

鼻腔恶性黑色素瘤术后复发1例报道及文献复习

张碧琳¹, 黄志凤¹, 郭 甜¹, 陈 森¹, 杨怡萍^{2*}

¹西安医学院研究生工作部, 陕西 西安

²陕西省肿瘤医院放疗三科, 陕西 西安

收稿日期: 2024年7月23日; 录用日期: 2024年8月16日; 发布日期: 2024年8月27日

摘 要

鼻腔及鼻窦恶性黑色素瘤来源于鼻腔黏膜的树状突黑色素细胞, 其发生率占头颈部恶性肿瘤的2%左右。该类肿瘤因恶性程度高, 易复发和转移, 由此预后较差。且大多数共识中未提及鼻腔黑色素瘤术后复发的治疗方案, 所以如何选择适当的治疗方法, 最大限度提高鼻腔及鼻窦恶性黑色素瘤患者的生存期及生活质量一直是临床的难点。本例为一例鼻腔黏膜恶性黑色素瘤术后复发的患者, 结合文献复习, 对该疾病初诊疗进行回顾分析, 以期为此类患者的临床诊疗提供参考。

关键词

鼻腔及鼻窦恶性黑色素瘤, 术后复发, 综合治疗方案

Case Report and Literature Review of a Recurrence of Nasal Malignant Melanoma after Surgery

Bilin Zhang¹, Zhifeng Huang¹, Tian Guo¹, Sen Chen¹, Yiping Yang^{2*}

¹Department of Graduate Work, Xi'an Medical University, Xi'an Shaanxi

²Department of Radiation Oncology, Shaanxi Cancer Hospital, Xi'an Shaanxi

Received: Jul. 23rd, 2024; accepted: Aug. 16th, 2024; published: Aug. 27th, 2024

Abstract

Nasal and paranasal malignant melanomas originate from dendritic melanocytes in the nasal mu-

*通讯作者。

文章引用: 张碧琳, 黄志凤, 郭甜, 陈森, 杨怡萍. 鼻腔恶性黑色素瘤术后复发 1 例报道及文献复习[J]. 临床医学进展, 2024, 14(8): 1299-1303. DOI: 10.12677/acm.2024.1482353

cosa, accounting for approximately 2% of malignant tumors in the head and neck region. These tumors are highly malignant, prone to recurrence and metastasis, resulting in poor prognosis. Current consensus guidelines often lack detailed treatment protocols for recurrent nasal melanoma post-surgery. Thus, selecting the most appropriate treatment to maximize survival and quality of life for patients with nasal and paranasal malignant melanoma remains a clinical challenge. This report details a case of recurrent nasal mucosal malignant melanoma following surgery. A review of the literature is conducted to analyze initial diagnosis and treatment strategies, providing clinical insights for managing similar cases.

Keywords

Nasal and Paranasal Malignant Melanoma, Postoperative Recurrence, Comprehensive Treatment Strategy

Copyright © 2024 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

1. 引言

恶性黑色素瘤起源于人类黑色素细胞[1]。根据解剖位置和阳光诱导的损伤程度,将其分为以下主要亚型:皮肤黑色素瘤、粘膜黑色素瘤和肢端黑色素瘤[2]。其中皮肤黑色素瘤占比最高,而粘膜黑色素瘤在白种人中仅占有所有黑色素瘤病例的 1%~2%,然而中国及其他亚洲国家其占比为 20%~30%,且粘膜黑色素瘤与其他亚型相比,其临床特征与生物学行为存在显著差异,同时生存期较短,易复发[1] [3]。但由于其在欧洲和北美相对罕见,对其研究较少,缺乏治疗指南与共识。本例为一例鼻腔黏膜恶性黑色素瘤术后复发的患者,患者术后行免疫与靶向治疗后较短时间复发,复发后行放射治疗后疗效达 PR。本文结合文献复习,对该疾病初始治疗及复发后治疗方案进行探讨,以期为此类患者的诊疗提供参考。

2. 病历资料

患者,女,66岁,因“咳嗽,痰中带血1周”于2023年5月住院诊治。于外院行活检病理示:左侧鼻腔恶性黑色素瘤。2023年5月9日于我院行病灶切除,术后病理:“左侧鼻窦”、“右侧中鼻甲”、“脑膜切缘”可见瘤组织,结合病史及免疫组化提示恶性黑色素瘤,“鼻泪管”未见瘤组织。免疫组化:CK(-)、Vim(+),LCA(-)、HMB45(+),MelanA(+),S-100(+),P63(-),P16(-),Ki-67(+70%),特染黑色素(+),脱色素(+).术后予以一周期顺铂单药 120 mg 化疗,后期予以特瑞普利单抗联合仑伐替尼维持治疗6个月。2024年1月29日因“头面部疼痛伴间断鼻腔出血”于我院复查头颅核磁:“鼻腔恶性黑色素瘤术后”:1) 蝶窦及筛窦内肿块,增强扫描早期可见强化,病变残留转移可能,病变向前蔓延至鼻腔,向上突破颅底骨质侵入上颅凹,累及颅底硬脑膜。2) 右侧额叶(近外侧裂)脑表可见斑片状明显强化,同层面大脑前纵裂旁可见点状明显强化,平扫未见明确显示,建议短期复查。3) 脑内多发腔梗。考虑鼻腔恶性肿瘤(左侧,黑色素瘤)术后复发,颅底硬脑膜受侵。遂于2024年2月5日至3月21日行右侧鼻腔、筛窦及颅底、颅内受侵部位放射治疗,放疗剂量 DT66Gy/33f/46d,同时予以替莫唑胺同步化疗并特瑞普利单抗联合仑伐替尼免疫及靶向治疗1周期。放疗后1月复查头颅核磁:“鼻腔恶性黑色素瘤术后”:1) 蝶窦及筛窦内软组织增厚,增强扫描早期可见强化,较前病变范围缩小。2) 右侧额叶(近外侧裂)脑表可见斑片状明显强化,较前稍好转,建议短期复查。3) 脑内多发腔梗,较前未见显著变化,短期复查,

疗效为 PR。后继续给予特瑞普利单抗联合伦伐替尼免疫及靶向治疗 2 周期。随访至 2024 年 7 月 1 日，患者目前一般状况可。

3. 讨论

3.1. 诊断与分期

鼻腔及鼻窦恶性黑色素瘤发病罕见，症状不典型，无明显高危因素[4]。同时由于解剖位置肉眼不易观察其变化，发现时大多数患者已处于晚期，同时瘤细胞形态和结构变异较大，而且缺乏黑色素者表现为粉红色肿块，难以与鼻腔鳞状细胞癌和鼻息肉鉴别，但其质脆易出血是其主要特征[5]，若临床中对其缺乏足够认识，易造成误诊。所以对于鼻腔新生物要密切观察，特别是 40 岁以上，涕中或痰中带血，切不可与炎症性疾病相混淆[6]，需做到早发现早诊断早治疗。对于临床上怀疑为恶性黑色素瘤者，头颈部黏膜黑色素瘤治疗指南中[7]一般不主张术前活检，活检有引起肿瘤细胞迅速扩散的可能，最好行术中快速冰冻切片检查为妥，存在淋巴结转移时建议细针穿刺活检。本例患者症状为痰中带血，且于外院行病理活检为鼻腔黑色素瘤，虽尽早诊断及治疗，但可能因为活检原因及术后切缘阳性导致术后较短时间内复发。

3.2. 初始治疗

鼻腔黑色素瘤的标准治疗为手术为主的综合治疗，对鼻腔及鼻窦恶性黑色素瘤的原发灶尽可能完整、彻底的切除对降低局部复发风险至关重要[8]，但由于解剖学上的局限性以及其多灶性生长的特点，手术切缘很难获得理想的安全界，复发率高达 50%~90% [9]。在一项评估鼻窦粘膜黑色素瘤患者复发后的复发模式和生存期的研究中，196 例患者中 146 例复发(74.5%)。而复发模式以孤立性远处复发最为常见(42.8%)，其次为局部复发(28.3%) [10]。所以许多研究开始探索新辅助治疗达到提高 R0 切除率进而改善长期生存，一项单臂 II 期试验[11]探究 29 例经组织学证实的可切除 MM 患者术前接受特瑞普利单抗/阿昔替尼新辅助治疗 8 周的疗效，其主要终点是国际新辅助黑色素瘤联盟的病理缓解率，其结果为病理缓解率达 33.3%。最近多项病例报道也支持免疫治疗作为新辅助治疗的效果是确切的[12] [13]。而对于其辅助治疗，化疗是其基础，以往研究认为黑色素瘤对放疗不敏感，有研究[14]表明术后放射治疗不能带来总体生存优势及改善局部控制，所以围术期的放射治疗很少应用。但随着放疗技术的不断更新发展，国内外对其较多采用不同形式的放疗，Sahovaler 等[15]人在评估手术切缘、放疗和全身治疗在头颈部黏膜黑色素瘤中的重要性的研究中结果显示接受术前/术后放疗的患者与不接受放疗的患者相比，局部区域控制率略高(69% vs. 59%, $P = 0.117$)，表明术前放疗具有缩小肿瘤体积，提高手术效果，而术后放疗有减轻局部复发的作用。免疫治疗在恶性黑色素瘤辅助治疗中已取得了重要进展，一项荟萃研究结果显示 6 项研究报告了辅助免疫治疗后的联合 5 年 OS 为 42.6% (95% CI: 39.4~45.8)。包括 117 例患者的 13 项研究报告了辅助或抢救性免疫检查点抑制剂(ICI)免疫治疗反应率：40.2% (95% CI: 36.8~43.6)有阳性反应，即肿瘤体积减小或消除[16]。且有研究表明免疫联合靶向作为辅助治疗也是一种可行的选择[17]。本例患者初始治疗时由于解剖位置的原因无法做到 R0 切除，且未在术前行新辅助治疗，虽然术后进行辅助化疗、免疫加靶向治疗，但仍在较短时间内出现局部复发。由此可见手术完整切除病灶至关重要，若手术不能达到安全边界，建议进行术后放射治疗联合全身治疗，降低局部复发及远处转移风险，最大限度地提高此类患者的生存率。

3.3. 复发治疗

研究表明复发模式以孤立性远处复发最为常见(42.8%)，其次为局部复发(28.3%) [10]。而大多数指南

对黏膜黑色素瘤复发的治疗方案均是以远处复发为标准,局部复发的治疗方案较少被提及。指南中提到皮肤黑色素瘤局部复发的治疗方式仍以手术治疗为主[18],虽然黏膜黑色素瘤临床特征与生物学行为与皮肤黑色素瘤存在差异,但是还是存在相似点,因此对于全身一般情况较好,可以耐受全身麻醉及手术创伤,无远处脏器转移者,应再次手术治疗。再次手术治疗,不但可以减轻患者的痛苦,而且有望延长患者的生命[19]。但是复发性鼻腔及鼻窦恶性黑色素瘤再次手术治疗存在最大的困难在于是颅底的处理以及颅底和面部缺损的修复,所以临床上大多数患者无法进行再次手术。最近有研究证实对于局部复发且无法行手术治疗的黏膜黑色素瘤,放射治疗可作为一项重要的治疗,Bhave 等人的一项回顾性研究[20]表明术后首次复发接受放疗的患者第二次复发时局部区域复发率(8%, 2/24)低于术后首次复发未接受放疗的患者(36%, 17/47, $P = 0.01$)。首次复发时放疗与局部区域无复发生存率改善相关($HR\ 0.16, P = 0.015$),对远处复发风险或总生存期没有影响。同时免疫与靶向治疗对病情控制也有一定作用,在一项 1b 期试验[21]中,特瑞普利单抗和阿昔替尼联合疗法在 33 名未接受过化疗的转移性 MM 患者中进行了评估。联合治疗的 ORR 为 48.3%,中位 OS 为 20.7 个月,中位 PFS 为 7.5 个月。本例患者在术后复发后及时控制病情发展,复发病灶疗效达 pr 的原因可能正是在于复发后及时行同步放化疗,并联合免疫靶向治疗。

4. 总结

根据此案例,该患者首先经病理活检为鼻腔黑色素瘤,后行手术治疗,但因黏膜黑色素瘤手术治疗达阴性切缘对其复发与转移的发生影响较大,且未行术后辅助放疗,患者在术后较短时间内出现局部复发。所以,当患者出现临床症状时,需早检查早治疗,并且在术前需评估手术是否能完整切除病灶,是否需要术前新辅助治疗,提高手术的可操作性;术后应根据手术情况及术后病理,及时行术后放射治疗,降低局部复发,行替莫唑胺加顺铂方案的辅助化疗,降低远处复发风险。同时在复发后对于身体状况好、能耐受手术的患者可行手术治疗,若无法再次手术应尽早行放射治疗,同时可联合免疫检查点抑制剂与抗血管生成靶向药物,以减轻患者症状,提高生活质量,同时控制病情进展,延长患者生存期。通过此次病例回顾及相关文献学习,对鼻腔黏膜黑色素瘤的诊断有了一个大概的认识,同时回顾了鼻腔黑色素瘤初治的系统流程以及复发后的不同治疗方案,为此类患者的临床治疗提供参考。

声 明

该病例报道已获得病人的知情同意。

参考文献

- [1] 王稼祥,斯璐. 2023 年度黑色素瘤药物治疗研究进展[J]. 肿瘤综合治疗电子杂志, 2024, 10(2): 54-58.
- [2] Bobos, M. (2021) Histopathologic Classification and Prognostic Factors of Melanoma: A 2021 Update. *Italian Journal of Dermatology and Venereology*, **156**, 300-321. <https://doi.org/10.23736/S2784-8671.21.06958-3>
- [3] 吴娜明,李军,陶娟. 恶性黑色素瘤的诊断热点[J]. 诊断学理论与实践, 2023, 22(3): 215-220.
- [4] Rawson, R.V., Wilmott, J.S. and Scolyer, R.A. (2021) Mucosal Melanoma: A Review Emphasizing the Molecular Landscape and Implications for Diagnosis and Management. *Surgical Pathology Clinics*, **14**, 293-307. <https://doi.org/10.1016/j.path.2021.01.005>
- [5] 常雯,吴莉,韩丹. 鼻腔鼻窦恶性黑色素瘤的影像学研究进展[J]. 临床耳鼻咽喉头颈外科杂志, 2018, 32(12): 960-962.
- [6] Olla, D. and Neumeister, M.W. (2021) Mucosal Melanoma. *Clinics in Plastic Surgery*, **48**, 707-711. <https://doi.org/10.1016/j.cps.2021.05.010>
- [7] Nenclares, P., Ap, D.D. and Bagwan, I. (2020) Head and Neck Mucosal Melanoma: The United Kingdom National Guidelines. *European Journal of Cancer*, **138**, 11-18. <https://doi.org/10.1016/j.ejca.2020.07.017>
- [8] Zhang, J., Tian, H. and Mao, L. (2024) Treatment of Acral and Mucosal Melanoma: Current and Emerging Targeted

- Therapies. *Critical Reviews in Oncology/Hematology*, **193**, Article 104221. <https://doi.org/10.1016/j.critrevonc.2023.104221>
- [9] Zhang, S., Zhang, J. and Guo, J. (2022) Evolving Treatment Approaches to Mucosal Melanoma. *Current Oncology Reports*, **24**, 1261-1271. <https://doi.org/10.1007/s11912-022-01225-z>
- [10] Pandrangi, V.C., Mace, J.C. and Abiri, A. (2023) Recurrence Patterns among Patients with Sinonasal Mucosal Melanoma: A Multi-Institutional Study. *International Forum of Allergy & Rhinology*, **13**, 2156-2164. <https://doi.org/10.1002/alr.23204>
- [11] Lian, B., Li, Z. and Wu, N. (2024) Phase II Clinical Trial of Neoadjuvant Anti-PD-1 (Toripalimab) Combined with Axitinib in Resectable Mucosal Melanoma. *Annals of Oncology*, **35**, 211-220. <https://doi.org/10.1016/j.annonc.2023.10.793>
- [12] Ong, C.V. and Samlowski, W. (2024) Neoadjuvant Ipilimumab Plus Nivolumab Therapy as a Potential Organ Preservation Strategy in Mucosal Melanoma: Case Report. *Frontiers in Oncology*, **14**, Article 1301424. <https://doi.org/10.3389/fonc.2024.1301424>
- [13] Krueger, O., Eisenburger, R. and Tasdogan, A. (2024) Case Report: Durable Complete Response of a Mucosal Melanoma of the Rectum after Neoadjuvant Immunotherapy with Ipilimumab Plus Nivolumab. *Frontiers in Immunology*, **15**, Article 1369190. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2024.1369190>
- [14] Lund, V.J. (2020) Sinonasal Malignant Melanoma. In: Nicolai, P. and Bradley, P.J., Eds., *Anterior Skull Base Tumors*, Karger Publishers, 185-196. <https://doi.org/10.1159/000457937>
- [15] Sahovaler, A., Ziai, H. and Cardemil, F. (2021) Importance of Margins, Radiotherapy, and Systemic Therapy in Mucosal Melanoma of the Head and Neck. *Laryngoscope*, **131**, 2269-2276. <https://doi.org/10.1002/lary.29555>
- [16] Tang, A., Taori, S. and Dang, S. (2024) Immunotherapy in the Management of Sinonasal Mucosal Melanoma: A Systematic Review. *Otolaryngology-Head and Neck Surgery*, **171**, 368-380. <https://doi.org/10.1002/ohn.790>
- [17] Nenclares, P. and Harrington, K.J. (2022) Management of Head and Neck Mucosal Melanoma. *Oral and Maxillofacial Surgery Clinics*, **34**, 299-314. <https://doi.org/10.1016/j.coms.2021.11.008>
- [18] 田惠春, 张佳冉, 斯璐. 2023 年 CSCO 黑色素瘤诊疗指南更新要点解读[J]. 实用肿瘤杂志, 2023, 38(6): 509-512.
- [19] Tzelnick, S., Levin, E.G. and Yacobi, D. (2022) Recurrence Patterns and Efficacy of Surveillance Modalities for Sinonasal Malignancies. *American Journal of Rhinology & Allergy*, **36**, 473-479. <https://doi.org/10.1177/19458924221079963>
- [20] Bhawe, P., Hong, A. and Lo, S.N. (2023) Efficacy and Toxicity of Adjuvant Radiotherapy in Recurrent Melanoma after Adjuvant Immunotherapy. *The Journal for ImmunoTherapy of Cancer*, **11**, e006629. <https://doi.org/10.1136/jitc-2022-006629>
- [21] Li, S., Wu, X. and Yan, X. (2022) Toripalimab Plus Axitinib in Patients with Metastatic Mucosal Melanoma: 3-Year Survival Update and Biomarker Analysis. *The Journal for ImmunoTherapy of Cancer*, **10**, e004036. <https://doi.org/10.1136/jitc-2021-004036>