

• 临床研究 •

原发性鼻黏膜及口腔黏膜恶性黑色素瘤患者的
预后因素分析林佳伟¹ 李创伟¹ 伍国号² 曾宗渊²

【摘要】 目的:总结手术治疗的原发性鼻黏膜及口腔黏膜恶性黑色素瘤患者的临床特点及生存状况,探讨影响其预后的主要因素。**方法:**回顾性分析 1980-01—2005-01 期间 66 例原发性鼻黏膜及口腔黏膜的恶性黑色素瘤患者的临床资料,复习病历并进行随访。生存分析采用 Kaplan-Meier 法,多因素分析采用 Cox 模型。**结果:**66 例患者中,37 例行术后辅助治疗,包括化疗 12 例,生物治疗 8 例,化疗加生物治疗 5 例,放疗 8 例,放疗加化疗 4 例。15 例(22.7%)首次治疗后 6 个月内原发灶复发或伴淋巴结转移或远处转移。10 例(15.2%)出现远处转移。平均生存时间为 77.9 个月,中位生存时间为 33.7 个月,3 年和 5 年累积生存率分别为 41.4%和 31.1%。多因素分析显示:肿瘤最长径、有无淋巴结转移、首次治疗效果是影响预后的独立因素。**结论:**原发性鼻黏膜及口腔黏膜的恶性黑色素瘤预后较差,生存率较低,局部复发率较高,且容易出现淋巴结转移及远处转移。影响预后的独立因素是肿瘤大小、有无淋巴结转移和首次治疗效果。关于术后辅助治疗的作用仍需进一步研究。

【关键词】 黏膜黑色素瘤;鼻黏膜;口腔黏膜;预后;多因素分析

【中图分类号】 R739.6 **【文献标志码】** A **【文章编号】** 1001-1781(2012)02-0049-04

Analysis of prognostic factors of primary mucosal melanoma
in nasal and oral cavityLIN Jiawei¹ LI Chuangwei¹ WU Guohao² ZENG Zongyuan²

(¹Department of Otolaryngology-Head and Neck Surgery, Shantou Central Hospital of Sun-Yat-Sen University, Shantou, 515031, China; ²Department of Head and Neck Surgery, Cancer Hospital of Sun-Yat-Sen University)

Corresponding author: LIN Jiawei, E-mail: kabo_0@163.com

Abstract Objective: Primary mucosal melanoma of nasal and oral cavity is a rare tumor with a poor prognosis. This study aims to summarize the clinical features and survival status and then to evaluate the prognostic factors. **Method:** Clinical data of 66 patients with mucosal melanoma in nasal and oral cavity treated from Jan. 1980 to Jan. 2005, were retrospectively reviewed. All patients received the surgery. The following parameters: gender, age, primary location, tumor size, presence of ulcer, presence of pigment aggradation, lymph node metastasis, treatment mode and initially treatment outcome were investigated to evaluate their potential impact on survival. Kaplan-Meier method and Log-rank test were used for survival analysis. Cox proportional hazards regression was used for multivariate analysis. **Result:** The primary locations were nasal cavity (34 cases), oral cavity (23 cases) and paranasal sinuses (9 cases). All patients received surgery. Thirty-seven patients received post-operative adjuvant treatments. Of which, 12 received adjuvant chemotherapy, 8 received adjuvant immunotherapy, 5 received adjuvant chemotherapy and immunotherapy, 8 received adjuvant radiotherapy and 4 received adjuvant radiotherapy and chemotherapy. Local recurrence, lymph node metastasis or distant metastasis appeared in 15 patients at 6 months after the primary treatment. The distant metastasis rate was 15.2% (10/66). The average survival time was 77.9 months, the median survival time was 33.7 months. The 3-year and 5-year overall survival rates were 41.4% and 31.1% respectively. Multivariate analysis showed that tumor size, lymph node metastasis and initially treatment outcome were significant prognostic factors for overall survival. **Conclusion:** The prognosis of mucosal melanoma in nasal and oral cavity is poor. Tumor size, lymph node metastasis, initially treatment outcome are independent prognostic factors for overall survival. The effect of post-operative adjuvant treatments is not clear, and further studies are needed.

Key words mucosal melanoma; nasal mucosa; oral cavity; prognosis; multivariate analysis

¹中山大学附属汕头中心医院耳鼻咽喉头颈外科(广东汕头,515031)

²中山大学附属肿瘤医院头颈外科

通信作者:林佳伟, E-mail: kabo_0@163.com

原发性鼻黏膜及口腔黏膜恶性黑色素瘤(primary mucosal melanoma of nasal and oral cavity, PMMNOC)是一种发病率低、恶性程度高的肿瘤^[1-3],目前尚缺少有关其生存和预后的大规模临床研究。本研究通过回顾性分析以手术治疗为主的 PMMNOC 患者的临床和病理资料,探讨其生存状况及影响预后的因素。

1 资料与方法

1.1 临床资料

选取 1980-01—2005-01 期间中山大学附属肿瘤医院及汕头中心医院诊治的 66 例 PMMNOC 患者资料。纳入标准:①初治的病例;②手术治疗为主的病例;③有较完整的临床和病理资料;④有完整的随访资料,随访限期在 3 年以上。男 46 例,女 20 例;年龄 8~79 岁,平均 54.9 岁,中位年龄 56 岁。鼻腔 34 例,副鼻窦 9 例,口腔 23 例。临床分期采用 Medina 临床分期法^[4]:Ⅰ期 52 例,Ⅱ期 14 例,Ⅲ期 0 例。临床资料详见表 1。

随访 3.4~309.8 个月,中位随访时间 29.7 个月。随访方式包括病历复习、门诊复诊、电话随访及信访。

1.2 统计学方法

应用 SPSS 13.0 软件进行统计分析,生存分析采用 Kaplan-Meier 法,生存率组间比较用 log-rank 检验,多因素分析采用 Cox 模型。

2 结果

随访至 2008 年 2 月,生存 13 例,死亡 53 例,均死于肿瘤相关疾病。患者的生存时间为 3.4~377.5 个月,中位时间为 33.7 个月,平均生存时间为 77.9 个月。3 年和 5 年累积生存率分别为 41.4%和 31.1%。

66 例中,单纯手术者 29 例,以手术为主的综合治疗 37 例。37 例综合治疗中,辅助化疗 12 例,

辅助放疗 8 例,辅助生物治疗 8 例,化疗加生物治疗 5 例,放疗加化疗 4 例。手术均为广泛切除术,术前发现淋巴结肿大者均行治疗性颈淋巴结清扫术。手术时确诊淋巴结转移 14 例(鼻腔 2 例,口腔 12 例)。后期随访中 14 例出现淋巴结转移,其中 10 例(15.2%)出现肺、肝等部位远处转移。15 例(22.7%)患者于首次治疗后 6 个月内原发灶复发或合并区域淋巴结转移或远处转移,考虑为治疗后未控。

单因素分析显示:性别、年龄、原发部位、溃疡、色素沉着、治疗方式对预后的影响无统计学差异(均 $P>0.05$);肿瘤最长径、有无淋巴结转移及首次治疗效果对预后有影响($P<0.05$ 或 $P<0.01$),见表 2。

多因素分析显示:肿瘤最长径,有无淋巴结转移,首次治疗后局部控制情况是影响预后的独立因素($P<0.05$ 或 $P<0.01$),见表 3。

3 讨论

PMMNOC 是一种少见的恶性肿瘤,其预后较差^[1-3]。鼻及口腔黏膜多数附着于骨组织表面,其黏膜很薄,无论术前检查还是术后病理检验均难以准确测量肿瘤厚度,而由于受到骨组织的限制,多数肿瘤呈外生性生长,因而对于鼻黏膜及口腔黏膜恶性黑色素瘤,肿瘤大小能较好地反映病程及发展情况,肿瘤越大,其病程可能越长,肿瘤细胞侵犯周围组织及进入淋巴和血循环中的机会越大;同时,肿瘤越大,根治性切除的难度越大,局部未控或复发的可能性越大。临床上还可通过体检或影像学检查测量肿瘤的大小,对病情的判断更直接。本研究以肿瘤大小(最长径)进行分析。将肿瘤大小以 3 cm 为界, <3 cm 和 ≥ 3 cm 患者 3 年生存率分别为 61.8%和 33.2%,5 年生存率分别为 49.5%和 24.4%,多因素分析差异有统计学意义($P<0.05$),

表 1 66 例 PMMNOC 患者的临床资料

	鼻腔	鼻窦	口腔	总计		鼻腔	鼻窦	口腔	总计
性别					色素沉着				
男	27	4	15	46	无	29	8	14	51
女	7	5	8	20	有	5	1	9	15
年龄/岁					病理类型				
<60	19	6	15	40	色素型	32	8	22	62
≥ 60	15	3	8	26	无色素型	2	1	1	4
肿瘤最大径/cm					淋巴结转移				
<3	13	2	10	25	无	32	9	11	52
≥ 3	21	7	13	41	有	2	0	12	14
溃疡					临床分期				
无	27	9	14	50	Ⅰ期	32	9	11	52
有	7	0	9	16	Ⅱ期	2	0	12	14

表 2 影响 PMMNOC 患者预后的单因素分析

因素	例数	3 年生存率	5 年生存率	因素	例数	3 年生存率	5 年生存率
性别				色素沉着			
男	46	40.8	27.2	无	51	40.2	31.7
女	20	42.4	33.9	有	15	46.7	29.2
年龄/岁				淋巴结转移			
<60	40	35.7	32.8	无	52	44.7	36.2
≥60	26	50.0	29.6	有	14	38.6	10.7
原发部位				治疗方式			
鼻腔	34	50.0	37.6	单纯手术	29	34.5	27.2
鼻窦	9	14.8	14.8	手术加化疗加生物治疗	25	42.6	28.4
口腔	23	38.6	27.6	手术加放疗加化疗	12	58.3	48.6
肿瘤最长径/cm				首次治疗效果			
<3	25	61.8	49.5	未控	15	10.0	0
≥3	41	33.2	24.4	控制	51	50.2	39.4
溃疡							
无	50	44.5	33.0				
有	16	31.3	25.0				

表 3 影响 PMMNOC 患者预后的多因素分析

因素	B	SE	Wald	Exp(B) (95%CI)
性别	0.341	0.362	0.889	0.692—2.857
年龄	0.055	0.301	0.033	0.586—1.906
原发部位	-0.202	0.201	1.015	0.552—1.210
最长径	0.892	0.383	5.434	1.153—5.165
淋巴结转移	0.850	0.429	3.921	1.009—5.429
治疗方式	-0.002	0.200	0.000	0.675—1.477
局部控制	-1.575	0.380	17.174	0.098—0.436

≥3 cm 患者其死亡危险是<3 cm 者的 5.434 倍,与文献报道的观点一致^[5-8]。我们认为肿瘤大小可作为判断预后的指标之一,其对指导头颈部黏膜恶性黑色素瘤临床分期具有重要意义。

PMMNOC 容易出现淋巴结转移,本组初治时淋巴结转移率为 21.2%(14/66),累积淋巴结转移率为 42.4%(28/66),与彭瑞清等^[7]报道的淋巴结转移率 35.1%~50.0%接近。与头颈部皮肤恶性黑色素瘤不同,区域淋巴结转移对患者长期生存的影响存在争议。本组资料中,无淋巴结转移者与有淋巴结转移者的 3 年生存率分别为 44.7%和 38.6%,5 年生存率分别为 36.2%和 10.7%,经多因素分析显示均差异有统计学意义($P<0.05$),是影响预后的独立因素之一。有淋巴结转移者的死亡风险是无淋巴结转移者的 3.921 倍,与 Buzaid 等(1997)的研究一致。头颈部黏膜上皮薄,淋巴及血循环丰富,加上经常的言语、进食、呼吸等运动容易加速肿瘤的转移。而淋巴结转移的出现意味着肿瘤突破原发灶,随淋巴道转移至周围组织,其癌细

胞进入血循环的几率大大增加,无论局部复发还是远处转移的可能性都增大,使得整体的生存率下降,预后变差。目前国内外多数采用的 Medina 临床分期法^[4]正是体现了淋巴结转移对预后的重要影响。鉴于黏膜恶性黑色素瘤与皮肤恶性黑色素瘤不同,并且目前尚无进一步的研究对其进行病理分期,结合本组资料及结果我们认为 Medina 临床分期是适用于头颈部黏膜恶性黑色素瘤分期的使用的方法。

PMMNOC 局部治疗失败率很高,首次治疗失败不仅严重影响患者的生存质量,而且将增加远处转移率、降低生存率。葛明华等^[1]报告原发灶控制与未控制者远处转移率分别为 25.9%和 70%,5 年生存率分别为 74.2%和 2.0%。本组资料中,首次治疗原发灶未控者与控制者的 3 年生存率分别为 10.0%和 50.2%,5 年生存率分别为 0 和 39.4%,多因素分析,差异有统计学意义($P<0.01$),首次治疗未控者的死亡风险是控制者的 17.174 倍。分析其可能的原因为:①鼻及口腔黏膜恶性黑色素瘤常有卫星灶,病灶的多灶性使得局部复发率较高^[2];②鼻口腔解剖结构、功能复杂,限制了根治性手术切除的范围,增大了肿瘤组织残留的可能性,使局部复发率增高;③黏膜下散在的随淋巴道扩散的黑色素细胞使区域淋巴结转移率较高;④随着原发灶的不断扩展或反复发作,进入循环中的肿瘤细胞不断增加,使远处转移率增加。因而,局部未控是患者迅速死亡的主要原因,首次治疗效果是影响预后的独立因素。

对于黏膜恶性黑色素瘤应采取何种治疗措施,争论尚多。本研究将治疗方式分为单纯手术、手术

加化疗加生物治疗、手术加放疗加化疗3组,3年生存率分别为34.5%、42.6%、58.3%,5年生存率分别为27.2%、28.4%、48.6%,单因素分析、多因素分析,差异均无统计学意义(均 $P > 0.05$)。PMMNOC恶性度高,发展快,易发生淋巴道及血道转移,单纯手术治疗仅能在宏观上切除局部病灶,而无法防治隐匿性转移,术后辅助治疗可以在一定程度上减少癌细胞通过淋巴道及血道转移,对于病情的发展起一定的控制作用。相对于术后放疗仅能对局部病灶进行控制,术后化疗或生物治疗不仅可以对局部病灶进行控制,更可以防治远处转移,从而提高生存率。然而本研究与彭瑞清等^[7]和Moreno等^[9]的研究一样未能显示出术后辅助治疗对预后是否有显著影响。原因可能是:①由于该瘤高度恶性,使得术后辅助治疗并不能改变其病程,进而影响患者的生存结果;②由于该瘤的发病率较低,使得目前仍难以进行各种随机对照实验以探索提高疗效及生存率的有限途径。总的来说,较之单纯手术,术后辅助治疗在一定程度上提高了鼻黏膜及口腔黏膜恶性黑色素瘤患者的生存状况,但是其影响仍然有限,仍需进行多方面的研究以提高疗效。

4 结论

PMMNOC预后较差,生存率较低,局部复发率较高,且容易出现淋巴结转移及远处转移。影响预后的独立因素是肿瘤大小、淋巴结转移和首次治疗效果。关于术后辅助治疗尚存在争论,仍需开展大规模、多中心的前瞻性随机对照实验来进一步探讨其在头颈部黏膜恶性黑色素瘤治疗中的意义。

参考文献

[1] 葛明华,王可敬,刘爱华. 77例头颈部黏膜恶性黑色

素瘤临床分析[J]. 耳鼻咽喉-头颈外科, 2000, 7(4): 211-214.

- [2] CHENG Y F, LAI C C. Toward a better understanding of sinonasal mucosal melanoma: clinical review of 23 cases[J]. J Chin Med Assoc, 2007, 70: 24-29.
- [3] PRASAD M L, BUSAM K J, PATEL S G, et al. Clinicopathologic differences in malignant melanoma arising in oral squamous and sinonasal respiratory mucosa of the upper aerodigestive tract[J]. Arch Pathol Lab Med, 2003, 127: 997-1002.
- [4] PATEL S G, PRASAD M L, ESCRIG M, et al. Primary mucosal malignant melanoma of the head and neck[J]. Head Neck, 2002, 24: 247-257.
- [5] BALCH A M, SOONG S J, ROSS M I, et al. Long-term results of a multi-institutional randomized trial comparing prognostic factors and surgical results for intermediate thickness melanomas (1.0 to 4.0 mm) [J]. Ann Surg Oncol, 2000, 7: 87-97.
- [6] WAGNER J D, GORDON M S, CHUANG T Y, et al. Predicting sentinel and residual lymph node basin disease after sentinel lymph node biopsy for melanoma [J]. Cancer, 2000, 89: 453-462.
- [7] 彭瑞清,伍国号,陈文宽,等. 44例原发性鼻黏膜恶性黑色素瘤的临床特征与预后分析[J]. 癌症, 2006, 2(10): 1284-1286.
- [8] LENGYEL E, GILDE K, REMENAR E, et al. Malignant mucosal melanoma of the head and neck[J]. Pathol Oncol Res, 2003, 9: 7-12.
- [9] MORENO M A, ROBERTS D B. Mucosal melanoma of the nose and paranasal sinuses, a contemporary experience from the MD anderson cancer center [J]. Cancer, 2010, 116: 2215-2223.

(收稿日期: 2011-06-12)

外文字母的书写规范

论文中应正确使用外文字母的正斜体、黑白体、大小写和上下角标的表示,易混淆者应予以标明。

外文正体的使用场合:①计量单位和SI词头符号。②数字式中的运算符、指数和对数函数符号、特殊常数符号、缩写符号等。例如: Σ (连加), $\ln$ (自然对数), $\lg$ (常用对数), $\lim$ (极限), π (圆周率), $\max$ (最大值), $\min$ (最小值)等。③生物学中亚族以上(含亚族)的拉丁文学名及定名人。④化学元素符号。⑤仪器、元件、样品等的型号、代号。⑥用作序号和编号的字母,如附录A,B组。⑦外文的人名、地名和书名,以及缩略语、首字母缩写词等。

外文字母斜体的常用场合:①所有的量符号和量符号中代表量及变动性数字的下角标符号。②用字母代表的数和一般函数。③统计学符号。④生物学中属以下(含属)的拉丁文学名。⑤化学中表示旋光性、分子构型、构象、取代基位置等的符号。例如:左旋 l —,右旋 d —,外消旋 dl —,邻位 o —,对位 p —,顺式 Z —,反式 E —等。