

头颈部黏膜恶性黑色素瘤生存预后影响因素分析

吴湘明¹ 冯勇军¹ 曾春荣¹ 王明婧¹

[摘要] 目的:探讨头颈部黏膜恶性黑色素瘤(HNMM)的临床及病理特点,手术治疗及辅助治疗对患者生存预后的影响。方法:回顾性分析46例HNMM患者的临床资料,对影响患者生存预后的危险因素进行分析。生存分析采用Kaplan-Meier法,单因素分析采用Log-rank检验,多因素分析采用COX比例风险模型。结果:46例HNMM患者3年和5年的累积生存率分别为47.5%、34.1%,中位生存时间36个月。单因素分析显示:肿瘤分期、手术切缘、术后靶向治疗、术后远处转移、术后局部复发对HNMM患者生存预后的影响具有统计学意义($P < 0.05$);多因素COX回归分析显示:术后远处转移、肿瘤分期、手术切缘阳性是影响HNMM患者生存预后的独立危险因素,术后应用靶向治疗是其保护性因素。结论:HNMM恶性程度高,生存率低,早期诊断、早期彻底手术切除是提高患者生存预后的首要方法,术后辅助靶向治疗可能是改善患者生存预后的干预措施。

[关键词] 头颈部肿瘤;黏膜恶性黑色素瘤;预后;生存分析

doi:10.13201/j.issn.2096-7993.2020.07.017

[中图分类号] R739.91 [文献标志码] A

Analysis of prognostic factors for survival in patients with head and neck mucosal melanoma

WU Xiangming FENG Yongjun ZENG Chunrong WANG Mingjing

(Department of Otolaryngology Head and Neck Surgery, the Second Affiliated Hospital of Hainan Medical College, Hainan, 570100, China)

Corresponding author: WU Xiangming, E-mail: wxm46678786@126.com

Abstract Objective: To analysis the clinical and histopathological features, and the effect of surgical treatment and adjuvant therapy for the survival in patients of head and neck mucosal melanoma(HNMM). **Method:** A retrospective analysis was conducted on the clinical data of 46 patients with HNMM, and the factors related to survival were analyzed. Kaplan-Meier analysis was used for survival analysis. Log-rank test was used for univariate analysis, and COX proportional hazard model was used for multivariate analysis. **Result:** The 3 and 5 year cumulative survival rates of 46 patients with HNMM were 47.5% and 34.1%, respectively, and the median survival time was 36 months. Univariate analysis revealed that the factors affecting survival rates in patients with HNMM included tumor staging, surgical margins, postoperative targeted therapy, distant metastasis and local recurrence ($P < 0.05$). Multiple factor COX regression analysis showed that distant metastasis, tumor staging, surgical margins were independent risk factors for survival rates in patients with HNMM, and postoperative targeted therapy was the protective factor. **Conclusion:** HNMM is of high malignancy and low survival rate. Early diagnosis and complete surgical resection are the primary methods to improve the survival, and postoperative targeted therapy may be an intervention to improve the survival.

Key words head and neck neoplasms; mucosal melanoma; prognosis; survival analysis

黏膜恶性黑色素瘤起源于胚胎时期神经脊发育来的黏膜及皮肤表层的黑色素瘤细胞,是一种罕见的恶性肿瘤,占黑色素瘤总数的0.8%~3.7%,其中55%发生于头颈部^[1-2]。虽然发病率低,但恶性程度高,具有较高的复发率和死亡率,临床预后极差,5年总生存率仅为20%~40%^[3-4]。由于该疾病发病率低,国内针对头颈部黏膜恶性黑色素瘤(HNMM)的研究较少,目前我国HNMM患者的生存预后影响因素尚不明确,因此探讨HNMM的生存预后影响因素,为HNMM的个体化治疗提供依据,具有重要的临床意义。

1 资料与方法

1.1 临床资料

选取2002-01—2018-01于海南医学院第二附属医院诊治的具有完整临床资料的HNMM患者46例,均经病理和免疫组织化学确诊,排除其他部位转移至头颈部的恶性黑色素瘤。46例患者中,男26例,女20例;发病年龄33~81岁(中位年龄58岁);病灶原发于鼻窦23例、鼻咽部7例、口腔5例、鼻中隔4例、口咽及喉部7例。参考2010年AJCC的TNM分期标准,46例患者中Ⅲ期19例、Ⅳa期24例、Ⅳb期3例。

1.2 研究方法

通过回顾分析的方法收集入选患者的年龄、性

¹海南医学院第二附属医院耳鼻咽喉头颈外科(海口, 570100)

通信作者:吴湘明, E-mail: wxm46678786@126.com

别、发病部位、病理特征、肿瘤分期、手术方式、手术次数、手术切缘、术后辅助治疗、术后局部复发、术后淋巴结转移、术后远处转移的临床资料,并统计入选患者的生存时间,统计截止时间为 2019 年 6 月,计算 46 例患者的 3 年和 5 年的生存率,随访结束时仍然存活的患者为删失数据。

1.3 统计学分析

采用 SPSS 22.0 统计软件进行统计学分析,生存分析采用 Kaplan-Meier 法,单因素分析各因素与生存预后的关系采用 Log-rank 检验,将单因素分析中有统计学意义的因素纳入 COX 比例风险模型,确定 HNMM 的独立生存预后影响因素,以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 一般临床资料

46 例患者入院后均接受手术治疗,其中开放手术 39 例,内镜手术 7 例,术前 7 例颈部淋巴结转移阳性者术中行颈部淋巴结清扫。术后放疗者 20 例,术后接受靶向治疗者 9 例。术后 12 例患者出现局部复发,其中 8 例患者再次接受手术治疗;术后远处转移 14 例,术后淋巴结转移 3 例。截止

2019 年 6 月,随访 10~106 个月,中位随访时间 33 个月,46 例患者中死亡 27 例,存活 19 例;3 年和 5 年的累积生存率分别为 47.5% 和 34.1%,中位生存时间 36 个月。

2.2 影响生存预后的单因素分析

将入选患者按年龄、性别、发病部位、病理特征(色素类型、瘤细胞形态)、肿瘤分期、手术次数、手术方式、手术切缘、术后辅助治疗方式、术后局部复发、术后淋巴结转移、术后远处转移情况分成不同亚组,应用 Log-rank 检验分析各因素对 HNMM 生存预后的影响,结果显示:肿瘤分期、手术切缘、术后靶向治疗、术后局部复发、术后远处转移 5 个因素对 HNMM 患者生存率的影响具有统计学意义($P < 0.05$),见表 1、图 1~5。

2.3 影响生存预后的多因素分析

将单因素分析中对生存率影响有统计学意义的因素纳入 COX 比例风险模型,结果显示:术后远处转移、肿瘤分期、手术切缘阳性是影响 HNMM 患者生存预后的独立危险因素,术后应用靶向治疗是其保护性因素(表 2)。

表 1 影响 HNMM 患者生存预后的单因素分析

临床特征	例数	累积生存率		χ^2	P	临床特征	例数	累积生存率		χ^2	P
		3 年	5 年					3 年	5 年		
年龄/岁				1.853	0.173	手术次数				0.308	0.579
≥60	22	9(40.9)	6(27.3)			1	38	17(44.7)	13(34.2)		
<60	24	13(54.2)	9(37.5)			2	8	2(25.0)	2(25.0)		
性别				0.053	0.818	手术方式				0.516	0.473
男	26	11(42.3)	8(30.8)			开放手术	39	28(71.8)	19(48.7)		
女	20	11(55.0)	8(40.0)			内镜手术	7	5(71.4)	2(28.6)		
发病部位				1.179	0.882	手术切缘				5.452	0.020
鼻窦	23	9(39.1)	7(30.4)			阴	39	21(53.8)	15(38.5)		
鼻咽部	7	5(71.4)	3(42.9)			阳	7	1(14.3)	1(14.3)		
鼻中隔	4	2(50.0)	2(50.0)			术后放疗				0.247	0.619
口腔	5	3(60.0)	1(20.0)			是	20	7(35.0)	6(30.0)		
口咽及喉部	7	4(57.1)	4(57.1)			否	26	15(57.7)	10(38.5)		
色素类型				0.721	0.396	术后靶向治疗				4.206	0.040
有	33	17(51.5)	14(42.4)			是	9	7(77.8)	5(55.6)		
无	13	5(38.5)	2(15.4)			否	37	15(40.5)	10(27.0)		
瘤细胞形态				2.036	0.565	术后局部复发				4.230	0.040
上皮样细胞	28	13(46.4)	12(42.9)			是	12	3(25.0)	2(16.7)		
梭形细胞	7	3(42.9)	1(14.3)			否	34	18(52.9)	14(41.2)		
杆状细胞	4	3(75.0)	0(0)			术后淋巴结转移				0.104	0.747
未分化细胞	7	4(57.1)	1(14.3)			是	3	2(66.7)	1(33.3)		
肿瘤分期				8.196	0.017	否	43	20(46.5)	15(34.9)		
Ⅲ	19	14(73.7)	12(62.2)			术后远处转移				5.392	0.020
Ⅳa	24	7(29.2)	5(20.8)			是	14	3(21.4)	1(7.1)		
Ⅳb	3	1(33.3)	0(0)			否	32	19(59.4)	14(43.8)		

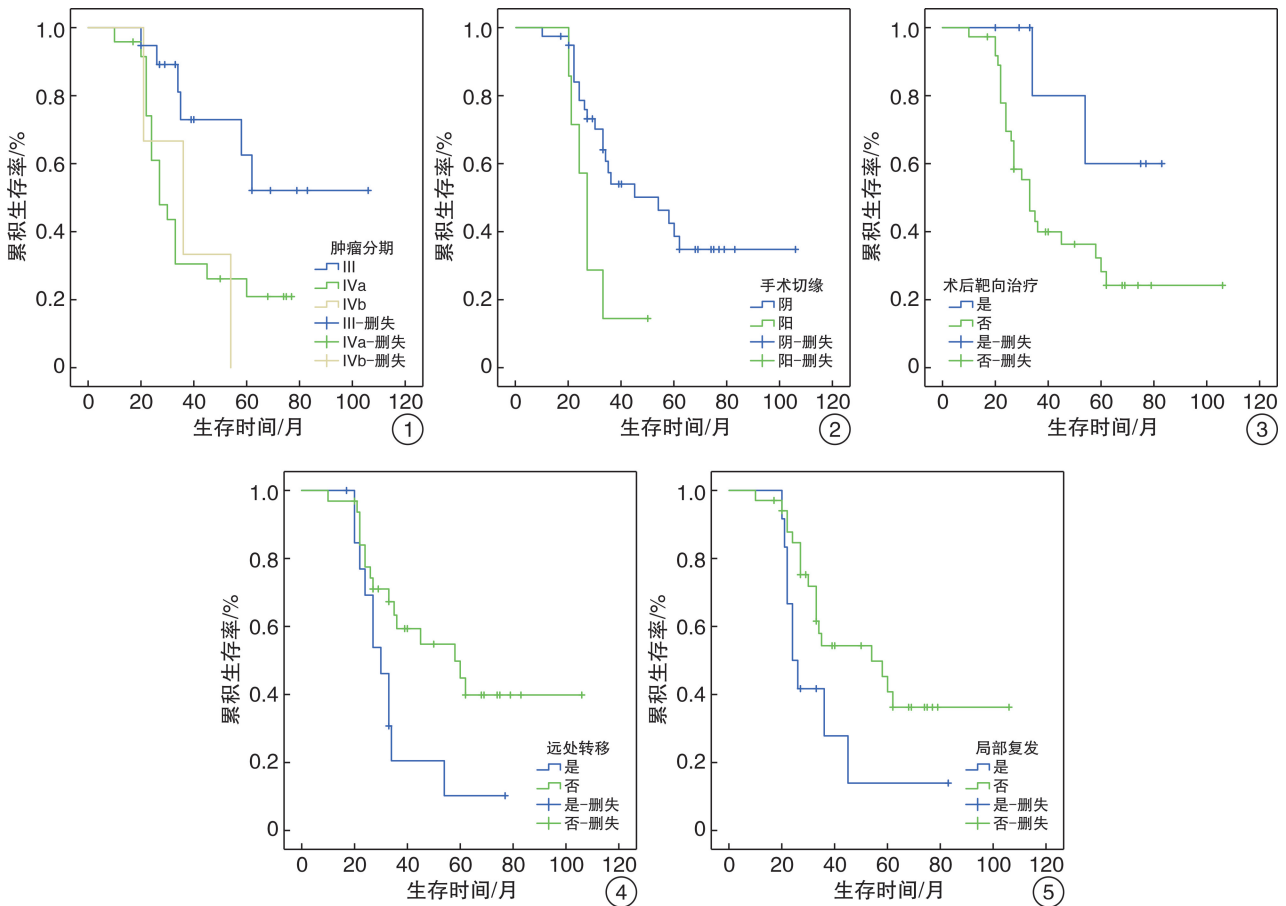


图 1 不同肿瘤分期患者生存曲线；图 2 不同手术切缘患者生存曲线；图 3 术后是否靶向治疗患者生存曲线；图 4 术后是否远处转移患者生存曲线；图 5 术后是否局部复发患者生存曲线

表 2 影响 HNMM 患者生存预后的 COX 多因素分析

因素	B	Wald 值	RR	95%CI	P
远处转移	1.514	8.107	4.545	1.603~12.886	0.004
肿瘤分期	—	7.004	—	—	0.030
手术切缘	1.303	6.491	3.680	1.351~10.025	0.011
术后靶向治疗	-2.013	6.026	0.134	0.027~0.666	0.014

3 讨论

近年来黏膜恶性黑色素瘤的发病率呈逐年上升趋势,且亚洲人群的发病率明显高于西方国家,相对于皮肤黑色素瘤,黏膜恶性黑色素瘤具有恶性程度高、进展迅速、易早期转移、对现有治疗敏感性差、生存预后不佳的特点^[5-7]。黏膜恶性黑色素瘤半数以上发生于头颈部,本研究中 46 例 HNMM 患者 3 年和 5 年的累积生存率分别为 47.5%、34.1%,中位生存时间 36 个月。

目前国内外一致认为根治性手术切除是 HNMM 首选的治疗方式,Jethanamest 等^[8]调查发现与手术治疗相比,接受单纯放疗的 HNMM 患者死亡风险增加 56%,而未经任何治疗的患者死亡风险增加 138%。本研究 46 例患者均接受手术治疗,研究结果显示手术切缘阳性是 HNMM 患者

生存预后的独立危险因素,手术切缘阳性患者的死亡风险是手术切缘阴性患者的 3.68 倍(RR = 3.680)。刘志萍等^[9]研究也发现黏膜恶性黑色素瘤患者中手术切缘阴性者的总生存率显著高于手术切缘阳性者,与本研究结果一致,因此手术切除的彻底性对 HNMM 患者的生存预后至关重要。但由于头颈部肿瘤发病部位结构复杂、病灶隐匿,部分肿瘤接近筛板、颅底,或已侵袭前颅底,手术阴性切缘往往难以获得,扩大切除术虽可获得较高的手术切缘阴性率,但势必要以牺牲容貌、降低术后生活质量、增加手术风险为代价^[10]。随着内镜技术的发展,近年来内镜手术已应用于鼻窦恶性肿瘤的治疗,内镜手术能在保护尽可能多的正常组织前提下,取得更彻底的手术切除效果。但本研究中行内镜手术的 HNMM 患者生存率与行开放手术者

比较差异无统计学意义,分析原因与本研究中行内镜手术治疗的患者数量较少有关。内镜手术能否取得更高的手术切缘阴性率,进而改善 HNMM 患者的生存预后还有待进一步研究。

近年来大量研究表明肿瘤分期与恶性黑色素瘤的生存预后具有显著的相关性,并可作为恶性黑色素瘤的独立预后危险因素之一,肿瘤分期越晚提示生存预后越差^[11]。目前临床上多采用 2010 年 AJCC-TNM 分期对 HNMM 进行肿瘤分期,本研究也采用该分期标准,研究结果显示Ⅲ期、Ⅳa 期、Ⅳb 期患者的 5 年生存率分别为 62.2%、20.8% 和 0,经 COX 回顾分析显示肿瘤分期是 HNMM 患者生存预后的独立危险因素。因此在临床工作中应加强对 HNMM 的重视,做到尽早诊断,及早治疗,以达到更好的生存预后。

本研究结果显示术后远处转移是 HNMM 患者生存预后的独立危险因素,发生术后远处转移患者的死亡风险是未发生远处转移患者的 4.545 倍 ($RR = 4.545$)。Schaefer 等^[12] 研究也认为 HNMM 患者的生存预后情况与患者术后出现远处转移密切相关。为降低远处转移,提高治疗效果,术后辅助治疗在 HNMM 的治疗中具有不可替代的地位。目前 HNMM 的术后辅助治疗主要包括放疗、化疗、靶向治疗及免疫治疗,我院 HNMM 患者术后辅助治疗以放疗为主,近年来有部分患者接受靶向治疗。目前多数研究认为术后放疗可减少术后残留肿瘤对周围正常组织的侵袭,改善 HNMM 患者的局部控制情况,但并不能带来生存获益^[13-15]。本研究也显示术后放疗患者与未接受放疗患者的生存率差异无统计学意义。

近年来基于患者基因改变的靶向治疗正逐渐应用于黏膜恶性黑色素瘤,相关文献显示黏膜恶性黑色素瘤 c-KIT 的基因突变率较高,针对该基因的靶向治疗药物如伊马替尼、索拉非尼、舒尼替尼等或许有治疗恶性黑色素瘤的独特优势^[16]。我国一项关于伊马替尼的二期临床试验显示,有远处转移且证实存在 c-KIT 基因突变或扩增的恶性黑色素瘤患者接受伊马替尼治疗的 1 年生存率可达 51%,表明对于晚期黏膜恶性黑色素瘤患者,伊马替尼为基础的靶向治疗或可延长生存率^[17]。我院近年来有 9 例 HNMM 患者于术后接受伊马替尼治疗,经 COX 回归分析显示靶向治疗是 HNMM 患者生存预后的保护性因素。

综上所述,HNMM 是一类恶性程度高、生存率低、预后极差的疾病,早期诊断、早期彻底手术切除是提高患者生存预后的首要方法,术后辅助靶向治疗可能是改善患者生存预后的干预措施。由于 HNMM 发病率低,本研究纳入样本量较少,该疾病临床特点、治疗方式对生存预后的影响还有待多

中心的临床研究。

参考文献

- [1] 郭伟,尹高菲,陈晓红,等.头颈黏膜恶性黑色素瘤远处转移特点及相关因素分析[J].临床耳鼻咽喉头颈外科杂志,2018,32(14):1078-1081.
- [2] Wu Y, Wang L, Ma X, et al. The existence of early stage oral mucosal melanoma: A 10-year retrospective analysis of 170 patients in a single institute[J]. Oral Oncol, 2018, 87(3): 70-76.
- [3] 连斌,郑楠,迟志宏,等.232 例晚期黏膜黑色素瘤患者的一二线治疗疗效及预后影响因素[J].中国肿瘤生物治疗杂志,2017,24(3):253-258.
- [4] Tyrrell H, Payne M. Combatting mucosal melanoma: recent advances and future perspectives[J]. Melanoma Manag, 2018, 5(3): MMT11.
- [5] Maeda T, Yoshino K, Nagai K, et al. Efficacy of nivolumab monotherapy against acral lentiginous melanoma and mucosal melanoma in Asian patients[J]. Br J Dermatol, 2019, 180(5): 1230-1231.
- [6] Altieri L, Eguchi M, Peng DH, et al. Predictors of mucosal melanoma survival in a population-based setting [J]. J Am Acad Dermatol, 2019, 81(1): 136-142.
- [7] 孙士然,易俊林,高黎,等.头颈部黏膜恶性黑色素瘤手术联合放疗的预后分析[J].中华放射肿瘤学杂志,2018,27(12):1041-1045.
- [8] Jethanamest D, Vila PM, Sikora AG, et al. Predictors of survival in mucosal melanoma of the head and neck [J]. Ann Surg Oncol, 2011, 18(10): 2748-2756.
- [9] 刘志萍,王凯,黄晓东,等.52 例原发鼻腔鼻窦黏膜恶性黑色素瘤疗效分析[J].中华放射肿瘤学杂志,2016,25(4):327-331.
- [10] Lundberg M, Haapaniemi A, Hagstrom J, et al. Similar survival outcome after endoscopic and open approaches for sinonasal mucosal melanoma[J]. Rhinology, 2019, 57(2): 132-138.
- [11] 尹高菲,郭伟,陈晓红,等.头颈部黏膜黑色素瘤 117 例临床特点及预后分析[J].中华耳鼻咽喉头颈外科杂志,2018,53(9):668-674.
- [12] Schaefer T, Satzger I, Gutzmer R. Clinics, prognosis and new therapeutic options in patients with mucosal melanoma: A retrospective analysis of 75 patients[J]. Medicine(Baltimore), 2017, 96(1): e5753.
- [13] 孙士然,易俊林.头颈部黏膜恶性黑色素瘤的临床诊治现状及进展[J].中华放射肿瘤学杂志,2017,26(4):466-469.
- [14] 于雅莲,李巍.鼻及鼻窦黏膜黑色素瘤患者临床资料回顾性研究[J].现代肿瘤医学,2018,26(6):853-856.
- [15] Samstein RM, Carvajal RD, Postow MA, et al. Localized sinonasal mucosal melanoma: Outcomes and associations with stage, radiotherapy, and positron emission tomography response[J]. Head Neck, 2016, 38(9): 1310-1317.

功能性鼻泪管减压术治疗慢性泪囊炎的可行性研究*

刘智献¹ 李晓晖² 武勇进¹ 王再兴¹ 李定波¹ 赵鹏¹ 李胜¹

[摘要] **目的:**探讨鼻内镜下功能性鼻泪管减压术治疗慢性泪囊炎的可行性。**方法:**收集13例22侧慢性泪囊炎患者,给予30%碘海醇注射液进行泪囊造影,造影剂从泪小管返流停止推药,立即进行泪道CT扫描。应用Sinuses Trachea I软件重建泪道及其周围结构三维可视图;应用该软件对泪囊、鼻泪管模拟“切割”,去除腹内侧泪囊-鼻泪管1/2~3/4周进行骨管减压,暴露膜性鼻泪管。对10例成人冷冻尸头进行CT扫描,模拟鼻泪管减压手术,磨去鼻泪管的骨管,暴露膜性鼻泪管,并对膜性鼻泪管进行球囊导管扩张。**结果:**①泪道造影发现,泪道阻塞多发生在鼻泪管段,占研究病例的72.7%(16/22)。②解剖显示鼻泪管外侧壁由上颌骨的泪沟构成,内壁由泪骨降突构成。③尸头模拟减压鼻泪管骨管,暴露膜性鼻泪管。④球囊导管扩张膜性鼻泪管,冲洗泪道通畅。**结论:**鼻内镜下鼻泪管减压术治疗慢性泪囊炎保留了膜性泪道完整性和虹吸功能,可减少因切开泪囊肉芽增生或瘢痕形成所致泪道再次阻塞等并发症的发生。

[关键词] 泪囊炎;鼻泪管减压术;球囊导管扩张术;多平面重组

doi:10.13201/j.issn.2096-7993.2020.07.018

[中图分类号] 777.2 **[文献标志码]** A

Functional nasolacrimal duct decompression for chronic dacryocystitis

LIU Zhixian¹ LI Xiaohui² WU Yongjin¹ WANG Zaixing¹

LI Dingbo¹ ZHAO Peng¹ LI Sheng¹

(¹Department of Otorhinolaryngology Head and Neck Surgery, Shenzhen Longgang ENT Hospital, Shenzhen, 518172, China; ²Department of Otolaryngology Head and Neck Surgery, the Second People's Hospital of Shenzhen)

Corresponding author: LIU Zhixian, E-mail: zhixianl@126.com

Abstract Objective: To investigate the feasibility of endoscopic nasolacrimal decompression for chronic dacryocystitis. **Method:** 22 patients with chronic dacryocystitis hospitalized at Longgang ENT hospital were participated in this study. An injection of 30% iohexol was administered to conduct lacrimal sac angiography. The injection was stopped when the agent reflux from the lacrimal duct, and a computed tomography(CT) scan of the lacrimal duct was performed immediately. Sinuses Trachea I software was used to reconstruct a three-dimensional (3D) view of the lacrimal passage and its surrounding structures. The software was used to simulate the "cutting" of the lacrimal sac and nasolacrimal duct; the lacrimal sac and nasal lacrimal duct were removed after 1/2-3/4 circumferences to decompress the passage and expose the membranous nasolacrimal duct. CT scans were performed on ten adult frozen cadaveric heads, and the nasolacrimal duct decompression operation was simulated. Then, the bone of the nasolacrimal duct was removed, membranous nasolacrimal duct was exposed, and the capsular nasolacrimal duct was dilated. **Result:** ①The lacrimal angiography study revealed that lacrimal duct obstruction occurred in the nasolacrimal duct segment, accounting for 72.7%(16/22) of the study cases. ②The anatomical examination showed that the outer sidewall of the nasolacrimal duct was composed of the tear groove of the maxilla, and the inner wall was composed of the descending process of the lacrimal bone. ③In cadaveric heads, decompression of the osseous nasolacrimal duct was performed, exposing the membranous nasolacrimal duct. ④A balloon catheter could dilate the membranous nasolacrimal duct and allow the lacrimal passage to be flushed. **Conclusion:** Endoscopic nasolacrimal decompression preserves the integrity of the lacrimal duct, allows drainage of the lacrimal duct, and avoids obstruction of the lacrimal duct by preventing lacrimal granulation.

*基金项目:深圳市龙岗区科技创新局科技计划项目(No:20170405105)

¹深圳市龙岗区耳鼻咽喉医院耳鼻咽喉头颈外科(深圳,518172)

²深圳市第二人民医院耳鼻咽喉头颈外科

通信作者:刘智献,E-mail:zhixianl@126.com

[16] Yamashita C, Otsuka A, Nomura M, et al. Successful treatment of metastatic mucosal melanoma with a Del579 c-KIT mutation by imatinib after treatment of anti-PD-1 antibody[J]. J Eur Acad Dermatol Venereol, 2019, 33(3): e92-e93.

[17] Guo J, Si L, Kong Y, et al. Phase II, open-label, single-arm trial of imatinib mesylate in patients with metastatic melanoma harboring c-Kit mutation or amplification[J]. J Clin Oncol, 2011, 29(21): 2904-2909.

(收稿日期:2019-09-01)