

膀胱原发性恶性黑色素瘤1例

胡艺玲¹, 马 钰², 李文生^{2*}

¹延安大学医学院, 陕西 延安

²陕西省人民医院病理科, 陕西 西安

收稿日期: 2024年9月16日; 录用日期: 2024年10月9日; 发布日期: 2024年10月17日

摘 要

黑色素瘤是一类起源于黑色素细胞的高度恶性肿瘤, 多发生于皮肤, 也可见于黏膜。膀胱原发性恶性黑色素瘤(Primary Malignant Melanoma of the Urinary Bladder, PMUB)极为罕见。本文报道一例膀胱原发性恶性黑色素瘤, 结合组织病理及免疫组织化学染色结果, 探讨其临床病理特征及鉴别诊断, 以提高临床医生及病理医生对泌尿系统原发性黑色素瘤的认识, 避免误诊。

关键词

黑色素瘤, 膀胱, 黏膜黑色素瘤, 临床病理

A Case of Primary Malignant Melanoma of the Urinary Bladder

Yiling Hu¹, Yu Ma², Wensheng Li^{2*}

¹Medical School of Yan'an University, Yan'an Shaanxi

²Department of Pathology, Shaanxi Provincial People's Hospital, Xi'an Shaanxi

Received: Sep. 16th, 2024; accepted: Oct. 9th, 2024; published: Oct. 17th, 2024

Abstract

Melanoma is a highly malignant tumor originating from melanocytes, often occurring in the skin and also in the mucosa. Primary Malignant Melanoma of the Urinary Bladder (PMUB) is extremely rare. This article reports a case of primary malignant melanoma of the urinary bladder and explores its clinical and pathological characteristics and differential diagnosis based on histopathological and

*通讯作者。

文章引用: 胡艺玲, 马钰, 李文生. 膀胱原发性恶性黑色素瘤 1 例[J]. 临床医学进展, 2024, 14(10): 788-794.

DOI: 10.12677/acm.2024.14102728

immunohistochemical staining results, in order to improve the understanding of primary melanoma of the urinary system by clinical doctors and pathologists and avoid misdiagnosis.

Keywords

Melanoma, Urinary Bladder, Mucosal Melanoma, Clinicopathology

Copyright © 2024 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

1. 前言

黑色素瘤又称为恶性黑色素瘤(Malignant Melanoma),发生于皮肤、黏膜(消化道、呼吸道和泌尿生殖道等)、眼葡萄膜、软脑膜等部位。膀胱原发性恶性黑色素瘤(PMUB)极为罕见,预后较差。为加深对本病的认识,减少误诊,本文回顾性分析 2024 年陕西省人民医院收治的一例膀胱原发性恶性黑色素瘤,探讨其临床病理特征及鉴别诊断,报道如下。

2. 病历资料

患者,男,78岁,2024年因间断全程肉眼血尿1月入院。尿常规:红细胞1174.9个/ul。彩超检查显示:膀胱充盈,壁上显示数个低回声结节,较大位于右侧壁,大小约 1.3×1.2 cm,边界清,内回声欠均匀(图1);输尿管成像(CTU)显示:膀胱充盈尚可,壁毛糙,膀胱右侧壁可见直径约10 mm的小结节样充盈缺损,扫及前列腺形态饱满,密度欠均匀(图2);盆腔MRI平扫+DWI显示:膀胱右侧壁结节影。患者无皮肤恶性黑色素瘤病史。综合病情后行经尿道膀胱肿瘤电切治疗+尿道狭窄扩张术。术中见膀胱底部及膀胱右壁见多发类圆形新生物,较大直径约1.5 cm,表面覆盖血块,基底部不宽。

临床诊断:膀胱占位性病变。

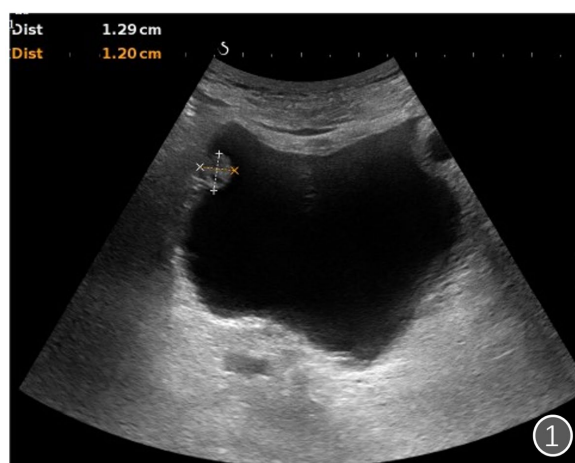


Figure 1. Ultrasound shows that the bladder wall is rough and hypoechoic nodules on the wall. Space occupying lesions are considered

图 1. 超声提示:膀胱壁毛糙,壁上低回声结节,考虑占位性病变

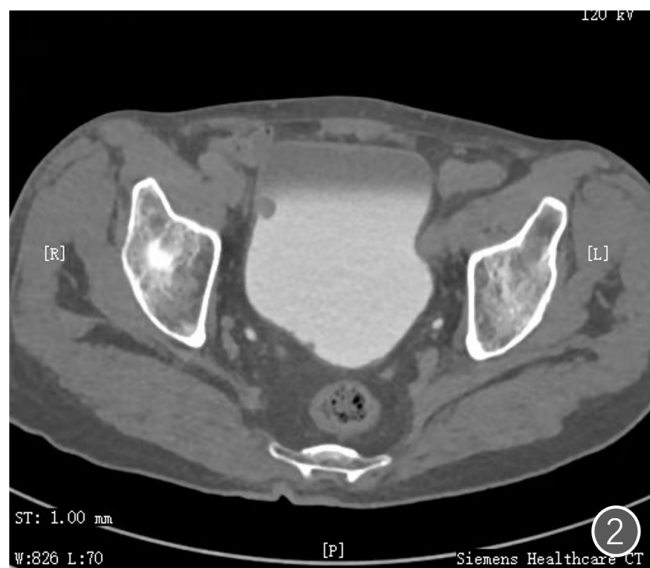


Figure 2. Ureteral imaging (CTU) shows that the bladder wall is rough, and the right wall is nodular, with a diameter of about 10 mm

图 2. 输尿管成像(CTU)提示:膀胱壁粗糙,右侧壁结节,直径约 10 mm

病理检查: 大体观察灰红灰黑色组织一块, 体积 $1.2 \times 1.1 \times 0.3$ cm。镜下形态: 肿瘤组织表面被覆尿路上皮, 上皮见肿瘤细胞呈实性片状排列(图 3), 间质内见色素沉积, 血管丰富, 伴出血坏死(图 4)。肿瘤细胞形态较一致, 圆形或卵圆形, 细胞之间界限不清, 胞质丰富, 呈嗜酸性。细胞核圆形、卵圆形或不规则, 染色质空泡状到深染, 核膜清楚, 核仁明显, 核分裂象可见(图 5)。免疫组织化学染色: 肿瘤细胞 MelanA (+)(图 6), HMB45 (+)(图 7), S-100 (+), CyclinD1 (+), Vimentin (+), BRAF (+), CD68 部分(+), GATA-3 (-)(图 8), CK7、CK、LCA、CK5/6、P63、CD138、MPO、ALK、OCT-2、Langerin、CD1a 均为阴性, P53 野生型表达, Ki-67 阳性指数约 30%。

病理诊断: (膀胱)恶性黑色素瘤。

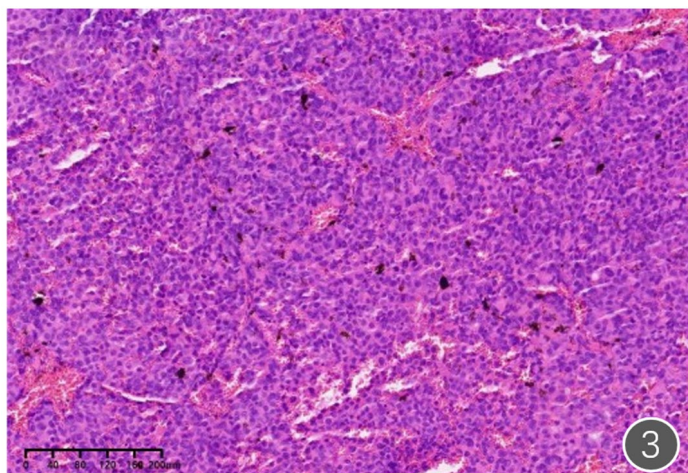


Figure 3. Tumor cells are arranged in a solid pattern with abundant interstitial blood vessels (HE $\times 100$)

图 3. 肿瘤细胞呈实性排列, 间质血管丰富(HE $\times 100$)

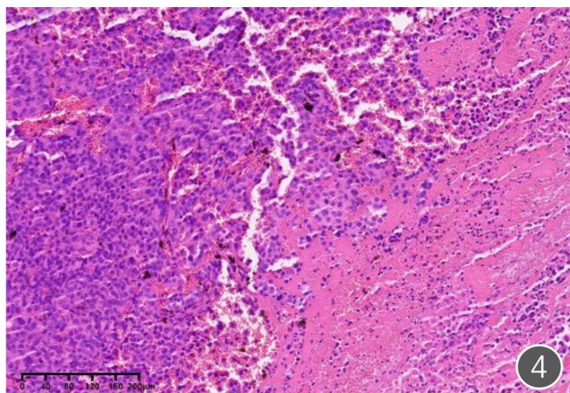


Figure 4. Abundant blood vessels are seen in the interstitial, with hemorrhage and necrosis visible on the right side (HE ×100)
图 4. 间质内见丰富血管, 右侧可见出血坏死(HE×100)

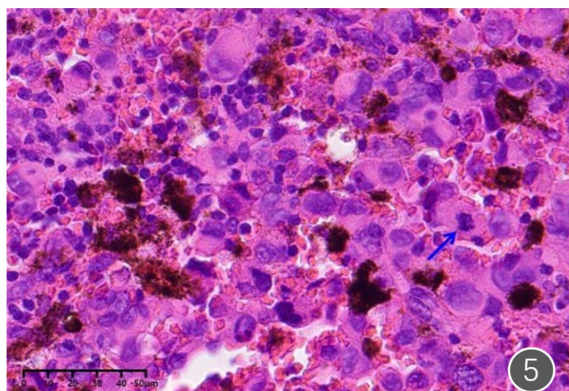


Figure 5. Pigment deposits are seen in the interstitial, with unclear boundaries between tumor cells and abundant eosinophilic cytoplasm. The cell nucleus is round, oval or irregular, with obvious nucleolus and visible mitotic figures (blue arrows) (HE ×400)
图 5. 间质内见色素沉积, 肿瘤细胞之间界限不清, 胞质丰富嗜酸。细胞核圆形、卵圆形或不规则, 核仁明显, 可见核分裂象(蓝色箭头) (HE ×400)

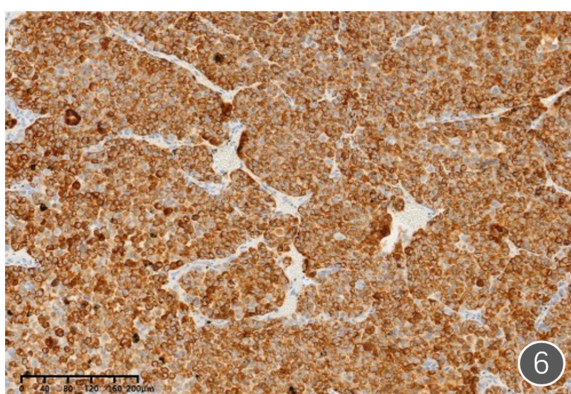


Figure 6. Tumor cells MelanA diffuse positive (EnVision method ×100)
图 6. 肿瘤细胞 MelanA 弥漫阳性(EnVision 法 ×100)

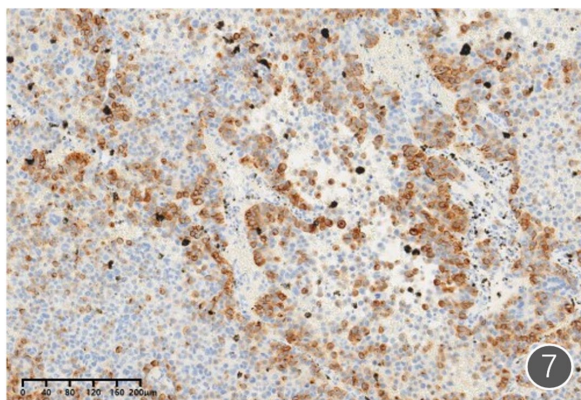


Figure 7. Tumor cells HMB45 positive (EnVision method $\times 100$)
图 7. 肿瘤细胞 HMB45 阳性(EnVision 法 $\times 100$)

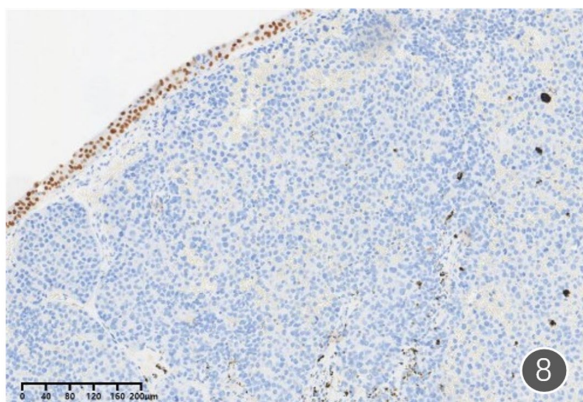


Figure 8. Negative expression of GATA-3 tumor cells, positive expression of urothelial surface (EnVision method $\times 100$)
图 8. GATA-3 肿瘤细胞阴性表达，表面尿路上皮阳性表达 (EnVision 法 $\times 100$)

3. 讨论

膀胱原发性恶性黑色素瘤(Primary Malignant Melanoma of the Urinary Bladder, PMUB)极为罕见，占有黑色素瘤的比例不足 0.2%，96%~95%的原发性恶性黑色素瘤起源于皮肤，而在膀胱所有肿瘤类型中，黑色素瘤的比例也不超过 5% [1] [2]。1942 年，Wheelock [3]报道了首例膀胱原发性恶性黑色素瘤，患者为 67 岁女性。迄今为止，国内文献报道不足 30 例，国外英文文献报道也仅 30 余例[1]。膀胱原发性恶性黑色素瘤多见于 50 岁以上人群，中位发病年龄为 61 岁(7~81 岁)，男女比例约为 1.2:1，男性略多于女性 [1]。本病的临床症状多样，取决于肿瘤在膀胱中的大小和位置[4]。本文报道病例为 78 岁男性患者，以肉眼血尿 1 月为主诉。肉眼血尿是 PMUB 最常见的症状之一，亦可出现尿频、尿急、尿痛、夜尿增多等症状[4] [5]。

膀胱原发性恶性黑色素瘤的病理组织学特点与皮肤恶性黑色素瘤相似，肿瘤细胞可呈实性、腺泡状、假乳头状等排列[6]。瘤细胞通常是上皮样细胞，也可呈梭形、多边形、小细胞样、浆细胞样等，细胞高度异型，胞质嗜双色或嗜酸性，胞质内可有黑色素颗粒，可见显著核仁，也可缺乏，核分裂象多见[6] [7]。免疫组织化学染色表达 HMB45、Melan-A、Tyrosinase (酪氨酸酶)、S-100、SOX-10，也可表达 CyclinD1、Vimentin 等。其中，SOX10 和 S-100 蛋白灵敏度高，但特异性较差，MelanA、HMB45、Tyrosinase 等特

异性较高,灵敏度不一,可联合应用以助于鉴别诊断[7]。本例肿瘤细胞呈实性排列,呈圆形或卵圆形,细胞之间界限不清,胞质丰富,间质内可见色素沉积,瘤细胞 MelanA、HMB45、S-100、CyclinD1 阳性表达,符合黑色素瘤的免疫表型,病理诊断明确。

分子遗传学上,黏膜黑色素瘤(Mucosal Melanoma, MM)与皮肤黑色素瘤(Cutaneous Melanoma, CM)在基因组水平上有显著不同,依据驱动基因突变的发生,将黑色素瘤进一步分为四种基因组亚型: BRAF 突变型、NRAS 突变型、NF1 缺失型和三重野生型(Triple Wild-Type, TWT)。实际上, BRAF、NRAS 或 NF1 基因突变在 MM 中并不常见。与 CM 相比, MM 体细胞突变负荷低, BRAF、NRAS 及 NF1 基因突变率低,而 PTEN、KIT 及 CCND1 或 CDK4 突变更常见[8]。

鉴别诊断方面,膀胱原发性恶性黑色素瘤组织学形态多样,缺乏黑色素时诊断较为困难,主要与以下几种疾病鉴别:① 膀胱高级别尿路上皮癌:当 PMUB 缺乏黑色素时需要与其鉴别,形态学上尿路上皮癌细胞可呈乳头状排列或不明显,细胞异型性明显,可见病理性核分裂象,免疫组织化学表达 CK7、CK20、GATA-3,黑色素细胞标志物阴性。② 低分化癌:组织形态与膀胱原发性恶性黑色素瘤相似,癌细胞呈上皮样实性或腺样排列,但低分化癌免疫组织化学表达 CK、EMA 等上皮标志物,而黑色素细胞标志物阴性。③ 平滑肌肉瘤:成人膀胱最常见的肉瘤,肿瘤由浸润性、交错排列的梭形细胞束构成,免疫组织化学染色表达波形蛋白、平滑肌肌动蛋白,黑色素细胞标志物阴性。④ 横纹肌肉瘤:横纹肌肉瘤与 PMUB 组织形态相似,但前者发病年龄更小,常见于儿童和青少年,镜下横纹肌肉瘤可见典型的横纹肌母细胞,免疫组织化学表达 myogenin、MyoD1、Desmin,而黑色素细胞标志物阴性。⑤ 膀胱恶性纤维组织细胞瘤:又称多形性肉瘤,组织形态多样,瘤细胞为梭形或多形,可呈车轮状-束状排列。免疫组化 α -AT、CD68 阳性,黑色素细胞标志物阴性。⑥ 淋巴瘤:瘤细胞小至中等大小,形态单一或多样,免疫组织化学表达淋巴造血标志物(LCA),而黑色素细胞标志物阴性。⑦ 组织细胞肿瘤:由圆形或椭圆形组织细胞组成,胞浆丰富,形态学与 PMUB 相似,免疫组织化学可表达 OCT2、CD68,黑色素细胞标志物阴性。⑧ 膀胱转移性恶性黑色素瘤:主要通过全身皮肤检查及影像学检查,往往可以发现原发病灶,本例患者无皮肤黑色素瘤病史。组织形态学及免疫组化对鉴别膀胱原发性和转移性恶性黑色素瘤意义重大。

目前,膀胱原发性恶性黑色素瘤尚无标准治疗方法[1]。一线治疗是膀胱切除术或经尿道膀胱肿瘤切除术(TURBT)[9]。有文献报道,检测肿瘤是否有 BRAF 突变对靶向治疗可能有益[2][10]。PMUB 预后较差,因为其一般在晚期被发现,并且具有侵袭性,2/3 的患者在三年内死于转移性疾病[10]。

总之,膀胱原发性恶性黑色素瘤是一种罕见、预后较差的恶性肿瘤。其病史及临床表现缺乏特异性,形态学表现与皮肤恶性黑色素瘤相似,色素较少时易与膀胱其他疾病混淆,胞质含有黑色素是诊断的重要线索。应认识 PMUB 组织病理学表现,结合免疫组织化学染色,有助于正确诊断。

声明

该病例报道已获得病人的知情同意。

基金项目

陕西省重点研发计划(No. 2023-YBSF-668); 陕西省人民医院领军人才支持计划项目(No. 2021LJ-12)。

参考文献

- [1] Dai, J., He, B., Liu, Z., Shi, M. and Shen, P. (2022) Primary Melanoma of the Bladder: Case Report and Review of the Literature. *World Journal of Surgical Oncology*, **20**, Article No. 287. <https://doi.org/10.1186/s12957-022-02753-5>
- [2] Bumbu, G.A., Berechet, M.C., Pop, O.L., et al. (2019) Primary Malignant Melanoma of the Bladder—Case Report and Literature Overview. *Romanian Journal of Morphology and Embryology*, **60**, 287-292.

-
- [3] Wheelock, M.C. (1942) Sarcoma of the Urinary Bladder. *Journal of Urology*, **48**, 628-634.
[https://doi.org/10.1016/s0022-5347\(17\)70753-7](https://doi.org/10.1016/s0022-5347(17)70753-7)
- [4] Lamichhane, N. and Dhakal, H.P. (2017) Melanoma of Urinary Bladder Presented as Acute Urine Retention. *Nepalese Journal of Cancer*, **1**, 67-70. <https://doi.org/10.3126/njc.v1i1.25637>
- [5] Sutton, B., Chan, R., Sutton, M. and Boone, T. (2013) Primary Malignant Melanoma of the Genitourinary Tract with Upper and Lower Tracts Involvement. *Case Reports in Urology*, **2013**, Article ID: 217254.
<https://doi.org/10.1155/2013/217254>
- [6] 方三高, 魏建国, 陈伟真. 黏膜黑色素瘤临床病理新进展[J]. 诊断病理学杂志, 2022, 29(5): 439-442.
- [7] 中华医学会病理学分会, 中华医学会病理学分会皮肤病理学组. 黑色素瘤病理诊断临床实践指南(2021 版) [J]. 中华病理学杂志, 2021, 50(6): 572-528.
- [8] Rabbie, R., Ferguson, P., Molina-Aguilar, C., Adams, D.J. and Robles-Espinoza, C.D. (2019) Melanoma Subtypes: Genomic Profiles, Prognostic Molecular Markers and Therapeutic Possibilities. *The Journal of Pathology*, **247**, 539-551.
<https://doi.org/10.1002/path.5213>
- [9] Barillaro, F., Camilli, M., Dessanti, P., Gorji, N., Chiesa, F., Villa, A., *et al.* (2018) Primary Melanoma of the Bladder: Case Report and Review of the Literature. *Archivio Italiano di Urologia e Andrologia*, **90**, 224-226.
<https://doi.org/10.4081/aiua.2018.3.224>
- [10] Karabulut, Y.Y., Erdogan, S., Sayar, H., Ergen, A. and Ertoy Baydar, D. (2016) Primary Malignant Melanoma of the Urinary Bladder: Clinical, Morphological, and Molecular Analysis of Five Cases. *Melanoma Research*, **26**, 616-624.
<https://doi.org/10.1097/cmr.0000000000000300>