关于手术边缘的确定,根据2017年NCCN指南,当肿瘤浸润深度 >2.0 mm时,建议选择切缘距肿瘤

2.0 cm。一些前瞻性随机试验表明,当手术边缘 >2 cm时,更大的手术边缘并不能带来更高的OS^[11]。我们报道的病例术前未发现淋巴结及远处转移,考虑患者中年,遂行阴茎部位切除术,术中切缘距肿瘤 >2 cm,术后病理未发现肿瘤累及切缘和阴茎海绵体。采用此治疗方案既完整切除肿瘤的同时又为患者保留了有功能的阴茎,提高了患者术后的生活质量。

由于缺乏有效的辅助全身性治疗,晚期MMP的认识是有限的。辅助性放疗可减少淋巴结复发,但无复发生存期(RFS)或OS差异无统计学意义,且常发生2~4级毒性反应^[12]。一些试验表明,在高风险黑色素瘤中使用高剂量的干扰素可降低复发风险,延长无病生存期(PFS)的中位数。与单纯观察组相比,辅助性高剂量干扰素方案使中位RFS从1年增加到1.7年($P=0.0023$),OS从2.8年增加到3.8年($P=0.0237$)^[13-14]。Ipilimumab是一种针对免疫检查点受体CTLA-4的单克隆抗体,也被批准用于辅助治疗完全切除的III期MMP患者。

在预后方面,恶性MMP的2年和5年OS分别为63%和31%,而皮肤黑色素瘤的5年OS $\geq 50\%$ ^[4,6]。总的来说,MMP I期病变预后较好,II期和III期病变的预后明显变差。在一项11例MMP的研究中,所有的患者都行手术治疗,其中5例接受腹股沟淋巴结清扫,发现4例淋巴结阳性,淋巴结阳性的患者平均生存期不到2年,无淋巴结转移的患者平均生存期为9.5年(8个月~23.5年)^[15]。本例患者诊断为I期MMP,阴茎部分切除术后随访10个月未见肿瘤局部复发和转移,建议继续随访。因病变位于生殖器导致诊疗延迟是MMP患者预后差的另一个原因。有研究发现,患者从发现病变到临床诊断的时间间隔很长(平均16个月)^[16],我们讨论的病例从发现病变到初次诊断延迟了24个月。根据NCCN指南,建议所有MMP患者应至少每年接受1次检查,II期及以上的患者应每3~12个月进行1次全面体格检查,持续5年,此后每年1次。

综上所述,原发性恶性MMP十分罕见,且恶性程度高,易发生淋巴结及远处转移。病理组织学及免疫组化对诊断有很大的指导意义。目前,MMP缺乏统一的治疗规范,早期仍以手术治疗为主,晚期手术治疗效果不佳,可以选择其他综合治疗方法,但疗效需进一步临床研究验证。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] Te CC, Vemulapalli S, Confer SD, et al. Recurrent malignant melanoma of the penis[J]. Urology, 2008, 72(5):1185, e15-e16.
- [2] Van Geel AN, Den Bakker MA, Kirkels W, et al. Prognosis of primary mucosal penile melanoma: a se-

- ries of 19 Dutch patients and 47 patients from the literature[J]. *Urology*, 2007, 70(1):143-147.
- [3] Jabiles AG, Del Mar EY, Perez GAD, et al. Penile melanoma: a 20-Year analysis of six patients at the National Cancer Institute of Peru, Lima[J]. *Ecancer-medicalscience*, 2017, 11: 731-731.
- [4] Bechara GR, Schwindt AB, Ornellas AA, et al. Penile primary melanoma: analysis of 6 patients treated at Brazilian National Cancer Institute in the last eight years[J]. *Int Braz J Urol*, 2013, 39(6):823-831.
- [5] Brady KL, Mercurio MG, Brown MD. Malignant tumors of the penis[J]. *Dermatol Surg*, 2013, 39(4): 527-547.
- [6] Balch CM, Gershenwald JE, Soong SJ, et al. Final version of 2009 AJCC melanoma staging and classification[J]. *J Clin Oncol*, 2009, 27(36):6199-6206.
- [7] De Giorgi V, Grazzini M, Massi D, et al. Melanoma of the penis: a clinical dermoscopic case study[J]. *Acta Derm Venereol*, 2010, 90(1):87-88.
- [8] Han D, Zager JS, Shyr Y, et al. Clinicopathologic predictors of sentinel lymph node metastasis in thin melanoma[J]. *J Clin Oncol*, 2013, 31(35):4387-4393.
- [9] Hankins CL, Kotwal S, Majumder S, et al. Multifocal melanoma of the glans penis[J]. *Plast Reconstr Surg*, 2006, 118(2):33e-38e.
- [10] Cascinelli N, Morabito A, Santinami M, et al. Immediate or delayed dissection of regional nodes in patients with melanoma of the trunk: a randomised trial. WHO Melanoma Programme[J]. *Lancet*, 1998, 351(9105): 793-796.
- [11] Hayes AJ, Maynard L, Coombes G, et al. Wide versus narrow excision margins for high-risk, primary cutaneous melanomas: long-term follow-up of survival in a randomised trial[J]. *Lancet Oncol*, 2016, 17(2):184-192.
- [12] Henderson MA, Burmeister BH, Ainslie J, et al. Adjuvant lymph-node field radiotherapy versus observation only in patients with melanoma at high risk of further lymph-node field relapse after lymphadenectomy (ANZMTG 01.02/TROG 02.01): 6-year follow-up of a phase 3, randomised controlled trial[J]. *Lancet Oncol*, 2015, 16(9):1049-1060.
- [13] Kirkwood JM, Ibrahim JG, Sosman JA, et al. High-dose interferon alfa-2b significantly prolongs relapse-free and overall survival compared with the GM2-KLH/QS-21 vaccine in patients with resected stage IIB-III melanoma: results of intergroup trial E1694/S9512/C509801[J]. *J Clin Oncol*, 2001, 19(9):2370-2380.
- [14] Kirkwood JM, Ibrahim JG, Sondak VK, et al. High- and low-dose interferon alfa-2b in high-risk melanoma: first analysis of intergroup trial E1690/S9111/C9190[J]. *J Clin Oncol*, 2000, 18(12):2444-2458.
- [15] Stillwell TJ, Zincke H, Gaffey TA, et al. Malignant melanoma of the penis[J]. *J Urol*, 1988, 140(1):72-75.
- [16] Oldbring J, Mikulowski P. Malignant melanoma of the penis and male urethra. Report of nine cases and review of the literature[J]. *Cancer*, 1987, 59(3):581-587.

(收稿日期:2020-11-22)

(上接第 159 页)

- [30] Siener R, Bade DJ, Hesse A, et al. Dietary hyperoxaluria is not reduced by treatment with lactic acid bacteria[J]. *J Transl Med*, 2013, 11:306.
- [31] Hervé V, Junier T, Bindschedler S, et al. Diversity and ecology of oxalotrophic bacteria[J]. *World J Microbiol Biotechnol*, 2016, 32(2):28.
- [32] Miller AW, Choy D, Penniston KL, et al. Inhibition of urinary stone disease by a multi-species bacterial network ensures healthy oxalate homeostasis[J]. *Kidney Int*, 2019, 96(1):180-188.
- [33] 国立东, 王丽群, 于纯淼, 等. 乳酸菌降解草酸盐活性及机制研究进展[J]. *食品科学*, 2018, 39(3):324-329.
- [34] Weese JS, Weese HE, Yuricek L, et al. Oxalate degradation by intestinal lactic acid bacteria in dogs and cats[J]. *Vet Microbiol*, 2004, 101(3):161-166.
- [35] Mogna L, Pane M, Nicola S, et al. Screening of different probiotic strains for their in vitro ability to metabolise oxalates: any prospective use in humans? [J]. *J Clin Gastroenterol*, 2014, 48 Suppl 1:S91-95.
- [36] Federici F, Vitali B, Gotti R, et al. Characterization and heterologous expression of the oxalyl coenzyme A decarboxylase gene from *Bifidobacterium lactis* [J]. *Appl Environ Microbiol*, 2004, 70(9):5066-5073.
- [37] Turroni S, Vitali B, Bendazzoli C, et al. Oxalate consumption by lactobacilli: evaluation of oxalyl-CoA decarboxylase and formyl-CoA transferase activity in *Lactobacillus acidophilus* [J]. *J Appl Microbiol*, 2007, 103(5):1600-1609.
- [38] Kwak C, Jeong BC, Ku JH, et al. Prevention of nephrolithiasis by *Lactobacillus* in stone-forming rats: a preliminary study[J]. *Urol Res*, 2006, 34(4):265-270.
- [39] Tang R, Jiang Y, Tan A, et al. 16S rRNA gene sequencing reveals altered composition of gut microbiota in individuals with kidney stones [J]. *Urolithiasis*, 2018, 46(6):503-514.
- [40] Gupta S, Singh Kanwar S. The influence of dysbiosis on kidney stones that risk up renal cell carcinoma (RCC) [J]. *Semin Cancer Biol*, 2021, 70:134-138.
- [41] Barr-Bear E, Saxena V, Hilt EE, et al. The Interaction between Enterobacteriaceae and Calcium Oxalate Deposits [J]. *PLoS One*, 2015, 10(10):e0139575.
- [42] Xie J, Huang JS, Huang XJ, et al. Profiling the urinary microbiome in men with calcium-based kidney stones [J]. *BMC Microbiol*, 2020, 20(1):41.

(收稿日期:2021-04-05)