

鼻黏膜恶性黑色素瘤综合治疗的预后分析

于焕新¹ 卢醒¹ 刘钢¹

[摘要] 目的:探讨影响原发性鼻黏膜恶性黑色素瘤预后的因素并分析最佳治疗策略。方法:原发性鼻黏膜恶性黑色素瘤患者33例,其中接受手术治疗者26例,放疗19例,手术辅助生物治疗21例。采用Kaplan-Meier法、Log-rank单因素法分析不同治疗方式对患者预后的影响。结果:33例患者3年累积生存率为48.3%,5年累积生存率为30.3%。是否行手术治疗是影响患者5年生存率的重要因素($P < 0.05$),是否行放疗或生物治疗对5年生存率无影响(均 $P > 0.05$)。结论:鼻黏膜恶性黑色素瘤首要的一线治疗方法为手术治疗,鼻内镜手术治疗效果良好;辅助放疗可提高肿瘤的局部控制率;免疫治疗是目前治疗鼻黏膜恶性黑色素瘤的发展方向。

[关键词] 黑色素瘤;鼻肿瘤;内镜检查;综合疗法

doi:10.13201/j.issn.1001-1781.2016.16.011

[中图分类号] R739.62 **[文献标志码]** A

Prognosis analysis of multidisciplinary treatment on nasal mucosa malignant melanoma

YU Huanxin LU Xing LIU Gang

(Department of Otorhinolaryngology Head and Neck Surgery, Huanhu Hospital of Tianjin, Tianjin, 300222, China)

Corresponding author: LIU Gang, E-mail: liugang60@aliyun.com

Abstract Objective: The aim of this study is to investigate the factors affecting prognosis of primary sinonasal mucosal malignant melanoma and analyze the optimal therapeutic strategies. **Method:** Among the 33 patients with sinonasal mucosal malignant melanoma, twenty-six patients received surgical treatment, nineteen patients accepted radiotherapy, and twenty-one patients had the biotherapy. The Kaplan-Meier and log-rank methods were used to assess the prognosis of different treatment. **Result:** the patient's 3-year-survival rate was 48.3% and 5-year-survival rate was 30.3%. Surgical treatment is the important factor for the 5-year-survival rate ($P < 0.05$), while the chemotherapy and biotherapy had no effect on overall survival rate ($P > 0.05$). **Conclusion:** The surgical treatment is the preferred method of treatment, and endoscopic surgery has the satisfactory effect. Adjuvant radiotherapy can improve local tumor control rates. Immunotherapy is the development direction of treatment for nasal mucosal malignant melanoma.

Key words melanoma; nose neoplasm; endoscopy; combined modality therapy

原发性鼻黏膜恶性黑色素瘤(sinonasal mucosal malignant melanoma)仅占头颈部恶性肿瘤的1%~2%,发病率呈逐年递增趋势。该肿瘤多发生于老年患者,单纯手术、放疗、化疗均难以达到满意疗效^[1]。其局部复发率及转移率高,预后不佳。现对33例在我院治疗的原发性鼻黏膜恶性黑色素瘤患者的临床资料进行回顾性分析,探讨患者的生存情况、治疗方式及影响预后的因素。

1 资料与方法

选择2000-01—2015-01我科收治的原发性鼻黏膜恶性黑色素瘤患者33例,男21例,女12例;年龄45~76岁,中位年龄63岁。肿瘤发病部位依次为鼻侧壁14例,鼻中隔8例,上颌窦6例,筛窦5例。根据美国癌症联合委员会(American Joint Committee On Cancer, AJCC)2010版头颈部黏膜

恶性黑色素瘤分期标准^[2]:T3期23例,T4期10例;N1期5例,其余均为N0期。

接受手术治疗26例,手术治疗方法包括单纯鼻内镜下恶性肿瘤广泛切除术、鼻侧切开术、上颌骨次全或全部切除术;接受放疗19例;接受手术辅助生物治疗21例。术中确保肿瘤切除的完整性,对于术前诊断有颈部淋巴结转移者进行颈部淋巴结清扫术;放疗剂量30~70 Gy,采用大剂量少次放疗方式;生物治疗采取白细胞介素及 γ -干扰素联合用药。

生存定义为从治疗开始之日至随访截止。计算不同治疗方式的远期总体生存率并对可能影响预后的相关因素进行分析。采用SPSS 19.0软件进行分析,Kaplan-Meier法计算生存趋势并进行Log-rank法检验;计数资料采用 χ^2 检验。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

末次随访日期截止到2015年1月31日,患者

¹天津市环湖医院耳鼻咽喉头颈外科(天津,300222)
通信作者:刘钢,E-mail:liugang60@aliyun.com

生存时间为 10~132 个月。16 例患者局部复发,复发时间为疾病确诊后 0.8~63 个月。6 例患者发生远处转移,其中 3 例转移至颅内,2 例转移至肺,1 例转移至肝,转移时间为疾病确诊后 2~74 个月。27 例死亡,死于原发灶局部复发或未控制 21 例,死于远处转移 6 例。6 例生存,局部无复发及转移,其中 2 例已存活超过 6 年。

根据 Kaplan-Meier 法单因素分析和 Log-rank 检验的结果可得出,33 例患者 3 年累积生存率为 48.3%,5 年累积生存率为 30.3%。是否行手术治疗是影响患者 5 年生存率(分别为 38.5%和 0)的重要因素($\chi^2 = 11.40, P < 0.05$),是否行放疗(分别为 31.6%和 28.6%)或生物治疗(分别为 33.3%和 25.0%)对 5 年生存率无影响($\chi^2 = 0.135, \chi^2 = 1.413, 均 P > 0.05$)。

33 例鼻黏膜恶性黑色素瘤患者的累积生存率见图 1;手术治疗与累积生存率的关系见图 2。

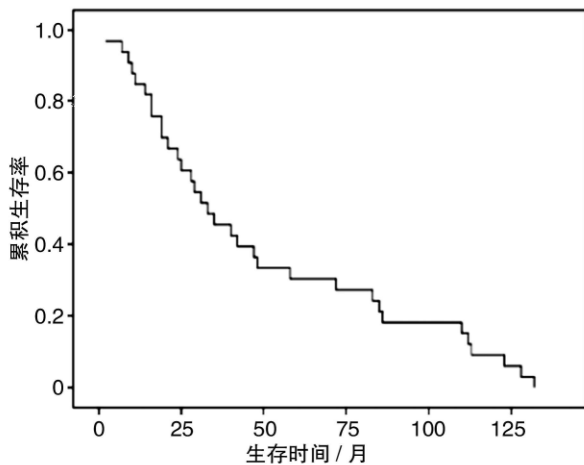


图 1 33 例鼻黏膜恶性黑色素瘤患者的累积生存率

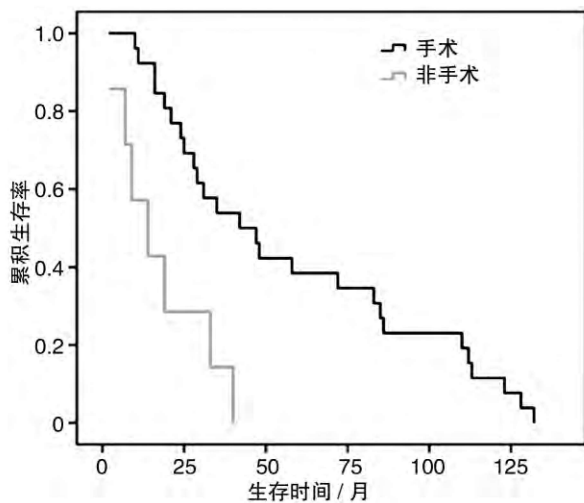


图 2 手术治疗与累积生存率的关系 ($P < 0.05$)

3 讨论

鼻黏膜恶性黑色素瘤平均诊断年龄段在 65~70 岁。恶性黑色素瘤大多数发生于鼻中隔或鼻腔外侧壁,单侧鼻塞和鼻出血是最常见的临床症状。其 5 年生存率为 20%~35%^[3],平均生存时间不超过 28 个月。本组 33 例患者的 5 年生存率为 30.3%,与文献报道相符。诊断恶性黑色素瘤基于特异性的免疫组织化学染色及肿瘤分期体系。鉴于黑色素瘤的侵袭性特性,2010 年第 7 版的 AJCC 分期系统并没有包括 T1、T2 分期,该项由 T3、T4 组成的分类方法与肿瘤的累及范围及不良预后相符^[4]。手术切除鼻黏膜原发性肿瘤是恶性黑色素瘤的首要治疗方法^[5],辅助性放疗具有控制局部病变的特征,化学治疗主要适用于手术效果不佳及远处转移患者,免疫治疗可积极控制疾病预后及转归。提高肿瘤远期生存率的基础基于早期诊断、放化疗技术的进展以及细胞基因治疗。

因活检可导致肿瘤细胞迅速扩散,恶性黑色素瘤一般不作钳取活检,除非病灶已有溃疡形成。切除活检并不影响预后,但活检与根治性手术的时间越近越好,一旦病理检查确诊即行病灶组织广泛切除。因肿瘤总体的不良预后,手术适应证的确定需考虑到患者的生存质量。因肿瘤的多发性与控制手术切缘的困难性,鼻内镜手术径路的选择仍存在争议。相对于鼻外侧切口而言,鼻内镜手术若能将鼻内肿瘤完全切除,则能够达到同样的控制肿瘤增长的效果。有统计学研究表明,是否行鼻内镜或鼻侧切入路对于恶性黑色素瘤的生存率与复发率无明显影响,且相较于传统手术切除,鼻内镜手术治疗有着减轻患者痛苦、瘢痕不显著、术中出血量少、并发症少和住院天数短等优势^[6]。本研究 33 例患者中,接受手术者 26 例,全部为鼻内镜治疗或鼻内镜辅助肿瘤切除,患者的 5 年生存率显著高于未行手术者 ($P < 0.05$),说明手术治疗能有效改善鼻黏膜恶性黑色素瘤的预后,鼻内镜手术治疗效果良好。手术切缘的选取由病变范围及术中冷冻切片而定,根据结果可对肿瘤行部分或全部切除。切缘阴性的范围为术中组织标本 ≥ 5 mm,肿瘤必须在手术切缘阴性范围外 1.5~2.0 cm 广泛切除^[7]。文献报道无论手术切缘是否清除干净,术后局部复发及远处转移发生率为 60%~70%^[8]。本研究 26 例患者中 16 例局部复发,依复发部位、范围进一步行手术、放化疗或对症治疗;4 例患者发生远处转移,说明手术治疗与复发及转移率无关联,但可有效提高远期生存率。

鼻黏膜恶性黑色素瘤通常对放疗缺乏敏感性,该肿瘤显示出强大的损伤修复能力。研究表明,辅助放疗可增强肿瘤的局部控制性,但并无提高总体生存率以及降低死亡风险的特征^[9]。黏膜恶性黑

色素瘤极易侵袭血管和淋巴组织并导致远处转移, 尽管辅助放疗对肿瘤的局部控制很有效, 但这并不是对该肿瘤的保护因素, 因为疾病最终会发展为肿瘤的远处转移^[10]。本研究的放疗剂量为 30 ~ 70 Gy, 因频繁放疗可引起一系列并发症, 故应采取少次大剂量的放疗方式, 放疗和不放疗患者的 5 年生存率差异无统计学意义 ($P > 0.05$), 说明放疗对远期生存率无影响。笔者认为, 放疗虽然对远期生存率无明显影响, 但可提高肿瘤的局部控制率, 作为手术的辅助疗法, 放疗逐步增强了系统治疗效果并可作为初始治疗阶段的组成部分。有研究提出新的放疗技术如调强放疗、质子束疗法, 相较于传统放疗而言提高了疗效, 增强了局部安全性并降低了发病率^[11]。尽管这类新方法相对于传统放疗增强了疗效, 但仍停留在临床试验阶段, 需要更多的临床试验和前瞻性研究进一步对其进行长期的疗效分析。

对于不适合手术治疗的, 内科治疗是必要的。很多学者提出多模式的一线治疗包括化疗和(或)生物治疗应用于局部侵袭性患者^[12]。免疫治疗是控制远期转移和降低死亡率的一项重要辅助治疗方式, 恶性肿瘤发生不可控制的生长不是免疫系统无法识别肿瘤细胞, 而是自身免疫功能得不到有效的特异性激活。目前 IL-2 或 IFN 治疗可单独或与化疗和接种疫苗联合应用于恶性黑色素瘤的治疗, 具体疗效仍在研究阶段^[13]。本研究 21 例生物治疗患者的 5 年生存率高于 11 例非生物治疗患者, 而生物治疗并不是影响恶性黑色素瘤预后的重要因素, 说明生物治疗虽然不能对肿瘤远期生存率的提高产生明显效果, 但是可以改善患者预后。本研究没有对生物治疗的具体类型及剂量进行严格的分类, 仅以有限的 IL-2、IFN 两种生物治疗有无作为评价预后的指标, 这是本研究的局限性之处。美国食药监局(FDA)批准高剂量 IL-2 可用于治疗晚期黑色素瘤, 但有效率低, 不能明显提高生存率。个体化和免疫靶向生物治疗是目前治疗黏膜恶性黑色素瘤的发展方向, 如国外研究证实单克隆抗体 Ipilimumab 能延迟晚期肿瘤患者的生存期, Vemurafenib 可提高 BRAFV600 突变黑色素瘤治疗的有效性^[14]。

鼻黏膜恶性黑色素瘤的早期诊断是评判预后的必要因素。60 岁以上的患者若出现单侧鼻塞、鼻出血症状则被认为是恶性黑色素瘤可疑的病例。该肿瘤的总体预后不良, 确诊依赖于临床分期及免疫组织化学活检。一线治疗主要包括广泛性手术切除、辅助放疗及生物治疗。早期完整切除肿瘤且切缘安全为改善生存率的决定性因素。

参考文献

[1] MIHAJLOVIC M, MIHAJLOVIC S, JOVANOVIĆ P,

- et al. Primary mucosal melanomas: a comprehensive review[J]. *Int J Clin Exp Pathol*, 2012, 5:739-753.
- [2] EDGE S, BYRD D R, COMPTON C C, et al. *AJCC cancer staging manual*[M]. 6th ed. New York: Springer, 2002:59-67.
- [3] ROTH T N, GENGLER C, HUBER G F, et al. Outcome of sinonasal melanoma: clinical experience and review of the literature[J]. *Head Neck*, 2010, 32:1385-1392.
- [4] GILAIN L, HOUETTE A, MONTALBAN A, et al. Mucosal melanoma of the nasal cavity and paranasal sinuses[J]. *Eur Ann Otorhinolaryngol Head Neck Dis*, 2014, 131:365-369.
- [5] CHAN R C, CHAN J Y, WEI W I. Mucosal melanoma of the head and neck: 32-year experience in a tertiary referral hospital[J]. *Laryngoscope*, 2012, 122:2749-2753.
- [6] LEDDEROSE G J, LEUNIG A. Surgical management of recurrent sinonasal mucosal melanoma: endoscopic or transfacial resection[J]. *Eur Arch Otorhinolaryngol*, 2015, 272:351-356.
- [7] LIETIN B, MONTALBAN A, LOUVRIER C, et al. Sinonasal mucosal melanomas[J]. *Eur Ann Otorhinolaryngol Head Neck Dis*, 2010, 127:70-76.
- [8] TAJUDEEN B A, VORASUBIN N, SANAIHA Y, et al. Sinonasal mucosal melanoma: 20-year experience at a tertiary referral center[J]. *Int Forum Allergy Rhinol*, 2014, 4:592-597.
- [9] BENLYAZID A, THARIAT J, TEMAM S, et al. Postoperative radiotherapy in head and neck mucosal melanoma: a GETTEC study[J]. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg*, 2010, 136:1219-1225.
- [10] CHRISTOPHERSON K, MALYAPA R S, WERNING J W, et al. Radiation therapy for mucosal melanoma of the head and neck[J]. *Am J Clin Oncol*, 2015, 38:87-89.
- [11] KHAN M K, KHAN N, ALMASAN A, et al. Future of radiation therapy for malignant melanoma in an era of newer, more effective biological agents[J]. *Oncol Targets Ther*, 2011, 4:137-148.
- [12] IVES N J, STOWER L, LORIGAN P, et al. Chemotherapy compared with biochemotherapy for the treatment of metastatic melanoma: a meta-analysis of 18 trials involving 2621 patients[J]. *J Clin Oncol*, 2007, 25:5426-5434.
- [13] SHOJAKU H, TAKAKURA H, TACHINO H, et al. Response to intra-arterial cisplatin and concurrent radiotherapy in a patient with primary mucosal malignant melanoma of the nasal cavity[J]. *Head Neck*, 2013, 35:131-137.
- [14] FLAHERTY K T, PUZANOV I, KIM K B, et al. Inhibition of mutated, activated BRAF in metastatic melanoma[J]. *N Engl J Med*, 2010, 363:809-819.

(收稿日期:2016-03-06)