

# 头颈部黏膜恶性黑色素瘤的临床诊治现状及进展

孙士然 易俊林

100021 北京, 国家癌症中心/中国医学科学院北京协和医学院肿瘤医院放疗科

通信作者: 易俊林, Email: yijunlin1969@163.com

DOI: 10.3760/cma.j.issn.1004-4221.2017.04.022

**【摘要】** 头颈部黏膜恶性黑色素瘤是一类少见的恶性肿瘤, 主要发生在鼻窦和口腔, 5 年生存率不到 30%。目前治疗模式尚存争议。多数回顾性研究结果显示术后放疗可以提高 LC, 但 OS 率未见明显获益。本文旨在加强对头颈部黏膜恶性黑色素瘤的认识, 包括其临床特点、诊断、分期、治疗模式和疗效等。

**【关键词】** 黏膜恶性黑色素瘤; 治疗模式; 疗效; 进展

## Current status and advances in clinical diagnosis and treatment of mucosal melanoma of the head and neck Sun Shiran, Yi Junlin

Department of Radiation Oncology, National Cancer Center/Cancer Hospital, Chinese Academy of Medical Sciences, Peking Union Medical College, Beijing 100021, China

Corresponding author: Yi Junlin, Email: yijunlin1969@163.com

**【Abstract】** Mucosal melanoma of the head and neck (MMHN) is a rare malignancy. The sinonasal cavity and oral cavity are the most common primary sites. MMHN is a very aggressive malignant tumor, with the 5-year overall survival (OS) rate less than 30%. Currently, the optimal treatment modality remains unclear. In the majority of available retrospective studies, postoperative radiotherapy improves the local control of MMHN, but without significant effect on OS. This article aims to improve our understanding of the clinical features, diagnosis, staging, treatment modalities, and outcomes of this malignancy.

**【Key words】** Mucosal melanoma; Treatment modality; Outcomes; Progress

头颈部黏膜恶性黑色素瘤 (MMHN) 是一类十分罕见的恶性肿瘤, 根据美国国家癌症数据库统计的 84 836 例恶性黑色素瘤患者中 1.3% 为黏膜相关。其中发生在头颈部的占到 55%<sup>[1]</sup>, 发病率约为 0.7/100 万<sup>[2]</sup>。发病年龄多在 60~70 岁, 30 岁前患病罕见, 男女发病率未见明显差异<sup>[3]</sup>。有文献认为 MMHN 有明显的种族和地域分布特点, 相比于白种人, 日本人群口腔黏膜恶性黑色素瘤的发病率更高<sup>[4-5]</sup>。

### 一、临床特点及诊断

头颈部黏膜恶性黑色素瘤主要发生在鼻腔鼻窦和口腔, 一项 SEER 数据库的统计<sup>[6]</sup> 显示, 发生在鼻腔鼻窦的占 72%, 发生在口腔的占 19%, 其他部位包括鼻咽、口咽、喉等部位占 9%。本病通常无特异的临床表现, 根据原发部位的不同具有不同的临床表现。鼻腔鼻窦黏膜恶性黑色素瘤 (SMM) 常累及鼻中隔和鼻腔侧壁, 通常表现为鼻衄、鼻塞以及有或无色素的息肉, 多数文献报道 SMM 初诊时颈部淋巴结受累率低于 10%<sup>[7-8]</sup>。口腔黏膜恶性黑色素瘤 (OMM) 多累及上牙槽和硬腭, 通常为患者进行口腔检查时无意发现有色病变进而确诊, 与 SMM 不同, OMM 初诊时颈部淋巴结转移率较高, 文献报道为 25%~76%<sup>[7,9]</sup>。该病诊断的金标准是组织病理学检查。黑色素瘤细胞表型多样, 可呈梭样、浆

细胞样、上皮细胞样等<sup>[10-11]</sup>, 癌细胞镜下排列成片状、巢状或细胞球样结构, 有文献报道肿瘤呈混合细胞表型的恶性程度更高<sup>[10]</sup>。胞质中富含色素颗粒的尚易诊断, 然而, 缺乏黑色素颗粒的肿瘤约占 13%~25%, 这需要与其他癌、淋巴瘤、肉瘤相鉴别。常用免疫组化指标包括 S-100、HMB-45 和 Melan-A, 其中 S-100 敏感度高, HMB-45 特异性高<sup>[11]</sup>。

### 二、分期

黏膜恶性黑色素瘤最早的分期方法是由 Ballantyne 等<sup>[12]</sup> 于 1970 年提出的, 至今依然被广泛使用: I 期为肿瘤局限于原发部位, 没有颈淋巴结及 DM; II 期为肿瘤发生了区域性淋巴结转移, 但没有 DM; III 期为肿瘤发生了 DM。该分期虽然简单易行, 但没有考虑到局部肿瘤侵犯情况, 由于大多数 MMHN 患者都是局限病变 (I 期), 该分期无法区分局部病灶情况, 进而无法将不同预后的肿瘤客观纳入不同分期中。第 7 版 AJCC 分期<sup>[13]</sup> 首次提出头颈部黏膜恶性黑色素瘤的 TNM 分期, 考虑到这类肿瘤恶性度高, 即使病灶早期, 也有较高的复发率和死亡率, 因此该分期并没有 T<sub>1</sub> 和 T<sub>2</sub> 期, 局限于黏膜层的即被列入 T<sub>3</sub> 期 (表 1)。Gal 等<sup>[14]</sup> 和 Lombardi 等<sup>[8]</sup> 分别报道了 304 例和 58 例发生在鼻腔鼻窦的黏膜恶性黑色素瘤, 应用新版分期结果显示不同 T 分期和 N

**表 1** 第 7 版 AJCC 头颈部黏膜恶性黑色素瘤分期标准

| 分期                | 病变   |
|-------------------|--|
| T <sub>3</sub> 期  | 黏膜病变   |
| T <sub>4a</sub> 期 | 侵及深部软组织、软骨、骨   |
| T <sub>4b</sub> 期 | 侵及脑组织、硬脑膜、颅底、IX、X、XI、XII 颅神经、咀嚼肌间隙、颈动脉、椎前间隙、纵膈   |
| N <sub>x</sub> 期  | 不确定是否发生淋巴结转移   |
| N <sub>0</sub> 期  | 无淋巴结转移   |
| N <sub>1</sub> 期  | 区域淋巴结转移  |
| M <sub>0</sub> 期  | 无远处转移  |
| M <sub>1</sub> 期  | 有远处转移  |
| Ⅲ 期               | T <sub>3</sub> N <sub>0</sub> M <sub>0</sub> 期   |
| Ⅳ <sub>a</sub> 期  | T <sub>4a</sub> N <sub>0</sub> M <sub>0</sub> 期或 T <sub>3-4a</sub> N <sub>1</sub> M <sub>0</sub> 期 |
| Ⅳ <sub>b</sub> 期  | T <sub>4b</sub> 期, 任何 N, M <sub>0</sub> 期  |
| Ⅳ <sub>c</sub> 期  | 任何 T, 期, 任何 N, M <sub>1</sub> 期  |

分期与预后显著相关。目前该分期的合理性仍需更大样本量进行验证。

### 三、治疗模式及疗效

1. 手术: 目前相对一致的观点认为根治性切除是 MMHN 首选的治疗手段。影响手术治疗疗效的重要因素之一是保证切缘阴性。Penel 等<sup>[15]</sup>报道术后切缘阳性患者的疾病死亡风险较切缘阴性的增加 21 倍( $P=0.013$ )。然而由于头颈部肿瘤发生部位结构复杂, 病灶隐匿, 阴性切缘往往难以获得; 然而扩大切除术通常以牺牲容貌为代价, 并且在一定程度上带来功能障碍。除此之外, Medina 等<sup>[16]</sup>研究结果显示, 尽管行扩大手术切除术, LC 率依然不足 50%; 另外, Manolidis 和 Donald<sup>[17]</sup>报道, 即使 LC 率达到 50%, 大部分患者最终死于 DM。因此, 提高肿瘤局部切除率的同时减少手术导致的组织缺损和功能障碍, 是外科手术前权衡考虑的关键。近年来随着内镜术发展, 陆续不断有小样本研究显示内镜手术应用于鼻窦恶性肿瘤有较好的治疗疗效, 其在保护正常组织, 减少术后并发症, 改善患者生活质量方面有独特优势, 或可成为开放手术外可选择的治療手段。

关于 MMHN 颈部淋巴结治疗, 目前相对一致的观点认为, 初诊时有明确颈部淋巴结转移阳性者, 应行常规的颈淋巴结清扫; 而对于初诊时无淋巴结转移者是否要行预防性治疗, 目前尚存争议。相比于鼻窦黏膜恶性黑色素瘤, 口腔黏膜恶性黑色素瘤初诊时淋巴结阳性率较高, 为 25%~76%<sup>[7,9]</sup>。除此之外, Sun 等<sup>[9]</sup>的研究结果显示, 即使初诊 N<sub>0</sub> 期口腔黏膜恶性黑色素瘤, 随访过程中颈部淋巴结转移率可高达 36%。这与 Patel 等<sup>[7]</sup>报道的口腔黏膜恶性黑色素瘤 38% 的颈部复发率结果相仿, 因此 Krengli 等<sup>[18]</sup>和 Medina 等<sup>[16]</sup>认为对口腔黏膜恶性黑色素瘤有必要行预防性颈部淋巴结清扫术。Sun 等<sup>[9]</sup>进一步提出对 N<sub>0</sub> 期口腔黏膜恶性黑色素瘤患者建议行 I—III 区的预防性颈清扫, 而对 N<sub>1</sub> 期患者则行单侧颈清扫。尽管目前缺少行预防性颈部治疗的充分证据, 但亦应对存在高危颈部淋巴结转移风险患者予以足够重视。近年来, 前哨淋巴结活检 (SLN) 越来越多应用于皮肤恶性黑色素瘤的诊治中, 该方法亦开始探索于黏膜恶性黑

色素瘤。Starek 等<sup>[19]</sup>报道了 2 例通过 SLN 准确判断淋巴结是否受累病例, SLN 活检或许对 MMHN 准确分期和治疗策略的制定上有重要指导意义。

### 2. 放疗

(1) 术后放疗: 文献报道头颈黏膜恶性黑色素瘤单纯手术组的 LR 率在 43%~74%<sup>[18,20-23]</sup>, 因此有效的术后辅助治疗很关键。既往回顾性研究中, 术后放疗多应用于局部晚期、术后复发以及存在手术切缘阳性等有明显不良预后因素的病例, 术后放疗使 LR 率由 43%~74% 降到了 17%~38%<sup>[18,20-23]</sup>。Temam 等<sup>[20]</sup>回顾分析 69 例 MMHN 患者, 得出单纯手术与术后放疗的 LC 率分别为 26% 与 62% ( $P=0.05$ ), 多因素分析结果亦显示术后放疗能显著提高 LC 率 ( $RR=0.4, P=0.05$ )。一系列回顾性研究结果显示, 术后放疗虽能够提高局部区域控制率, 但未提高生存率<sup>[18,20,22-27]</sup>。最近一项纳入 12 个回顾性研究的 1 593 例头颈黏膜恶性黑色素瘤患者 Meta 分析结果显示, 术后放疗能降低 LR 风险, 但无降低 DM 及死亡风险<sup>[28]</sup>。另外一项纳入 8 个回顾性研究的 423 例 MMHN 的 Meta 分析结果显示, 术后放疗能降低局部区域复发率 ( $OR=0.36, P=0.000$ ), 同样认为对生存率并无提高<sup>[29]</sup>。GETTEC 的一项研究回顾了 160 例 MMHN 患者的治疗失败模式, 得出单纯手术组的局部区域复发率 55.6%, 而术后放疗组的仅 29.9% ( $P<0.01$ ), 两组 5 年生存率相近<sup>[22]</sup>。总之, 以上结论是基于回顾性的资料分析, 单纯手术组和术后放疗组之间存在病例选择的偏倚, 术后放疗组的患者通常分期较晚或是具备更多不良预后因素。

(2) 单纯放疗: 单纯放疗往往应用于分期晚、病变广泛, 难以手术切除的 MMHN。由于这部分患者本身体质差, 因此难以得到 LC 和生存上的获益, 这也许掩盖了单纯放疗的治疗效果。既往文献报道的单纯放疗 LC 率在 0~61%, 5 年 OS 在 13%~18%<sup>[18,30-31]</sup>。由于黑色素瘤对常规射线放射抗拒的生物学特性, 高 LET 射线如中子、质子、碳离子的应用也得到越来越多的关注: Liao 等<sup>[32]</sup>报道了接受快中子治疗的头颈部黏膜恶性黑色素瘤患者, 5 年 LC 率达 66%, 5 年 OS 率达 21%, 其中 2 例患者出现了严重的晚期并发症 (放射性骨坏死); Fuji 等<sup>[33]</sup>报道了 20 例应用高剂量质子束治疗的鼻窦黏膜恶性黑色素瘤患者, 结果显示 5 年 LC 率达 62%; Yanagi 等<sup>[34]</sup>报道了接受碳离子治疗的 72 例 MMHN, 5 年 LC 率为 84.1%, 5 年 OS 率为 27%, 不良反应与常规放疗相仿。总之, 以上结果显示 DM 依然是该病致死的主要原因。

(3) 剂量和分割模式: 由于黑色素瘤具有低  $\alpha/\beta$  值的生物学特性, 大分割模式在黑色素瘤的治疗中也得以广泛研究, 尚未得出一致结论。Overgaard<sup>[35]</sup>研究了 >600 例 LR 或 DM 的恶性黑色素瘤病例, 大多数为皮肤恶性黑色素瘤, 结论显示单次分割剂量 >4 Gy 与  $\leq 4$  Gy 的 CR 率分别为 59% 与 33% ( $P<0.001$ ), OS 未见明显差别; Wada 等<sup>[36]</sup>报道了 31 例 MMHN, 其中 17 例接受高剂量分割模式 (3.0~13.8 Gy), 14 例接受低剂量分割模式 (1.5~2.5 Gy), 结果显示接受高剂量分割模式的患者有较高的肿瘤 LC 率 ( $P=0.048$ )

和 CCS 率( $P=0.045$ )。然而,一项研究恶性黑色素瘤分割剂量学的随机对照研究(RTOG 8305)得出相反结果,大分割组(8 Gy/次共 4 次)与常规分割组(2.5 Gy/次共 20 次)相比,肿瘤反应率无差异<sup>[37]</sup>。除此之外,Moreno 等<sup>[24]</sup>的结论亦认为大分割未能使 LC 获益,其中常规分割组的局部区域复发率为 54.6%,而大分割组局部区域复发率高达 100%( $P=0.01$ )。在放疗总剂量方面,目前尚缺乏推荐共识,大多数术后放疗和根治性放疗总剂量在 50~70 Gy<sup>[18,20-22,24]</sup>。仅有少数研究分析了放疗总剂量与预后关系,Wada 等<sup>[36]</sup>的研究结果显示,当 BED>118 Gy 时(40 Gy,5 Gy/次;44 Gy,4 Gy/次;54 Gy,3 Gy/次),能明显提高 LC 率和 CCS 率。相似的,Trotti 和 Peters<sup>[38]</sup>亦推荐 BED=122 Gy 的大分割方案(36 Gy,6 Gy/次)。总之,目前就恶性黑色素瘤剂量学研究非常有限,未来有待于开展相关的临床研究。

3. 全身治疗:DM 是头颈部黏膜恶性黑色素瘤患者失败主要原因之一,寻求有效的全身药物治疗手段非常有必要。恶性黑色素瘤一直被认为对化疗不敏感,因此化疗一般仅用于晚期患者的姑息治疗;临床常用 DTIC、CCNU、CCDP 等,虽可取得暂时缓解,但大多数的回顾性研究报道联合化疗并不能带来 LC 和生存获益<sup>[7,18,20-21]</sup>。同时,也有部分研究报道化疗的积极作用。Ahn 等<sup>[39]</sup>和 Yang 等<sup>[40]</sup>报道的接受术后辅助化疗的头颈黏膜恶性黑色素瘤患者,结果显示接受辅助化疗可显著提高 OS 率。对于恶性黑色素瘤,部分观点认为化疗基础上加入生物治疗或可提高疗效。一项关于晚期恶性黑色素瘤的 Meta 分析结果显示,相比单纯化疗,加入生物治疗能显著提高治疗有效率,但未发现生存获益<sup>[41]</sup>。Sun 等<sup>[42]</sup>报道的 51 例口腔黏膜恶性黑色素瘤,接受生物治疗 11 例,单因素分析结果显示接受术后生物治疗的较无生物治疗的显著提高 3 年生存率(70%:50%, $P=0.003$ )。生物治疗多采用的方案为大剂量 IFN 和 IL-2 皮下注射,大多数研究报道采用的剂量 $\geq 3.00 \times 10^4$  U/次,2~3 次/周。与皮肤恶性黑色素瘤不同的是,黏膜恶性黑色素瘤 BRAF 基因突变率并不高,而 c-KIT 的基因突变率较高,因此针对该基因的抑制剂如伊马替尼、索拉非尼、舒尼替尼等或许有治疗的独特优势。一项 II 期临床研究显示,43 例有 DM 且证实存在 c-KIT 基因突变或扩增的恶性黑色素瘤患者中,接受伊马替尼治疗的 1 年生存率可达 51%<sup>[43]</sup>。由此可见,对于晚期黏膜恶性黑色素瘤患者,伊马替尼为基础的靶向治疗或可延长生存。近年来,免疫治疗皮肤恶性黑色素瘤取得突破性进展,如抗 CTLA-4 抗体 Ipilimumab 的应用。发表在新英格兰杂志上的一项大型 III 期临床研究显示,对于 DM 的皮肤恶性黑色素瘤患者,Ipilimumab 能延长 OS 期( $P=0.003$ )<sup>[44]</sup>。除此之外,同属免疫靶向治疗的抗 PD-1 和 PD-L1 单抗的药物也成为治疗黑色素瘤研究的热点,近期有研究发现了其潜在治疗价值<sup>[45]</sup>。但由于头颈部黏膜恶性黑色素瘤的发病率低,针对其药物的临床研究较少,生物免疫治疗在其中价值还有待进一步研究。

#### 四、小结

头颈部黏膜恶性黑色素瘤是一类恶性程度高、生存率低、复发转移率高、预后差的疾病,需要多学科多手段综合治疗,目前推荐扩大切除术后再放疗以提高 LC 率;由于 DM 率高,积极寻求有效的全身治疗至关重要。由于该疾病整体发病率低,目前缺乏大样本回顾性资料,头颈部黏膜恶性黑色素瘤的临床特点、治疗模式、分期合理性等很多方面依然有待研究,所以开展深入的基础研究和多中心的临床研究至关重要。

#### 参 考 文 献

- [1] Chang AE, Karnell LH, Menck HR. The national cancer data base report on cutaneous and noncutaneous melanoma: a summary of 84,836 cases from the past decade [J]. *Cancer*, 1998, 83 (8): 1664-1678. DOI: 10.1002/(SICI)1097-0142(19981015)83:8<1664::AID-CNCR23>3.0.CO;2-G.
- [2] McLaughlin CC, Wu XC, Jemal A, et al. Incidence of noncutaneous melanomas in the U. S. [J]. *Cancer*, 2005, 103 (5): 1000-1007. DOI: 10.1002/encr.20866.
- [3] Lazarev S, Gupta V, Hu K, et al. Mucosal melanoma of the head and neck: a systematic review of the literature [J]. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2014, 90 (5): 1108-1118. DOI: 10.1016/j.ijrobp.2014.03.042.
- [4] Takagi M, Ishikawa G, Mori W. Primary malignant melanoma of the oral cavity in Japan. With special reference to mucosal melanosis [J]. *Cancer*, 1974, 34 (2): 358-370.
- [5] Cheng YF, Lai CC, Ho CY, et al. Toward a better understanding of sinonasal mucosal melanoma: clinical review of 23 cases [J]. *J Chin Med Assoc*, 2007, 70 (1): 24-29. DOI: 10.1016/S1726-4901(09)70296-5.
- [6] Jethanamest D, Vila PM, Sikora AG, et al. Predictors of survival in mucosal melanoma of the head and neck [J]. *Ann Surg Oncol*, 2011, 18 (10): 2748-2756. DOI: 10.1245/s10434-011-1685-4.
- [7] Patel SG, Prasad ML, Escrig M, et al. Primary mucosal malignant melanoma of the head and neck [J]. *Head Neck*, 2002, 24 (3): 247-257.
- [8] Lombardi D, Bottazzoli M, Turri-Zanoni M, et al. Sinonasal mucosal melanoma: a 12-year experience of 58 cases [J]. *Head Neck*, 2016, 38 Suppl 1: E1737-1745. DOI: 10.1002/hed.24309.
- [9] Sun CZ, Chen YF, Jiang YE, et al. Treatment and prognosis of oral mucosal melanoma [J]. *Oral Oncol*, 2012, 48 (7): 647-652. DOI: 10.1016/j.oraloncology.2012.01.019.
- [10] Lourenco SV, A MS, Sotto MN, et al. Primary oral mucosal melanoma: a series of 35 new cases from South America [J]. *Am J Dermatopathol*, 2009, 31 (4): 323-330. DOI: 10.1097/DAD.0b013e3181a0d37c.
- [11] Prasad ML, Patel SG, Huvo 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. DOI: 10.1002/encr.20201.
- [12] 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. DOI: 10.1016/S0002-9610(70)80001-0.
- [13] Edge SB, Compton CC. The American joint committee on cancer: the 7th edition of the AJCC cancer staging manual and the future of TNM [J]. *Ann Surg Oncol*, 2010, 17 (6): 1471-1474. DOI: 10.1245/s10434-010-0985-4.
- [14] Gal TJ, Silver N, Huang B. Demographics and treatment trends in sinonasal mucosal melanoma [J]. *Laryngoscope*, 2011, 121 (9): 2026-2033. DOI: 10.1002/lary.21925.
- [15] Penel N, Mallet Y, Mirabel X, et al. Primary mucosal melanoma of head and neck: prognostic value of clear margins [J]. *Laryngoscope*, 2006, 116 (6): 993-995. DOI: 10.1097/01.mlg.

- 0000217236.06585.a9.
- [16] Medina JE, Ferlito A, Pellitteri PK, et al. Current management of mucosal melanoma of the head and neck [J]. *J Surg Oncol*, 2003, 83(2): 116-122. DOI: 10.1002/jso.10247.
- [17] Manolidis S, Donald PJ. Malignant mucosal melanoma of the head and neck; review of the literature and report of 14 patients [J]. *Cancer*, 1997, 80(8): 1373-1386.
- [18] Krengli M, Masini L, Kaanders JH, et al. Radiotherapy in the treatment of mucosal melanoma of the upper aerodigestive tract: analysis of 74 cases. A rare cancer network study [J]. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2006, 65(3): 751-759. DOI: 10.1016/j.ijrobp.2006.01.016.
- [19] Starek I, Koranda P, Benes P. Sentinel lymph node biopsy: a new perspective in head and neck mucosal melanoma? [J]. *Melanoma Res*, 2006, 16(5): 423-427. DOI: 10.1097/01.cmr.0000222603.57932.b6.
- [20] Temam S, Mamelle G, Marandas P, et al. Postoperative radiotherapy for primary mucosal melanoma of the head and neck [J]. *Cancer*, 2005, 103(2): 313-319. DOI: 10.1002/ncr.20775.
- [21] Owens JM, Roberts DB, Myers JN. The role of postoperative adjuvant radiation therapy in the treatment of mucosal melanomas of the head and neck region [J]. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg*, 2003, 129(8): 864-868. DOI: 10.1001/archotol.129.8.864.
- [22] Benlyazid A, Thariat J, Temam S, et al. Postoperative radiotherapy in head and neck mucosal melanoma: a GETTEC study [J]. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg*, 2010, 136(12): 1219-1225. DOI: 10.1001/archoto.2010.217.
- [23] Nakashima JP, Viégas CM, Fassizoli AL, et al. Postoperative adjuvant radiation therapy in the treatment of primary head and neck mucosal melanomas [J]. *ORL J Otorhinolaryngol Relat Spec*, 2008, 70(6): 344-351. DOI: 10.1159/000163029.
- [24] 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. DOI: 10.1002/ncr.24976.
- [25] Vandenhende C, Leroy X, Chevalier D, et al. Sinonasal mucosal melanoma: retrospective survival study of 25 patients [J]. *J Laryngol Otol*, 2012, 126(2): 147-151. DOI: 10.1017/S0022215111002519.
- [26] Saigal K, Weed DT, Reis IM, et al. Mucosal melanomas of the head and neck: the role of postoperative radiation therapy [J]. *ISRN Oncol*, 2012, 2012: 785131. DOI: 10.5402/2012/785131.
- [27] 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. DOI: 10.1002/hed.20901.
- [28] Wushou A, Hou J, Zhao YJ, et al. Postoperative adjuvant radiotherapy improves loco-regional recurrence of head and neck mucosal melanoma [J]. *J Craniomaxillofac Surg*, 2015, 43(4): 553-558. DOI: 10.1016/j.jcms.2015.02.011.
- [29] Christopherson K, Malyapa RS, Werning JW, et al. Radiation therapy for mucosal melanoma of the head and neck [J]. *Am J Clin Oncol*, 2015, 38(1): 87-89. DOI: 10.1097/COC.0b013e31828d73bf.
- [30] Lee SP, Shimizu KT, Tran LM, et al. Mucosal melanoma of the head and neck: the impact of local control on survival [J]. *Laryngoscope*, 1994, 104(2): 121-126. DOI: 10.1288/00005537-199402000-00001.
- [31] Gilligan D, Slevin NJ. Radical radiotherapy for 28 cases of mucosal melanoma in the nasal cavity and sinuses [J]. *Br J Radiol*, 1991, 64(768): 1147-1150. DOI: 10.1259/0007-1285-64-768-1147.
- [32] Liao JJ, Parvathaneni U, Laramore GE, et al. Fast neutron radiotherapy for primary mucosal melanomas of the head and neck [J]. *Head Neck*, 2014, 36(8): 1162-1167. DOI: 10.1002/hed.23428.
- [33] Fuji H, Yoshikawa S, Kasami M, et al. High-dose proton beam therapy for sinonasal mucosal malignant melanoma [J]. *Radiat Oncol*, 2014, 9: 162. DOI: 10.1186/1748-717X-9-162.
- [34] Yanagi T, Mizoe JE, Hasegawa A, et al. Mucosal malignant melanoma of the head and neck treated by carbon ion radiotherapy [J]. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2009, 74(1): 15-20. DOI: 10.1016/j.ijrobp.2008.07.056.
- [35] Overgaard J. The role of radiotherapy in recurrent and metastatic malignant melanoma: a clinical radiobiological study [J]. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 1986, 12(6): 867-872. DOI: 10.1016/0360-3016(86)90378-0.
- [36] 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. DOI: 10.1016/j.ijrobp.2003.11.013.
- [37] Sause WT, Cooper JS, Rush S, et al. Fraction size in external beam radiation therapy in the treatment of melanoma [J]. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 1991, 20(3): 429-432. DOI: 10.1016/0360-3016(91)90053-7.
- [38] Trotti A, Peters LJ. Role of radiotherapy in the primary management of mucosal melanoma of the head and neck [J]. *Semin Surg Oncol*, 1993, 9(3): 246-250.
- [39] Ahn HJ, Na II, Park YH, et al. Role of adjuvant chemotherapy in malignant mucosal melanoma of the head and neck [J]. *Oral Oncol*, 2010, 46(8): 607-611. DOI: 10.1016/j.oraloncology.2010.05.005.
- [40] Yang X, Ren GX, Zhang CP, et al. Neck dissection and postoperative chemotherapy with dimethyl triazeno imidazole carboxamide and cisplatin protocol are useful for oral mucosal melanoma [J]. *BMC Cancer*, 2010, 10: 623. DOI: 10.1186/1471-2407-10-623.
- [41] Ives NJ, Stowe RL, Lorigan P, et al. Chemotherapy compared with biochemotherapy for the treatment of metastatic melanoma: a meta-analysis of 18 trials involving 2,621 patients [J]. *J Clin Oncol*, 2007, 25(34): 5426-5434. DOI: 10.1200/JCO.2007.12.0253.
- [42] Sun CZ, Chen FJ, Song M, et al. Clinical analysis of 51 cases of oral mucosal melanoma [J]. *Chin J Stomatol*, 2011, 46(9): 528-530. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1002-0098.2011.09.005.
- [43] Guo J, Si L, Kong Y, et al. Phase II, open-label, single-arm trial of imatinib mesylate in patients with metastatic melanoma harboring c-Kit mutation or amplification [J]. *J Clin Oncol*, 2011, 29(21): 2904-2909. DOI: 10.1200/JCO.2010.33.9275.
- [44] Hodi FS, O'Day SJ, McDermott DF, et al. Improved survival with ipilimumab in patients with metastatic melanoma [J]. *N Engl J Med*, 2010, 363(8): 711-723. DOI: 10.1056/NEJMoa1003466.
- [45] Min L, Hodi FS. Anti-PD1 following ipilimumab for mucosal melanoma: durable tumor response associated with severe hypothyroidism and rhabdomyolysis [J]. *Cancer Immunol Res*, 2014, 2(1): 15-18. DOI: 10.1158/2326-6066.CIR-13-0146.

(收稿日期: 2016-10-08)