

DOI:10.11798/j.issn.1007-1520.202423237

· 鼻-鼻窦疾病专栏 ·

原发性鼻窦黏膜黑色素瘤研究进展

周雪筠, 刘穹, 王小路, 袁虎

(中国人民解放军总医院第一医学中心耳鼻咽喉头颈外科, 北京 100853)

摘要:原发性鼻窦黏膜黑色素瘤(SNMM)是一种侵袭性恶性肿瘤,具有转移性高、预后不良等特点。SNMM出现的症状是非特异性的,鼻腔是最常见的起源部位。SNMM在组织病理学上具有多样性,基因表达谱分析已经识别了许多常见的基因突变,这些突变可能为新兴的生物治疗提供潜在的靶点。另外了解AJCC手册提供的TNM分期对临床有重要意义,在手术基础上结合多模式治疗可能使患者获益。SNMM患者常在就诊时已达晚期,因此本文将SNMM近年发病情况、组织病理学特点、特有分子标记物、临床分期及临床治疗方案与预后的最新信息进行总结。

关键词:鼻窦黏膜黑色素瘤;恶性黑色素瘤;鼻旁窦

中图分类号:R765.4

Research progress of primary sinonasal mucosal melanoma

ZHOU Xuejun, LIU Qiong, WANG Xiaolu, YUAN Hu

(Department of Otolaryngology Head and Neck Surgery, the First Medical Center, Chinese PLA General Hospital, Beijing 100853, China)

Abstract: Primary sinonasal mucosal melanoma (SNMM) is an aggressive malignant tumor with high metastasis and poor prognosis. The symptoms of SNMM are non-specific, with the nasal cavity being the most common site of origin. SNMM is diverse in histopathology. The profiling of SNMM gene expression has identified a number of common genetic mutations. These mutations may provide potential targets for emerging biologic therapies. In addition, understanding the staging of TNM is of great clinical significance. The combination of multimodal therapy on the basis of surgery may benefit patients. Patients with SNMM are often in advanced stages at the time of presentation. In this paper, we summarized the latest information of SNMM in recent years, including its pathogenesis, histopathological features, specific molecular markers, clinical stage, clinical treatment plan and prognosis.

Keywords: Sinonasal mucosal melanoma; Malignant melanoma; Paranasal sinuses

原发性鼻窦黏膜黑色素瘤(sinonasal mucosal melanoma, SNMM)是一种罕见的恶性肿瘤,就诊时多数患者已属晚期,并且与预后不良相关。SNMM复发率超过50%^[1-2],5年生存率低于30%^[3-4]。组织病理学诊断具有一定挑战性,因为组织学外观和位置不同,导致无症状的肿瘤生长、诊断延迟和复杂的手术管理^[5-6]。

SNMM的病理生理学尚不清楚;没有明确的前体病变^[7]。鼻窦黏膜中黑色素细胞的存在早已为人所知并被量化。据推测,在某些情况下,这些上皮内黑色素细胞代表前体病变^[8]。SNMM患者的平均年龄为70岁,比皮肤黑色素瘤患者(平均55岁)

大,并且与紫外线照射无关^[9-11]。证据表明鼻窦黑色素细胞具有抗菌和免疫功能(例如,抗原呈递和分泌细胞因子),在多环芳烃的代谢中具有确定的作用。这一发现表明SNMM的发展与吸入的环境因素和先天免疫因素之间存在联系^[12-13]。烟草和甲醛暴露以及预先存在的鼻腔黑色素病被认为是可能的危险因素^[14]。

1 SNMM的流行病学

原发性黏膜黑色素瘤占有黑色素瘤的1.3%,其中55%位于头颈部区域^[10]。因此,虽然SNMM是

头颈部最常见的黏膜黑色素瘤,但它占有黑色素瘤的不到1%,占有鼻窦肿瘤的5%。发病年龄5~80岁,中位年龄为70岁。在大多数研究中,男性和女性患者的SNMM分布相似,女性患者稍多^[3-4,14-15]。

美国SNMM的发病率约为0.05/10万^[3]。美国国家癌症研究所的SEER数据库研究报道称,1987—2009年,美国原发性头颈部黏膜黑色素瘤(head and neck mucosal melanoma, HNMM)的发病率有所上升,这一变化趋势主要是由于SNMM的发病率增加,其中55~84岁白人女性的发病率最高^[16]。同样,瑞典癌症数据库的研究报道显示,41年间SNMM的发病率(女性>男性)显著增加,但男性的上升速度更快,且发病率随着年龄的增长而增加,男女均在80岁后达到峰值^[17]。发病率增加的原因可能是由于引入了更好的诊断工具,例如光纤相机、CT和MRI成像。

2 临床表现

SNMM呈现非特异性鼻部症状,常常表现为反复鼻出血和/或鼻塞^[18]、嗅觉减退/嗅觉丧失、面部疼痛或头痛^[1,19-22]等。晚期肿瘤由于眼眶和颅底受累引起复视、眼球突出或神经系统症状^[7]。从最初出现症状到入院就诊之间的时间间隔从几周到几年不等^[1]。

大约70%的SNMM来自鼻腔。最常见的部位是鼻甲和鼻侧壁,其次是鼻中隔^[2]。肿瘤发生在鼻窦时,以上颌窦多见。这类肿瘤可能弥漫性累及鼻窦黏膜,颜色不一或无色素,在某些情况下使得精确定位原发部位具有一定挑战性^[23]。大多数患者鼻内镜或前鼻镜下显示为黑蓝色或棕黑色、溃疡或完整的息肉样肿块;在无色素性肿瘤的情况下,它们表现为淡黄色或半透明的肉芽^[1,23]。

3 组织病理学特点

瘤内异质性是原发性SNMM的特征性组织病理学特征,包括黑色素、存在明显的核仁、上皮内黑色素细胞增殖,以及高有丝分裂率^[1,24]。很少有明确的原位病变或前体。事实上,只有20%的SNMM患者描述了表面衍生或连接性黑色素细胞活性,并且在16%的病例中出现了增生性扩散^[1]。

细胞学上,SNMM通常由中等大小的类浆细胞

到具有明显细胞边界的大上皮样细胞组成,其他形态包括梭形、杆状、小细胞(也称为未分化)和透明细胞类型(球囊细胞变体)^[25-27]。未分化形态可能与其他肿瘤类型混淆。SNMM中的肿瘤细胞通常排列成实心、松散凝聚、肺泡或类器官模式^[28]。最近,在一项对25例患者的研究中,描述了2种SNMM亚型:单房(72%)和多房(28%);据报道,有多房疾病的患者预后最差^[29]。

肿瘤细胞或巨噬细胞中的胞浆内黑色素有助于SNMM诊断。然而,30%~70%的肿瘤患者是无色素的^[29-32]。这些非色素性肿瘤对病理学家提出了挑战。SNMM可以在组织病理学上模仿其他恶性肿瘤,导致错误诊断和延误治疗^[7,33]。无色素性SNMM主要与由未分化细胞组成的尤文肉瘤、非霍奇金淋巴瘤和神经内分泌肿瘤^[33]进行鉴别诊断。因此,无色素性SNMM的诊断需要进行免疫组织化学(immunohistochemistry, IHC)检查。

尽管原发性SNMM的原位黑色素瘤的标准没有明确定义,但它通常表现为非典型黑色素细胞的融合上皮内增殖^[27]。由于表面上皮较薄且溃疡频繁,在呼吸道上皮或鼻窦腺的切片上通常很微妙且难以识别。10%~67%的病例报道了原位黑色素瘤^[27,34]。在一项回顾性研究中,83%的SNMM观察到上皮内黑色素细胞增殖,而对照鼻腔标本中没有明显的黑色素细胞增殖^[27]。在这些病例中,大多数(67%)经IHC染色显示为原位黑色素瘤。在16%的病例中发现了黑色素细胞增生,定义为上皮内黑色素细胞增生,没有融合生长或明显的异型性。尽管这种黑色素细胞增殖被认为是黑色素瘤的前兆^[27],但这些增殖性病变的临床行为尚不完全清楚。最近的1个病例表明,临床黑素沉着病的上皮内黑色素细胞增殖差,在5年内也会进展为原位黑色素瘤^[13],随访2年后发展为侵袭性黑色素瘤。尽管进行了多种积极的治疗,最终在初次就诊后大约10年出现肺转移,并在1.5年后死亡。

4 特有分子标记物

由于组织病理学变异性和无色素亚型,当典型的组织病理学特征缺失时,SNMM的确诊依赖于IHC染色^[1,35]。原发性SNMM在免疫表型上与皮肤黑色素瘤相似,S100蛋白、转录因子SOX-10、黑色素瘤标志物HMB-45、T淋巴细胞识别黑色素抗原MART-1、小眼相关转录因子(microphthalmia-associ-

ated transcription factor, MITF)、酪氨酸酶和波形蛋白染色阳性^[36]。一些研究还显示了其他标志物的表达,包括脂肪酸合酶、CD63 (NKI/C3)、CD68/KP1 或 p16 缺失(74%),这可能会混淆诊断^[37]。SNMM 还可能出现上皮细胞标志物(包括细胞角蛋白和上皮膜抗原)、肌源性标志物(包括结蛋白)、神经内分泌标志物和神经丝蛋白的异常表达,这些标志物和神经丝蛋白可导致对 SNMM 的误诊^[35]。

尽管有一些标准操作程序和自动化提高了 IHC 实验室间的一致性,但实验室之间的结果仍然存在差异。一些人发现 S100 是一种极好的黑色素细胞染色剂,而在其他染色条件下,朗格汉斯细胞和树突细胞表达更多的 S100。同样,核染色也存在差异。一些实验室对上皮内黑色素细胞中的 MITF 有很强的染色,而另一些实验室对 SOX-10 有更强烈的染色。

大多数 SNMM (>88%) 对 S100 染色呈阳性,尽管在小细胞变体中较少见(66%)。重要的是要意识到 S100 不是一种特异性标记物,其他细胞类型和肿瘤也会表达^[38-39]。此外,SOX-10 在 SNMM 中显示出更一致和稳定的阳性结果,与 SOX-10 相比, S100 没有那么敏感^[40]。有报道称,HMB-45 比其他标记物对原发性口腔和 SNMM 的敏感性更高,因为它的染色强度更高^[39]。MITF 是一种敏感且相对特异性的核标记物,也可以染色组织细胞;这种非黑色素细胞染色在真皮和黏膜下层比黏膜上皮更容易混淆^[27]。作为一种类似于 SOX-10 的核染色剂,MITF 在检测上皮内黑色素细胞增殖方面非常有用,这在常规组织切片中很难识别黏膜上皮细胞^[27]。

黑色素瘤优先表达抗原(preferentially expressed antigen in melanoma, PRAME)是最近开发的一种标记物,当其存在时与黑色素瘤相关^[41]。由于黏膜黑色素瘤罕见,PRAME 尚未在这些肿瘤中进行全面研究。现有报道表明与黏膜部位的恶性肿瘤相关,鼻腔与非鼻腔肿瘤之间的 PRAME 评分没有显著差异^[42]。

5 分子学研究

基因分析已经确定了许多可能的基因突变,包括但不限于 *NRAS* 基因、*BRAF* 基因、*KIT* 基因和端粒酶逆转录酶(telomerase reverse transcriptase, TERT)^[42-48]。已在 41% 的 SNMM 患者中发现了癌基因突变,而位于鼻窦和鼻腔的肿瘤之间突变率差异不大(分别为 30% 和 13%, $P=0.09$)^[47]。在大多

数情况下,通过比较基因组杂交发现了染色体扩增;所有 SNMM 中染色体 1q 扩增和 6p 与 8q 扩增分别为 93% 和 57%^[49]。

NRAS 基因突变存在于高达 30% 的 SNMM 中,而 *BRAF* 基因的激活突变在 SNMM 中并不常见(0% ~ 12%)^[50]。一些研究表明,*NRAS* 基因突变与 SNMM 的预后相关^[42]。此外,在 4% ~ 13% 的 SNMM 中发现 *KIT* 基因突变,低于其他部位原发性黏膜黑色素瘤(40%)^[50]。众所周知,IHC 检测 *c-KIT* 与口腔和 SNMM 中是否存在 *c-KIT* 突变无关^[43]。

虽然在皮肤黑色素瘤中更高,但 SNMM 中 TERT 启动子突变的发生率较低(8%),其临床意义尚未得到很好的描述^[48]。此外,在 SNMM 中已提出 PI3K/Akt 和 RAS-MAPK 通路的联合激活^[44]。在肿瘤抑制基因中,48% 的 SNMM 中存在 PTEN 缺失,55% 存在 p16/INK4a 缺失^[44]。在这些肿瘤中未检测到编码 G 蛋白 α 亚基的 *GNAQ* 和 *GNAI1* 基因突变^[51]。除了上述突变外,还报道了许多其他不常见和不反复出现的分子改变^[52-55]。

6 临床分期

在实施 TNM 分期方案之前,SNMM 采用 Ballantyne 在 1970 年描述的系统分期超过 30 年^[56]。I、II 期基于是否存在局部病灶(无论大小或范围)、区域转移和远处转移。2002 年,第 6 版 AJCC 分期手册提出了鼻腔和鼻窦癌的分期系统(carTNM)^[57];鼻窦黑色素瘤没有专门的分期。2003 年,Thompson 等提出了一种新的 TNM 分期系统,其中包括局部病灶(单个与多个)、区域淋巴结状态和远处转移^[1]。此后不久,Prasad 等^[58]对早期肿瘤(N0)进行了更新,强调局部入侵的程度。2009 年,第 7 版 AJCC 分期手册引入了 HNMMs(mmTNM)的特定分类^[59],与当前(第 8 版)模式的不同之处在于它尚未纳入结外延伸^[60]。第 8 版 AJCC 手册提供了 carTNM 和 mmTNM。过去 10 年中的一些研究比较了以前的 SNMM 分期系统,并得出了不同的结论^[61-62]。尽管一项大型研究提倡使用 mmTNM^[3],但 3 个较小的系列发现 carTNM 是一个更好的分类系统^[19,61-62]。随着检测、诊断和治疗方法的不断发展,了解这两种 SNMM 分期方案非常重要。

SNMM 的显微镜检查应包括评估色素沉着、细胞形态、表面溃疡、有丝分裂、坏死(百分比)、炎症、

神经周围和/或淋巴血管侵犯的存在,以及对包括骨骼在内的邻近结构的侵犯^[63]。与皮肤黑色素瘤相比,肿瘤大小和侵犯深度尚未被确定为重要的预后因素。部分原因可能是由于在 SNMM 手术方法中提供的样本的碎片性质混淆了数据。因此,在 40%~60% 的情况下难以完成测量^[30,50]。

7 临床治疗与预后

手术切除和/或结合放疗是 SNMM 患者的主要治疗方法^[9,63]。近年来,内镜手术越来越多地用于 SNMM,内镜和开放手术方法的生存结果相似^[64-66]。需要明确头部和颈部区域的边缘,但在某些情况下可能无法实现。内镜可视化对手术切除有很大帮助;然而,三维解剖结构使得清晰边缘手术具有挑战性,并且几乎不可能进行宽边缘手术。阳性切缘、神经周围和淋巴血管侵犯都与不良结局相关^[67-68]。另外由于鼻腔鼻窦是狭长通道伴沟壑及气房的复杂结构,病灶隐匿,发现可见黏膜病变,不能除外气房内黏膜病变,采用轮廓化切除可彻底切除隐匿性病变。因此早期手术选择一位有经验的内镜手术医师或许是生存的关键。

免疫疗法是转移性皮肤黑色素瘤治疗的常规部分,但它是原发性黏膜黑色素瘤治疗方法中的一个相对较新的方法。最初,它被用于晚期疾病的姑息治疗,最近,它已被研究作为高危病例的辅助治疗^[7,9]。特别是对于 SNMM,免疫治疗与远处转移患者的生存率提高有关,但 SNMM 中有程序性细胞死亡配体 1 的表达(15%),其预后价值仍不清楚^[69]。此外,虽然单独的 *c-KIT* 突变似乎不影响预后,但这些患者可能受益于酪氨酸激酶抑制剂^[47,70]。事实上,最近,酪氨酸激酶抑制剂如伊马替尼和检查点抑制剂如抗程序性死亡-1 或(抗细胞毒性 T 淋巴细胞抗原 4、单克隆抗体)正在进行临床试验以评估其对原发性黏膜黑色素瘤患者的治疗效果^[7,9]。

2012 年的一项荟萃分析表明,多模式治疗,特别是在手术中加入化学疗法或免疫疗法,可能会增加一部分 SNMM 患者的生存率^[71]。放疗主要用于晚期或复发性疾病患者。患者选择标准、最佳剂量和分割方案尚未确定^[72]。2018 年对 1 392 例患者进行的荟萃分析显示,辅助放疗可延长生存期,但未发现无病生存期或局部控制获益^[73]。另对 1 874 个 SNMMs 的系列研究发现,辅助放疗的生存率没有显

著差异^[9]。

在完全切除和利用可用的辅助治疗后,SNMM 的总体结果仍然很差,经常出现局部复发或远处转移。SNMM 和口腔黏膜黑色素瘤可能具有相似的总体预后和生存结果^[74-75]。病程可能存在细微差异,SNMM 较少出现淋巴结病灶,但局部复发和远处转移较多^[26]。组织病理学上,SNMM 比其他 HNMM 表现出更多的多形性、坏死和有丝分裂活性。

一份报道指出无色素性肿瘤与生存率降低相关^[22],而另外两份报道显示色素沉着是一个负面预测因素^[19,31]。此外,HER4 阳性表达、高 Ki-67 指数和基质金属蛋白酶亚型阳性可能会导致不良预后^[76-78]。

尽管存在差异,但更大规模的研究报道称,在 SNMM 患者中分别有 2%~11% 和 6%~12% 的患者在就诊时检测到淋巴结和远处转移,随后,20% 和 50% 的这些病例报道了淋巴结或远处转移,远处转移最常见于肝、肺、骨、脑和皮肤^[50]。同侧颈部一直被认为是最常见的淋巴结转移部位,对侧颈部转移的发生率较低(15%)^[2,14]。

就诊时存在淋巴结疾病被认为是总生存期的负面预测因素^[14];然而,其他研究无法证实这种关联^[2,9]。尽管一些学者主张前哨淋巴结活检和/或对高危淋巴结部位进行放射治疗,但这并不是统一的方法,目前未找到关于 SNMM 中前哨淋巴结影响的可靠数据^[79]。

那些反对颈部择期治疗的学者指出,就诊时淋巴结病灶的发生率低,择期淋巴结照射未能证明淋巴结受累减少^[2],另外血行转移率相对较高。事实上,综合癌症网络黏膜黑色素瘤指南建议仅在通过体格检查和影像学研究发现临床明显疾病时才进行淋巴结治疗^[80]。

8 结论

SNMM 是一种罕见但具有侵袭性的肿瘤,具有高转移潜力和不良预后。组织病理学上,这些肿瘤是多形性的并且可以是未分化的/无色素的。因此,当典型的组织病理学特征缺失时,高度怀疑和使用一组 IHC 标志物对于识别它们至关重要。目前,没有可用于分级 SNMM 的统一系统。尽管不存在治疗标准,但手术切除结合辅助放疗和/或免疫治疗可能会提供最佳结果,而关于新型生物治疗效果的研究仍在进行中。

参考文献:

- [1] Thompson LD, Wieneke JA, Miettinen M. Sinonasal tract and nasopharyngeal melanomas: a clinicopathologic study of 115 cases with a proposed staging system[J]. *Am J Surg Pathol*, 2003, 27(5):594-611.
- [2] Amit M, Tam S, Abdelmeguid AS, et al. Approaches to regional lymph node metastasis in patients with head and neck mucosal melanoma[J]. *Cancer*, 2018, 124(3):124-514-520.
- [3] Gal TJ, Silver N, Huang B. Demographics and treatment trends in sinonasal mucosal melanoma[J]. *Laryngoscope*, 2011, 121(9):2026-2033.
- [4] Schmidt MQ, David J, Yoshida EJ, et al. Predictors of survival in head and neck mucosal melanoma[J]. *Oral Oncol*, 2017, 73:36-42.
- [5] Crippen MM, Kılıç S, Eloy JA. Updates in the management of sinonasal mucosal melanoma[J]. *Curr Opin Otolaryngol Head Neck Surg*, 2018, 26(1):52-57.
- [6] Francisco AL, Furlan MV, Peresi PM, et al. Head and neck mucosal melanoma: clinicopathological analysis of 51 cases treated in a single cancer centre and review of the literature[J]. *Int J Oral Maxillofac Surg*, 2016, 45(2):135-140.
- [7] López F, Rodrigo JP, Cardesa A, et al. Update on primary head and neck mucosal melanoma[J]. *Head Neck*, 2016, 38(1):147-155.
- [8] Dréno M, Georges M, Espitalier F, et al. Sinonasal mucosal melanoma: a 44-case study and literature analysis[J]. *Eur Ann Otorhinolaryngol Head Neck Dis*, 2017, 134(4):237-242.
- [9] Ganti A, Raman A, Shay A, et al. Treatment modalities in sinonasal mucosal melanoma: a national cancer database analysis[J]. *Laryngoscope*, 2020, 130(2):275-282.
- [10] Chang AE, Karmell LH, Menck HR. The national cancer data base report on cutaneous and noncutaneous melanoma: a summary of 84,836 cases from the past decade. The American college of surgeons commission on cancer and the American cancer society [J]. *Cancer*, 1998, 83(8):1664-1678.
- [11] Lourenço SV, Fernandes JD, Hsieh R, et al. Head and neck mucosal melanoma: a review [J]. *Am J Dermatopathol*, 2014, 36(7):578-587.
- [12] Spencer KR, Mehnert JM. Mucosal melanoma: Epidemiology, biology and treatment[J]. *Cancer Treat Res*, 2016, 167:295-320.
- [13] Salari B, Duncan LM, Lennerz JK, et al. Observed progression from melanosis with melanocyte hyperplasia to sinonasal melanoma with distant metastasis and a unique genetic rearrangement[J]. *J Cutan Pathol*, 2021, 48(7):948-953.
- [14] Low CM, Price DL, Moore EJ, et al. Nodal and distant metastases in sinonasal mucosal melanoma: a population-based analysis[J]. *Laryngoscope*, 2020, 130(3):622-627.
- [15] Khan MN, Kanumuri VV, Raikundalia MD, et al. Sinonasal melanoma: survival and prognostic implications based on site of involvement[J]. *Int Forum Allergy Rhinol*, 2014, 4(2):151-155.
- [16] Marcus DM, Marcus RP, Prabhu RS, et al. Rising incidence of mucosal melanoma of the head and neck in the United States[J]. *J Skin Cancer*, 2012, 2012:231693.
- [17] Jangard M, Hansson J, Ragnarsson-Olding B. Primary sinonasal malignant melanoma: a nationwide study of the Swedish population, 1960-2000[J]. *Rhinology*, 2013, 51(1):22-30.
- [18] Dauer EH, Lewis JE, Rohlinger AL, et al. Sinonasal melanoma: a clinicopathologic review of 61 cases[J]. *Otolaryngol Head Neck Surg*, 2008, 138(3):347-352.
- [19] Moreno MA, Roberts DB, Kupferman ME, et al. Mucosal melanoma of the nose and paranasal sinuses, a contemporary experience from the M. D. Anderson Cancer Center [J]. *Cancer*, 2010, 116(9):2215-2223.
- [20] Lawaetz M, Birch-Johansen F, Friis S, et al. Primary mucosal melanoma of the head and neck in Denmark, 1982-2012: demographic and clinical aspects. A retrospective DAHANCA study [J]. *Acta Oncol*, 2016, 55(8):1001-1008.
- [21] Lombardi D, Bottazzoli M, Turri-Zanoni M, et al. Sinonasal mucosal melanoma: a 12-year experience of 58 cases [J]. *Head Neck*, 2016, 38(1):E1737-E1745.
- [22] Zhu W, Zou B, Wang S. Clinicopathological features and prognosis of sinonasal mucosal malignant melanoma: a retrospective study of 83 cases in a Chinese population [J]. *ORL J Otorhinolaryngol Relat Spec*, 2016, 78(2):94-104.
- [23] Alves IS, Berriel LG, Alves RT, et al. Sinonasal melanoma: a case report and literature review [J]. *Case Rep Oncol Med*, 2017, 2017:8201301.
- [24] Smith SM, Schmitt AC, Carrau RL, et al. Primary sinonasal mucosal melanoma with aberrant diffuse and strong desmin reactivity: a potential diagnostic pitfall [J]. *Head Neck Pathol*, 2015, 9(1):165-171.
- [25] Narasimhan K, Kucuk O, Lin HS, et al. Sinonasal mucosal melanoma: a 13-year experience at a single institution [J]. *Skull Base*, 2009, 19(4):255-262.
- [26] Maldonado-Mendoza J, Ramirez-Amador V, Anaya-Saavedra G, et al. Clinicopathological characterization of primary oral and sinonasal melanoma in a referral centre in Mexico City: 2000-2012 [J]. *Int J Oral Maxillofac Surg*, 2015, 44(4):427-432.
- [27] Mochel MC, Duncan LM, Piris A, et al. Primary mucosal melanoma of the sinonasal tract: a clinicopathologic and immunohistochemical study of thirty-two cases [J]. *Head Neck Pathol*, 2015, 9(2):236-243.
- [28] Benevenuto de Andrade BA, Piña AR, León JE, et al. Primary nasal mucosal melanoma in Brazil: clinicopathologic and immunohistochemical study of 12 patients [J]. *Ann Diagn Pathol*, 2012, 16(5):344-349.
- [29] Stanimirov Rossi O, Vital D, Soyka MB, et al. Multilocular sinonasal malignant melanoma: a poor prognostic subgroup? [J]. *Eur Arch Otorhinolaryngol*, 2015, 272(1):123-129.
- [30] Roth TN, Gengler C, Huber GF, et al. Outcome of sinonasal melanoma: clinical experience and review of the literature [J]. *Head*

- Neck, 2010,32(10):1385-1392.
- [31] Yu H, Liu G. Clinical analysis of 29 cases of nasal mucosal malignant melanoma[J]. *Oncol Lett*, 2015,10(2):1166-1170.
- [32] Plavec G, But-Hadzic J, Anicin A, et al. Mucosal melanoma of the head and neck: a population-based study from Slovenia, 1985-2013[J]. *Radiat Oncol*, 2016,11(1):137.
- [33] Paulo LF, Servato JP, Rosa RR, et al. Primary amelanotic mucosal melanoma of the oronasal region: report of two new cases and literature review[J]. *Oral Maxillofac Surg*, 2015,19(4):333-339.
- [34] Comoglu S, Polat B, Celik M, et al. Prognostic factors in head and neck mucosal malignant melanoma[J]. *Auris Nasus Larynx*, 2018,45(1):135-142.
- [35] Lee H, Torres FX, McLean SA, et al. Immunophenotypic heterogeneity of primary sinonasal melanoma with aberrant expression of neuroendocrine markers and calponin[J]. *Appl Immunohistochem Mol Morphol*, 2011,19(1):48-53.
- [36] Prasad ML, Jungbluth AA, Iversen K, et al. Expression of melanocytic differentiation markers in malignant melanomas of the oral and sinonasal mucosa[J]. *Am J Surg Pathol*, 2001,25(6):782-787.
- [37] Franchi A, Alos L, Gale N, et al. Expression of p16 in sinonasal malignant melanoma[J]. *Virchows Arch*, 2006,449(6):667-672.
- [38] Letievant JC, Poupart M, Ambrun A, et al. Single-center retrospective series of fourteen patients with mucosal melanoma of the nasal cavity and paranasal sinuses[J]. *Eur Ann Otorhinolaryngol Head Neck Dis*, 2016,133(6):387-391.
- [39] Yu CH, Chen HH, Liu CM, et al. HMB-45 may be a more sensitive maker than S-100 or Melan-A for immunohistochemical diagnosis of primary oral and nasal mucosal melanomas[J]. *J Oral Pathol Med*, 2005,34(9):540-545.
- [40] Xu X, Palsgrove D, Kurian E, et al. Variable expression of S100 protein in sinonasal malignant mucosal melanoma; a potential diagnostic pitfall[J]. *Head Neck Pathol*, 2020,14(4):929-935.
- [41] Lezcano C, Jungbluth AA, Nehal KS, et al. PRAME expression in melanocytic tumors[J]. *Am J Surg Pathol*, 2018,42(11):1456-1465.
- [42] Toyama A, Siegel L, Nelson AC, et al. Analyses of molecular and histopathologic features and expression of PRAME by immunohistochemistry in mucosal melanomas[J]. *Mod Pathol*, 2019,32(12):1727-1733.
- [43] Maldonado-Mendoza J, Ramirez-Amador V, Anaya-Saavedra G, et al. CD117 immunoeexpression in oral and sinonasal mucosal melanoma does not correlate with somatic driver mutations in the MAPK pathway[J]. *J Oral Pathol Med*, 2019,48(5):382-388.
- [44] Turri-Zanoni M, Medicina D, Lombardi D, et al. Sinonasal mucosal melanoma: molecular profile and therapeutic implications from a series of 32 cases[J]. *Head Neck*, 2013,35(8):1066-1077.
- [45] Zebary A, Jangard M, Omholt K, et al. KIT, NRAS and BRAF mutations in sinonasal mucosal melanoma: a study of 56 cases[J]. *Br J Cancer*, 2013,109(3):559-564.
- [46] Si L, Wang X, Guo J. Genotyping of mucosal melanoma[J]. *Chin Clin Oncol*, 2014,3(3):34.
- [47] Amit M, Tam S, Abdelmeguid AS, et al. Mutation status among patients with sinonasal mucosal melanoma and its impact on survival[J]. *Br J Cancer*, 2017,116(12):1564-1571.
- [48] Jangard M, Zebary A, Ragnarsson-Olding B, et al. TERT promoter mutations in sinonasal malignant melanoma: a study of 49 cases[J]. *Melanoma Res*, 2015,25(3):185-188.
- [49] van Dijk M, Sprenger S, Rombout P, et al. Distinct chromosomal aberrations in sinonasal mucosal melanoma as detected by comparative genomic hybridization[J]. *Genes Chromosomes Cancer*, 2003,36(2):151-158.
- [50] Lian B, Cui CL, Zhou L, et al. The natural history and patterns of metastases from mucosal melanoma: an analysis of 706 prospectively followed patients[J]. *Ann Oncol*, 2017,28(4):868-873.
- [51] Hovander D, Allen J, Oda D, et al. PRAME immunohistochemistry is useful in the diagnosis of oral malignant melanoma[J]. *Oral Oncol*, 2021:105500.
- [52] Gru AA, Becker N, Dehner LP, et al. Mucosal melanoma: correlation of clinicopathologic, prognostic, and molecular features[J]. *Melanoma Res*, 2014,24(4):360-370.
- [53] Grünmüller L, Thierauf J, Weissinger SE, et al. Biopanel identifies expression status of targetable proteins in sinonasal melanoma[J]. *Per Med*, 2016,13(4):291-301.
- [54] Ma M, Dai J, Tang H, et al. MicroRNA-23a-3p inhibits mucosal melanoma growth and progression through Targeting Adenylate Cyclase 1 and attenuating cAMP and MAPK pathways[J]. *Theranostics*, 2019,9(4):945-960.
- [55] Soares CD, de Lima Morais TM, Mariano FV, et al. Expression of mitochondrial dynamics markers during melanoma progression: comparative study of head and neck cutaneous and mucosal melanomas[J]. *J Oral Pathol Med*, 2019,48(5):373-381.
- [56] Ballantyne AJ. Malignant melanoma of the skin of the head and neck. An analysis of 405 cases[J]. *Am J Surg*. 1970,120(4):425-431.
- [57] Greene RL, Page DL, Fleming ID, et al. *AJCC Cancer Staging Manual*[M]. 6th ed. New York: Springer, 2002.
- [58] Prasad ML, Patel SG, Huvos AG, et al. Primary mucosal melanoma of the head and neck: a proposal for microstaging localized, Stage I (lymph node-negative) tumors[J]. *Cancer*, 2004,100(8):1657-1664.
- [59] Edge SB, Byrd DR, Compton CC, et al. *AJCC Cancer Staging Manual*[M]. 7th ed. New York: Springer, 2010.
- [60] Amin MB, Edge SB, Greene FL, et al. *AJCC Cancer Staging Manual*[M]. 8th ed. New York: Springer, 2018.
- [61] Michel J, Perret-Court A, Fakhry N, et al. Sinonasal mucosal melanomas: the prognostic value of tumor classifications[J]. *Head Neck*, 2014,36(3):311-316.
- [62] Houette A, Gilain L, Mulliez A, et al. Prognostic value of two tumour staging classifications in patients with sinonasal mucosal melanoma[J]. *Eur Ann Otorhinolaryngol Head Neck Dis*, 2016,133(5):313-317.

- [63] 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(6):365-369.
- [64] Hur K, Zhang P, Yu A, et al. Open versus endoscopic approach for sinonasal melanoma: a systematic review and meta-analysis[J]. *Am J Rhinol Allergy*, 2019,33(2):162-169.
- [65] Yin G, Guo W, Chen X, et al. Prognosis of endoscopic surgery and traditional open resection in mucosal melanoma of the nasal cavity and paranasal sinus[J]. *Melanoma Res*, 2019,29(1):47-52.
- [66] 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.
- [67] Tajudeen BA, Vorasubin N, Sanaiha Y, et al. Sinonasal mucosal melanoma; 20-year experience at a tertiary referral center[J]. *Int Forum Allergy Rhinol*, 2014,4(7):592-597.
- [68] Shuman AG, Light E, Olsen SH, et al. Mucosal melanoma of the head and neck; predictors of prognosis[J]. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg*, 2011,137(4):331-337.
- [69] Thierauf J, Veit JA, Affolter A, et al. Identification and clinical relevance of PD-L1 expression in primary mucosal malignant melanoma of the head and neck[J]. *Melanoma Res*, 2015,25(6):503-509.
- [70] Göde S, Turhal G, Tarhan C, et al. Primary sinonasal malignant melanoma; effect of clinical and histopathologic prognostic factors on survival[J]. *Balkan Med J*, 2017,34(3):255-262.
- [71] Gore MR, Zanation AM. Survival in sinonasal melanoma; a Meta-analysis[J]. *J Neurol Surg B Skull Base*, 2012,73(3):157-162.
- [72] Lansu J, Klop WM, Heemsbergen W, et al. Local control in sinonasal malignant melanoma; comparing conventional to hypofractionated radiotherapy[J]. *Head Neck*, 2018,40(1):86-93.
- [73] Hu R, Yang BB. Surgery alone versus post-operative radiotherapy for sinonasal malignant melanoma; a meta-analysis[J]. *J Laryngol Otol*, 2018, 132(12):1051-1060.
- [74] Cui C, Lian B, Zhou L, et al. Multifactorial analysis of prognostic factors and survival rates among 706 mucosal melanoma patients[J]. *Ann Surg Oncol*, 2018,25(8):2184-2192.
- [75] Tas F, Keskin S. Mucosal melanoma in the head and neck region; different clinical features and same outcome to cutaneous melanoma[J]. *ISRN Dermatol*, 2013,2013:586915.
- [76] Zhu W, Li S, Zou B, et al. Expressions and clinical significance of HER4 and CD44 in sinonasal mucosal malignant melanoma[J]. *Melanoma Res*, 2018,28(2):105-110.
- [77] Kim DK, Kim DW, Kim SW, et al. Ki67 antigen as a predictive factor for prognosis of sinonasal mucosal melanoma[J]. *Clin Exp Otorhinolaryngol*, 2008,1(4):206-210.
- [78] Kondratiev S, Gnepp DR, Yakirevich E, et al. Expression and prognostic role of MMP2, MMP9, MMP13, and MMP14 matrix metalloproteinases in sinonasal and oral malignant melanomas[J]. *Hum Pathol*, 2008,39(3):337-343.
- [79] Oldenburg MS, Price DL. The utility of sentinel node biopsy for sinonasal melanoma[J]. *J Neurol Surg B Skull Base*, 2017,78(5):425-429.
- [80] Pfister DG, Ang KK, Brizel DM, et al. Mucosal melanoma of the head and neck[J]. *J Natl Compr Canc Netw*, 2012,10(3):320-338.

(收稿日期:2023-07-26)

本文引用格式:周雪筠,刘穹,王小路,等.原发性鼻窦黏膜黑色素瘤研究进展[J].中国耳鼻咽喉颅底外科杂志,2024,30(4):44-50. DOI:10.11798/j.issn.1007-1520.202423237

Cite this article as:ZHOU Xuejun, LIU Qiong, WANG Xiaolu, et al. Research progress of primary sinonasal mucosal melanoma[J]. *Chin J Otorhinolaryngol Skull Base Surg*, 2024,30(4):44-50. DOI:10.11798/j.issn.1007-1520.202423237