

無黑色素性黑色素瘤

邱坤偉^{1,2} 鍾沛霖²

羅東聖母醫院皮膚科¹

行政院衛生署立台北醫院皮膚科²

Amelanotic Melanoma

Kun-Wei Chiu^{1,2} Pei-Lin Chung²

Cutaneous amelanotic melanoma is easily confused with some benign or malignant skin lesions in clinical. It can not be diagnosed by physician at first visit. We report a 44-year-old man, who suffered from a non-healing, progressively enlarging ulcer located on right great toe for 3 months. Histopathologically, it shows infiltrating nests or trabecules of pleomorphic cells in dermis and subcutaneous tissue. Immunohistochemical study reveals positive staining for HMB-45. Radionuclear study shows metastasis of right inguinal lymph node. The patient received amputation surgery of right great toe and right inguinal lymph node dissection. We review literatures and report this uncommon case to call attention for this condition. (*Dermatol Sinica* 21 : 187-191, 2003)

Key words: Melanoma, Amelanotic

皮膚無黑色素性黑色素瘤在臨床上易與其他良性或惡性皮膚病灶混淆，使臨床醫師常無法在第一時間診斷出此惡性腫瘤。在此我們報告一四十四歲男性，右腳大姆趾出現逐漸擴大且長達三個月不癒合的潰瘍。病理下，腫瘤細胞成巢狀或束狀侵入真皮層及皮下組織，免疫化學法染HMB-45為陽性反應。核醫學顯示病人有右鼠蹊部淋巴結轉移現象。病人接受右側大姆趾截肢手術及右鼠蹊部淋巴摘除手術。我們除了報告此一病例，並回顧文獻，希望能提醒臨床醫師提高警覺。(中華皮誌21：187-191, 2003)

From the Department of Dermatology, St. Marys Hospital¹ and Taipei Hospital, Department of Health,² Taiwan, R.O.C.

Accepted for publication: December 17, 2002

Reprint requests: Kun-Wei Chiu, Department of Dermatology, St. Marys Hospital, 160, Chung-Cheng South Road, Lo-Tong, I-Lan County, Taiwan, R.O.C.

TEL: 886-3-9544106 ext. 6504 FAX: 886-3-9568470

前言

皮膚惡性黑色素瘤的典型臨床表現為輪廓不規則之著色斑塊、丘疹或結節，病灶的顏色則視黑色素的多寡由黃褐、棕、藍到黑色。若腫瘤內的黑色素量少，甚至沒有黑色素時，臨床上易將之與其他良性或惡性皮膚疾病混淆(例如皮膚炎、病毒性疣、基底細胞癌等)，而延誤診斷及治療的時間。回顧文獻報告這些所謂的無黑色素性黑色素瘤(Amelanotic melanoma)佔皮膚惡性黑色素瘤的比例約百分之二到八，對臨床醫師無非是一大挑戰。我們在此報告一位以久不癒合潰瘍來表現的無黑色素性黑色素瘤之病例。

病例報告

一位四十四歲男性病人主訴於就診前三個月，右腳大姆趾趾腹出現一膚色厚皮病灶，病人自行將厚皮剪除，其後開始出現小潰瘍病灶，三個多月來以優碘藥膏或



Fig. 1
An ulceration with stony hard base over right big toe.

抗生素軟膏治療，然而潰瘍仍未癒合且逐漸擴大，最後至本院門診治療。當時臨床所見一2×2公分大的潰瘍(Fig. 1)，潰瘍底部為鮮紅至暗紅色，周圍皮膚角質層增厚，觸摸整個大姆趾，異常堅硬。在疑似惡性腫瘤或深部黴菌感染的診斷下，安排病人進行活體切片檢查。

其他理學檢查方面發現右側鼠蹊部有數個質硬且無法移動的腫塊。實驗室檢查無異常發現。病理切片H & E染色可見表

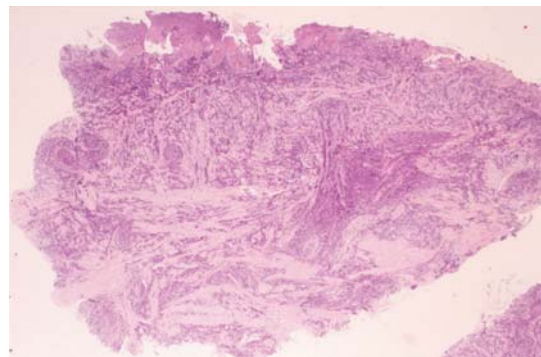


Fig. 2
Several infiltrating nests and trabeculae of pleomorphic cells in the whole dermis and subcutaneous tissue.

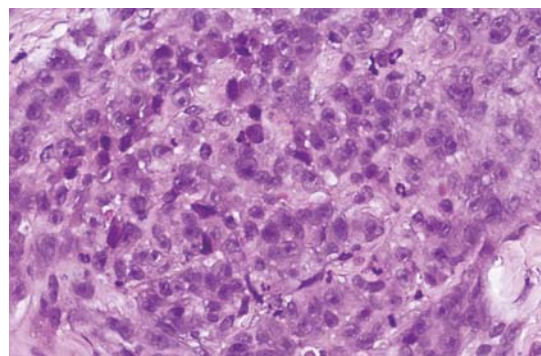


Fig. 3
The tumor cells displaying large irregular and vesicular nuclei and prominent nucleoli, pleomorphism, and many atypical mitoses.

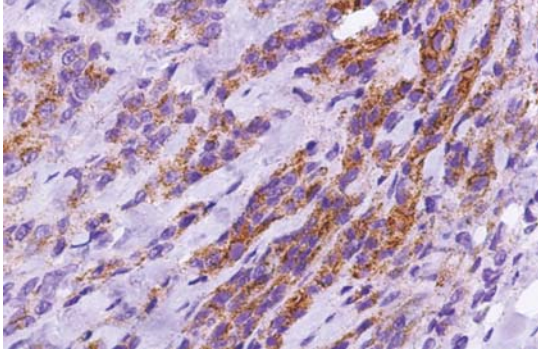


Fig. 4
The tumor cells showing positive HMB-45 staining.

皮已潰爛，許多多形性細胞成束狀或巢狀浸潤分布在真皮層及皮下組織 (Fig. 2)，這些細胞具有大而不規則，濃染或空泡狀的細胞核，明顯的核仁，並可見到不少不正常的核分裂情形 (Fig. 3)，部分淋巴管腔內也可發現多形性細胞出現。以免疫化學法染 HMB-45 為陽性反應 (Fig. 4)，因此診斷為惡性黑色素瘤。

之後，進行放射線及核子醫學檢查，右下肢核磁共振檢查發現右腳大姆趾軟組織腫瘤向上侵犯至近端趾骨附近軟組織，未侵犯趾骨。全身骨頭核醫掃描發現右大姆趾近端及遠端趾骨有放射活性增加的情形，其他部分骨頭則無活性增加現象。鎂-67 核醫掃描可見右腳姆趾及右側鼠蹊部有放射活性增加，其他則無異常，未找到其他轉移的證據。

在臨床分期第三期的判斷下，病人被轉至骨科進行右側大姆趾截肢手術及右鼠蹊淋巴結清除手術。術後病理報告顯示腫瘤細胞已侵犯趾骨，摘除的淋巴結也均有腫瘤細胞侵犯。術後追蹤至今約三個月，尚無復發或轉移的現象。

討論

臨床上診斷黑色素瘤通常依靠醫師或病患觀察到色素病灶顏色的變化，當病灶沒有顏色上的變化或病灶的顏色與週邊正常皮膚的顏色相同時，就不易讓醫師想到惡性黑色素瘤的可能性，尤其若病灶又是平的、角化的或只有輕微地突起。因此無黑色素性黑色素瘤在初期常常被診斷為許多其他良性或惡性的皮膚病灶 (Table I.)。回顧文獻，即使有的病患之前有黑色素瘤的病史，這些無黑色素性黑色素瘤幾乎沒有第一次就以臨床診斷出來。從臨床第一次診視到診斷出黑色素瘤的時間為二周至數年。

無黑色素性黑色素瘤 (Amelanotic melanoma，其後以 AMM 稱之) 佔皮膚惡性黑色素瘤的比例約百分之二到八¹⁻³，而皮膚惡性黑色素瘤的任何一種次分類都有可能出現無黑色素 (Amelanotic) 的表現，不過原發性 (primary) AMM 以甲下 (subungual) 及結締組織增生性 (desmoplastic) 黑色素瘤出現的機率較高，文獻統計指甲下黑色素瘤約有 25% 為無黑色素性⁴，而結締組織增生性黑色素瘤則超過一半的病灶有這樣的表現⁵。轉移性 (metastatic) 黑色素瘤亦常會有無黑色素的臨床表現⁶。

Michael J 等人將 AMM 的臨床表現粗分為三大類型⁷：第一種出現在陽光暴露部之皮膚，且表皮有明顯變化。此類常見於皮膚有嚴重光損害的老年人，出現不規則紅色斑狀或丘疹樣病灶。另外也有顯現過度角化或乳突瘤狀增生的病灶。第二類則表現出膚色的真皮板塊或結節，而無表皮的變化。此類多是結締組織增生性黑色素瘤，多見於男性，好發部位則是頭頸部或上肢的露出部。第三類則是外生性糜爛性

Table I.

<i>Benign lesions</i>	
Intradermal nevus ¹⁴	
Seborrheic keratosis ¹⁴	
Verruca vulgaris ^{14, 15}	
Dermatitis ^{16, 17}	
Pyogenic granuloma ¹⁸	
Nevus depigmentosus ¹⁹	
Granuloma annulare ¹⁹	
Scar ¹⁹	
Actinic keratosis ¹⁴	
Lymphocytoma cutis ⁵	
<i>Malignant lesions</i>	
Basal cell carcinoma ¹⁴	
Keratoacanthoma ¹⁹	
Bowen's disease ²⁰	
Merkel cell carcinoma ²¹	
Atypical fibroxanthoma ⁵	

結節。肢端的AMM則以甲下結節、糜爛硬結性結節 (eroded indurated nodule) 或模仿掌蹠疣 (palmoplantar wart) 來表現為多。

組織病理學上在H & E染色可見如同典型黑色素瘤的腫瘤細胞排列及表現。但如同臨床表現，在組織學上AMM也是所謂偉大的模仿者，Nakhleh等人在研究335個黑色素瘤，其中27個無黑色素的病灶呈現非典型的生長模式，其將之分類為腺樣的 (adenoid)、小細胞 (small cell)、黏液樣 (myxoid)、血管周皮細胞瘤樣 (hemangiopericytoma-like) 以及圖章戒指 (signet-ring) 樣的表現⁸。

以免疫化學染色法染S-100及HMB-45可幫忙診斷，亦可幫忙判斷是否腫瘤細胞已深入真皮層，作為治療的依據及預後的判斷。Wick等人針對67個黑色素瘤及其他惡性腫瘤分析，S-100蛋白對於黑色素瘤有很高的敏感度(67/67)，但其他惡性腫瘤如汗腺癌(7/16)，惡性神經鞘瘤(2/2)，平滑

肌肉瘤(4/5)也會表現S-100蛋白⁹。同一篇報告67個黑色素瘤中，有62個有HMB-45陽性反應，其他腫瘤卻都為陰性⁹。然而在許多關於結締組織增生性 (desmoplastic) 黑色素瘤的報告均顯示S-100有九成以上的陽性率，而HMB-45的陽性率卻只有二成¹⁰。雖然S-100有很高的敏感性，但仍有不少S-100陰性黑色素瘤的報告，Argenyi等人曾報告四例S-100陰性黑色素瘤，其中有兩例是肢端的黑色素瘤¹¹。電子顯微鏡下顯示出黑色素小體 (melanosome)，也可幫助診斷的確立。這也表示其仍保有製造黑色素的能力^{6, 12}。

在預後方面，有部分文獻認為AMM的預後較具黑色素的黑色素瘤為差^{1, 12}，但也有不少文獻報告指出兩者間預後並無差異，仍是決定於腫瘤的深度、位置、病人的年齡及性別、有無轉移等因素。但因為經常的延遲診斷，使得在診斷出此類腫瘤時，往往病情已惡化進入下一期，甚至末期。許多文獻發表的病例報告在確定診斷時腫瘤都已是Clark level 4或5³。

治療方式仍以外科手術切除為主，尤其莫斯氏顯微手術 (Mohs' microsurgery)。對醫師而言主要的挑戰是AMM的手術邊緣更不易確定，手術時S-100及HMB-45的免疫化學染色可幫助醫師確定手術切除邊緣無腫瘤細胞侵襲。值得一提的是近年來發展的疫苗療法 (vaccine therapy) 中，有一部分是以酪胺酸酶基因產物 (tyrosinase gene product) 為標的，因此對於缺乏酪胺酸酶基因表現的AMM效果是令人失望的¹³。

AMM不論在臨床或病理切片的判讀上對醫師都是不小的挑戰，因此我們報告此一病例，是希望能藉此提醒臨床醫師提高警覺，儘早正確地診斷出此類黑色素瘤，

並藉著免疫化學染色或電子顯微鏡的幫助，適切地給予患者治療。

REFERENCES

- Huvos AG, Shah JP, Goldsmith HS: A clinicopathologic study of amelanotic melanoma. *Surg Gynecol Obstet* 135: 917-920, 1972.
- Clark WH, From L, Bernardino EA, *et al.*: The histogenesis and biological behavior of primary human malignant melanomas of the skin. *Cancer Res* 29: 705-720, 1969.
- Ariel IM: Malignant melanoma of the upper extremities. *J Surg Oncol* 16: 125-143, 1981.
- Baran R, Hanke E: Tumors of the nail apparatus and adjacent tissues. In: Baran K, Dawber RPR, editors. *Diseases of the nails and their management*. Oxford: Blackwell Scientific; 1994, p. 493
- Whitaker DC, Argenyi Z, Smith AC: Desmoplastic malignant melanoma: rare and difficult to diagnose. *J Am Acad Dermatol* 26: 704-709, 1992.
- Gibson LE, Goellner JR: Amelanotic melanoma: cases studies by Fontana Stain, S-100 immunostain, and ultrastructural examination. *Mayo Clin Proc* 63: 777-782, 1988.
- Adler MJ, White Jr, CR: Amelanotic melanoma. *Semin Cutan Med Surg* 16: 122-130, 1997.
- Nakhleh RE, Wick MR, Rocamora A, *et al.*: Morphologic diversity in malignant melanomas. *Am J Clin Pathol* 93: 731-740, 1990.
- Wick MR, Swanson PE, Rocamora A: Recognition of malignant melanoma by monoclonal antibody HMB-45: An immunohistochemical study of 200 paraffin-embedded cutaneous tumors. *J Cutan Pathol* 15: 201-207, 1988.
- Anstey A, Cerio R, Ramnarain N, *et al.*: Desmoplastic melanoma: An immunohistochemical study of 25 cases. *Am J Dermatopathol* 16: 14-22, 1994.
- Argenyi ZB, Cain C, Bromley C, *et al.*: S-100 protein negative malignant melanoma: Fact or friction? A light-microscopic and immunohistochemical study. *Am J Dermatopathol* 16: 233-240, 1994.
- Giuliano AE, Cochran AJ, Morton DL: Melanoma from an unknown primary site and amelanotic melanoma. *Semin Oncol* 9: 442-447, 1982.
- Orlow SJ, Hearing VJ, Sakai C, *et al.*: Changes in expression of putative antigens encoded by pigment genes in mouse melanomas at different stages of malignant progression. *Proc Natl Acad Sci* 92: 10152-10156, 1995.
- Anderson WK, Silvers DN: Melanoma: It can't be melanoma! A subset of melanomas that defines clinical recognition. *JAMA* 266: 3463-3465, 1991.
- McBurney EI, Herron CB: Melanoma mimicking plantar wart. *J Am Acad Dermatol* 1: 144-146, 1979.
- Su WPD, Bradley RR: Amelanotic lentigo maligna. *Arch Dermatol* 116: 82-83, 1980.
- Borkovic SP, Schwartz RA: Amelanotic lentigo maligna manifesting as a dermatitis-like plaque. *Arch Dermatol* 119: 423-425, 1983.
- Elmets CA, Ceilly RI: Amelanotic melanoma presenting as a pyogenic granuloma. *Cutis* 25: 164-170, 1980.
- Rahbari H, Nabai H, Mehregan AH, Mehregan DA, *et al.*: Amelanotic lentigo maligna melanoma: a diagnostic conundrum- presentation of four new cases. *Cancer* 77: 2052-2057, 1996.
- Holder JE, Colloby PS, Fletcher A, Camp RDR: Amelanotic superficial spreading malignant melanoma mimicking Bowen's disease. *Br J Dermatol* 134: 519-521, 1966.
- House NS, Fedok F, Maloney ME, Helm KF: Malignant melanoma with clinical and histologic features of Merkel cell carcinoma. *J Am Acad Dermatol* 31: 839-842, 1994.