DOI:10.16016/j.1000-5404.1993.05.001

论著

先天性小痣在恶性黑素瘤发生中的地位*

高天文 刘荣卿 叶庆俏 (第三军医大学西南医院皮肤科) 630038

提 要 目前对先天性小痣(CSN)易恶变与否及是否应予预防性切除尚未获共识。本研究应用显微分光光度计 DNA 定量、N-ras p21蛋白检测、超微结构观察及临床资料分析,对 CSN 在恶性黑素瘤(MM)发生中的地位进行探讨。结果显示:后天性痣(AN)、CSN、先天性巨痣(CGN)及 MM 的 DNA 含量依次递增,各组间有显著差异($P<0.05$)。N-ras 基因产物 p21蛋白检测:26/48例 MM 阳性,4/13例 CGN 阳性,2/13例 CSN 阳性,15例 AN 全部阴性。电镜下3例 CSN、1例 CGN 皮内痣中找到异常黑素小体。54例 MM 6例来源于 CSN(11.11%)。结果提示 CSN 较 AN 易于恶变,主张作预防性切除,为以往把 CGN 看作 MM"癌前病变"的认识找到了实验依据。

关键词 痣,色素;黑素瘤

以往的临床资料已充分显示,先天性巨痣(CGN)易于恶变,且恶变发生的时期早,因此把 CGN 看作恶性黑素瘤(MM)的"癌前病变"(Precursor),于出生后数月内予以彻底切除已取得共识。对于先天性小痣(CSN)是否易恶变,是否应予以切除,目前尚未取得一致意见[1,2]。为此,我们将色素痣分为 CGN、CSN 及后天性痣(AN)三组,应用显微分光光度计 DNA 定量、N-ras p21蛋白检测、超微结构观察及临床资料分析,以 MM 作对照探讨 CSN 在 MM 发生中的地位。

1 材料与方法

DNA 定量、p21蛋白检测重叠与未重叠使用的60例 MM,15例 CGN,20例 CSN,21例 AN 的石蜡包埋组织来源、诊断、分型及检测方法参见参考文献[3,4]。17例 MM、3例 CGN、16例 CSN 及10例 AN 电镜标本的病例与前述石蜡包埋标本的相同。电镜标本切成2mm×1mm×1mm 组织块,色素痣切取近表皮部。3%戊二醛缓冲液固定,1%锇酸后固定,丙酮系列脱水,环氧树脂 Epon 812定向包埋,半薄切片定位后作超薄切片,醋酸铀及硝酸铅电子染色。在 JEM-2000EX 电镜下观察。

临床资料取自包括前述60例在内的102例中获随访结果或有完整记录的54例皮肤 MM(未用的48例均未记录与病因有关的资料)。

结果统计主要采用本校数学教研室编辑的医用统计程序包 SPMR,以"PDA-2"作单因素方差分析。部分采用华西医科大学编辑的医学统计组合软件作多个样本率的比较。

2 结果

2.1 显微分光光度计 DNA 定量

测定48例 MM,其中<Clark Ⅱ度的 MM12例,三型色素痣及<Clark Ⅱ度的MM DNA含量见表1。

表1 三型色素痣及 MM DNA 含量

Tab 1 The DNA content of three types of melanocytic nevi and MM

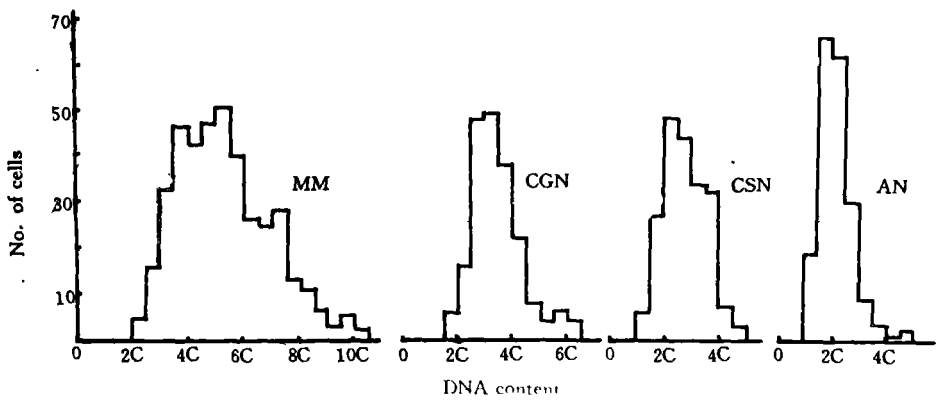
	No. of cases	DNA($\bar{x}\pm s$)
AN	11	12.30±1.62
CSN	14	17.33±1.78
CGN	8	19.67±0.95
MM	12	30.04±3.00

Footnote: There are significant differences among all of groups

MM 及三型色素痣 DNA 直方图见附图。MM DNA 直方图随机取自其中8例的前50个细胞,三型色素痣 DNA 直方图分别取自各组4例中的前50个细胞。

* 国家自然科学基金资助项目

?1994-2016 China Academic Journal Electronic Publishing House. All rights reserved. http://www.cnki.net



附图 恶性黑素瘤及三型色素痣 DNA 直方图

Fig The histogram of DNA distribution pattern of MM and three of types of melanocytic nevi

由表1、附图可见，AN、CSN、CGN 及 MM 的 DNA含量依次递增，各组间有显著性意义（$P<0.05$）。MM 的 DNA 倍体数范围宽，图型右移，主要为4C～8C 细胞，AN 的4C 细胞很少，CSN 的2C 细胞比例减少，4C 细胞增多，CGN 中则可见到少数6C 细胞。

2.2 N-ras 基因产物 p21蛋白检测

48例 MM 中26例阳性，阳性率54.17%，其中＋14例，＋＋及＋＋＋各6例，N-ras p21蛋白表达率与 MM 浸润深度、细胞异形性、核丝分裂指数及核仁大小均有一定关系。41例色素痣中6例阳性，阳性率14.6%，其中13例 CGN，4例阳性，阳性率30.77%，13例 CSN，2例阳性，阳性率15.33%，15例 AN 全部阴性，良恶性损害之间差异有非常显著性意义（$P<0.01$），CGN 与 AN 之间有显著意义（$P<0.05$），CSN 与 CGN、AN 之间的差异尚无显著性意义（$P>0.05$）。阳性染色的痣细胞均位于真皮上部，真皮中、下部阴性；CSN 和 CGN 中各1例＋＋，余为＋。

2.3 黑素细胞肿瘤超微结构观察

共观察17例 MM，3例 CGN，16例17个 CSN，10例 AN。AN 胞核直径4～5μm，CSN 及 CGN5～6μm。三型色素痣核仁通常0～1个，AN 及 CSN 核仁直径多＜1μm，CGN 约0.5～1.5μm。假包涵体以 CSN 较常见，约17%AN 及 CSN 中可见多核痣细胞。

2例中的3个 CSN、1例 CGN（均为皮内痣）和1例 AN（交界痣）中见到相当于Ⅰ～Ⅱ期色素化不完全的黑素小体（异常黑素小体）。其中2个取自1足部 MM 患者的面部 CSN。细胞器通常不发达，仅在少数损害中偶见线粒体增多、肿胀。约70%CSN 和 AN 中可见较完整的基板，CGN 中仅1例见到基板。MM 及三型色素痣的主要差别见表2。

表2 MM、三型色素痣超微结构特点

Tab 2 The ultrastructural features of MM and three types of melanocytic nevi

	Nuclei dia (μm)	Nucleoli		Psudoinclusion	Aberant melanososme	Lamina densa
		No.	Dia (μm)			
MM	8～10	1～2	2～3	＋＋	＋＋＋	＋
CGN	5～7	0～1	1～2	＋	＋	＋
CSN	5～6	0～1	0.5～1	＋＋	＋	＋＋
AN	4～5	0～1	0.5～1	＋	－	＋＋

Footnote: junctional nevi were not included

?1994-2016 China Academic Journal Electronic Publishing House. All rights reserved. http://www.cnki.net

2.4 恶性黑素瘤临床资料分析

54个有完整记录的病例中，36例无明确诱因(66.67%)，12例有明确外伤史(22.22%)，6例源于CSN(11.11%)。6例源于CSN的MM皮损小于1cm，多为扁平损害，皮损发生明显变化的年龄29～71岁，发现皮损变化后短期内即发生淋巴结转移。

3 讨论

临床各家统计约19%～85%的MM发生于色素痣，病理观察与色素痣有关的MM为4%～72%[5]。在一份较精确的统计中，CGN的恶变率为6.3%，其中60%发生于10岁以内，所以对尽早切除CGN已无异议[6]。CSN则由于小，不易引起注意，难以进行如CGN那样有说服力的统计调查，一些学者根据组织病理学观察，发现不少MM有先天性痣的证据，认为CSN较AN易于恶变，无论大小均为MM的“癌前病变”，主张予以切除。不少学者则认为CSN与AN无差异，对其是否易恶变尚无充分证据，加之一些社会因素，反对作预防性切除[1,2]。本研究的DNA检测结果显示CSN既有别于AN，又有别于CGN，即支持CSN较AN易于恶变的看法。

Yasuda等[7]曾以抗H-ras p21蛋白单抗检测黑素细胞肿瘤，MM阳性率69%，但色素痣阳性率达55%，与MM非常接近，阳性强度也无差异。Albino等[8]以PCR技术检测大样本MM中mRNA的表达，发现ras族中被激活的主要是N-ras p21蛋白表达主要见于恶性损害，而且在恶性损害中的表达有一定的规律，良恶性损害之间差异有非常显著性意义($P<0.01$)。色素痣中的CGN表达率较高，CSN次之，AN不表达，表明N-ras p21蛋白在黑素细胞肿瘤中的表达具有规律性，这种规律性与DNA定量结果相吻合。

除交界性黑素细胞损害外，黑素细胞肿瘤中异常黑素小体一直被认为是诊断MM的特征。本实验在3例4个先天性痣细胞中发现异常黑素小体，均无恶性改变，其中1例2个取自一足部MM患者的面部CSN，虽然与“异常黑素小体在任何增生性黑素细胞损害中均提示恶性改变”[9]的看法不符，但不能排除具有恶性改变的潜在可能。MM、CGN、CSN及AN的胞核及核仁依次由大到小，与DNA定量的结果相吻合，支持DNA定量及N-ras p21蛋白检测结果，即支持CGN易于恶变，CSN较AN易恶变。

CGN恶变率高，恶变发生较早，但CGN在人群中的发生率低，所以在MM中所占比例不大，本组中无1例源于CGN的MM。CSN的恶变率无统计资料，一般认为较低，恶变发生的时期一般在青春期以后。由于CSN在人群中的发生率占1%左右，基数大，尽管恶变率低，在MM的发生中仍占有一定的地位，本组中所占比例11.1%，是一值得引人注目的数字。

本文收集的6个由CSN恶变的MM，恶变时的年龄29～71岁，发现皮损变化后进展多较迅速，短期内即有远处转移。鉴于此种情况，我们认为青春期前后，应根据条件尽量切除CSN，特别是临床上扁平无突起的CSN，全部均应予以切除。

综上所述，CGN DNA含量高于CSN及AN，N-ras p21蛋白表达率也显著高于AN，电镜下找到异常黑素小体，所以，本实验为以往把CGN看作MM“癌前病变”的认识找到了实验依据。尽管CSN与AN的差别尚非显而易见，但DNA定量，N-ras p21蛋白表达，超微结构改变均存在一定的差别，临床资料显示其在MM发生中占有一定的地位，支持CSN较AN易于恶变。鉴于所观察的CSN恶变后病情进展多较快，宜进行预防性切除，特别是对不高于皮面的扁平损害，更宜切除。由于CSN恶变的发生一般均较晚，切除的时间可待成年后。

?1994-2016 China Academic Journal Electronic Publishing House. All rights reserved. http://www.cnki.net

参考文献

1. Cohen PJ, Lanbert WWC, Hill GJ, et al. Melanoma. In: schwartz RA, Skin Cancer. Recognition and Management. New York: Springer—Verlag, 1988:99
2. Greer KE. Common Problems in Dermatology. Chicago: Year Book Medical Pub, 1988:256
3. 高天文 刘荣卿 叶庆佾, 等. 恶性黑素瘤、色素痣显微分光光度计 DNA 定量研究. 中华皮肤科杂志, 1992;1:29
4. 高天文 刘荣卿 叶庆佾, 等. N-ras 基因产物 p21 蛋白在黑素细胞肿瘤中的表达. 中华医学杂志, 1991;71(5):597
5. Stotz W. Schmoeckel C, Landthaler M, et al. Association of early malignant melanoma with nevocytic nevi. Cancer, 1989;63:550
6. Jacobs AH. The argument for removal of congenital vevocytic nevi. In: Epstein E, Controversis in Dermatology. Philadelphia, WB Saunders Co, 1984:14
7. Yasuda H, Kobyashi H, Ohkawara A, et al. Differential expression of ras oncogene proteins among the types of human melanomas and melanocytic nevi. J Invest Dermatol, 1989;93:54～59
8. Albino AP, Nanus DM, Menthe IR, et al. Analysis of ras oncogenes in malignant melanoma and precureor lesions: correlation of point mutation with differentiation phenotype. Oncogene, 1989;4:1363
9. Hu F. Melanocyte cytology in normal skin, melanocytic nevi, and malignant meianoma. In: Ackenman AB. Pathology of Malignant melanoma. New York: Masson, 1981:1

(收稿:1993-01-08;修回:1993-07-22)

The significance of congenital small nevus in the pathogenesis of malignant melanoma

Gao Tianwen, Liu Rongqing, Ye Qingyi (Department of Dermatology, Southwest Hospital, Third Military Medical College, Chongqing, 630038)

Abstract There are controversies concerning whether congential small nevus (CSN) is liable to undergo malignant degeneration and whether it should be resected promptly. The significane of CSN in the pathogenesis of malignant melanoma (MM) was assessed with microspectrophotometric determination of DNA quantity, the detection of the gene product of N-ras, p21 protein, with ABC technique, ultrastructural study of MM tissue with electron microscopy, and analysis of clinical data of MM. The findings were as follows: (1) The DNA content increased sequentially in order of acquired nevus (AN), CSN, congenital giant nevus (CGN) and MM, and the difference was statistically significant among the 4 groups ($P<0.05$). (2) p21 protein was expressed in 26/48 of MM, 4/13 of CGN, 2/13 of CSN and 0/15 of AN. (3) Aberrant melanosomes were found in 15/18 of MM, 1/4 of CGN, 3/15 of CSN and 0/9 of AN (junctional nevus not included) under electron microscopy. (4) Fifty-four cases of MM were collected after a survey of the clinical materials. Among the 54 cases, 6 were originated CSN (11.11%) but none from CGN or AN. These facts suggest that CSN is more liable to undergo malignant degeneration than AN and support the traditional concept that CSN is the precursor of MM.

Key words nevus, pigmented; melanoma

?1994-2016 China Academic Journal Electronic Publishing House. All rights reserved. http://www.cnki.net