

• 病例报告 •

喉部恶性黑色素瘤 2 例报告及文献复习

熊清岚¹ 焦新芳¹ 吴丽莎¹ 张欣¹ 田勇泉¹ 黄东海¹

[关键词] 喉肿瘤;恶性黑色素瘤;外科手术

doi:10.13201/j.issn.1001-1781.2018.24.015

[中图分类号] R739.65 [文献标志码] D

Two cases report of laryngeal malignant melanoma and a review of literatures

Summary Two patients both complained of one year history of hoarseness and the clinical manifestations and imageology among 2 patients were lack of specificity. The pathological tissue was successfully eradicated by surgical removal. Histopathology established laryngeal malignant melanoma as the diagnosis. The clinical manifestations and imageology were lack specificity between laryngeal malignant melanoma, laryngeal cancer and other malignant tumor, the diagnosis is difficult, often confirmed by postoperative pathology, the treatment is often by surgery and have a poor prognosis.

Key words laryngeal neoplasms; malignant melanoma; surgical procedures, operative

1 病例报告

例 1 女,77 岁,因声音嘶哑 1 年于 2007 年 4 月入我院。诊断为杓间区血管瘤,当时考虑病变不大,遂行激光手术治疗(未行病检),术后声音嘶哑症状明显好转。术后 4 个月,患者无明显诱因再次出现声音嘶哑,门诊纤维喉镜检查可见杓间区有一暗紫色肿物,遂再次收入我科治疗。既往无特殊。喉镜检查(图 1):会厌无明显充血,杓间区右侧可见一暗红色、表面光滑、米粒大小的新生物,双声带表面光滑,运动及闭合可,双梨状窝未见新生物。完善术前准备后在全身麻醉下行支撑喉镜显微镜下喉部病变 CO₂ 激光切除术,术后病理检查及免疫组织化学结果回报(图 2):(杓间区)恶性黑色素瘤;HMB45(+),S-100(+),HHF35(+),Vim(+),去黑色素(+),CK-P(-),EMA(-)。术后患者及家属拒绝接受化疗等进一步治疗,后失访。

例 2 男,46 岁,因渐进性声音嘶哑 1 年余,呼吸不畅 10 余天,加重 2 d 于 2016 年 11 月 6 日入院。不伴疼痛、发热等症状,无咳嗽咳痰、痰中带血等。纤维喉镜检查(图 3):右侧室带、喉室、声带及声门下可见新生物,表面不光滑,右声带固定;左侧声带活动欠佳,声门区狭窄。门诊以喉部病变、喉梗阻收入院。患者有吸烟史 20 余年、20 支/d。入院检查:Ⅱ度喉梗阻,Ⅱ度吸气性呼吸困难;会厌无充血肿胀及新生物,抬举良好,会厌谷及梨状窝无异常;双声带未窥及。CT 示(图 4):右侧喉部肿

块,性质待定;喉癌? 急诊行气管切开术。完善术前准备后,于 2016 年 11 月 10 日于全身麻醉下先行支撑喉镜下活组织检查(右侧声门旁间隙),术中多点夹取,见黑色、质脆新生物,易出血。考虑可能为淤血块或坏死组织,遂继续自颈前甲状软骨前方切开取活检,切开后见带状肌下黑色新生物(图 5),切除送检,快速病理结果回报“恶性黑色素瘤”。我科及肿瘤科专家讨论后建议行全喉切除术,遂继续行颈淋巴结清扫术+全喉切除术+咽喉功能重建术+气管造口术。术中所见:肿瘤源自右侧喉旁,侵犯右侧声带、前连合、室带、喉室,向下至环状软骨平面,向前侵犯甲状软骨下半、突破环甲膜浸润至带状肌下方、向下浸润甲状腺峡部,肿块呈黑色、质脆;喉前会厌前数个小淋巴结。术后病检结果回报(图 6):(喉部)恶性黑色素瘤(肿块大小 4.5 cm×4.0 cm×3.5 cm,侵犯肌肉及软骨),未见脉管内癌栓,未见神经侵犯,(上、下、左、右、前、后)各切缘未见肿瘤。术后 22 d 患者伤口愈合良好,嘱其于肿瘤科行进一步治疗。患者术后于外院行放化疗,恢复可。患者家属诉患者于 2017 年 2 月 17 日在外院行免疫治疗,方案为:干扰素 3 mIU 肌注 QOD+IL-2 2 mIU 静脉滴注 dl~5,2 月 21 日改为干扰素 6 mIU 肌注 QOD,于 2017 年 2 月 21 日行放疗定位。3 月 7 日予重组人 IL-2 2 mIU dl~5+重组人干扰素 α-2α 6 mIU QOD 抗肿瘤,3 月 17 日开始针对喉恶性黑色素瘤行放化疗。3 月 15 日患者诉左侧臀部肿块伴疼痛,于 3 月 17 日行穿刺活检,肉眼可见黑色组织,考虑转移,停止放化疗。复查 CT 示:①双侧胸腔积液并右肺膨胀不全,右肺散在炎

¹中南大学湘雅医院耳鼻咽喉头颈外科 耳鼻咽喉科重大疾病研究湖南省重点实验室(长沙,410008)
通信作者:黄东海,E-mail:huang3301@126.com

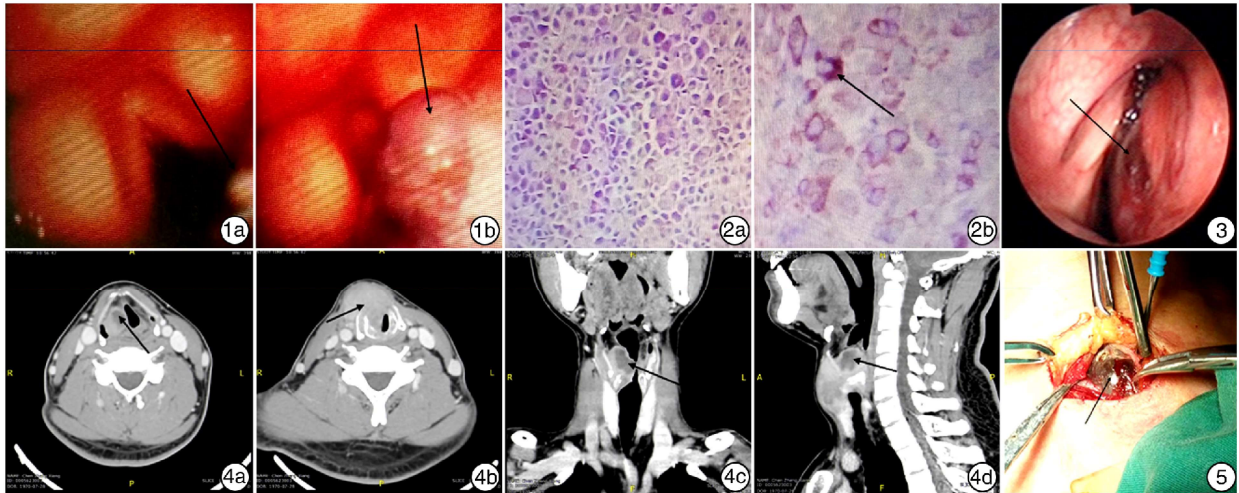
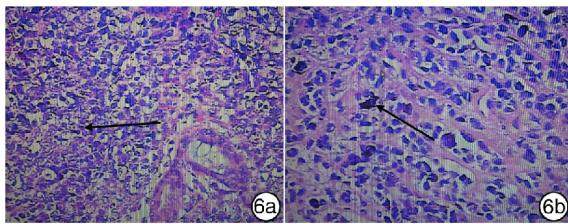


图 1 例 1 患者电子喉镜所示 1a: 构间区右侧可见一新生物; 1b: 该新生物呈暗红色, 表面光滑; 图 2 例 2 患者病理检查及免疫组织化学结果 2a、2b: 均见散在分布的黑色素细胞, 免疫组织化学示 HMB45、S-100、HHF35、Vim 均为阳性; 图 3 例 2 患者电子喉镜所示 右侧室带、喉室、声带及声门下可见新生物, 表面不光滑, 呈暗红色, 右声带固定; 左侧声带活动欠佳, 声门区狭窄; 图 4 例 2 患者 CT 所示 4a、4b: 右侧声带处见一肿物, 侵犯前连合、室带、喉室, 向前侵犯甲状软骨下半、突破环甲膜浸润至带状肌下方; 4c、4d: 冠状位及矢状位可见该肿物向上侵犯喉室, 向下至环状软骨平面, 并浸润甲状腺峡部; 图 5 例 2 患者术中活检 带状肌下可见黑色新生物, 位于带状肌下方, 突破甲状软骨板。



6a、6b: 可见散在分布的黑色素细胞。

图 6 例 2 患者病理检查结果

症; ②左肺下叶后基底段下结节, 性质待查, 转移不排除, 建议复查; ③肝内散在低密度灶, 转移瘤? 建议 MR; ④脾大: 脾内多发囊肿; ⑤左侧臀大肌肿块影, 恶性黑色素瘤转移? ⑥右膈面区结节灶, 转移瘤。考虑患者为喉恶性黑色素瘤术后多发转移, 已不适合继续行局部放化疗, 故先出院, 待病检结果确定病变性质后再决定下一步治疗方案。患者出院后未行特殊治疗, 于 2017 年 4 月 15 日死亡, 术后生存期 5 个月。

2 讨论

恶性黑色素瘤是一种恶性程度高, 易发生转移, 多发于皮肤的疾病。临床上, 恶性黑色素瘤是一种具有高度侵袭性的肿瘤类型, 肿瘤早期即可发生淋巴和血管转移, 预后差, 5 年生存率约为 10%^[1]。咽喉头颈部恶性黑色素瘤发病率极低, 约占全部恶性黑色素瘤的 1%^[2], 喉部恶性黑色素瘤尤其罕见。本文重点讨论喉部恶性黑色素瘤的相关情况。

2.1 发病率

不同人种恶性黑色素瘤发病率明显不同, 澳大利亚的昆士兰地区和美国西南部地区为恶性黑色素瘤的高发区, 欧美白种人发病率较高, 为 21.6/10 万, 非裔为 1.0/10 万, 中国发病率较低, 其发病率略低于非洲人群^[3]。喉部恶性黑色素瘤发生率则更低, 至今只有 60 例病例在医学文献中被报道^[4]。Terada 等^[5]报道声门上区为最常见发病部位, 且头颈的原发性黏膜恶性黑色素瘤可能来源于黏膜中分散的黑素细胞。这些细胞可能存在于鼻腔、口腔、口咽和食管的上皮基底层内。然而, 在喉部极少能检测到黑素细胞, 这可以解释喉部原发性黑色素瘤的低发生率^[5]。

2.2 病因及发病因素

喉部恶性黑色素瘤病因尚不明确。根据 Reuter 等^[6]报道, 喉部恶性黑色素瘤与其他头颈部恶性黑色素瘤相似, 多发生于 60~70 岁的老年男性, 不同于皮肤恶性黑色素瘤多发于 40~50 岁, 且与性别无关。1949—1983 年的 88 例喉部恶性黑色素瘤患者中 58 例 (65.9%) 有吸烟史^[6], 而我们所报道的 2 例患者中 1 例有 20 年的吸烟史。由此可知, 吸烟可能是喉部恶性黑色素瘤的高危因素, 同样也是喉鳞状细胞癌的高危因素。与其他恶性黑色素瘤发病诱因不同的是, 太阳辐射是皮肤恶性黑色素瘤发生的高危因素, 但因其多发生在阳光直射表面, 故与黏膜恶性黑色素瘤关系不大。根据 Holmstrom 等的报道, 没有提示黏膜恶性黑色素瘤

和人类乳头状瘤病毒、人类疱疹病毒或多瘤病毒之间的任何联系,故不考虑上述病毒感染为喉恶性黑色素瘤的高危因素^[7]。而其余相关因素,如内分泌、遗传因素等对黑色素瘤的发生是否有影响,尚未见相关报道。

2.3 临床表现

喉部恶性黑色素瘤常见的初始症状主要是声音嘶哑,其余症状包括喉咙疼痛、吞咽困难和颈部肿块等^[6]。Terada 等^[5]报道 25 例喉部恶性黑色素瘤患者中 16 例(64%)的初始症状是声音嘶哑。35 例原发部位的报道中,有 12 例(34.3%)的原发部位为声带,22 例(62.9%)的原发部位为声门上^[8]。我们所报道的 2 例患者,始发症状均为声音嘶哑,其中第 2 例患者随着疾病的发展出现呼吸困难等症状;第 1 例患者的发生部位为杓间区,第 2 例则同时累及声门上、声区及声门下区。从临床表现及发生部位来看,与目前临床常见的其他喉部恶性肿瘤无明显特异性。喉部恶性黑色素瘤通常表现为棕黑色的结节或息肉,但由于喉部解剖结构的特殊性,导致喉部恶性黑色素瘤早期症状不明确或不具有特异性,且不容易与发生于喉部及声带的其他疾病鉴别。喉镜下可见喉部恶性黑色素瘤瘤体表面呈暗红色(图 1、2),与喉部其他恶性肿瘤相比具有一定特异性,但需与喉部血管瘤等鉴别。本文例 1 患者第 1 次治疗就误诊为血管瘤。术中活检可见瘤体呈黑色、质脆,可初步诊断为恶性黑色素瘤。

2.4 确诊方法

一些学者将喉部恶性黑色素瘤分为原发性和转移性两种,根据目前的报道,原发性喉部恶性黑色素瘤比转移性更为少见^[5]。病理学检查是黑色素瘤确定诊断甚至分期的金标准,其中包括对 S-100 的免疫反应性及黑色素细胞标志物,包括 HMB-45, melan-A 和 PNL2^[9]。而 S-100、HMB-45 和波形蛋白(Vimentin)是诊断黑色素瘤的较特异指标。另外,HMB-45 在诊断恶性黑色素瘤方面比 S-100 更具特异性。电子显微镜可能会识别存在的黑素体或前体细胞。

PET-CT 和/或磁共振成像(MRI)可用于对原发性黑色素瘤进行分期^[10]。喉部恶性黑色素瘤尚无统一的分期系统,在第 7 版美国癌症联合委员会(AJCC)中,经典的 TNM 分期系统同样适用于头颈部恶性黑色素瘤,用于上皮癌的 TNM 分期已经被证实在头颈部恶性黑色素瘤和鼻腔恶性黑色素瘤的分期中具有预后价值^[7]。

喉部恶性黑色素瘤的鉴别诊断主要包括喉部原发肿瘤(鳞状细胞癌,肉瘤,神经内分泌癌,淋巴瘤和其他更罕见的实体)和转移性瘤,主要以黑色素瘤及肾细胞癌为主^[9]。

2.5 治疗

恶性黑色素瘤被认为是一种抗辐射的恶性肿瘤,对放疗不敏感,应以手术治疗为主,一旦确诊,应立即手术,术后辅助或不辅助化疗。早期恶性黑色素瘤应在活检确诊后尽快行原发灶扩大切除术,扩大切除的安全切缘是根据病理报告中的肿瘤浸润深度来决定的,具体如下:病灶厚度 ≤ 1.0 mm 时,安全切缘为 1 cm;厚度 $> 1\sim 2$ mm 时,安全切缘为 1~2 cm;厚度 > 2 mm 时,安全切缘为 2 cm;当厚度 > 4 mm 时,有学者认为安全切缘应为 3 cm,但目前的循证医学证据还是支持安全切缘为 2 cm 就已足够。但手术切除不彻底或手术后复发不能再次手术、患者拒绝手术或病变大不能手术者可行姑息性放疗^[3]。喉部恶性黑色素瘤的发病率低,目前尚未有系统的治疗方案被报道,其传统治疗方法仍然是根治性手术,术后辅助或不辅助化疗^[5],虽然根治性手术是局部控制病变的最佳选择,但术后容易出现局部复发。本文第 2 例患者在 4 个月后出现术后复发伴全身转移。

2.6 预后

恶性黑色素瘤公认的预后因素有性别、年龄、部位、肿瘤 Breslow 厚度及肿瘤 Clark 浸润深度等^[4]。一般认为女性患者生存期明显长于男性^[11],年轻患者比年老者生存期长^[12]。Breslow 厚度 > 3 mm 皮肤患者的预后普遍较差,5 年和 10 年无病生存率分别为 35.5% 和 29.3%^[12]。肿瘤 Clark 浸润深度 ≤ 0.75 mm 者,5 年生存率为 89%, ≥ 4 mm 者仅 25%^[3]。虽然局部手术切除病灶可清除局部病变及降低复发率,但喉部恶性黑色素瘤的预后依然不理想。Shah 等^[13]报道的头颈部恶性黑色素瘤复发率为 42%,而 Goldman 等^[14]报道的头颈部恶性黑色素瘤复发率高达 64%。相较之下,喉部恶性黑色素瘤的复发率较低,即使是在简单的手术切除之后^[6]。现原因尚不明确。尽管喉部恶性黑色素瘤的复发率较其他头颈部恶性黑色素瘤低,但其治愈率同样不理想,5 年生存率不到 20%^[6],患者多死于全身转移。本文第 2 例术后生存期仅 5 个月,死于全身转移。

总之,原发性喉部恶性黑色素瘤是临床上一种少见的疾病,发病率低,症状不具备特异性,临床上确诊主要依赖于病理学检查及免疫组织化学。喉部恶性黑色素瘤具有较强的侵袭性,恶性程度高,预后较差,术后复发率和全身转移率高,临床上应做到早期诊断、早期手术,并术后采取放化疗等综合治疗。

参考文献

- [1] REDMAN J M, GIBNEY G T, ATKINS M B. Advances in immunotherapy of melanoma[J]. BMC Med, 2016, 14: 20.

- [2] 孟刚. 40 例原发性黏膜恶性黑色素瘤临床病理分析[J]. 临床与实验病理学杂志,1997,13(1):27-29.
- [3] 吕俊杰,陶秀娟. 恶性黑色素瘤的治疗研究进展[J]. 中国肿瘤,2012,21(8):606-610.
- [4] COJOCARU O, ASCHIE M, MOCANU L, et al. Laryngeal primary malignant melanoma: a case report [J]. Rom J Morphol Embryol, 2015,56:1513-1516.
- [5] TERADA T, SAEKI N, TOH K, et al. Primary malignant melanoma of the larynx: a case report and literature review [J]. Auris Nasus Larynx, 2007, 34: 105-110.
- [6] REUTER V E, WOODRUFF J M. Melanoma of the larynx[J]. Laryngoscope,1986,96:389-393.
- [7] ASCIERTO P A, ACCORONA R, BOTTI G, et al. Mucosal melanoma of the head and neck[J]. Crit Rev Oncol Hematol,2017,112:136-152.
- [8] 李诗敏,王纾宜. 耳鼻咽喉黏膜恶性黑色素瘤 40 例临床分析[J]. 临床耳鼻咽喉科杂志,2004,18(5):272-273,321.
- [9] LANSON B G, SANFILIPPO N, WANG B, et al. Malignant melanoma metastatic to the larynx: treatment and functional outcome[J]. Curr Oncol, 2010, 17:127-132.
- [10] DURAI R, HASHMI S. Primary malignant melanoma of the epiglottis: a rare presentation[J]. Ear Nose Throat J,2006,85:274-277.
- [11] HELFENSTEIN U, SCHULER G, BOPP M, et al. Exploration of interactions between prognostic factors of stage I malignant melanoma[J]. Melanoma Res, 1996,6:319-324.
- [12] AUSTIN P F, CRUSE C W, LYMAN G, et al. Age as a prognostic factor in the malignant melanoma population[J]. Ann Surg Oncol, 1994,1:487-494.
- [13] SHAH J P, HUVOS A G, STRONG E W. Mucosal melanomas of the head and neck[J]. Am J Surg,1977, 134:531-535.
- [14] GOLDMAN J L, ROFFMAN J D, ZAK F G, et al. The presence of melanocytes in the human larynx[J]. Laryngoscope,1972,82:824-835.

(收稿日期:2018-06-06)

《临床耳鼻咽喉头颈外科杂志》入编《中文核心期刊要目总览》 2017 年版(第 8 版)

依据文献计量学的原理和方法,经研究人员对相关文献的检索、统计和分析,以及学科专家评审,《临床耳鼻咽喉头颈外科杂志》入编《中文核心期刊要目总览》2017 年版(即第 8 版)之“耳鼻咽喉科学”类的核心期刊。该书由北京大学出版社出版。书中按《中国图书馆分类法》的学科体系,列出了 78 个学科的核心期刊表,并逐一对核心期刊进行了著录。著录项目包括:题名、并列题名、主办单位、创刊时间、出版周期、学科分类号、ISSN 号、CN 号、邮发代号、编辑部地址、邮政编码、电话、网址、电子邮箱、内容简介等。评选核心期刊的工作,是运用科学方法对各种刊物在一定时期内所刊载论文的学术水平和学术影响力进行综合评价的一种科研活动,北京地区十几所高校图书馆、中国科学院文献情报中心、重庆维普资讯有限公司、中国人民大学书报资料中心、中国学术期刊(光盘版)电子杂志社、中国科学技术信息研究所、北京万方数据股份有限公司、国家图书馆、中国社会科学院评价研究院等相关单位的百余名专家和期刊工作者参加了研究。项目组对核心期刊的评价理论、评价方法等问题进行了深入研究,进一步改进了核心期刊评价方法,使之更趋科学合理,力求使评价结果符合客观实际。对于核心期刊的评价仍采用定量评价和定性评审相结合的方法。定量评价指标体系采用了被摘量(全文、摘要)、被摘率(全文、摘要)、被引量、他引量(期刊、博士论文、会议)、影响因子、他引影响因子、5 年影响因子、5 年他引影响因子、特征因子、论文影响分值、论文被引指数、互引指数、获奖或被重要检索工具收录、基金论文比(国家级、省部级)、Web 下载量、Web 下载率 16 个评价指标,选作评价指标统计源的数据库及文摘刊物达 49 种,统计到的文献数量共计 93 亿余篇次,涉及期刊 13 953 种。参加核心期刊评审的学科专家近 8 千位。经过定量筛选和专家定性评审,从我国正在出版的中文期刊中评选出 1 981 种核心期刊。

《临床耳鼻咽喉头颈外科杂志》编辑部