

共识,同时需要更严格的研究设计,并呼吁研究者在描述方案时保持透明,承认潜在的混杂变量。由于眼科成像技术的快速发展,加上全世界对近视的关注,以及对其潜在致盲并发症的充分认识,至少某些问题的答案以及短期脉络膜厚度变化作为未来眼球增长的生物标志物的潜在应用可能会尽早得出结论。

利益冲突 国际近视研究院报告的出版费用由布赖恩·霍尔顿视觉研

究所、卡尔·蔡司视觉、库博视觉、依视路和爱尔康的捐款支持;本文所有作者均声明不存在利益冲突

志谢 感谢 Jost Jonas 对这篇报告的鼎力相助;感谢国际近视研究院的支持;感谢 Rebecca Weng 对本文翻译进行校对

声明 本文著者并未参与本次翻译过程

参考文献(略)

· 病例报告 ·

儿童葡萄膜黑色素瘤 1 例

史丽英¹ 孙先桃¹ 卢跃兵¹ 孙爽¹ 赵军阳²

¹郑州大学附属儿童医院 河南省儿童医院 郑州儿童医院眼科,郑州 450018;²首都医科大学附属北京儿童医院眼科,北京 100045

通信作者:孙先桃,Email:sunxt38019896@163.com

基金项目:郑州市科技惠民计划(2021KJHM0011)

Uveal melanoma in children: a case report

Shi Liying¹, Sun Xiantao¹, Lu Yuebing¹, Sun Shuang¹, Zhao Junyang²

¹Department of Ophthalmology, Children's Hospital Affiliated to Zhengzhou University, Henan Children's Hospital, Zhengzhou Children's Hospital, Zhengzhou 450018, China;

²Department of Ophthalmology, Beijing Children's Hospital, National Center for Children's Health, Capital Medical University, Beijing 100045, China

Corresponding author: Sun Xiantao, Email: sunxt38019896@163.com

Fund program: Zhengzhou Science and Technology Benefiting the People Program (2021KJHM0011)

DOI: 10.3760/cma.j.cn115989-20230111-00015

患儿男,1岁9个月,因右眼视物偏斜2周于2020年5月6日至河南省儿童医院就诊。患儿既往身体健康,无外伤及手术史,否认家族遗传性疾病史,足月生产,产后无窒息、缺氧病史,全身体格检查未见明显异常。眼部检查:右眼视力无光感;左眼视力+0.50 DS/-0.25 DC×13°→0.6。右眼、左眼眼压分别为9.9、12.8 mmHg(1 mmHg=0.133 kPa)。左眼前后节检查均未见明显异常。手持式裂隙灯显微镜检查显示,右眼角膜透明,前房浅,虹膜后粘连,晶状体混浊,有少许不规则缝隙状透明区,瞳孔变形呈细梭形,瞳孔对光反射消失(图1);眼底窥不见。扩瞳后采用第3代新生儿数字化广域眼底成像系统行眼底检查,右眼瞳孔不能扩大,眼底窥不见。眼部B型超声检查显示,玻璃体腔内见17 mm×14 mm大小实性中低回声团,几乎充满整个玻璃体腔,边界尚清晰,内回声欠均匀,可见点片状强回声,基底回声偏低,后伴声影(图2),提示右眼内实性占位病变(性质待定)。2020年5月8日,行眼眶磁共振成像(magnetic resonance imaging, MRI)检查显示,右侧眼球内可见不规则短T1短T2信号,T2压脂呈弱信号,大小约20 mm×16 mm×17 mm;病变增强后未见明显强化,其后及下方见条片状短T1长T2信号(图3)。头颅MRI检查显示,眼外肌及视神经未见异常,肌锥内外间隙未见异常信号影,眼上、下静脉及眼动脉未见扩张。初步诊断:右眼视网膜母细胞瘤(retinoblastoma, RB)可能。

2020年5月15日行眼动脉介入化疗药物灌注治疗,经微导管灌注卡铂2 mg和马法兰4.5 mg。介入治疗后18 d,右眼眼前节较治疗前无明显变化。眼部B型超声检查显示,右眼玻

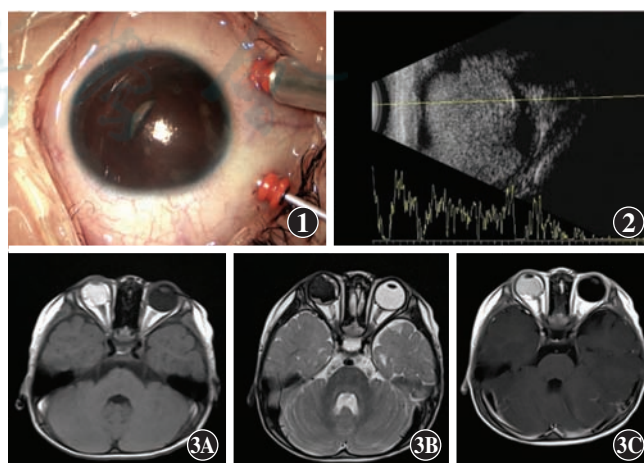


图1 儿童葡萄膜黑色素瘤患者右眼前节图像 角膜透明,前房变浅,瞳孔呈细梭形,对光反射消失,瞳孔区晶状体混浊 图2 儿童葡萄膜黑色素瘤患者右眼B型超声图像 玻璃体腔内可见大片均匀中等回声,充满玻璃体腔,无明显钙化斑 图3 儿童葡萄膜黑色素瘤患者右眼眶MRI检查 A:T1WI像 B:T2WI像 右侧眼球内可见不规则短T1短T2信号,T2压脂呈弱信号 C:T1WI强化像 病变增强后未见明显强化,其后及下方见条片状短T1长T2信号

璃体腔内团块状中等回声,欠均匀,肿瘤较前无明显减小。因患儿监护人要求保眼,2020年6月5日患儿于全身麻醉下行闭合式三切口玻璃体切割术(pars planavitrectomy, PPV)。术中见前房极浅,虹膜后粘连,晶状体混浊,虹膜明显膨隆;切除混浊晶状体后可见晶状体及虹膜后质韧实性黑色肿块,充满整个玻璃体腔,其内有大量黑色素样组织,玻璃体切割头无法将其完全切割,剪出足量可疑肿瘤组织送病理检查。

2020年6月13日,初次病理诊断结果提示右眼黑色素细胞瘤。苏木精-伊红染色结果示少量成团或散在分布的圆形或多边形细胞,细胞体积较大,绝大部分具有良性形态,细胞质内含有大量粗大的黑色素颗粒(图4A)。免疫组织化学染色结果显示,Bcl-2(-)、CD34(血管+)、CD56(-)、CD99(-)、CEA(-)、CK(-)、EMA(-)、Flu-1(少数细胞+)、GFAP(-)、HMB-45(+)、Ki-67(5%+)、Melan-A(+)、NSE(-)、p53(-)、S-100(+)、Syn(-)、TH(-)、Vimentin(+)(图4B)。

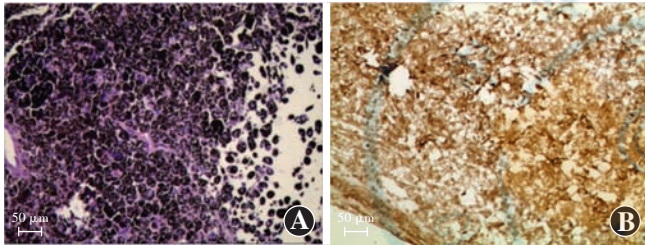


图4 儿童葡萄膜黑色素瘤患者组织病理学检查及免疫组织化学染色($\times 200$,标尺=50 μm) A:苏木精-伊红染色结果示少量成团或散在分布的圆形或多边形细胞,细胞体积较大,绝大部分具有良性形态,细胞质内含有大量粗大的黑色素颗粒 B:免疫组织化学染色 S-100(+)、HMB-45(+)、Vimentin(+)、Ki-67(5%+)

2020年7月10日,上海市第九人民医院病理会诊结果显示,送检物中可见少量成团或散在分布的圆形或多边形细胞,细胞体积较大,绝大部分具有良性形态,细胞质内含有大量粗大的黑色素颗粒;少数细胞核内出现偏大的细胞核,局灶出现小梭形的瘤细胞以及9p21(*PI6*)基因缺失,提示部分瘤细胞具备侵袭性及转移潜能。由于送检组织中可供诊断的细胞数量少,不排除瘤体内还存在更高级别的病变。荧光原位杂交检测结果显示,9p21(*PI6*)基因缺失,未检测到6q23(*MYB*)、10q23(*PTEEN*)基因缺失,6p25(*RREB1*)、11q23(*CCND1*)、8q24(*MYC*)扩增。免疫组织化学染色结果显示,Ki67-RED(热点区3%~4%)。病理会诊诊断:右眼内黑色素细胞瘤(不排除恶变)。

2020年8月15日,患儿再次入院后在全身麻醉下行右眼眼球摘除联合同期义眼台植入术。术前检查显示,右眼颞上玻璃体切割穿刺口结膜下隐约可见黑色素样组织。术后摘除眼球及视神经送病理检查。

2020年8月28日,第2次病理检查显示,大体标本眼球直径约2cm;视神经断端长0.9cm,直径0.3cm;切开后可见黑色内容物填满玻璃体腔,肿瘤细胞生长活跃,有异型性,部分区域肿瘤恶变,呈黑色素瘤样改变,巩膜导管内可见肿瘤细胞,向前侵犯睫状体及虹膜组织,侵犯前房及角膜组织,病变累及全后部葡萄膜、睫状体及玻璃体腔,累及晶状体及角膜缘,继发

性视网膜脱离伴视网膜下渗出。球后视神经及视神经切面未见肿瘤组织侵犯。苏木精-伊红染色示肿瘤细胞大,细胞质内可见色素,肿瘤细胞核仁清楚,肿瘤组织广泛坏死(图5A)。免疫组织化学染色结果显示,CD163(-)、CD34(-)、CD68(-)、CK(+)、EMA(-)、GFAP(-)、HMB-45(+)、Ki67(2%+)、Melan-A(+)、p53(-)、p63(-)、S-100(+)、Syn(+)、Vimentin(+)(图5B)。病理诊断:右眼球内葡萄膜黑色素瘤,浸润角膜及巩膜,视网膜及视神经内未见肿瘤。

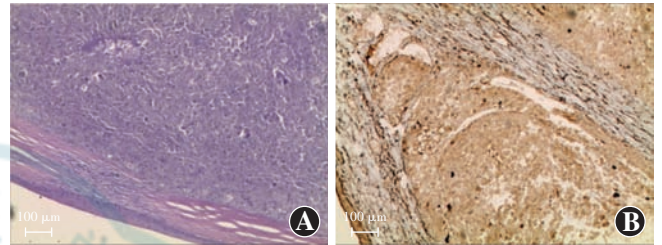


图5 儿童葡萄膜黑色素瘤患者右眼球摘除后病理组织像($\times 100$,标尺=100 μm) A:苏木精-伊红染色示肿瘤细胞大,细胞质宽,细胞质内可见色素,肿瘤细胞核仁清楚,肿瘤组织广泛坏死,视神经断端未见肿瘤浸润 B:免疫组织化学染色 S-100(+)、HMB-45(+)、Vimentin(+)、Ki-67(2%+)

2020年9月2日,北京大学人民医院病理会诊结果显示,右眼球内可见片状肿瘤组织,肿瘤细胞大,细胞质宽,细胞质内可见色素,肿瘤细胞核仁清楚,肿瘤组织广泛坏死,结合免疫组织化学染色结果较符合恶性黑色素瘤(上皮样细胞型)诊断,视神经断端未见肿瘤浸润。最终病理诊断:右眼葡萄膜黑色素瘤。

全外显子基因测序结果显示,未发现与临床表型高度相关且致病性证据充分的基因变异。

2021年2月28日门诊复查显示,患儿局部及全身情况良好;眼眶MRI检查显示,右眼眶内类圆形异常信号,考虑义眼;右侧视神经眶内段前段未见显示,左眼未见明显异常。其后患儿每半年门诊复查,未见肿瘤复发倾向。

讨论:葡萄膜黑色素瘤是一种少见的高度恶性肿瘤。眼部为皮肤之外常见的好发部位,常发生于成人。脉络膜黑色素瘤恶性程度高,晚期易转移,主要以肝转移为主,治疗难度大,存活时间短^[1]。儿童发病少见,本例为儿童葡萄膜黑色素瘤晚期病例,其临床表现与RB和相对良性的黑色素细胞瘤鉴别困难,最终诊断应依据病理检查。

本例患儿初诊时眼底无法窥视,所以不能从肿物颜色或发生部位、初期形状等方面给予诊断提示。脉络膜黑色素瘤的B型超声检查有特征性表现:(1)肿瘤呈蕈状或圆顶样生长;(2)低到中等内反射,伴或不伴声衰减及脉络膜挖空征。本病例B型超声检查显示玻璃体腔内回声不均匀,充满整个玻璃体腔,其中可见点片状中强回声,后伴声影,极似RB影像特征;MRI检查示右侧眼球内不规则短T1短T2信号,T2压脂呈低信号,病变增强后未见明显强化;其后方及下方见条片状短T1长T2信号,不符合典型黑色素瘤影像表现,但与RB特征非常相像,因此临床诊断RB可能。结合临床眼动脉灌注化学疗法

治疗 RB 的经验^[2], 给予介入治疗, 但介入治疗后肿瘤无明显变化, 诊断存疑, 提示可能为脉络膜黑色素瘤或脉络膜黑色素细胞瘤。因患儿家长仍希望保留眼球, 结合临床上 RB PPV 联合病灶切除治疗经验^[3], 以及文献上脉络膜黑色素瘤治疗方案^[4], 故选择行 PPV。手术后初次病理检查结果为黑色素细胞瘤。外院病理会诊结果, 多数瘤细胞具有良性形态, 但少数瘤细胞具备侵袭性和转移潜能, 呈现一定恶变趋势。据此行眼球摘除手术。术后本院病理检查及多数医院病理会诊, 结果均符合葡萄膜黑色素瘤诊断, 视神经断端未见肿瘤浸润。p53 和 S100A4 在结膜黑色素瘤中异常表达, 有助于结膜黑色素瘤的早期诊断, 对黑色素瘤疾病的诊断具有指导意义^[5]。本病例 2 次病理结果均提示 p53(-)、S-100(+), S-100(+), 支持黑色素瘤的诊断。

黑色素细胞瘤和黑色素瘤在临床表现、疾病特点上难以鉴别^[6]。儿童脉络膜黑色素瘤及脉络膜黑色素细胞瘤病例更罕见。病理学诊断是唯一可靠的鉴别方法。眼内黑色素细胞瘤是一种罕见的良性肿瘤, 生长缓慢, 可浸润邻近组织, 有向黑色素瘤转化风险^[7]。因此, 本例患者首次病理报告为黑色素细胞瘤后, 进行了进一步病理会诊, 提示有部分黑色素瘤, 及时摘除眼球。最终多院病理会诊报告符合黑色素瘤诊断。本病例首次病理组织学检查结果为黑色素细胞瘤, 可能与取材量较少、取材部位局限有关, 未能采集到恶性肿瘤细胞, 最后眼球摘除后的病理诊断可以看到更多细胞异型性, 肿瘤细胞生长活跃, 大量组织坏死, 符合恶性黑色素瘤的诊断; 另外, 考虑该病例眼球内病变发生进展及恶变, 黑色素细胞瘤部分细胞向黑色素瘤转化可能。

本例患儿年龄小, 就诊较晚, 从初诊至眼球摘除明确诊断历时 3 个月余。虽然病理诊断为黑色素瘤, 但肿瘤组织起源部位及眼球内病变是先天携带还是后天发生尚不能明确。该患儿 1 岁 9 个月确诊葡萄膜黑色素瘤, 首先考虑基因突变可能, 但全外显子测序并未发现与临床表型高度相关且致病性证据充分的基因变异, 可能相关基因突变不在已知突变范围; 其次, 尚不明确与患儿胎儿期及出生后是否接触致癌物有关, 该患儿葡萄膜黑色素瘤的发病机制、分子遗传学的改变尚需进一步探讨。

儿童葡萄膜黑色素瘤临床极为少见, 本病例根据患儿年龄、儿童眼部肿瘤发生率、眼眶影像学检查等结果初步诊断为 RB, 最终根据眼球摘除术后的肿瘤颜色、质地和组织病理学及免疫组织化学染色最终确诊为脉络膜黑色素瘤, 提示儿童眼部

占位性病变诊断一定要谨慎, 避免误诊。本病例不足之处在于患儿首诊于当地医院时已拍摄眼眶 CT, 家长不愿重复拍摄, 因此未收集到首次眼眶 CT 影像。儿童眼定期保健非常有必要, 眼部异常情况早发现、早治疗对患儿的良好预后具有重要意义。本例患儿病理检查发现视网膜、视神经无肿瘤组织, 目前随访患儿局部及全身情况良好。对于儿童葡萄膜黑色素瘤患儿须密切随访, 及时了解局部及全身情况。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] Zabor EC, Radivoyevitch T, Singh AD, et al. Conditional survival in uveal melanoma [J]. *Ophthalmol Retina*, 2021, 5 (6) : 536-542. DOI: 10.1016/j.oret.2020.09.015.
- [2] 狄奇, 申刚, 时胜利, 等. 眼动脉介入化学疗法与全身静脉-眼动脉联合化学疗法对儿童视网膜母细胞瘤的疗效比较 [J]. *中华实验眼科杂志*, 2022, 40 (11) : 1071-1077. DOI: 10.3760/cma.j.cn115989-20200917-00652.
- [3] Di Q, Shen G, Shi SL, et al. Comparison of clinical outcomes of ophthalmic artery chemotherapy with systemic vein-eye artery chemotherapy for retinoblastoma in children [J]. *Chin J Exp Ophthalmol*, 2022, 40 (11) : 1071-1077. DOI: 10.3760/cma.j.cn115989-20200917-00652.
- [4] 高静歌, Chen Danian. 玻璃体切割术治疗眼内恶性肿瘤的热点与争议 [J]. *中华实验眼科杂志*, 2021, 39 (3) : 249-253. DOI: 10.3760/cma.j.cn115989-20200311-00165.
- [5] Gao JG, Chen DN. Controversy of vitrectomy in the treatment of intraocular malignancy [J]. *Chin J Exp Ophthalmol*, 2021, 39 (3) : 249-253. DOI: 10.3760/cma.j.cn115989-20200311-00165.
- [6] Garcia-Arumi J, Leila M, Zapata MA, et al. Endoresection technique with/without brachytherapy for management of high posterior choroidal melanoma: extended follow-up results [J]. *Retina*, 2015, 35 (4) : 628-637. DOI: 10.1097/IAE.0000000000000379.
- [7] 谢坤鹏, 刘平, 王新. 转移相关基因 *nm23*、*p53* 和 *S100A4* 在结膜黑色素瘤中的表达及其与侵袭转移的关系 [J]. *中华实验眼科杂志*, 2018, 36 (10) : 756-760. DOI: 10.3760/cma.j.issn.2095-0160.2018.10.004.
- [8] Xie KP, Liu P, Wang X. Expression of metastasis associated genes *nm23*, *p53* and *S100A4* in conjunctival melanoma and their relationship with invasion and metastasis [J]. *Chin J Exp Ophthalmol*, 2018, 36 (10) : 756-760. DOI: 10.3760/cma.j.issn.2095-0160.2018.10.004.
- [9] Nasr HE, Nouh MA, Ahmed RA, et al. Orbital melanocytoma; when a tumor becomes a relieving surprise [J]. *Am J Ophthalmol Case Rep*, 2018, 10 : 124-127. DOI: 10.1016/j.ajoc.2018.02.018.
- [10] Marous CL, Shields CL, Yu MD, et al. Malignant transformation of choroidal nevus according to race in 3334 consecutive patients [J]. *Indian J Ophthalmol*, 2019, 67 (12) : 2035-2042. DOI: 10.4103/ijo.IJO_1217_19.

(收稿日期: 2023-08-20 修回日期: 2024-01-03)

(本文编辑: 刘艳 施晓萌)

广告目次

瑞秀复(眼科用生物羊膜) 广州瑞泰生物科技有限公司……封二

同息通(曲安奈德注射液) 广东省医药进出口公司珠海公司……前插页

沃丽汀(卵磷脂络合碘片) 广东泰恩康医药股份有限公司……前插页

中华医学期刊 全文数据库 《中华医学杂志》社有限责任公司……封三

迈达科技 天津迈达医学科技股份有限公司……封底

