

DOI: 10.3872/j.issn.1007-385x.2023.10.014

· 病例报道 ·

## 结膜恶性黑色素瘤胃转移治疗1例报道及文献复习

### Treatment of gastric metastases from conjunctival malignant melanoma: a case report and literature reviews

刘海英, 赵广章, 崔巍, 胡东玉, 赵静, 刘志坚(山东省济宁医学院附属医院 肿瘤科, 山东 济宁 272029)

**[摘要]** 结膜恶性黑色素瘤是一种罕见的眼部恶性肿瘤,患者预后差,常见转移器官有肺、脑、肝、骨等,尚无胃转移的报道。本文报道1例结膜恶性黑色素瘤胃转移的病例(男性,76岁),结膜恶性黑色素瘤术后1.5年,因“乏力、纳差、心悸”就诊,胃镜病理诊断为恶性黑色素瘤。治疗方案:PD-1抑制剂联合化疗;具体用药:替雷利珠单抗200 mg d0+替莫唑胺胶囊240 mg d1~d5 q3w。治疗后评估患者症状明显改善,血红蛋白恢复正常,腹部CT示:胃底部软组织肿块明显缩小,疗效显著,至目前病情稳定,控制时间达17个月以上。本例诊治经验或能为结膜恶性黑色素瘤胃转移这一罕见病例提供一种新的治疗选择。

**[关键词]** 结膜黑色素瘤;胃转移;免疫治疗

**[中图分类号]** R739.7; R730.51 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1007-385x(2023)10-0937-03

### 1 临床资料

患者男,76岁,2020-08-18因“左眼结膜黑色新生物”就诊。结膜活检病理示:左眼睑恶性黑色素瘤,结节型,下眼睑结膜内外侧均查见肿瘤细胞浸润,最大浸润结节位于下眼睑结膜中间,结节切面积约 $0.2 \times 0.1 \text{ cm}^2$ ,紧临内外两侧上皮,局部查见脉管侵犯。免疫组化检测结果示:CK(+),HMB45(+),Melan-A局部(+),SOX-10(+),CD31(+),D2-40(+),Ki-67阳性率约30%。2020-08-26行左眼全眶内容物切除术,病理示:左眼恶性黑色素瘤,组织学类型为结节型。肿瘤切面积 $0.4 \times 0.3 \text{ cm}^2$ ;皮肤四周切缘及深切线未查见肿瘤组织,眼球及视神经断端未查见肿瘤组织。病理分期:Clark IV;Breslow厚度为3 mm;细胞核分裂象(约2个/ $\text{mm}^2$ );肿瘤中浸润淋巴细胞(-);肿瘤消退(-);溃疡(-);微卫星灶(较难评估);淋巴管侵犯(-);血管、神经侵犯(-)。免疫组化检测结果示:HMB45局部(+),S-100(+),Melan-A(+),SOX-10(+),CK(-),Ki-67阳性率40%。2020-12-04至2021-07-31应用特瑞普利单抗240 mg q3w治疗共8个疗程。2022-03-06因“乏力、纳差、心悸”入院,血常规示:红细胞 $2.29 \times 10^{12}/\text{L}$ ,血红蛋白58 g/L,白细胞 $4.73 \times 10^9/\text{L}$ ,血小板 $276 \times 10^9/\text{L}$ 。电子胃镜检测结果(图1A)显示,胃底前壁可见一巨大隆起性病变,表面溃烂,覆污苔及黑色血迹,局部可见新鲜渗血,累及贲门及胃体,于病变处活检4块,质脆,弹性差,易出血。胃镜病理诊断为(胃底活检)恶性黑色素瘤;免疫组化检测结果示:瘤细胞Vimentin(+),S-100(+),HMB-45(+),Melan-A(+),Ki-67(60%~70%+),CK(-),LCA(-),BRAF V600E检测突变(-),PD-L1检测结果:细胞比例评分(cell proportion score, CPS)为0。腹部强化CT检测结果显示,胃底壁局限性增厚

并周围多发肿大淋巴结,结合临床考虑恶性肿瘤性病变并淋巴结转移。

胃肠外科评估不能行手术治疗,转入肿瘤科治疗。肿瘤科制定治疗方案:PD-1抑制剂联合化疗,具体用药为替雷利珠单抗200 mg d0+替莫唑胺胶囊240 mg d1~d5 q3w。治疗后评估患者的贫血、纳差、心悸等症状明显得到改善。复查腹部CT示:胃底部软组织肿块明显缩小,相应胃壁略厚,肝胃间隙见多发略大淋巴结,较化疗前明显缩小(图1B)。治疗8周期后复查电子胃镜,结果(图1A)显示,胃底前壁可见长约3 cm,最宽处约1.5 cm瘢痕形成,基底呈灰黑色,胃体上部大弯偏后壁可见直径约1.0 cm黑色微隆起,黏液湖清亮,胃体黏膜充血,未见溃疡及出血。截至目前病情稳定,控制时间达17个月,现继续随访中。

### 2 讨论

结膜恶性黑色素瘤为一种罕见的眼部恶性肿瘤,占眼部恶性肿瘤的2%~5%,由结膜上皮基底层的黑色素细胞恶变而来,是所有结膜恶性肿瘤中预后最差的,10年病死率约30%<sup>[1-2]</sup>。临床研究<sup>[3-4]</sup>显示,结膜黑色素瘤常见于中年人,男性发病率更高。结膜恶性黑色素瘤发病部位多见于睑裂区球结膜及角巩膜缘,发生于睑结膜者较少。生物学行为呈侵袭性生长侵及角膜、泪道系统等周围组织<sup>[5-6]</sup>,20%~30%可发生远处转移,常见转移器官有肺、脑、肝、骨等,未见胃肠道转移报道<sup>[7]</sup>。目前国内外尚无结膜恶性黑色素瘤转移至胃的研究报道,无标准治疗方案。

**[基金项目]** 济宁市重点研发计划(No.2021YXNS102)

**[作者简介]** 刘海英(1982—),女,硕士,副主任医师,主要从事恶性肿瘤的临床治疗研究,E-mail:369826579@qq.com

**[通信作者]** 赵广章,E-mail:zhaoguangzhang1981@163.com

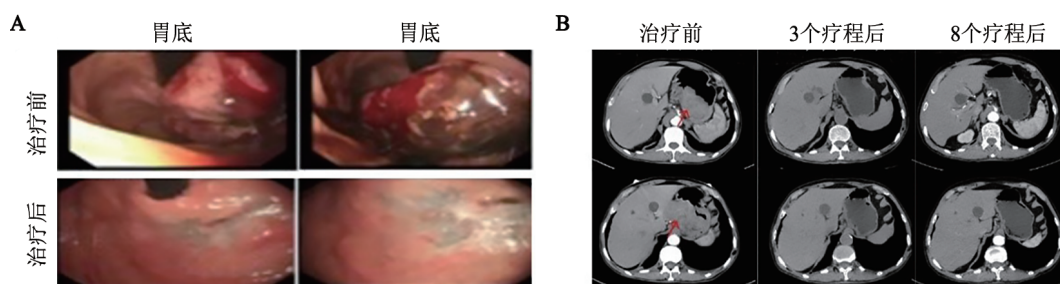


图1 治疗前后电子胃镜(A)和腹部CT扫描(B)检测结果

结膜恶性黑色素瘤远处转移的重要危险因素是 Breslow 厚度 $>2$  mm 及肿瘤位置,肿瘤位于球结膜和角膜缘结膜预后相对较好,复发转移率低,位于睑结膜、泪阜、眼睑等部位为不良预后因素,复发转移率高<sup>[8]</sup>。本患者初始肿瘤发病部位为左眼睑结膜,且肿瘤厚度为 3 mm,均为不良预后因素,术后虽经积极 PD-1 抑制剂辅助治疗,治疗后 8 个月还是出现胃转移。

结膜恶性黑色素瘤胃转移目前无标准治疗方案<sup>[9-10]</sup>,因病例数少尚未形成明确治疗共识<sup>[11-12]</sup>。参照黏膜恶性黑色素瘤治疗,初诊时病变局限建议手术、放疗等,一旦远处转移且侵及大血管等重要器官则以药物治疗为主,治疗主要药物有 BRAF 抑制剂+MEK 抑制剂,联合治疗优于单药治疗<sup>[13-16]</sup>。BRAFV600E 突变是黑色素瘤发生发展的重要因素之一,通过持续激活下游的 MEK/ERK 信号通路,刺激肿瘤细胞的生长和侵袭转移<sup>[9]</sup>。回顾性研究<sup>[17]</sup>显示,中国黏膜恶性黑色素瘤的突变率为 12.5%,常用 BRAF 抑制剂有维莫非尼、达拉菲尼等,通过特异性抑制 BRAFV600E,降低下游 MEK 和 ERK 磷酸化抑制肿瘤生长及转移,但本患者检测 BRAF 无突变,不应用 BRAF 抑制剂治疗。目前 PD-1 抑制剂免疫治疗、化疗、抗血管生成等药物是治疗黏膜恶性黑色素瘤的常用药物,恶性黑色素瘤是一种免疫原性肿瘤,能从 PD-1 抑制剂治疗中获益<sup>[14,18]</sup>。2018 年 PD-1 抑制剂帕博利珠单抗被中国国家药品监督管理局批准国内上市,用于一线治疗失败的不可切除或转移性黑色素瘤的治疗,开启了免疫治疗时代<sup>[19]</sup>,但黏膜恶性黑色素瘤对传统化疗和免疫单药疗效较差。郭军教授团队<sup>[20]</sup>开展的临床研究针对晚期黏膜黑色素瘤 PD-1 抑制剂联合阿昔替尼治疗模式有较好的疾病缓解率。免疫治疗已经为晚期恶性黑色素瘤的主要治疗手段,但免疫治疗原发及继发耐药为不可忽视的问题,也已引起了临床医生的重视,替雷利珠单抗通过降低巨噬细胞与 FcγR 的结合可减少因抗体介导的胞吞作用导致的耐药<sup>[21]</sup>。中山大学肿瘤防治中心一项关于 PD-1 抗体联合替莫唑胺治疗晚期黑色素瘤患者的疗效与安全性的回顾性研究<sup>[22]</sup>,33 例患者接受的中位疗程数

为替莫唑胺 6.0(1~12) 个疗程和 PD-1 抗体为 7.0(1~27) 个疗程,客观有效率(ORR)为 24.2%,疾病控制率(DCR)为 60.6%,1 年生存率 86.1%,中位无进展生存期(mPFS)为 4.3 个月[95%CI (1.3, 7.3)],黏膜黑色素瘤有效率为 16.7%,其中眼黑色素瘤 1 例,疗效评估为疾病稳定(SD)。该研究还显示,PD-L1 表达阳性患者比阴性患者有更长的 PFS( $P<0.05$ ),BRAFV600E/K 基因突变患者比野生型患者的 PFS 更短( $P<0.05$ )。本患者 BRAFV600E 无突变,PD-L1 检测 CPS=0,PD-L1 表达作为 PD-1 抑制剂疗效预测的重要标志物,常见检测评分方法有联合阳性分数(combined positive score, CPS)、肿瘤细胞阳性比例分数(tumor proportion score, TPS)等,《CSCO 免疫检查点抑制剂临床应用指南 2022 版》<sup>[23]</sup>明确推荐根据头颈鳞癌、食管癌、非小细胞肺癌、三阴性乳腺癌、胃癌组织 PD-L1 表达水平来指导 PD-1 抑制剂的应用,但在恶性黑色素瘤中并无根据 PD-L1 表达水平的明确推荐。POLARIS-01 II 期临床试验亚组分析结果<sup>[24]</sup>显示,晚期黑色素瘤患者肿瘤组织 PD-L1 染色阳性患者的临床疗效明显优于 PD-L1 阴性的患者:ORR(38.5% vs 11.9%,  $P=0.0065$ )、PFS(7.7 个月 vs 2.7 个月,  $P=0.013$ )。本病例应用特瑞普利单抗一线治疗后 7.5 个月病情进展,考虑 CPS=0,PD-L1 低表达,予以调整治疗方案,在更换化疗方案基础上选择作用机制有所差异的不同免疫药物,治疗后贫血症状改善,2 个疗程后血红蛋白及红细胞恢复正常,3 个疗程后影像学评估为 PR,6 个疗程后影像评估近 CR,治疗 8 个疗程后电子胃镜下见胃底大部瘢痕形成,治疗有明显疗效(图 1B)。该患者 CPS 虽为 0,仍从免疫治疗中获益,提示 PD-L1 表达预测价值局限,临床亟需更准确的预测药物疗效的标志物。该诊治经验或能为结膜恶性黑色素瘤胃转移这一罕见病例提供了新的治疗选择,也需更多中心的病例积累总结。

#### [参考文献]

- [1] CHEN P Y, LIAO Y L, CHU Y C, *et al.* Conjunctival melanoma: a 20-year survey in a comprehensive medical center[J]. J Formos Med

- Assoc, 2021, 120(1): 250-255. DOI: 10.1016/j.jfma.2020.04.032.
- [2] HÖLLHUMER R, WILLIAMS S, MICHELOW P. Ocular surface squamous neoplasia: management and outcomes[J]. *Eye (Lond)*, 2021, 35(6): 1562-1573. DOI: 10.1038/s41433-021-01422-3.
- [3] GKIALA A, PALIOURA S. Conjunctival melanoma: update on genetics, epigenetics and targeted molecular and immune-based therapies[J]. *Clin Ophthalmol*, 2020, 14: 3137-3152. DOI: 10.2147/OPHT.S271569.
- [4] VIRGILI G, PARRAVANO M, GATTA G, *et al.* Incidence and survival of patients with conjunctival melanoma in Europe[J/OL]. *JAMA Ophthalmol*, 2020, 138(6): 601[2023-0610]. <https://doi.org/10.1001/jamaophthalmol.2020.0531>. DOI: 10.1001/jamaophthalmol.2020.0531.
- [5] PACHECO R R, YAGHY A, DALVIN L A, *et al.* Conjunctival melanoma: outcomes based on tumour origin in 629 patients at a single ocular oncology centre[J]. *Eye*, 2022, 36(3): 603-611. DOI: 10.1038/s41433-021-01508-y.
- [6] MIKKELSEN L H. Molecular biology in conjunctival melanoma and the relationship to mucosal melanoma[J]. *Acta Ophthalmol*, 2020, 98: 1-27. DOI: 10.1111/aos.14536.
- [7] JIA S, ZHU T, SHI H, *et al.* American joint committee on cancer tumor staging system predicts the outcome and metastasis pattern in conjunctival melanoma[J]. *Ophthalmology*, 2022, 129(7): 771-780. DOI: 10.1016/j.ophtha.2022.02.029.
- [8] JAIN P, FINGER P T, FILI M, *et al.* Conjunctival melanoma treatment outcomes in 288 patients: a multicentre international data-sharing study[J]. *Br J Ophthalmol*, 2021, 105(10): 1358-1364. DOI: 10.1136/bjophthalmol-2020-316293.
- [9] NAHON-ESTÈVE S, BERTOLOTTO C, PICARD-GAUCI A, *et al.* Small but challenging conjunctival melanoma: new insights, paradigms and future perspectives[J/OL]. *Cancers*, 2021, 13(22): 5691[2023-06-10]. <https://doi.org/10.3390/cancers13225691>. DOI: 10.3390/cancers13225691.
- [10] GRIMES J M, SHAH N V, SAMIE F H, *et al.* Conjunctival melanoma: current treatments and future options[J]. *Am J Clin Dermatol*, 2020, 21(3): 371-381. DOI: 10.1007/s40257-019-00500-3.
- [11] REDDY S C, DARNAL H K. Ocular malignant melanoma—a report of two cases[J]. *Nep J Oph*, 2014, 6(1): 113-118. DOI: 10.3126/nepjoph.v6i1.10783.
- [12] BISHOP K D, OLSZEWSKI A J. Epidemiology and survival outcomes of ocular and mucosal melanomas: a population-based analysis[J]. *Int J Cancer*, 2014, 134(12): 2961-2971. DOI: 10.1002/ijc.28625.
- [13] HONG B Y B, FORD J R, GLITZA I C, *et al.* Immune checkpoint inhibitor therapy as an eye-preserving treatment for locally advanced conjunctival melanoma[J/OL]. *Ophthalmic Plast Reconstr Surg*, 2020, 37(1): e9-e13[2023-06-10]. <https://doi.org/10.1097/iop.0000000000001700>. DOI: 10.1097/iop.0000000000001700.
- [14] BROUWER N J, VERDIJK R M, HEEGAARD S, *et al.* Conjunctival melanoma: new insights in tumour genetics and immunology, leading to new therapeutic options[J/OL]. *Prog Retin Eye Res*, 2022, 86: 100971[2023-06-10]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34015548/>. DOI: 10.1016/j.preteyeres.2021.100971.
- [15] SCHOLZ S L, HÉRAULT J, STANG A, *et al.* Proton radiotherapy in advanced malignant melanoma of the conjunctiva[J]. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*, 2019, 257(6): 1309-1318. DOI: 10.1007/s00417-019-04286-2.
- [16] MATSUO T, YAMASAKI O, TANAKA T, *et al.* Proton beam therapy followed by pembrolizumab for giant ocular surface conjunctival malignant melanoma: a case report[J/OL]. *Mol Clin Oncol*, 2021, 16: 12[2023-06-10]. <https://doi.org/10.3892/mco.2021.2445>. DOI: 10.3892/mco.2021.2445.
- [17] SI L, ZHANG X S, XU Z, *et al.* Vemurafenib in Chinese patients with BRAF<sup>V600</sup> mutation-positive unresectable or metastatic melanoma: an open-label, multicenter phase I study[J/OL]. *BMC Cancer*, 2018, 18(1): 520[2023-06-10]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29724167/>. DOI: 10.1186/s12885-018-4336-3.
- [18] HONG B Y B, FORD J R, GLITZA I C, *et al.* Immune checkpoint inhibitor therapy as an eye-preserving treatment for locally advanced conjunctival melanoma[J/OL]. *Ophthalmic Plast Reconstr Surg*, 2021, 37(1): e9-e13[2023-06-10]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32618825/>. DOI: 10.1097/IOP.0000000000001700.
- [19] FINGER P T, PAVLICK A C. Checkpoint inhibition immunotherapy for advanced local and systemic conjunctival melanoma: a clinical case series[J/OL]. *J Immunotherapy Cancer*, 2019, 7: 83[2023-06-10]. <https://doi.org/10.1186/s40425-019-0555-7>. DOI: 10.1186/s40425-019-0555-7.
- [20] TANG B X, MO J Z, YAN X Q, *et al.* Real-world efficacy and safety of axitinib in combination with anti-programmed cell death-1 antibody for advanced mucosal melanoma[J]. *Eur J Cancer*, 2021, 156: 83-92. DOI: 10.1016/j.ejca.2021.07.018.
- [21] 罗详冲, 王周清, 李琼艳, 等. PD-1抑制剂替雷利珠单抗治疗晚期恶性肿瘤的药理作用与临床评价[J]. *协和医学杂志*, 2022, 13(4): 679-686. DOI: 10.12290/xhyxzz.2021-0691
- [22] 刘巍, 李婧婧, 丁娅, 等. PD-1抗体联合替莫唑胺治疗晚期黑色素瘤的疗效及安全性分析[J]. *中山大学学报(医学科学版)*, 2020, 41(3): 452-459. DOI: 10.1016/j.tranon.2019.02.007
- [23] 中国临床肿瘤学会(CSCO). 免疫检查点抑制剂临床应用指南[M]. 北京: 人民卫生出版社, 2022.
- [24] TANG B, CHI Z, CHEN Y, *et al.* Safety, efficacy, and biomarker analysis of toripalimab in previously treated advanced melanoma: results of the POLARIS-01 multicenter phase II trial[J]. *Clin Cancer Res*, 2020, 26(16): 4250-4259. DOI: 10.1158/1078-0432.ccr-19-3922.

[收稿日期] 2023-07-12

[修回日期] 2023-09-15

[本文编辑] 向正华