

DOI:10. 11798/j. issn. 1007-1520. 201501006

· 鼻 – 鼻窦专科 ·

鼻腔鼻窦恶性黑色素瘤 22 例诊疗分析

郑明奋,黄健男,刘华盛,肖平,张沈华,傅向军

(广东省第二人民医院耳鼻咽喉头颈外科,广东 广州 510317)

摘要: **目的** 探讨鼻腔鼻窦恶性黑色素瘤(malignant melanoma,MM)的诊断与治疗,进一步提高治愈率。**方法** 回顾性分析总结 22 例鼻腔鼻窦恶性黑色素瘤的诊治情况;符合(2010 年 AJCC 分期)Ⅲ期 15 例;Ⅳ期 7 例。本组全部患者行原发灶扩大切除术,5 例患者行全颈淋巴清扫;9 例患者行上颈部淋巴清扫。术后免疫治疗 22 例,放疗 18 例,化疗 14 例。**结果** 全组患者原发灶肉眼全切,病理报告均为恶性黑色素瘤。随访 1~5 年死亡 20 例,分别为 1 年生存者 20 例(20/22,90%);3 年生存者 7 例(7/22,32%);5 年生存者 2 例(2/22,9%)。死亡原因为局部复发和远处转移。**结论** 目前鼻腔鼻窦恶性黑色素瘤的治疗效果不佳,以手术为主的综合治疗为首选,颈淋巴清扫应尽早施行,早期发现,早期诊断,广泛彻底的手术切除可望提高本病的生存率。

关键词:恶性黑色素瘤;鼻腔鼻窦;诊断;治疗
中图分类号:R739. 62 **文献标识码:**A **文章编号:**1007-1520(2015)01-0024-04

Diagnosis and treatment of sinonasal malignant melanoma in 22 cases

ZHENG Ming-fen, HUANG Jian-nan, LIU Hua-sheng, XIAO Ping, ZHANG Shen-hua, FU Xiang-jun
(Department of Otolaryngology-Head and Neck Surgery, the Second People's Hospital of Guangdong Province, Guangzhou 510317, China)

Abstract: **Objective** To study the clinical diagnosis and treatment of sinonasal malignant melanoma for promoting the survival rate. **Methods** Clinical data of 22 cases suffering from sinonasal malignant melanoma were analyzed retrospectively. According to staging criterion of AJCC 2010, 15 cases were at stage Ⅲ, 7 cases at stage Ⅳ. Extended resection of primary tumor was performed in all the 22 cases. Radical neck lymph node dissection was applied to 5 cases, and upper neck region lymph node dissection to 9. All patients received immunotherapy. Postoperative radiotherapy and chemotherapy were given to 18 cases and 14 cases respectively. **Results** Gross excision of primary tumor was obtained in all cases. Diagnosis of malignant melanoma was confirmed with postoperative pathology. During postoperative follow up for 1 to 5 years, 20 patients died. The survival rates of one-year, three-year and five-year were 90% (20/22), 32% (7/22), and 9% (2/22) respectively. The most common causes of death were recurrence and metastasis. **Conclusion** The prognosis of sinonasal malignant melanoma is poor. The preferred treatment strategy is surgical comprehensive therapy. Neck lymph node dissection is necessary. Early diagnosis and extensive excision of primary tumor may improve the survival of patients.

Key words: Malignant Melanoma; Sinonasal; Diagnosis; Treatment

恶性黑色素瘤(malignant melanoma, MM)临床少见,恶性黑色素瘤的发病率占全部恶性肿瘤的1%~3%^[1],60%是由黑痣恶变而来发生于皮肤、黏膜、脉络膜的一种恶性程度高、发展快、预后极差的恶性肿瘤。1988~2008 年我科共收治鼻腔鼻窦恶性黑色素瘤 22 例,对本病的病理特点、诊断、治疗

及预后总结分析,现报道如下。

1 材料与方法

1.1 一般资料

本组 22 例,男 16 例,女 6 例;年龄 30~75 岁。病程 10 d 至 6 个月。临床主要表现为鼻阻塞,部分伴有血涕及头痛,累及鼻窦及眶内者表现为颌面部隆起和/或突眼。鼻内镜检查可见肿瘤呈蓝色或紫

作者简介:郑明奋,男,主治医师。
通信作者:黄健男,Email: hjngzs@126. com

褐色,表面不光滑,如有破溃并感染可呈菜花状。无色素性 MM 通常表现为淡红肿物酷似息肉。本组病例肿瘤原发于鼻中隔 5 例;下鼻甲 4 例;中鼻甲 6 例;中鼻道 7 例,其中累及筛窦 4 例、1 例突入眶内致眼球功能障碍,累及上颌窦 3 例、侵入鼻咽腔 2 例。肿瘤直径 1~5 cm。CT 显示鼻腔内占位病变 22 例中有 7 例均伴有不同程度的鼻窦骨质破坏(图 1)。术前发现同侧颌下淋巴结肿大 5 例。根据 2010 年 AJCC TNM 分期标准^[2]:本组Ⅲ期 15 例,Ⅳ期 7 例。

1.2 诊断与治疗方法

首诊误诊为鼻咽癌 6 例,血管瘤 2 例,鼻息肉 6 例,总误诊率(14/22,63%),全组患者均采用局部病灶扩大切除,对累及鼻腔侧壁、鼻中隔、筛窦、上颌窦及部分健康组织一并切除,其中上颌骨全切除 2 例,部分切除 2 例,原发灶并眶内容物剜除 1 例。颈淋巴结清扫 14 例,分别为Ⅲ期 7 例、Ⅳ期 2 例(功能性上颈部清扫术);Ⅳ期者 5 例(功能性全颈清扫

术)。术后 18 例患者采用综合治疗包括行放疗 40~60 Gy,其中 14 例患者采用顺铂和环磷酰胺化疗,22 例患者均采用干扰素和白细胞介素-2 免疫治疗。

2 结果

全部病例经病理证实为 MM,HE 染色显示肿瘤组织主呈乳头状、巢片状结构,局部伴有坏死,瘤细胞胞浆较丰富,核大、核仁明显,极少数伴有色素生成,免疫组化染色显示 Melan-A、HMB-45(+),S-100、EMA、Syn、NSE(部分+),CD56(少数+),CK/pan、P63、LCA、CgA(-),Ki-67 增殖指数热点区域约 65%(图 2)。其中无色素性 4 例,7 例Ⅳ期全部有颈淋巴结转移而 7 例Ⅲ期患者术后病检发现有颈淋巴结转移 2 例(2/7;29%),随访 1~5 年,其中 1 年生存者 20 例(20/22;90%);3 年生存者 7 例(7/22;32%);5 年生存者 2 例(2/22;9%)。死亡原因为局部复发(7/20)和远处转移(13/20)。

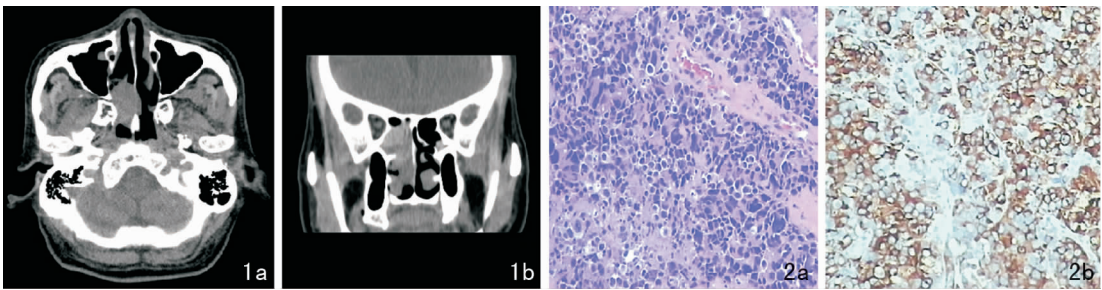


图 1 右侧鼻腔恶性黑色素瘤,累及筛窦及鼻中隔软骨 a:水平位;b:冠状位;

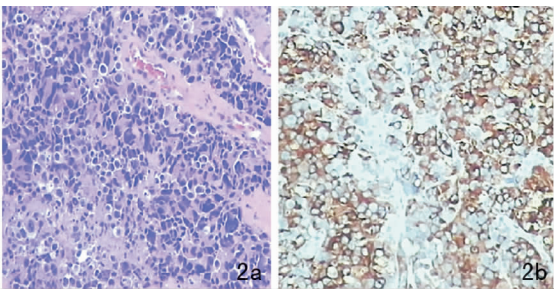


图 2 术后病理检查 a:HE×100;b:免疫组化×100

3 讨论

3.1 MM 的生物学特征

恶性黑色素瘤病理组织学和发生身体各个部位的恶性黑色素瘤基本相似。恶性黑色素瘤病理形态有明显多形性及多样性,缺乏固定的组织结构及生长方式,本组病例就出现上皮样细胞、梭形细胞、小圆形细胞等多种细胞形态。一般可分为 3 型:①上皮样细胞型;②梭形细胞型;③混合型。光学显微镜观察:上皮样瘤细胞、痣细胞样瘤细胞和气球样瘤细胞多呈巢状、条索状、腺泡状或弥散排列;梭形瘤细胞往往呈束状分布。瘤细胞形态具有多形性,多数病例部分瘤细胞胞浆内含有黑色素颗粒可直接诊断本病。而少数所谓无色素性黑色素瘤,由于黑色素含量稀少,肉眼检查无特殊黑褐色外观,HE 切

片找不到胞浆内色素颗粒,易误诊漏诊,除了可进行免疫组化检测外可 Fontana 染色可用石蜡切片进一步证实。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^[3]。S-100 和 HMB45 是诊断恶性黑色素瘤的重要标记,S-100 敏感性高,但非特异性;HMB45 是抗黑色素瘤相关抗原单克隆抗体,对恶性黑色素瘤诊断有特异性,疑为恶性黑色素瘤病例一般将二者同时检测,免疫组织化学技术的广泛应用,有助于恶性黑色素瘤的诊断并与其它具有色素性病变的疾病相鉴别,有条件者,可做电镜检查,电镜发现肿瘤细胞黑色小体可确诊。患者初诊后的分期只能作为一种临床判断,往往还需最后的病理确认与分期,本组初诊有 15 例Ⅲ期者,7 例施行了上颈部淋巴清扫,但术后却发现 2 例颈淋巴结转移,这说明病理学检查才是 MM 最后诊断与分期的金标准,在诊断、分期、治疗

及预后判断占有十分重要的地位。

3.2 MM 的临床表现

原发在鼻腔-副鼻窦者常表现为鼻塞、涕血、头痛,肿瘤易累及筛窦及上颌窦、眼眶可致突眼和颌面部肿胀,鼻腔或副鼻窦相互累及时究属首发何处难以辨别,无论原发何处都可早期颈淋巴结转移,CT、MRI、CTA 以及三维重建影像学可详细描述原发灶和转移灶的位置、大小、范围,与周边重要结构的关系和供血状态,甚至在术前即可栓塞其供血动脉,影像学检查在对于肿瘤局部及淋巴结转移灶情况的术前了解,制定手术计划提供了三维图形佐证,有重要的临床指导意义。尽管如此,MM 主要依靠病理检查来确诊,对已高度怀疑为MM 时不宜术前活检,即使活检也要距肿瘤1 cm 以上切缘切除同时要有足够的深度,勿在瘤中取材以免发生快速转移,尤其是在鼻腔-副鼻窦这种血运丰富,黏膜薄的部位,一般原则应是在术中冰冻病检,MM 细胞异型性大,形态多样,如果对典型的细胞浆内黑色素小体未加以注意,误诊常常可以发生,本组有4 例无色素型MM 是通过免疫组化确诊的。全组鼻腔-鼻窦MM 首诊总误诊率高(14/22,63%),可能与鼻腔-副鼻窦位置深在,临床主要症状不具特异性,病灶隐蔽,易被忽视;鼻腔肿瘤外貌常呈息肉状;肿瘤出血、感染,掩饰肿瘤表面颜色,特别是对无色素者;发病率低,临床医师对本病缺乏足够认识有关。有文献表明恶性黑色素瘤细胞形态和结构变异较大也是导致误诊的原因^[4]。

3.3 MM 的临床治疗

MM 的治疗是以手术治疗为主体的综合治疗手术治疗的早期,广泛彻底性对减少或避免复发、提高生存率至关重要,这是要求外科医师处理MM 的一个基本原则。有关MM 广泛切除边缘距肿瘤多少宽度仍有争议,早年认为MM 周围易发生微卫星灶,故主张切缘应距原发灶4~5 cm,Thomas 等^[5]研究1 cm 和3 cm 切除边界后发现局部复发前者显著高于后者,但两组生存率差异无统计学意义($P > 0.05$)。Rourke 等(1995)认为影响MM 预后的因素不是周围皮肤切除的多少,而更重要的是肿瘤浸润深度。本组病例在鼻腔-鼻窦区由于术野限制这个界限就很模糊,笔者建议:如鼻中隔未受累则将肿瘤并鼻中隔软骨切除,保留对侧黏膜,反之则应作鼻中隔全部切除;病变未累及上颌窦,侧行鼻腔外侧壁广泛切除,反之则应视病情作上颌骨部分或者大部分切除;筛窦亦是如此,未累及眶内则连同眶内侧壁和

部分底壁的筛窦广泛切除,累及眶内者宜将眶内容物剜除等。总之,原则上是需要切除的范围而又有可能切除的组织就不要姑息。

随着时间与经验的积累,对MM 的认识逐步在提高,颈部淋巴结清扫术的重要性也逐步达到共识。当原发灶被广泛切除后,其区域淋巴结的状态是预测复发性和存活期最重要因素。文献报道^[6]:临床证实淋巴结阳性的患者应做全颈淋巴清扫;对临床证实无淋巴结转移者应行选择性颈淋巴清扫。本组病例临床颈淋巴清扫14 例,结果发现:7 例Ⅲ期患者上颈清扫术后病理2 例有淋巴结转移,约占29%的隐匿转移灶,这说明淋巴结亦可发生早期转移而临床未能触及。实践证明:大部分患者有理由接受选择性颈淋巴清扫,可使近1/3 的患者免于带瘤出院,即使术后未发现淋巴结转移,选择性淋巴清扫也有利于减少日后淋巴转移机会,像处理原发灶的原则那样,对已发现临床阳性淋巴结转移者,清扫时应至少向下扩大一站,向上到二腹肌上方,甚至根治性颈淋巴清扫,这样才可更大限度的清扫颈淋巴转移灶以改善预后成为可能。前哨淋巴结(sentinel lymph nodes, SLN) 是MM 原发灶淋巴液引流的首站淋巴结,由于接受原始淋巴液的直接引流,因此是MM 最重要的淋巴结,SLN 已越来越多地用于MM 的分期和指导选择颈清扫的方式。文献报道^[7]:术前联合应用淋巴闪烁扫描、活检染料和 γ 射线头可检出SLN。这三项技术不但可以反映有无转移,还能显示淋巴的转移途径以及跳跃式淋巴结转移现象,Lawton 等^[8]建议对所有原发灶厚度 > 1.0 mm、确诊有SLN 转移者施行选择性颈淋巴清扫。

针对MM 的放射治疗、化学治疗,生物治疗以及靶向等治疗探索了数十年,随着分子生物学的进展,恶性黑色素瘤的基础和临床研究也有了较大的进步,通过不断改进与完善各种治疗方法并且取得了一些经验,但大多数学者普遍认为缺乏肯定的效果。有些文献报道部分治疗措施虽在小组病例取得近期效果,但尚无在有统计意义的大组病例和普遍报告中得以证实。现阶段仍强调以手术为主的综合治疗措施。本组中18 例患者采用综合治疗包括术后行放疗40~60 Gy,14 例患者采用顺铂和环磷酰胺化疗,22 例患者采用干扰素和白细胞介素-2 免疫治疗。本组病例不多,显示综合治疗效果也不理想,总的生存率很低,这与多数文献报告的结果相似,其原因可能与头颈部重要器官多,手术范围局限;头颈部血液

(下转第30页)