DOI：10.12287/j.issn.2096-8965.20240309

30例鼻腔鼻窦恶性黑色素瘤预后及其影响因素

石元贞，厚媛，刘龙燕，李勇，刘增平，王艳莉，段世宏*

［兰州大学第二医院（第二临床医学院），甘肃 兰州 730030］

【摘要】目的 探讨原发性鼻腔鼻窦恶性黑色素瘤的临床特征及其与预后的相关性。**方法** 对兰州大学第二医院2010年7月–2024年3月收治的30例原发性鼻腔鼻窦黏膜恶性黑色素瘤（SNMM）临床资料进行回顾性分析，运用Kaplan-Meier法及Cox回归模型进行生存分析，得到影响患者预后的因素。**结果** 30例患者中，男性15例，女性15例，年龄38～81岁，平均年龄为60.37岁，生存时间为1-89个月，1年生存率为81.00%，3年生存率为54.09%，5年生存率为37.86%，中位生存期为28.13个月。Kaplan-Meier法提示年龄、首发症状到确诊时间、肿瘤原发部位、是否侵及眼眶、Ki-67表达水平、肿瘤分期、治疗与生存率有关，肿瘤分期是影响SNMM患者生存率的独立因素。**结论** SNMM恶性程度高，预后差，术后定期复查是提高生存率的关键。目前以手术及术后放疗、化疗、免疫及生物治疗等综合治疗为主。

【关键词】黑色素瘤；鼻腔；鼻窦肿瘤；预后

中图分类号：R739.62 **文献标识码：**A **文章编号：**2096–8965（2024）03–0061–05

Prognosis and influencing factors of 30 cases of malignant melanoma of nasal cavity and paranasal sinuses

Shi Yuanzhen, Hou Yuan, Liu Longyan, Li Yong, Liu Zengping, Wang Yanli, Duan Shihong*

（The Second Hospital & Clinical Medical School, Lanzhou University, Lanzhou 730030, Gansu, China）

【Abstract】 Objective To investigate the clinical features of malignant melanoma of nasal cavity and paranasal sinuses (sinonasal malignant melanoma, SNMM) and its correlation with prognosis. **Methods** A retrospective analysis was conducted on 30 cases of SNMM treated at the Second Hospital of Lanzhou University from July 2010 to March 2024. Kaplan-Meier method and Cox regression model were used for survival analysis to identify factors affecting patient prognosis. **Results** Among the 30 patients, 15 were males and 15 were females, aged between 38 and 81 years with an average age of 60.37 years. Survival time ranged from 1 to 89 months, with a 1-year survival rate of 81.00%, 3-year survival rate of 54.09%, and 5-year survival rate of 37.86%. The median survival time was 28.13 months. Kaplan-Meier method suggested that age, time from initial symptoms to diagnosis, primary tumor site, orbital involvement, Ki-67 expression levels, tumor staging and treatment were associated with survival rates. Tumor staging was identified as an independent factor affecting the survival rate in

收稿日期：2024-03-17；**修回日期：**2024-04-03

基金项目：兰州市科技计划项目（2023-2-81）

通信作者：段世宏（1971-），男，陕西汉中人，主任医师，教授，主要从事耳鼻喉临床与基础方面的研究，E-mail：duanqiushuo@163.com

SNMM patients. **Conclusion** SNMM has high malignancy and poor prognosis, with regular postoperative follow-up being critical to improving survival rates. Current treatment mainly consists of a combination of surgery, postoperative radiotherapy, chemotherapy, immunotherapy and biotherapy.

【**Keywords**】Melanoma; Nasal cavity; Sinus tumor; Prognosis

原发性鼻腔鼻窦黏膜恶性黑色素瘤（Sinonasal Malignant Melanoma，SNMM）是一种罕见的恶性肿瘤，发病率仅占所有恶性黑色素瘤的0.3%~2%[1]。其恶性程度高，预后差，5年总生存率（Overall Survival，OS）约为20%~55%[2]，患者发病年龄主要为61~70岁[3]。SNMM临床表现通常为鼻塞和鼻出血，可单独或联合发生，其肉眼观通常表现为伴或不伴色素沉着的息肉样肿块，外观缺乏特异性，可能表现为黑色、褐色、灰白色、粉红色、深红色或无色素表现。尽管过去的二十年，技术进步给SNMM患者的治疗选择带来更多可能性，但由于病灶隐匿且症状缺乏特异性，转移率高，SNMM患者的局部控制和远处转移仍然难以处理[3]。为提高对该病的认识，研究收集了兰州大学第二医院2010年7月–2024年3月收治的30例SNMM患者的临床资料，并进行回顾性分析，旨在探讨可对该疾病预后产生影响的因素。

1 资料与方法

1.1 临床资料

研究包括30例SNMM患者的临床资料，这些患者于2010年7月-2024年3月在兰州大学第二医院耳鼻咽喉头颈外科接受了治疗，均进行病理学检查确诊为恶性黑色素瘤。30例患者中，男性患者15例，女性患者15例。年龄为38~81岁，平均年龄为60.37岁。病程最长为89个月，最短为1个月，平均为28.13个月。30例患者均有鼻部症状，其中鼻出血25例，鼻塞24例，嗅觉减退6例，流黏脓涕6例，6例伴有头痛；2例患者伴有耳部症状，主要表现为耳鸣或耳内闷胀；7例患者表现有眼部症状，主要表现为视力下降或眼眶胀痛。本研究采用第7版AJCC的TNM分期[4]，在本组病例中，Ⅲ期18例（60.00%），Ⅳa期11例（36.67%），Ⅳb期1例（3.33%）。

1.2 临床诊断

所有患者入院后均完善影像学检查（CT或MRI）及鼻内镜检查。CT表现常为鼻腔、鼻窦或鼻咽部软组织影占位，边界不清，相邻骨质多呈溶骨性破坏。在本研究中，有8例患者的影像学检查显示邻近骨质破坏的迹象，23例（76.7%）患者肿瘤原发灶位于鼻腔，累及下鼻甲的情况较为常见（11例），其次为鼻中隔（8例），7例患者（23.3%）的肿瘤原发灶位于鼻窦，其中以上颌窦为主（5例），另有1例累及颅底。眼部侵犯方面，累及眶壁、眶底或眶内容物7例。就诊时未发现任何患者有其他部位的转移。鼻内镜下或术中发现17例肿瘤呈黑褐色、灰白色新生物，多表面粗糙；13例肿瘤呈粉红色新生物，通常为鱼肉样，质地脆易出血。在病理学上，HE染色显示肿瘤细胞呈卵圆形或梭形，核仁清晰，大部分病例可发现内含黑色素颗粒的细胞，少数病例则未见细胞内明显的黑色素颗粒。免疫组化发现96.3%的患者HMB-45为阳性（26/27），73.1%的患者S-100为阳性（19/26），91.7%的患者Melan-A为阳性（22/24），100%的患者vimentin为阳性（11/11），100%的患者SOX-10为阳性（20/20）。

1.3 治疗与随访

30例患者中，26例进行了手术治疗，均为鼻内镜下病损切除术，其中6例术后进行了辅助治疗；其余4例进行了鼻腔活组织检查术，对症治疗后出院。所有患者的术中标本均进行了病理学检查。化疗方案为顺铂和达卡巴嗪的联合应用。采用电话随访和定期门诊复查等方式对每个患者进行随访至2024年3月，计算每位病例的总生存期。

1.4 统计学方法

在生存分析方面，研究采用了Kaplan-Meier法进行单因素生存分析，以确定与SNMM预后相关的因素。变量包括性别、年龄、是否有鼻部手术史、首发症状到确诊时间、肿瘤原发部位、是否侵及眼眶、Ki-67表达水平、肿瘤分期以及治疗，同时进行log-rank检验，$P<0.05$差异有统计学意义。使用Cox回归模型计算OS的多因素风险比及其对应的95%*CI*。以上过程均在SPSS 26.0软件中进行。

2 结果

2.1 随访情况

自确诊之日开始随访，截止至2024年3月。30例患者中，15例生存，11例死亡，4例失访，生存时间为1-89个月，中位生存期为28.13个月。1年

生存率为81.00%，3年生存率为54.09%，5年生存率为37.86%。本研究中，17例患者有关于复发部位较完整和准确的信息。其中9例患者局部复发，7例患者出现肿瘤的远处转移，1例患者出现区域淋巴结转移。7例远处转移病例中，3例患者肝转移，1例患者脑转移，另外3例患者骨转移。

2.2 单因素分析

Kaplan-Meier生存函数分析见图1。Kaplan-Meier曲线显示年龄、首发症状到确诊时间、肿瘤原发部位、是否侵及眼眶、Ki-67表达水平、肿瘤分期和治疗与SNMM患者的预后相关（P<0.05）（见表1）。单因素生存曲线详见图2~8。而性别和是否有鼻部手术史不是影响生存率的危险因素。

表1 30例SNMM患者生存率的影响因素分析

Table 1 Analysis of factors influencing survival rate in 30 patients with SNMM

临床特点	例数n（%）	χ^2	P
性别		0.346	0.556
男	15（50）		
女	15（50）		
年龄		4.065	0.044
≥60岁	16（53.33）		
<60岁	14（46.67）		
是否有鼻部手术史		1.570	0.210
是	5（16.67）		
否	25（83.33）		
首发症状到确诊时间		4.078	0.043
≥3个月	19（63.33）		
<3个月	11（36.67）		
肿瘤原发部位		7.229	0.007
鼻窦	7（23.33）		
鼻腔	23（76.67）		
是否侵及眼眶		4.194	0.041
是	7（23.33）		
否	23（76.67）		
Ki-67表达水平		3.999	0.046
≥50%	13（52）		
<50%	12（48）		
肿瘤分期		10.947	0.004
Ⅲ期	18（60）		
Ⅳa期	11（36.67）		
Ⅳb期	1（3.33）		
治疗		5.427	0.020
单纯手术治疗	20（76.92）		
手术联合辅助治疗	6（23.08）		

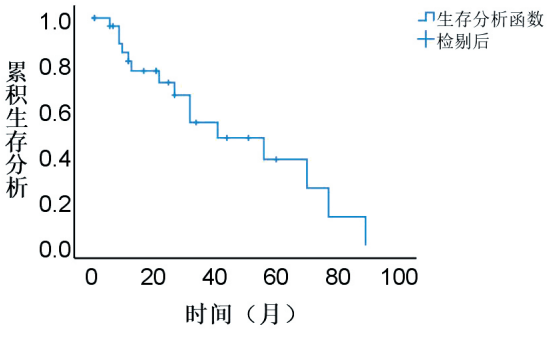


图1 鼻腔鼻窦恶性黑色素瘤患者K-M生存曲线

Figure 1 Kaplan-Meier survival curve of patients with SNMM

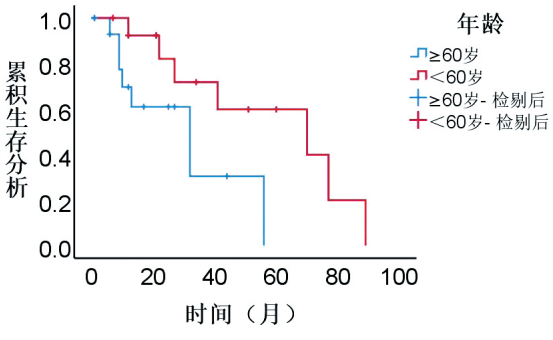


图2 不同年龄的生存曲线

Figure 2 Survival curves of different ages

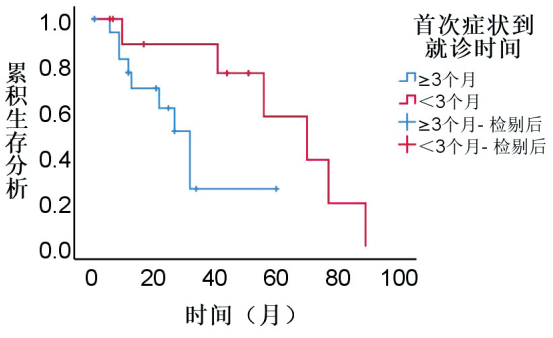


图3 首次症状到就诊时间的生存曲线

Figure 3 Survival curves of time from initial symptoms to diagnosis

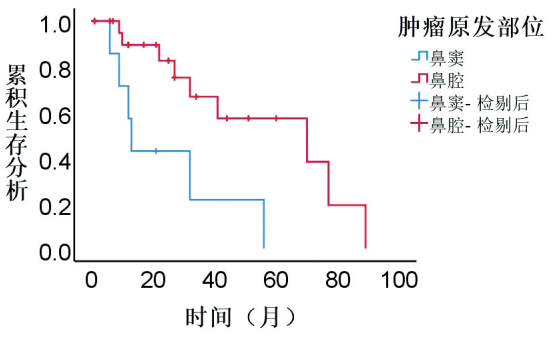


图4 不同肿瘤原发部位的生存曲线

Figure 4 Survival curves of different primary tumor sites

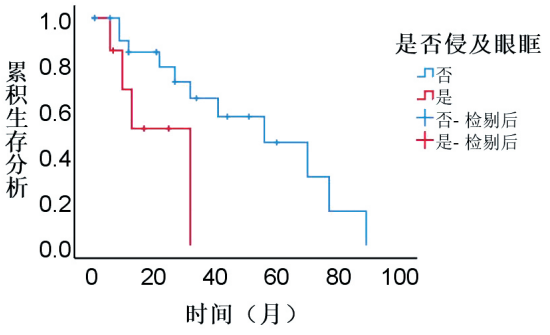


图5　是否侵及眼眶的生存曲线

Figure 5　Survival curves based on orbital invasion

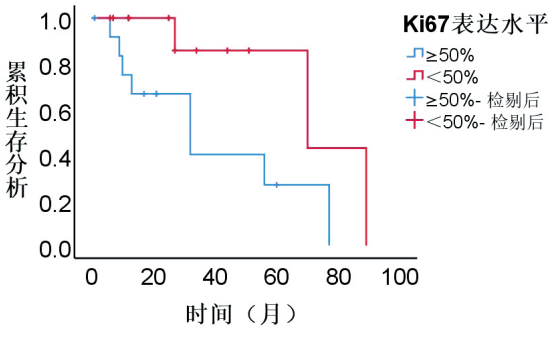


图6　Ki-67表达水平的生存曲线

Figure 6　Survival curves of Ki-67 expression levels

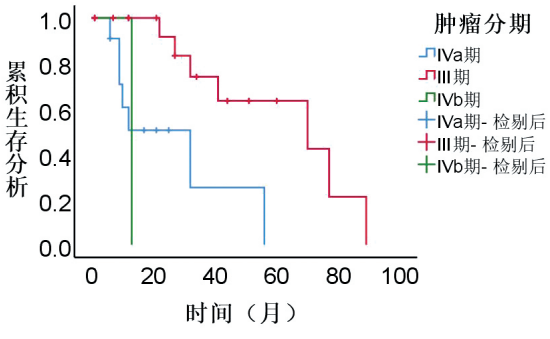


图7　不同肿瘤分期生存曲线

Figure 7　Survival curves of different tumor stages

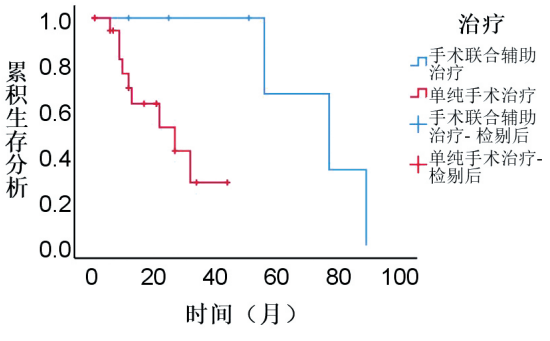


图8　不同治疗的生存曲线

Figure 8　Survival curves of different treatments

2.3　多因素分析

多因素分析包括了以上单因素分析的相关因素，采用Cox回归模型进行分析。结果表明，肿瘤分期为Ⅳa期是SNMM患者生存率的独立危险因素，具有统计学意义（P<0.05）（见表2）。

表2　30例SNMM患者生存率多因素Cox回归分析

Table 2　Multivariate Cox regression analysis of survival rate in 30 patients with SNMM

变量	β	SE	$Wald\ \chi^2$	HR	95%CI	P
肿瘤分期	−2.055	0.850	5.850	0.128	0.024~0.677	0.016

3　讨论

SNMM具有强侵袭性及高转移性，由于其发病隐匿，早期症状缺乏特异性，预后往往较差。SNMM作为一种罕见的肿瘤，大多数文献是基于单一机构的病例报告或回顾性研究。跟皮肤黑色素瘤相比，黏膜黑色素瘤较为少见。在头颈部黏膜黑色素瘤中，鼻腔和鼻窦是常见部位[5]。在本研究中，患者的年龄范围为38~81岁，平均年龄为60.37岁。Ganti等[6]研究认为高龄是影响SNMM预后的独立危险因素。Pontes等[7]发现年龄>67.6岁的患者死亡的比值比（Odds Ratio，OR）要比年龄≤67.6岁的患者高出7倍。在本研究中，生存分析结果显示，年龄≥60岁的患者比年龄<60岁的患者有较差的预后。老年患者通常伴有更多的合并症，这增加了治疗方案决策的复杂性。

大多数SNMM患者因鼻出血、鼻塞或发现鼻腔肿物就诊，此时常因被误诊为鼻窦炎使诊治延迟，选择不当的治疗方式导致预后较差。部分患者以眼部症状为主要表现，包括因肿瘤压迫或浸润性生长导致的眼球外突、眶周胀痛、视力下降、和溢泪等症状。Low等[8]报道SNMM最常见的解剖部位是鼻腔（73.0%），其次是上颌窦（15.7%）和筛窦（4.7%），而蝶窦和额窦属于最不常见的解剖部位。Neel等[9]报道62%~82%的筛窦肿瘤、55%的上颌窦肿瘤和46%的鼻腔肿瘤可能通过鼻泪管、眼眶裂、视管、筛孔、神经血管结构或直接侵犯周围骨骼从而侵犯眼眶。目前普遍认为，当鼻腔鼻窦恶性肿瘤侵犯眼眶时，患者的预后通常较差。Turri-Zanoni等[10]对不同病例系列报道的163例鼻腔鼻窦恶性肿瘤患者预后分析发现，眼眶受累程度显著影响患者OS和无复发生存率，当肿瘤部位靠近筛骨纸样板、侵犯眶周、累及眶内容物、累及眶尖时，其对应的5年无复发生存率分别为69%、51%、34%和近0%。在本研究的30例患者中，7例患者（23.3%）除了鼻塞及鼻出血等

非特异性症状同时表现有眼部症状，通过统计学分析认为是否有眼部症状是影响SNMM预后的因素之一。另外，肿瘤原发部位也与SNMM患者的预后密切相关。一项纳入695例SNMM患者的回顾性研究发现，鼻腔黏膜恶性黑色素瘤患者比鼻窦黏膜恶性黑色素瘤患者有更好的预后[11]。本研究中的结果与之类似，肿瘤原发于鼻窦的患者预后比肿瘤原发部位仅限于鼻腔的患者更差。

SNMM的发病机制目前仍不清楚，与更常见的皮肤黑色素瘤不同，SNMM与种族色素沉着和阳光照射等因素无关。表观遗传学方面，SNMM有特定的染色体改变模式，染色体臂1q、6p和8q有显著的增益，端粒酶逆转录酶启动子突变具有高频率的特征[12]。这些变化可能成为治疗的潜在靶点。有研究对不同亚型黑色素瘤进行免疫组织化学和遗传谱分析，发现*KIT*基因可能在疾病发生中发挥作用，可能具有潜在的诊断价值和治疗价值[3]。在病理学中，当SNMM细胞含有黑色素时，组织学诊断较为简单，典型病理特点是肿瘤细胞胞浆内可见典型的黑色素小体。对于肿瘤细胞内黑色素微量或不存在的病例，需要免疫组织化学辅助诊断，其常用指标有S-100、HMB-45、Melan-A和SOX-10等[13]。Guo等[14]发现Ki-67水平较低者比Ki-67水平较高者在进行免疫治疗后有更高的3年OS；在增殖指数方面，Ki-67水平和有丝分裂率较高者与更差的OS相关。本研究中，Ki-67表达水平≥50%的患者预后差于Ki-67表达水平<50%的患者，这与先前的文献报道结果类似。

目前，SNMM的治疗方法主要包括手术切除和辅助治疗。术后放疗或化疗尚无既定标准。Sun等[15]对107例SNMM患者进行回顾性分析发现，选择性颈部放射显著降低了肿瘤的局部复发率。最近的一项研究认为，术后放疗可以较好的控制局部肿瘤，并改善患者的OS和无复发生存率[16]。但也有研究认为，无论辅助放疗状态如何，其生存率都很差，辅助放疗可能不会为SNMM患者的生存率提供帮助[11]。Lai等[17]发现，手术联合放疗及手术联合放化疗均相对于单纯手术治疗表现出更好的预后。本研究中，手术联合辅助治疗者的K-M生存曲线与单纯手术治疗者呈离散趋势，提示手术联合辅助治疗可能与更好的预后相关，但由于样本量较小，术后进行与未进行辅助治疗的患者生存率无显著差异。近年来，免疫治疗成为SNMM重要治疗策略之一，包括抗CTLA-4和抗PD-1检查点抑制剂等，其作为术后辅助治疗或联合治疗能够显著提高晚期黑色素瘤患者的生存率[18]。Hanaoka等[19]发现，放疗联合PD-L1抗体治疗可以改善SNMM患者的局部控制率及无进展生存期。免疫检查点抑制剂[20]可能成为治疗SNMM新的希望，并具有一定疗效和可接受的安全性[21]。目前，手术仍是局部鼻腔鼻窦恶性黑色素瘤的一线治疗方法。此外，术后辅助治疗包括放疗、化疗、免疫治疗和靶向治疗正在进入这种疾病的治疗范式。

本次回顾性研究也有一定局限性。首先，研究是基于少数符合条件的患者，由于SNMM本身是一种罕见的疾病，符合纳入标准的患者数量有限；其次，由于患者预后普遍较差，本研究的随访时间较短，长期生存率难以准确估计。本研究对SNMM患者的临床特征及其与预后的相关性进行分析认为，SNMM发病率较低，预后极差，因此，早期诊断和早期治疗至关重要。

参考文献

[1] THAWANI R, KIM M S, ARASTU A, et al. The contemporary management of cancers of the sinonasal tract in adults[J]. CA: A Cancer Journal for Clinicians, 2023, 73 (1): 72-112.

[2] DE VIRGILIO A, COSTANTINO A, CANZANO F, et al. Regional disease control in sinonasal mucosal melanoma: Systematic review and Meta-analysis[J]. Head & Neck, 2021, 43(2): 705-715.

[3] AMIT M, NA'ARA S, HANNA E Y. Contemporary treatment approaches to sinonasal mucosal melanoma[J]. Current Oncology Reports, 2018, 20(2): 10.

[4] JEONG Y J, THOMPSON J F, CH'NG S. Epidemiology, staging and management of mucosal melanoma of the head and neck: A narrative review[J]. Chinese Clinical Oncology, 2023, 12(3): 28.

[5] SERGI M C, FILONI E, TRIGGIANO G, et al. Mucosal melanoma: Epidemiology, clinical features, and treatment [J]. Current Oncology Reports, 2023, 25(11): 1247-1258.

[6] GANTI A, RAMAN A, SHAY A, et al. Treatment modalities in sinonasal mucosal melanoma: A national cancer database analysis[J]. The Laryngoscope, 2020, 130(2): 275-282.

[7] PONTES F S C, DE SOUZA L L, DE ABREU M C, et al. Sinonasal melanoma: A systematic review of the prognostic factors[J]. International Journal of Oral and Maxillofacial Surgery, 2020, 49(5): 549-557.

[8] LOW C M, PRICE D L, MOORE E J, et al. Nodal and distant metastases in sinonasal mucosal melanoma: A population-based analysis[J]. The Laryngoscope, 2020,

（下转第83页）