

·病例报告·

阴茎原发性恶性黑色素瘤 1 例报告并文献复习

李思, 许然, 罗广承, 王新君*

(厦门大学附属中山医院 厦门大学医学院 泌尿外科, 厦门 361000)

摘要: **目的** 探讨阴茎原发性恶性黑色素瘤的发病情况、分类、病因、临床病理特征、诊断、治疗及预后。**方法** 报告 1 例阴茎原发性恶性黑色素瘤的诊疗及随访情况, 并结合国内外文献进行回顾性分析。**结果** 本例患者肿瘤分期为 I a 期, 先后行阴茎肿物切除术、阴茎部分切术、阴茎全切术+腹股沟淋巴结组织检查术并辅助免疫治疗和化疗, 仍发生双肺转移, 随访至患者死亡。**结论** 阴茎原发性恶性黑色素瘤临床罕见, 恶性程度高, 易发生远处转移, 总体预后差。其确诊依靠病理结果, 外科手术为主要治疗手段, 术后辅助免疫治疗和化疗可以延长生存期。

关键词: 阴茎肿瘤; 恶性黑色素瘤

中图分类号: R737.27

文献标识码: A

文章编号: 1674-7410(2022)02-0109-04

DOI: 10.20020/j.CNKI.1674-7410.2022.02.21

皮肤恶性黑色素瘤是男性第五大常见癌症, 多见于足部及肛周, 泌尿生殖道的原发性恶性黑色素瘤十分罕见^[1], 且具有较强的侵袭性, 可以转移到任何器官^[2]。2019年9月厦门大学附属中山医院收治 1 例阴茎原发性恶性黑色素瘤患者, 现报告如下。

1 病例资料

患者, 男, 71 岁。2019年9月29日以“阴茎肿物并出血 1 周”为主诉就诊于泌尿外科门诊, 查体: 阴茎冠状沟处直径约 0.8 cm 红色肿物, 活动性出血, 未见明显刺状增生。急诊在局部麻醉下行阴茎肿物切除术, 完整切除肿物后标本送检。2019年10月8日病理提示阴茎低分化癌, 初步诊断阴茎恶性肿瘤。2019年10月14日结合免疫组化: 符合恶性黑色素瘤。2019年11月5日福建省皮肤病性病防治院再次行病理检查, 病例报告结果如下: ①结合免疫组化结果, 可符合恶性黑色素瘤病理改变, 病理分期至少 I a 期; ②结合免疫组化结果, 可符合原位黑色素瘤病理改变。免疫组化: CK7 (-)、CEA (-)、MITF (+)、S-100 (+)、Melan-A (+)、Ki-67 阳性约 30%; Breslow 厚度: 小于 0.8 mm; 溃疡: 无。建议进一步手术切除以及放化疗治疗。

患者于 2020 年 1 月 6 日为求进一步诊治于泌尿

外科住院, 查体: 阴茎冠状沟背侧可见约 1.0 cm×0.5 cm×0.5 cm 肿物, 周围可见手术瘢痕, 愈合良好, 无异常分泌物。腹股沟未触及肿大淋巴结。完善检查行肺部 CT 平扫: 双肺微小结节灶, 纤维硬结灶, 建议随访。腹膜后 CT 平扫: 腹膜后多发小淋巴结。盆腔 MRI 平扫+增强: 阴茎-龟头肿物术后改变; 前列腺稍增大。患者入院前 2 年因冠心病行冠脉支架置入术。2020 年 1 月 13 日行阴茎部分切除术。术后病理结果: 符合恶性黑色素瘤 (浸润深度约 1.0 cm), 肿瘤累及海绵体, 可见脉管内癌栓, 未见神经受侵犯。肿瘤未累及尿道黏膜, 海绵体切缘未见肿瘤, 皮肤切缘可见瘤细胞。建议进一步手术治疗, 患者因术后几日多次夜间偶感心前区不适, 经科室讨论并与患者及家属交代病情后建议出院转专科医院治疗心血管疾病, 待病情好转后尽快返院再次手术治疗。

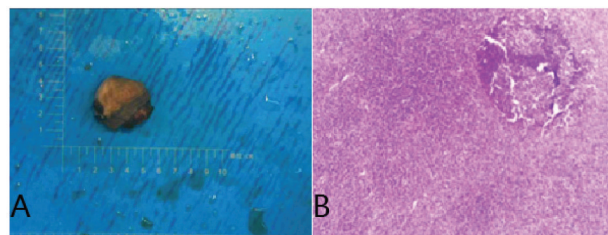


图 1 部分阴茎标本及病理

注: A: 部分阴茎大体标本; B: HE 染色 (100 倍); S-100 (+), HMB45 (+), Melan-A (+), SOX-10 (+), CK-P (-), CK-L (-), CK-H (-), CK5/6 (-), P63 (-), P40 (-), Ki-67 (+, 约 35%)。

基金项目: 福建省卫生健康中青年骨干人才培养项目 (2021GG B028)

通信作者: 王新君, E-mail: wxj@xmu.edu.cn

患者于2020年2月17日以“排尿困难，尿线细3天”为主诉再次就诊于泌尿外科门诊，查体：尿道口狭窄。后于门诊行3次尿道扩张术，效果欠佳。遂于2020年3月12日以“排尿困难1月余”为主诉于泌尿外科住院。查体：阴茎残端长约3 cm，切口愈合良好，尿道口明显狭窄，无红肿，未见异常分泌物。完善检查行肺部CT同前相仿，盆腔腹膜后CT：右腹股沟见一肿大淋巴结，大小约2.0 cm×1.5 cm，密度不均匀。考虑疾病进展，于2020年3月18日行阴茎全切术+尿道会阴造口术+腹股沟淋巴结组织检查。术后病理结果如下：①各切缘均未见肿瘤。②常规送检（残留阴茎）阴茎残端海绵体及皮下组织可见大量炎症细胞浸润，伴较多多核巨细胞反应，未见肿瘤残留；残端皮肤、尿道黏膜以及皮肤切缘、海绵体切缘、尿道切缘均未见肿瘤。③（右腹股沟淋巴结）淋巴结见癌转移（2/4）。患者术后恢复尚可，切口愈合良好。

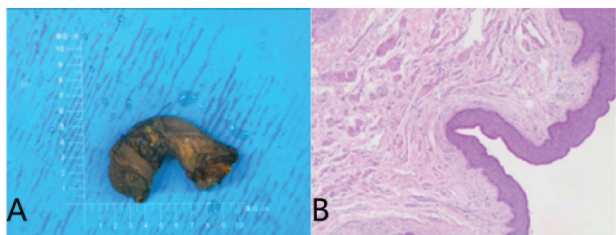


图2 残端阴茎全切标本及病理

注：A、B：HE染色（100倍）；S-100（+），Melan-A（+），HMB45弱（+），SOX-10（+），CK-P（-）。

患者术后就诊于福建省肿瘤医院进行术后辅助治疗，具体方案为特瑞普利单抗240 mg，每21 d 1次。2020年8月患者再次返院复查，肺部CT：双肺新见数枚结节，左侧斜裂处以结节较前增大，考虑转移癌。患者于2020年9月6日在我院肿瘤内科住院治疗，考虑患者术后行“特瑞普利单抗”免疫治疗方案病情进展，根据指南建议患者使用二线“纳武单抗+伊匹单抗”方案治疗，但患者因经济原因拒绝，遂将方案改为特瑞普利单抗+白蛋白结合性紫杉醇+阿帕替尼。该方案第一周期后患者出现了明显的腹痛、腹泻等消化道不适，结合患者情况，予以停用阿帕替尼，后又行5周期“特瑞普利单抗+白蛋白结合性紫杉醇”+5周期“特瑞普利单抗”免疫维持治疗。至2021年5月20日，于我院共完成11周期化疗，定期复查、随访，未有进展。2021年5月26日患者后因左额叶大脑镰旁出血就诊于厦门大学附属中山医院院神经外科，患者因个人原因拒绝手术及进一步治疗，自行出院，1周后再次随访，家属告知

患者已死亡。

2 讨论

阴茎原发性恶性黑色素瘤在男性生殖器恶性肿瘤中极为罕见，占男性所有黑色素瘤的不到1%，该病2年和5年生存率都很低，分别仅为63%和31%，主要发病人群为50~70岁老年男性^[3-5]。黑色素瘤虽然发病率不高，但近年来黑色素瘤发病率有明显增快的趋势，在我国年增长率达3%~5%，是发病率上升最快的恶性肿瘤之一^[6]。

1859年，MUCHISON首次诊断1例阴茎恶性黑色素瘤^[1]，至今全球病例报道总量有限，截止2018年全球报道的阴茎原发性恶性黑色素瘤病例仅有200多例，这也导致该病难以确立标准的治疗方案。

黑色素细胞来源于神经外胚层，黑色素瘤起源于黑色素细胞的恶性转化。根据肿瘤的来源，位于阴茎上的黑色素瘤可以是皮肤黑色素瘤或黏膜黑色素瘤。这两种起源的黑色素瘤在病因及发展特点存在明显差异，应予以鉴别。一般认为如果肿瘤出现在阴茎的皮肤上，就归类为皮肤黑色素瘤，而发生在龟头、冠状沟、尿道或内包皮的黑色素瘤则归类为黏膜黑色素瘤。阴茎黏膜和皮肤的胚胎边界位于包皮内板和外板之间，包皮外板的黑色素瘤也应归类为皮肤黑色素瘤。皮肤黑色素瘤的主要病因是紫外线照射和皮肤色素沉着，而紫外线照射并非黏膜黑色素瘤的明确致病因素，其病因尚不清楚^[7]。黏膜恶性黑色素瘤分布在头颈部黏膜者占55%，直肠约占22.4%，发生在生殖道约18%、尿道黏膜约3%^[8]。黏膜黑色素瘤更易侵犯血管及复发和转移，治疗上强调术后辅助治疗。阳性家族史、既往存在黑色素瘤病史、遗传突变以及日光下暴露都是黑色素瘤发生的高危因素^[9]；痣发生恶变也是一个重要因素，恶变率达3%~27%^[10]。特别要指出的是发育异常及不典型的痣，例如出现疼痛、破溃出血等，具有更大的恶变可能。

患者多表现为阴茎表面形状不规则的蓝黑色色素沉着斑块或丘疹，病变范围通常增长迅速且溃疡、出血或新的色素病损时常发生^[11]。临床表现是诊断的重要线索，但目前确诊依赖病理及免疫组化。光镜下非典型连接细胞活性增强，真皮层色素细胞脱落，细胞多角形或梭形，呈团块状或弥散分布，核大且不规则，胞质内含有大量黑色素颗粒。与其他阴茎恶性肿瘤的鉴别中有无黑色素颗粒可以作为重要参考，另外免疫组化中HMB45、S-100蛋白抗

体染色阳性对诊断恶性黑色素瘤具有特异性^[12]。头、胸、腹盆部CT、区域淋巴结超声及全身骨扫描可评估患者是否发生远处转移。文献报告皮肤镜可应用于识别阴茎早期色素性病损来区别良恶性病变,特别是生殖器中新近发生色素沉着,因它们可能为早期黑色素瘤。皮肤镜下能分辨黑色素细胞与非黑色素细胞,并辅以判断黑色素细胞良恶性^[2]。另一篇文章也提出在考虑患者黑色素瘤可能性时,术前应用皮肤镜检查可以确定切除范围^[13]。2020版《CSCO黑色素瘤诊疗指南》中也提到皮肤镜检查可以作为该病早期筛查的重要手段。本病例中,患者为71岁老年男性,肿瘤位于阴茎冠状沟处,应归类于黏膜恶性黑色素瘤,且患者出现较快发展的肿物伴出血。根据AJCC提出的TNM分期,本例患者早期为T1aN0M0,但很快就发展到了T2aN2bM1b,再次验证了阴茎原发性恶性黑色素瘤的进展之快。

当前治疗多以手术切除为主,根据疾病进展予以辅助治疗。先前文献报道KHEZRI等人统计28例I期阴茎恶性黑色素瘤,6例I期患者采用单独阴茎部分切除或同时局部淋巴结切除或放疗,都于2年内死亡;8例I期患者采用阴茎全切除或同时淋巴结切除术或放疗,有4例生存期超过5年。14例II期或III期患者,采用阴茎部分或阴茎全切除术或同时局部淋巴结切除或放疗,仅5例生存期超过2年。关于I期患者是否须行阴茎根治性切除术,MYSKOW等^[14]认为并不必要。一项调查中统计了127例手术治疗的恶性黑色素瘤病例,位于阴茎109例(86%),位于阴囊18例(14%)。阴囊黑色素瘤主要采用保留器官的手术治疗(16/18, 88.9%),其中肿瘤位于阴茎的61例患者选择了阴茎部分切或全切手术治疗(61/109, 56.0%),术后局部复发率为13.1%(8/61)。48例保留器官手术后阴茎局部复发率为18.8%(9/48)。切缘阳性组局部复发率为66.7%(4/6),切缘阴性组局部复发率为10.2%(5/49)。术后局部复发率为15.7%(20/127)^[4]。阴茎或阴囊恶性黑色素瘤保留器官和行阴茎部分切或全切手术后局部复发率都很高。前哨淋巴结是皮肤和肢端黑色素瘤区域淋巴结转移的第一站,对于肿瘤Breslow厚度大于1 mm或合并溃疡的患者推荐进行前哨淋巴结活检,对准确评估N分期以及提高患者的无复发生存率有益^[15]。一项回顾性研究中118例行前哨淋巴结活检黑色素瘤患者,其中阳性29例行根治性淋巴结清扫术,预后分析发现,前哨淋巴结阳性患者5年生存率为33.4%,阴性患者为82.0%,存在显著差异($P<0.001$)。前

哨淋巴结活检禁忌证包括原位黑色素瘤、原发灶Breslow厚度 <0.8 mm且无合并任何危险因素的患者、经临床或影像学证实存在临床淋巴结显性转移的III期患者以及存在远处器官转移的IV期患者^[16]。黑色素瘤腹股沟转移发生率在43%~62%之间,不过本病早期病理阶段患者转移性疾病发病率并不高^[11],指南建议对于前哨淋巴结阳性、确诊为III期的患者要求受累淋巴结基部完整切除,腹股沟淋巴结清扫至少应在10个以上,颈部及腋窝淋巴结至少清扫15个。不建议做预防性淋巴结清扫术^[15]。本病侵袭力强,进展快且一旦进展对患者预后或生存期有严重影响,应充分考虑到患者复查频率及依从性。在本病例治疗上,结合黑色素瘤相关指南及患者要求,开始只是完整切除了阴茎肿物,并未早期扩大切除范围及进行腹股沟淋巴结清扫。而两个月后患者盆腔腹膜后CT平扫发现了大小约2.0 cm×1.5 cm右侧腹股沟肿大淋巴结,发现进展后及时进行了手术治疗,但患者5个月后的肺部CT平扫发现了肺转移,可见本病的进展之快、侵袭力之强。发现肺部远处转移后,本研究组积极建议患者采取辅助化疗和免疫治疗,于厦门大学附属中山医院共进行11周期化疗,病情较稳定,也未再发现其他部位远处转移,这点与国外文献报道的辅助治疗可以延长患者生存期相符合。

造成不良预后还有一个重要原因是由于大众缺乏对本病的认识,容易与普通皮肤病混淆,且发病部位私密等原因,患者就诊不及时,容易错过诊断治疗的早期黄金期。先前研究统计阴茎恶性黑色素瘤诊断通常延迟16~24个月^[10]。

本病具有罕见性、特殊性、诊断延迟性以及侵袭力强、转移早、易复发等特点。加强卫生宣教、提高患者和医生对本病的认识是早期发现的关键。发现疑似恶性黑色素瘤时应尽快明确诊断,积极治疗。

参考文献:

- [1] 芮欣,朱耀,叶定伟,等. 阴茎恶性黑色素瘤1例报告并文献复习[J]. 现代泌尿外科杂志, 2011, 16(3): 217-218, 226.
- [2] 熊太林,范晋海,王磊,等. 阴茎恶性黑色素瘤1例报告并文献复习[J]. 中华男科学杂志[J]. 2012, 18(5): 458-459.
- [3] SMITH H G, BAGWAN I, BOARD R E, et al. Ano-uro-genital mucosal melanoma UK national guidelines [J]. Eur J Cancer, 2020, 135: 22-30.
- [4] BITTAR JM, BITTAR PG, WAN MT, et al. Systematic review of surgical treatment and outcomes after local surgery of primary cutaneous melanomas of the penis and

- scrotum [J]. *Dermatol Surg*, 2018, 44(9): 1159–1169.
- [5] MARUYAMA Y, SADAHIRA T, MITSUI Y, et al. Red nodular melanoma of the penile foreskin: a case report and literature review [J]. *Mol Clin Oncol*, 2018, 9(4): 449–452.
- [6] 万荔, 孙同文, 秦贵军, 等. 腰椎脊膜恶性黑色素瘤一例[J]. 郑州大学学报(医学版), 2017, 52(2): 235–236.
- [7] PAPE D, ALTARAC S, ARSLANI N, et al. Melanoma of the glans penis and urethra [J]. *Urology*, 2014, 83(1): 6–11.
- [8] 周杰, 朱心葵, 范思斯. 膀胱原发性恶性黑色素瘤1例报告并文献复习[J]. 现代泌尿生殖肿瘤杂志, 2019, 11(2): 96–99, 108.
- [9] 王敏, 简文文, 鱼庆, 等. 1例外阴恶性黑色素瘤病例报告并文献复习[J]. 中国实验诊断学, 2019, 23(8): 1484–1485.
- [10] 王毓斌, 邵晋凯, 高龙, 等. 阴茎恶性黑色素瘤诊治分析[J]. 上海交通大学学报(医学版), 2010, 30(11): 1437–1439.
- [11] 王欢, 杨锦建, 王军, 等. 阴茎原发性黑色素瘤两例并文献复习[J]. 郑州大学学报(医学版), 2018, 53(5): 693–695.
- [12] 刘鲁城, 殷波. 阴茎原发性恶性黑色素瘤1例报告并文献复习[J]. 现代肿瘤医学, 2019, 27(15): 2699–2701.
- [13] SZABÓ B, SZŰCS M, HORVÁTH A, et al. Urogenitalis lokalizációjú mucosamelanoma primer és áttétes esetei klinikánkon [Mucosal melanoma primary and metastatic cases with urogenital localization in our department] [J]. *Orv Hetil*, 2019, 160(10): 378–385.
- [14] 谢锦来, 李励献, 罗立君, 等. 阴茎恶性黑色素瘤1例报告并文献复习[J]. 中国男科学杂志, 2006, (2): 49–50.
- [15] 郭军, 牛晓辉, 林桐榆, 等. 国家卫生健康委员会黑色素瘤诊疗指南(2022版)[S]. 北京: 国家卫生健康委员会. 2022: 12.
- [16] 刘巍峰, 斯璐, 牛晓辉. CSCO黑色素瘤诊疗指南解读——前哨淋巴结活检的意义、操作及治疗专家共识[J]. 临床肿瘤学杂志, 2021, 26(9): 827–837.

(上接第108页)

- thiasis [J]. *Indian Journal of Urology*, 2010, 26(4): 523–530.
- [5] JUNG J H, SONG G G, JI J D, et al. Metabolic syndrome: prevalence and risk factors in Korean gout patients [J]. *Korean J Intern Med*, 2018, 33(4): 815–822.
- [6] 陈炎, 陈亚蓓, 陶荣芳. 《2016年中国成人血脂异常防治指南》内容介绍[J]. 中国实用内科杂志, 2017, 37(S1): 38–42.
- [7] 中华医学会内分泌学分会. 高尿酸血症和痛风治疗的中国专家共识[J]. 中华内分泌代谢杂志, 2013, 29(11): 913–920.
- [8] 常学良, 王亚轩, 李景东, 等. 河北省不同地理环境上尿路结石成分分布特点研究[J]. 中国全科医学, 2022, 25(2): 171–174.
- [9] LIU Y T, YANG P Y, YANG Y W, et al. The association of nephrolithiasis with metabolic syndrome and its components: across-sectional analysis [J]. *Ther Clin Risk Manag*, 2017, 13: 41–48.
- [10] 韩莹, 陈海冰. 高尿酸血症、痛风与泌尿系统结石关系的研究进展[J]. 医学研究杂志, 2016, 45(12): 150–153.
- [11] MARCHINI G S, SARKISSIAN C, TIAN D, et al. Gout, stone composition and urinary stone risk: a matched case comparative study [J]. *J Urol*, 2013, 189(4): 1334–1339.
- [12] CHOU P, LIN K C, LIN H Y, et al. Gender differences in the relationships of serum uric acid with fasting serum insulin and plasma glucose in patients without diabetes [J]. *J Rheumatol*, 2001, 28(3): 571–576.
- [13] GONG M, WEN S, NGUYEN T, et al. Converging relationships of obesity and hyperuricemia with special reference to metabolic disorders and plausible therapeutic implications [J]. *Diabetes Metab Syndr Obes*. 2020, 13: 943–962.
- [14] ASSIMOS D G. Re: increased production and reduced urinary buffering of acid in uric acid stone formers is ameliorated by pioglitazone [J]. *Eur Urol*, 2019, 76(6): 868–869.
- [15] ASSIMOS D G. Re: Net acid excretion and urinary organic anions in idiopathic uric acid nephrolithiasis [J]. *J Urol*, 2019, 202(2): 204–205.
- [16] HEILBERG I P, GOLDFARB D S. Optimum nutrition for kidney stone disease [J]. *Adv Chronic Kidney Dis*, 2013, 20(2): 165–174.
- [17] NEVO A, LEVI O, SIDI A, et al. Patients treated for uric acid stones reoccur more often and within a shorter interval in comparison to patients treated for calcium stones [J]. *Can Urol Assoc J*, 2020, 14(11): E555–E559.