

鼻腔鼻窦恶性黑色素瘤临床研究进展

林宜玲 综述, 聂国辉 苏永进 郑世信 审校
(北京大学深圳医院 耳鼻咽喉科, 广东 深圳 518036)

关键词: 鼻腔; 鼻窦; 恶性黑色素瘤; 文献综述
中图分类号: R739. 62 文献标识码: D 文章编号: 1007-1520(2013)05-0471-04

恶性黑色素瘤 (malignant melanoma, MM) 是黑色素细胞的恶性肿瘤, 约占全身恶性肿瘤的 1% ~ 2%, 其中在头颈部发生的恶性黑色素瘤较少, 约占全身恶性黑色素瘤的 22% ~ 32%, 而发生于鼻腔鼻窦较少见, 仅占头颈部恶性黑色素瘤的 2% ~ 9%^[1]。恶性黑色素瘤恶性程度高, 早期易发生淋巴和血性转移, 已发生转移的恶性黑色素瘤患者中 5 年生存率不足 21. 1%^[2]。早期恶性黑色素瘤患者预后相对稍好。在鼻腔鼻窦恶性黑色素瘤中, 因其解剖结构复杂、早期容易误诊、漏诊^[3]。因此, 增加对鼻腔鼻窦恶性黑色素瘤的认识, 对早期发现、诊断和及时合理治疗至关重要。

1 来源及分型

黑色素细胞来源于外胚层神经嵴, 在分化过程中进入表皮层, 主要分布于皮肤、眼睛的葡萄膜、黏膜表面及神经系统。黑色素瘤在以上部位均可发病, 以皮肤黑色素瘤最为常见。根据瘤细胞胞浆内含黑色素颗粒的量可分为色素型和无色素型, 无色素恶性黑色素瘤常源于黏膜增殖的异常黑色素瘤细胞, 多发于腭部和牙龈, 易误诊, 临床报道少。恶性黑色素瘤是一种高度恶性的肿瘤, 侵袭性极强, 约 20% 病例在初诊时已发生转移^[4]。在耳鼻咽喉病例中, 发病年龄段多为 40 ~ 70 岁, 常发生于鼻腔, 多为单侧; 其次为鼻腔和鼻窦联合发生, 肿瘤大时可累及多个鼻窦^[5], 咽部及喉部甚少。

2 临床特点及诊断

鼻腔鼻窦恶性黑色素瘤的临床表现无明显特异性, 常以鼻塞、涕血、鼻出血或头痛多见。最易侵犯上颌窦, 其次为筛窦^[6]。由于鼻腔鼻窦结构深在复杂, 鼻窦恶性黑色素瘤早期较为隐蔽, 难以从鼻腔检查中早期发现, 待肿瘤蔓延至鼻窦外时, 常已发生淋巴结转移。

CT 检查鼻腔鼻窦恶性黑色素瘤常可表现为单侧鼻腔鼻窦内密度欠均匀、形态不规则的软组织肿块, 无钙化影, 增强扫描大部分呈中度至明显强化。鼻腔鼻窦恶性黑色素瘤 MRI 有一定特征; T1WI 呈等信号不均匀强化, T2WI 呈不均匀等或低信号^[6]。

病理诊断是恶性黑色素瘤的金标准, 镜下见瘤细胞形态和结构变异较大, 可呈上皮样、腺样、梭形、浆细胞样、气球样、淋巴细胞样等; 排列成巢状、片状或旋涡状, 常见核分裂和大的嗜伊红细胞, 结合瘤细胞内找到黑色素颗粒, 诊断多无困难, 但无色素和仅含微量黑色素者则易误诊。需要注意的是鼻腔鼻窦恶性肿瘤容易形成出血及坏死, 较常见析出含铁血黄素色素颗粒, 易与黑色素颗粒混淆。

免疫组化的应用对恶性黑色素瘤的确诊及与其他恶性肿瘤的鉴别具有十分重要的意义。常用的指标有: HMB45、Melan-A、S-100、Ki67。S-100 已被证实存在于各种类型的黑色素痣和黑色素瘤中, 敏感性强, 血清 S-100 作为肿瘤标志物, 有助于黑色素瘤的临床分期和预后判断^[7]。黑色素瘤标记 (HMB45)、黑色素 A (Melan-A) 均为黑色素细胞的特异性抗体; 其中 HMB45 仅与增殖活跃的黑色素细胞反应, 与休

作者简介: 林宜玲, 女, 硕士, 住院医师。
通讯作者: 聂国辉, Email: nghui@21cn. com

眠的黑色素细胞不反应,对诊断恶性黑色素瘤有高度特异性;而 Melan-A 在良恶性黑色素瘤中均可表达,敏感性和特异性较 HMB45 及 S-100 蛋白弱^[8]。Ki67 作为标记细胞增殖状态的抗原,其阳性说明癌细胞增殖活跃。因此,临床上为提高恶性黑色素瘤的诊断率往往需要同时行多个免疫组化指标检查。

结合临床表现、影像学检查及病理检查,对恶性黑色素瘤的确诊可大大提高,但仍需注意与其他恶性肿瘤相鉴别。需要注意的是高度怀疑恶性黑色素瘤的病例一般不主张术前活检,因术前活检有引起肿瘤细胞迅速扩散的可能性^[9]。

3 鉴别诊断

鼻腔鼻窦原发性恶性黑色素瘤应与鼻腔鼻窦其他肿瘤相鉴别,以减少误诊。

3.1 出血坏死性鼻息肉

该病临床症状无特异性,以鼻塞、涕血多见。常为单侧发病,多发生于鼻腔、上颌窦及筛窦内。CT 可见占位性病变,很少骨质破坏。病理检查镜下呈间质水肿、腺体扩张的息肉,伴出血、坏死。

3.2 鼻腔-鼻窦鳞状细胞癌

鳞状细胞癌较易侵犯周围邻近部位组织,随着肿瘤的发展,症状逐渐增多,常见有脓血涕、面颊部疼痛或麻木、鼻塞、磨牙疼痛和松动等。CT 常见窦壁骨质呈溶骨性或筛孔样骨破坏,窦腔内均见软组织肿块,窦腔轮廓消失,增强可见不均匀强化。病理检查可见不同分型的肿瘤细胞形态不同^[10]。

3.3 横纹肌肉瘤

横纹肌肉瘤多见于儿童和青少年。头颈部横纹肌肉瘤易转移入颅。CT 下见占位性病变,密度与肌肉近似,少数密度不均匀。MRI 见 T1WI 表现为等或稍低信号,T2WI 为等或稍高信号,信号欠均匀;增强见病变中度强化近似或稍高于肌肉组织,强化不均匀^[11]。病理检查见瘤细胞致密区和稀少的黏液样区交替存在,未分化和不同分化阶段的横纹肌母细胞混合存在。诊断时应注意寻找和识别圆形、短梭形、胞质嗜酸、核仁明显的横纹肌母细胞,此细胞是诊断的关键。

4 TNM 分期

2010 年 NCCN (National Comprehensive Cancer Network) 指南^[12] 新增了头颈部黏膜恶性黑色素瘤分期方法,且黏膜恶性黑色素瘤分期是从 T3 开始。

原发肿瘤 (T): T3 黏膜肿瘤; T4a 中度浸润的疾病,肿瘤侵犯深层软组织、软骨、骨或覆盖皮肤; T4b 非常广泛浸润的疾病,肿瘤侵犯脑、硬脑膜、颅底、后组脑神经 (IX、X、XI、XII)、咀嚼肌间隙、颈动脉、椎前间隙或纵隔结构。

区域淋巴结 (N): Nx 局部淋巴结不能评价; N0 无局部淋巴结转移; N1 有局部淋巴结转移。

远处转移 (M): M0 无远处转移; M1 有远处转移;

分期: III 期 T3N0M0; IV a 期 T4aN0M0、T3-T4aN1M0; IV b 期 T4b 任何 NM0; IV c 期任何 T 任何 NM1。

5 治疗

5.1 手术治疗

肿瘤根治性切除是头颈部恶性黑色素瘤现有的最有效的方法^[13-14],而且需达到安全切缘,保证切缘阴性至关重要。近年来建议在保证切缘无瘤残余的情况下,切缘距离越来越小,根据肿瘤浸润程度,切缘可设在包括肿瘤以外的 0.5 ~ 3.0 cm,但在头颈部,组织面积较小,手术中应仔细衡量切缘范围。尤其在鼻腔鼻窦,其本身结构复杂,肿瘤组织容易隐匿,不易被完全清除,所以对于切缘的选择需更加慎重。在鼻腔鼻窦恶性黑色素瘤手术治疗方面,通过研究不同手术方式对鼻腔鼻窦恶性黑色素瘤的预后影响,发现采用鼻内镜辅助鼻侧切开术治疗鼻腔鼻窦恶性黑色素瘤较单纯使用鼻内镜治疗术后生存率要高,主要考虑是与手术过程中肿瘤组织的彻底清除有关^[15-16]。

据文献报道,该病初诊时有大约 20% ~ 40% 患者有淋巴结或远处转移^[17]。有淋巴结转移的 5 年生存率约为 21.1%,无淋巴结转移者约为 30%,因此淋巴结转移是影响鼻腔恶性

黑色素瘤患者生存率的重要因素^[2]。对于早期黏膜恶性黑色素瘤,根据文献报道发生颈淋巴结转移的几率较低,且没有明确证据提示可改善预后,所以一般不主张行预防性颈部淋巴结清扫,只有临床出现淋巴结阳性体征时才建议行颈淋巴结清扫术。近年来发现,前哨淋巴结(sentinel lymph nodes, SLN)活检对头颈部黏膜恶性黑色素瘤患者是否行颈淋巴结清扫有重要的指示意义^[18]。目前大部分主张如SLN活检为阳性,则行该淋巴引流区内的淋巴结清扫;如为阴性,则继续观察或进一步行相关检查。

另新近研究的原发灶冷冻疗法也在试用当中^[19],但此法对于鼻腔鼻窦内的恶性黑色素瘤的治疗尚未见相关报道。

5.2 放射治疗

头颈部恶性黑色素瘤对放疗敏感性差,但对于切缘阳性、颈淋巴结转移、复发或者晚期的辅助或姑息治疗时,可加以辅助放疗。目前部分学者认为术后辅助放疗,可提高患者生存率^[20-21]。对鼻腔鼻窦黑色素瘤术后放射治疗的靶区为原发部位及2~3 cm的边缘或解剖区域;同时对有淋巴结转移的颈部进行放疗,对局部术后复发的原发部位强烈推荐放疗。但由Meleti等^[22]进行的42例头颈部黏膜黑色素瘤临床治疗总结中发现,术后放疗的作用仍未被确定。

5.3 免疫治疗

免疫治疗现越来越多被应用于临床,目前常用的有生物反应调节剂、单克隆抗体、过继性细胞治疗和疫苗的应用等。大剂量白介素22(IL-22)是目前被FDA批准的用于Ⅳ期恶性黑色素瘤患者治疗,但有效率不高,不能明显延长患者生存期^[23]。目前干扰素也越来越多的被用于黑色素瘤的研究以及临床治疗,根据报道,大剂量干扰素 α -2b对于提高患者生存率有一定的帮助。2011年,FDA新批准长效 α 干扰素作为Ⅱb和Ⅲ期黑色素瘤患者的推荐,但在目前国内尚缺乏经验^[24]。

5.4 化学治疗

化疗一般用于中晚期患者的姑息治疗,目前常用的一线治疗推荐氮烯咪胺(dacarbazine, DTIC)单药、替莫唑胺(TMZ)或TMZ/DTIC单药为主的联合治疗(如联合顺铂或福莫斯汀);

二线治疗一般推荐紫杉醇联合卡铂方案。但联合用药对于生存率暂未见明显提高。目前DTIC仍是晚期黑色素瘤化学治疗中较有效果的一种药。新的化疗药物如TMZ和福莫斯汀,虽然在疗效上并未明显超越DTIC,但两者能透过血脑屏障,治疗和预防脑转移,现已越来越被用做一线药^[23]。

5.5 靶向治疗

靶向治疗是一种新兴的治疗肿瘤的方法。Ipilimumab(易普利姆玛)是近30年来首个被证明可延长晚期黑色素瘤患者生存的有效药物^[25]。2011年美国临床肿瘤学会(ASCO)大会公布了Ipilimumab(易普利姆玛)联合DTIC与DTIC单药黑色素瘤化疗的随机双盲Ⅲ期研究结果,联合用药明显延长患者生存率接近2倍^[26]。另对于BRAFV600E突变的黑色素瘤的研究中,I期和Ⅱ期临床试验发现Vemurafenib(BRAFV600E抑制剂)对于突变的黑色素瘤患者的有效率约60%~80%^[27],虽此型患者在中国较白种人少约26%,但如果Vemurafenib有效,仍可解决我国部分黑色素瘤患者的问题。Vemurafenib目前仍处于热门研究试验阶段。在我国目前一项较大规模的Ⅱ期临床试验,伊马替尼(KIT抑制剂)对于KIT基因突变或扩增的晚期黑色素瘤患者的治疗中,发现患者1年的生存率可达到51%,所以伊马替尼作为KIT突变或者扩增的晚期黑色素瘤患者的Ⅱ类证据推荐,但目前亦仍处于研究阶段^[21]。

随着各地病例报道的增多与各种新研究的深入,对于头颈部恶性黑色素瘤的了解也日益增多,但是此病仍然作为少见病例存在。对于鼻腔鼻窦的恶性黑色素瘤则更为少见,由于鼻窦解剖结构复杂隐蔽,肿瘤较难发现,不利于肿瘤的活检及手术根治;而且鼻部血管、淋巴管较丰富,容易发生肿瘤的扩散与转移,这些都增加了鼻窦恶性黑色素瘤早期诊断的困难。在临床工作中,对于恶性黑色素瘤的早期诊断和减少误诊相当重要,早期根治手术及综合性治疗,是提高患者生存率的关键,但目前尚无绝对有效的治疗方案,患者的生存期仍然很短。随着对鼻腔鼻窦恶性黑色素瘤的研究发展,希望能找到更多有效的治疗方法,以帮助提高患者的治愈率和生存率。

参考文献:

- [1] Batsakis, Stern S J, Guillaumondegui OM, et al. Mucosal melanoma of the head and neck [J]. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2004, 58(3): 786 - 796.
- [2] 李光俊, 胡建文, 王璋弟. 鼻腔鼻窦恶性黑色素瘤 20 例临床分析 [J]. *中国眼耳鼻喉科杂志*, 2006, 6(4): 238 - 239.
- [3] 饶青锋, 吴晓峰, 曾鼎勋. 鼻腔恶性黑色素瘤 2 例 [J]. *中国耳鼻咽喉颅底外科杂志*, 2011, 17(5): 396 - 397.
- [4] 黄海建, 余英豪. 原发性肝脏恶性黑色素瘤 1 例并文献复习 [J]. *临床与实验病理学杂志*, 2011, 27(2): 193 - 195.
- [5] Barnes L, 刘红刚. 头颈部肿瘤病理学和遗传学 [M]. 北京: 人民卫生出版社, 2006: 80.
- [6] 李培岭, 翟昭华, 王萍, 等. 鼻腔原发性恶性黑色素瘤的影像学表现及鉴别诊断 [J]. *放射学实践*, 2011, (11): 1156 - 1158.
- [7] 金艳霞, 许冰, 王阿樱, 等. 原发性脊髓恶性黑色素瘤 1 例报告并文献复习 [J]. *中国误诊学杂志*, 2005, 5(11): 2009 - 2011.
- [8] 汪庆余, 雷瑛, 邬黎青, 等. 恶性黑色素瘤临床病理诊断分析 [J]. *实验与检验医学*, 2009, 27(5): 485 - 486.
- [9] 黄选兆, 汪吉宝, 孔维佳. 实用耳鼻咽喉头颈外科学 [M]. 北京: 人民卫生出版社, 2010: 242.
- [10] 赵玉年, 崔怀萍, 顾慷. 30 例鼻窦恶性肿瘤影像分析 [J]. *肿瘤基础与临床*, 2008, 19(3): 234 - 235.
- [11] 宋乐, 杨本涛, 陈光利, 等. 鼻腔鼻窦横纹肌肉瘤的 CT 和 MRI 诊断 [J]. *中国医学影像技术*, 2008, 24(3): 366 - 369.
- [12] 陈晓钟. NCCN2010 版头颈部肿瘤临床实践指南解读 [J]. *肿瘤学杂志*, 2010, 37(7): 511 - 515.
- [13] Moreno MA, Hanna EY. Management of mucosal melanomas of the head and neck: did we make any progress [J]. *Head and neck oncology*, 2010, 18(2): 101 - 106.
- [14] 张运东, 乐建新, 何纯会, 等. 鼻腔鼻窦恶性黑色素瘤 17 例临床分析 [J]. *中国耳鼻咽喉颅底外科杂志*, 2013, 19(2): 102 - 104.
- [15] 吴劲峰, 汤建国. 不同手术方式选择对鼻腔、鼻窦恶性黑色素瘤预后的影响 [J]. *全科医学临床与教育*, 2012, 10(1): 22 - 24.
- [16] 赵学林, 郝艳芳, 李慧敏, 等. 鼻内镜下切除鼻腔鼻窦恶性黑色素瘤 [J]. *中国耳鼻咽喉颅底外科杂志*, 2009, 15(4): 288 - 289.
- [17] Ulusal BG, Karatas O, Yildiz AC, et al. Primary malignant melanoma of the maxillary gingival [J]. *Dermatol Surg*, 2003, 29(3): 304 - 307.
- [18] Baptista P, Garcia Velloso MJ, Salvinelli F, et al. Radioguided surgical strategy in mucosal melanoma of the nasal cavity [J]. *Clin Nucl Med*, 2008, 33(1): 14 - 18.
- [19] 卢明星, 杨旭东, 唐恩溢, 等. 口腔颌面部原发性恶性黑色素瘤治疗的回顾分析 [J]. *口腔医学研究*, 2009, 25(4): 478 - 480.
- [20] Temam S, Mamelie G, Marandas P, et al. Postoperative radiotherapy for primary mucosal melanoma of the head and neck [J]. *Cancer*, 2005, 103(2): 313 - 319.
- [21] Wada H, Nemoto K, Ogawa Y, et al. A multi-institutional retrospective analysis of external radiotherapy for mucosal melanoma of the head and neck in northern Japan [J]. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2004, 59(2): 495 - 500.
- [22] Meleti M, Leemans CR, de Bree R, et al. Head and neck mucosal melanoma: experience with 42 patients, with emphasis on the role of postoperative radiotherapy [J]. *Head Neck*, 2008, 30(12): 1543 - 1551.
- [23] 李玉升, 屈凤莲, 李峻岭, 等. 恶性黑色素瘤的生物治疗和生物化疗 [J]. *中华肿瘤杂志*, 2000, 22(5): 430 - 431.
- [24] CSCO 黑色素瘤专家委员会. 中国黑色素瘤诊治指南 (2011 版) [J]. *临床肿瘤学杂志*, 2012, 18(2): 159 - 171.
- [25] Hanson BE, Vesole DH. Retaspimycin hydrochloride (IPI-504): a novel heat shock protein inhibitor as an anticancer agent [J]. *Expert Opin Investig Drugs*, 2009, 18(9): 1375 - 1383.
- [26] Mouawad R, Spano JP, Khayat D. Are we entering a new era in melanoma treatment?. Lesson from ASCO 2011 [J]. *Melanoma Res*, 2011, 21(5): 377 - 379.
- [27] Chapman PB, Hauschild A, Robert C, et al. Improved survival with vemurafenib in melanoma with BRAF V600E mutation [J]. *N Engl J Med*, 2011, 364(26): 2507 - 2516.

(修回日期: 2013-03-18)