

·专家共识·

Expert Consensus

中国口腔黏膜黑色素瘤临床诊治专家共识

郭伟^{1*},任国欣¹,孙沫逸²,孔蕴毅³,王丽珍⁴,步荣发⁵,冉炜⁶,唐瞻贵⁷,李龙江⁸,孟箭⁹,孙志军¹⁰,尚伟¹¹,
吕炯¹²,武和明¹³,张陈平¹,何悦¹,马旭辉¹,宋浩¹,鞠侯雨¹,郑家伟¹,龚忠诚¹⁴,杨凯¹⁵,张杰¹⁶,吴云腾^{1*}

- (1.上海交通大学医学院附属第九人民医院 口腔颌面-头颈肿瘤科,上海 200011;
- 2.空军军医大学口腔医学院 口腔颌面外科,陕西 西安 710032;
- 3.复旦大学附属肿瘤医院 病理科,上海 200032;
- 4.上海交通大学医学院附属第九人民医院 口腔病理科,上海 200011;
- 5.中国人民解放军总医院 口腔科,北京 100853;
- 6.中山大学附属第一医院 口腔科,广东 广州 510080;
- 7.中南大学湘雅口腔医学院 口腔颌面外科,湖南 长沙 410013;
- 8.四川大学华西口腔医院 头颈肿瘤外科,四川 成都 610000;
- 9.徐州医科大学口腔医学院,徐州市中心医院 口腔科,江苏 徐州 221009;
- 10.武汉大学口腔医学院 口腔颌面-头颈肿瘤科,湖北 武汉 430079;
- 11.青岛大学附属医院 口腔颌面外科,山东 青岛 266000;
- 12.浙江大学医学院附属第一医院 口腔颌面外科,浙江 杭州 310003;
- 13.南京医科大学口腔医学院 口腔颌面外科,江苏 南京 210008;
- 14.新疆医科大学第一附属医院 口腔颌面外科,新疆 乌鲁木齐 830054;
- 15.重庆医科大学附属第一医院 口腔颌面外科,重庆 400042;
- 16.北京大学口腔医院 口腔颌面外科,北京 100081)

[摘要] 头颈黏膜黑色素瘤(HNMM)是一类高度恶性的实体肿瘤,5年生存率长期徘徊在20%左右,其致病因素、驱动基因、临床表现及治疗手段等与皮肤黑色素瘤差异较大。2015年,国内首个头颈黏膜黑色素瘤诊治专家共识建立,经过6年多的推广应用,HNMM临床诊治规范性有了很大提高。随着黏膜黑色素瘤临床与基础研究的不断深入,HNMM的诊治与预后在近些年发生了较大变化,特别是头颈部各分支学科的蓬勃发展,口腔、鼻腔鼻窦、眼部等黏膜黑色素瘤各自发展出独特的诊治模式,该共识已不能满足当前临床的实际需求。对此,专家组认为头颈部黏膜包含的解剖范围较广,涉及的临床科室较多,不同学科之间黑色素瘤诊疗模式差异明显,临床亟须符合个体化治疗及精准治疗的更加专科化的诊治共识。为了进一步提高口腔黏膜黑色素瘤(OMM)的远期生存率和生存质量,让共识更好地指导临床工作,专家组聚焦OMM,深入讨论,基于循证医学证据和经验医学,完成专家共识的制定。考虑到患者的个体化差异,本共识可作为OMM临床实践的参考。

[关键词] 口腔;黏膜黑色素瘤;专家共识

[中图分类号] R739.8

[文献标志码] A

DOI: 10.19438/j.cjoms.2021.06.001

Expert consensus on clinical diagnosis and treatment for Chinese oral mucosal melanoma GUO Wei¹, REN Guo-xin¹, SUN Mo-yi², KONG Yun-yi³, WANG Li-zhen⁴, BU Rong-fa⁵, RAN Wei⁶, TANG Zhan-gui⁷, LI Long-jiang⁸, MENG Jian⁹, SUN Zhi-jun¹⁰, SHANG Wei¹¹, LV Jiong¹², WU He-ming¹³, ZHANG Chen-ping¹, HE Yue¹, MA Xu-hui¹, SONG

[收稿日期] 2021-09-14;[修回日期] 2021-09-16

[基金项目] 上海市科学技术委员会资助项目

(14DZ1941400,10410711200,08140902100)

[作者简介] 郭伟(1958-),男,博士,教授、主任医师

[通信作者] 吴云腾,E-mail: wuyunteng731@163.com;郭伟,

E-mail: guoweicn@sjtu.edu.cn。* 共同通信作者

©2021 年版权归《中国口腔颌面外科杂志》编辑部所有

Hao¹, JU Hou-yu¹, ZHENG Jia-wei¹, GONG Zhong-cheng¹⁴, YANG Kai¹⁵, ZHANG Jie¹⁶, WU Yun-teng¹. (1. Department of Oromaxillofacial Head and Neck Oncology, Shanghai Ninth People's Hospital, Shanghai Jiao Tong University School of Medicine. Shanghai 200011; 2. Department of Oral and Maxillofacial Surgery, School of Stomatology, Air Force Medical University. Xi'an 710032, Shannxi Province; 3. Department of Pathology, Fudan University Shanghai Cancer Center, Shanghai Medical College, Fudan University. Shanghai 200032; 4. Department of Oral Pathology, Shanghai Jiao Tong University School of Medicine. Shanghai 200011; 5. Department of Oral & Maxillofacial Surgery, People's Liberation Army Hospital. Beijing 100853; 6. Department of Stomatology, First Affiliated Hospital of Sun Yat-sen University. Guangzhou 510080, Guangdong Province; 7. Department of Oral and Maxillofacial Surgery, School of Medicine, Central South University. Changsha 410013, Hunan Province; 8. Department of Head and Neck Oncology, West China Stomatological Hospital, Sichuan University. Chengdu 610000, Sichuan Province; 9. Department of Stomatology, Xuzhou Central Hospital, School of Stomatology, Xuzhou Medical University. Xuzhou 221009, Jiangsu Province; 10. Department of Oromaxillofacial Head and Neck Oncology, Hospital of Stomatology Wuhan University. Wuhan 430079, Hubei Province; 11. Department of Oral and Maxillofacial Surgery, Affiliated Hospital of Qingdao University. Qingdao 266000, Shandong Province; 12. Department of Oral and Maxillofacial Surgery, First Affiliated Hospital of Zhejiang University Medical College. Hangzhou 310003, Zhejiang Province; 13. Department of Oral and Maxillofacial Surgery, Nanjing Medical University Stomatology College. Nanjing 210008, Jiangsu Province; 14. Department of Oral and Maxillofacial Surgery, First Affiliated Hospital of Xinjiang Medical University. Urumqi 830054, Xinjiang Uygur Autonomous Region; 15. Department of Oral and Maxillofacial Surgery, the First Affiliated Hospital of Chongqing Medical University. Chongqing 400042; 16. Department of Oral and Maxillofacial Surgery, Stomatological Hospital of Peking University. Beijing 100081, China)

[Summary] Head and neck mucosal melanoma (HNMM) is a kind of highly malignant solid tumor. The 5-year survival rate of HNMM is about 20% for a long time. Its pathogenic factors, driving genes, clinical manifestations and treatment methods are quite different from skin melanoma. In 2015, the first Chinese expert consensus on the diagnosis and treatment of head and neck mucosal malignant melanoma was established. After more than six years of application, the clinical diagnosis and treatment of HNMM has been greatly improved. With the deepening of clinical and basic research on mucosal melanoma, the diagnosis, treatment and prognosis of HNMM have changed greatly in recent years, especially with the vigorous development of various branches of head and neck. Oral, nasal, sinus, eye and other mucosal melanoma have developed their own unique diagnosis and treatment model. This consensus can't meet the actual needs of the current clinical practice. In this regard, the expert group believes that head and neck mucosa contains a wide range of anatomy, involving more clinical departments, and the diagnosis and treatment mode of melanoma varies significantly between different disciplines. It is urgent to meet the clinical consensus of more specialized diagnosis and treatment of individualized treatment and precise treatment. In order to further improve the long-term survival rate and quality of life of oral mucosal melanoma (OMM) and make the consensus to better guide clinical work, this expert group will focus on OMM and conduct in-depth discussion, and establish expert consensus based on evidence-based medicine and empirical medicine. Considering the individual differences of patients, this consensus can be used as a reference for clinical practice of OMM.

[Key words] Oral cavity; Mucosal melanoma; Expert consensus

China J Oral Maxillofac Surg, 2021, 19(6):481-488.

[邱蔚六院士按] 肿瘤 TNM 分类分期是对恶性肿瘤诊治的一个基本规范和指南,在选择诊治方法及预后评估方面具有十分重要的意义。国际抗癌联盟(UICC)和美国癌症联合会(AJCC)所制订的肿瘤 TNM 分类分期,自 20 世纪以来已在全世界被广泛应用,两者的差别不大,甚至相同。恶性黑色素瘤是一种常见的恶性肿瘤,口腔黏膜恶性黑色素瘤(OMM)也很常见,且多见于东方黄种人,在我国自不例外。遗憾的是,在已发布的国际 TNM 肿瘤分类分期的前 6 版中,均只有皮肤黑色素瘤的分类分期。所幸,自第 7 版开始,黏膜黑色素瘤见诸于国际 TNM 分类分期中,被命名为头颈黏膜黑色素瘤(mucosal melanoma of the head and neck, HNMM)分类分期。在 HNMM 中包括了原发于鼻腔、鼻窦、口腔、口咽、喉以及下咽等多处黏膜的黑色素瘤,但未再进一步加以细分。其次,一个十分令人不解的是,只有 T3、T4 晚期病例的分类分期,而无 T1、T2 的早期病例。据称是临床所见病例均为晚期所致。为此,中国口腔颌面外科学者根据中国患者的临床经验进行了大量临床和病理研究,并提出了 OMM 同样具有 T1、T2 病例的证据,这是一项十分有意义的工作。它不仅填补了口腔黏膜自身的独立解剖位置的特点,也填补了 OMM 从无 T1、T2 早期病例的认识空白,是一项从无到有,从“0”到“1”的创新工作。至此,OMM 的 TNM 分类分期也终于从 HNMM 中分离

出来,更加实现了追求精准诊治 OMM 的愿望,更能造福于广大 OMM 患者。当然,这只是一个开始,今后还需按照这一新的分类法继续从临床及预后去观察其精准性,必要时还可进一步改进。如果可能,希望这一独立的 OMM 分类分期见诸于将来新版的国际 TNM 分类分期中。

头颈部黏膜黑色素瘤 (head and neck mucosal melanoma, HNMM) 是一类高度恶性的实体肿瘤,严重危害人类健康。有关致病因素、驱动基因、临床症状和治疗方法及预后等与皮肤黑色素瘤差异较大。为切实提高我国 HNMM 的远期生存率及生存质量,吴云腾等^[1]于 2015 年制定了国内首个头颈黏膜黑色素瘤诊治专家共识。经过 6 年多的推广应用,HNMM 临床诊治规范性有了很大提高。随着黏膜黑色素瘤基础与临床研究的不断深入,HNMM 的诊治与预后近年也发生了明显变化,特别是头颈部各分支学科的蓬勃发展,口腔、鼻腔鼻窦、眼部等黏膜黑色素瘤各自发展出独特的诊治模式,该共识已不能满足当前临床实际需求。专家组认为,头颈部黏膜包含的解剖范围较广,涉及的临床科室较多,不同学科之间黑色素瘤诊疗模式也存在差异,临床亟待符合个体化治疗及精准治疗的更加专科化的诊治共识。经查阅文献,目前国内外尚无独立的口腔黏膜黑色素瘤 (oral mucosal melanoma, OMM) 的临床实践指南或共识。有鉴于此,为了让共识有的放矢、更精准地指导临床实践,专家组聚焦口腔黏膜黑色素瘤,基于循证医学证据和医学经验,并深入讨论与斟酌编写此共识。考虑到患者的个体化差异,本共识可作为 OMM 临床实践的参考。

1 OMM 流行病学

黏膜恶性黑色素瘤恶性程度较高,5 年生存率只有 20%左右,是我国常见的黑色素瘤亚型之一,构成比为 22.6%左右^[2-4]。黏膜恶性黑色素瘤主要发生在头颈部黏膜(55%),其次为肛门直肠(24%)、生殖道(18%)以及尿道黏膜(3%)^[5-6]。口腔黏膜是头颈部黏膜的重要组成部分,OMM 在 HNMM 中占比为 30%左右^[7]。OMM 在整个黑色素瘤的构成中与人种关系密切,东亚人群、非裔人群多发,构成比高达 8%左右;白种人发病率较低,构成比只有 0.2%左右^[8-9]。OMM 的好发人群为中老年人,中位年龄在 55 岁左右^[2,4,10]。性别方面,男性多见,我国一项 254 例大样本的临床研究显示,OMM 男女比例约为 1.6:1^[11]。

80% 以上的 OMM 发生于硬腭及上颌牙龈黏膜,其次为颊、唇黏膜,口底及舌黏膜较为少见^[12-15]。

口腔黏膜黑色素细胞起源于神经嵴,大部分位于基底膜附近。黑色素细胞由于各种因素恶变成为 OMM,但目前致病因素并不明确,可能的因素包括不良义齿、吸烟、机械创伤以及家族史等^[16-17]。

2 OMM 的临床及病理特点

OMM 在临床上主要表现为 2 种类型:斑片型及结节型^[11]。斑片型 OMM 与皮肤雀斑样恶性黑色素瘤形态类似,临床表现为黑色病变范围较大,表面平坦,与黏膜基本平齐,边缘轮廓不规则,颜色主要为黑色及灰色,病变周围散在分布黑色或灰色斑点。结节型 OMM 又分为 2 种,一种是没有平坦成分、全部为外生性结节,表面可见溃疡,颜色呈相对均匀的深黑色或蓝黑色;另一种是有平坦成分、在病变某个位置出现界限分明的肿瘤结节。结节通常表面光滑,呈粉灰色或深灰色,可有出血史。这些结节可能发展得相当快,通常在 4 周至 3 个月时间内迅速进展,并且是导致患者寻求治疗的主要原因。

OMM 转移能力非常强,是颈淋巴转移率最高的黑色素瘤,颈淋巴转移率高达 70%,远处转移率也接近 40%,这也是 OMM 预后极差的主要原因^[18-22]。

OMM 与其他部位恶性黑色素瘤类似,根据组织学形态是否存在浸润分为原位恶性黑色素瘤与浸润性恶性黑色素瘤^[23]。原位恶性黑色素瘤中可有 2 种组织学类型,雀斑样恶性黑色素瘤最为常见,表现为梭形或树突状黑色素瘤细胞在鳞状上皮基底层呈雀斑样增生,形态类似于肢端雀斑样恶性黑色素瘤。这种类型的原位恶性黑色素瘤在临床上往往表现为一长期存在、缓慢发展的扁平黑斑,可存在数年或数十年。病变初期黑色素瘤细胞数量少而散在,细胞异型性较小,但细胞核稍有增大且细胞与周围存在收缩间隙。随着病程进展,瘤细胞体积增大,数量增多,染色质变粗,核仁明显,逐渐累及鳞状上皮全层,可出现 Paget 样播散。黏膜内出现以淋巴细胞为主的苔藓样炎症细胞浸润带。圆形上皮样黑色素瘤细胞在鳞状上皮内呈 Paget 样播散,类似于浅表扩散型恶性黑色素瘤 (superficial spreading melanoma),这种类型的原位恶性黑色素瘤进展较快^[24]。

浸润性恶性黑色素瘤往往表现为具有显著异形

性的黑色素瘤细胞组成的不规则肿块, 肿瘤浸润黏膜下层, 甚至侵犯骨组织。瘤细胞形态上以上皮样或梭形细胞为主, 偶尔为痣样或浆细胞样形态。细胞异形性、坏死及核分裂增多均提示为高度恶性肿瘤。此外, 在病灶边缘交界处往往可见残存的原位恶性黑色素瘤形态。以纤维化、肉芽组织样增生伴散在淋巴细胞、浆细胞及吞噬黑色素组织细胞浸润为特点的自发消退现象, 也可见于黏膜恶性黑色素瘤。

OMM 分子生物学特征及基因图谱与皮肤黑色素瘤差异较大, 皮肤黑色素瘤主要由长期紫外线照射诱导的驱动基因突变, 以 BRAF 突变为主^[25-27]; 而 OMM 最常见的基因突变为 KIT 基因突变(23.1%), 其次为 NF1(7.1%)、RAS 家族(6.2%)及 BRAF 突变(3.1%)^[28-32]。CDK4 扩增在 OMM 中最常见, 60%左右的 OMM 存在 CDK4 拷贝数扩增, 这为 CDK4 抑制剂在 OMM 中的应用提供了理论基础^[33-36]。

临床上偶尔遇见无色素性黑色素瘤, 占全部口腔黏膜黑色素瘤不足 10%; 2020 年英国学者报道该类型占头颈黏膜黑色素瘤的比例高达 30%^[37]。无色素性黑色素瘤, 只有病理检查后才可确诊。

3 OMM 的临床分期

目前 OMM 的临床分期主要参考第 8 版 AJCC 关于头颈黏膜恶性黑色素瘤的 TNM 分期, 这一分期的争议性比较大, 最核心的问题在于该分期没有 T1 和 T2, OMM 全部被归为 T3 和 T4 的晚期肿瘤。但是, 一项对 170 例诊断为 T3 的 OMM 的临床研究显示, 病理诊断为原位 OMM 的这组病例, 5 年生存率高达 90%, 颈淋巴转移率只有 23.7%, 远处转移率仅有 2.6%^[13]。综合治疗与单纯手术或冷冻在本组病例中无生存差异, 研究结果证实早期 OMM 的存在。通过进一步查阅 AJCC 对其他恶性肿瘤的分期, 发现恶性程度比头颈黏膜恶性黑色素瘤更高或发病率比之更低的肿瘤都有 T1、T2。例如, 胰腺癌的 5 年生存率只有 10%左右, 恶性度比头颈黏膜恶性黑色素瘤还高, 但其 T 分期有 T1 或 T2^[38]; 眼结膜黑色素瘤属于头颈黑色素瘤范畴, 其发病率更低, 也有 T1 或 T2^[39]。

因此, 专家组讨论认为, OMM 也应存在 T1 或 T2, 具体为: T1—口腔黏膜原位黑色素瘤 (图 1); T2—微浸润性黑色素瘤 (图 2、3); T3—浸润性黑色素瘤(肿瘤浸润至黏膜下层或骨膜, 图 4); T4a—中度进展期, 肿瘤侵犯深部软组织、软骨、骨或者累及

皮肤(图 5); T4b—高度进展期, 肿瘤侵犯脑组织、硬脑膜、后组颅神经(、)、咀嚼肌间隙、颈动脉、椎前间隙、纵隔等。OMM 新的 TNM 临床分期见表 1。

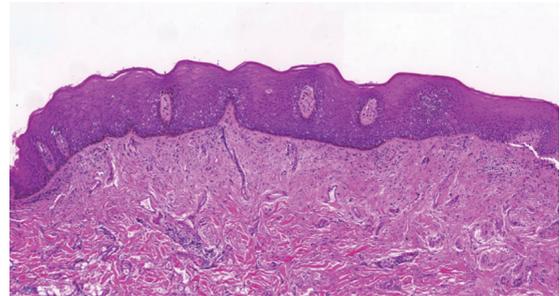


图 1 T1—口腔黏膜原位黑色素瘤
Figure 1 T1—oral mucosal melanoma in situ

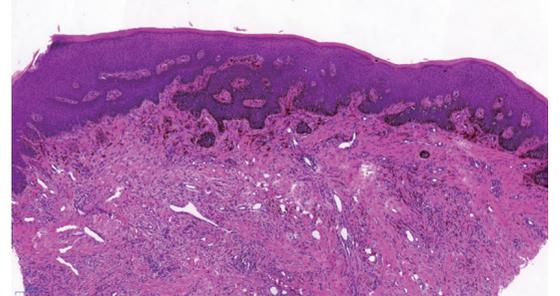


图 2 T2a—肿瘤浸润黏膜固有层乳头
Figure 2 T2a—tumor infiltration into the papillary layer of lamina propria papilla

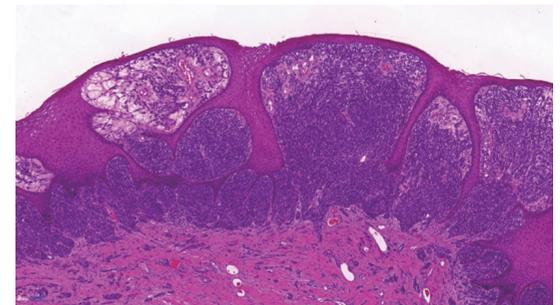


图 3 T2b—肿瘤浸润黏膜固有层网状层
Figure 3 T2b—tumor infiltration into the reticular layer of lamina propria

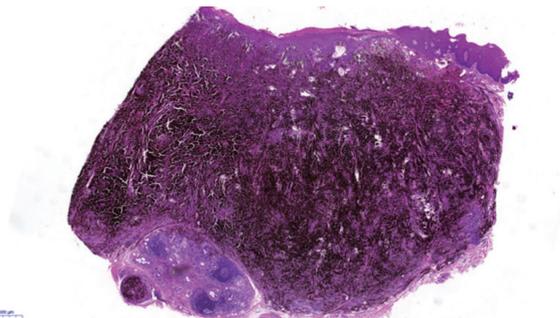


图 4 T3—浸润性黑色素瘤(肿瘤浸润至黏膜下层或骨膜)
Figure 4 T3—invasive melanoma (tumor invasion into submucosa and/or periosteum)

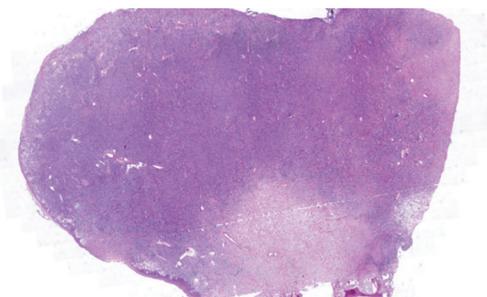


图 5 T4a—中度进展期,肿瘤侵犯深部软组织、软骨、骨或者累及皮肤
Figure 5 T4a—moderate progression (tumor involving deep soft tissue, cartilage, bone or skin)

表 1 新版 OMM 的 TNM 临床分期

Table 1 The new TNM-staging of OMM

TNM 临床分期	定义
T	原发肿瘤
T1	原位黑色素瘤
T2	微浸润性黑色素瘤
T2a	肿瘤浸润黏膜固有层乳头
T2b	肿瘤浸润黏膜固有层网状层
T3	浸润性黑色素瘤(肿瘤浸润至黏膜下层或骨膜)
T4a	中度进展期,肿瘤侵犯深部软组织、软骨、骨或者累及皮肤
T4b	高度进展期,肿瘤侵犯脑组织、硬脑膜,后组颅神经(、)、,颈动脉,椎前间隙,纵隔
N	淋巴结
N0	无区域淋巴结转移
N1	有区域淋巴结转移
M	远处转移
M0	无远处转移
M1	有远处转移
期	T1 N0 M0
期	T2a N0 M0
A 期	T2b N0 M0
B 期	T3 N0 M0
期	T3 N0 M0
A	T4a N0 M0;T1-3 N1 M0
B	T4b 任何 N M0
C	任何 T 任何 N M1

4 OMM 的诊断

典型的临床表现和体格检查是诊断 OMM 最基本的手段,影像学及实验室检查是必要的辅助诊断方法。病理学检查是 OMM 确定诊断的金标准。免疫组织化学染色,包括 S-100、SOX10、HMB-45、Melan-A 和 PNL2 等,是 OMM 诊断和鉴别诊断的必要辅助手段。

4.1 临床症状

OMM 的临床症状基本遵循 ABCDE 法则^[40]: A—非对称(asymmetry);B—边缘不规则(border irregularity);C—颜色改变(color variation);D—直径(diameter)大于 5 mm 的色素斑;E—隆起(elevation),一些早期肿瘤,瘤体会有轻微隆起,高出正常黏膜表面。OMM 进一步发展可出现卫星灶、溃疡、出血、牙松动及区域淋巴结肿大等。晚期 OMM 可出现远处转移,容易转移的部位为肺、脑、骨、肝等^[41-42]。

4.2 影像学检查

影像学检查应根据原发部位来确定,项目包括区域淋巴结 B 超、增强 CT 或 MRI(颈部、腮腺)、胸部 X 线或 CT。根据临床症状,可行全身骨扫描及头颅检查(CT 或 MRI),或者行 PET-CT 检查。

4.3 活检(适用于全部 OMM)

疑似早期的口腔黏膜恶性黑色素瘤建议完整切除可疑病灶,获取准确的 T 分期。如果肿瘤体积较大难以切除,或已经明确发生转移,推荐冷冻活检,不推荐直接切取活检。冷冻取活检应保证一定深度,以获取较为准确的 T 分期。咀嚼黏膜如腭部及牙龈,建议活检切至骨膜;非咀嚼黏膜,如颊部、口底黏膜,建议切至正常黏膜和肌组织。

4.4 实验室检查

除常规实验室检查外,还应检测 LDH,为后续治疗做准备,同时了解预后情况。LDH 越高,预后越差;有报道 LDH<0.8 倍正常值的患者,总生存期明显延长^[43]。目前尚无 OMM 特异的血清肿瘤标志物。

5 OMM 的治疗

5.1 冷冻治疗

湿润光滑的口腔黏膜是冷冻治疗的理想部位,而黑色素细胞对低温非常敏感。冷冻治疗用于 OMM 在国内已有 40 余年的历史,抗肿瘤免疫效应是冷冻治疗的重要作用机制之一。斑片型 OMM 与部分结节型 OMM 范围较大,周围散在大量卫星灶,口腔内解剖空间又有限,扩大切除难以取得理想的安全切缘,冷冻治疗对这类 OMM 可以达到非常好的局部控制率。此外,对于中晚期患者,冷冻治疗可作为姑息减瘤的措施,以延长患者生存期,提高生存质量。

5.2 手术治疗

扩大切除:对于原发灶较大,肿瘤侵及深层组织,如累及深部肌肉、颌骨,冷冻治疗难以到达的区

域,总的原则是广泛切除并获取阴性切缘,切除边界包括黏膜切缘和深部切缘。黏膜边界通常指包括肿瘤边界外 1.5~2 cm 外观正常的黏膜,深部边界根据肿瘤原发部位不同而改变。由于口腔内解剖空间有限,应考虑保留邻近重要的组织器官,因此对切除边界不必片面追求宽度和深度,可通过冷冻切片检查确定切缘安全性。肿瘤累及颌骨骨膜时,通常切除骨质与肿瘤的距离为 2 cm。

颈淋巴清扫术:对于 cN0 患者,不建议行选择性颈淋巴清扫术,推荐严密观察。临床诊断为颈部淋巴结阳性的患者,在原发灶得到基本控制的基础上,应行区域淋巴清扫术^[37,44]。

5.3 辅助治疗

OMM 术后辅助治疗非常重要。OMM 的生物学行为有别于皮肤黑色素瘤,其与血管关系更为密切,更易出现复发及转移。专家组一致认为,Ⅲ期及以上 OMM 必须进行术后辅助治疗。术后辅助治疗主要包括辅助化疗及辅助干扰素治疗。

辅助化疗:一线治疗推荐达卡巴嗪(dacarbazine,DTIC)单药、替莫唑胺(temozolomide, TMZ)或 TMZ/DTIC 单药为主的联合治疗(如联合顺铂或福莫斯汀);二线治疗一般推荐紫杉醇联合卡铂方案。长期以来,达卡巴嗪(DTIC)是晚期黑色素瘤内科治疗的“金标准”,目前其他化疗药物在总生存期方面均未超越 DTIC,单药 DTIC 的有效率为 7.5%~12.2%,新的化疗药物如替莫唑胺和福莫斯汀,虽然在疗效上并未明显超越 DTIC,但两者能透过血脑屏障,可用于脑转移 OMM 的治疗。

辅助干扰素治疗:推荐选择(1500 wiu/m² d1~5×4 周,900 wiu TIW×48 周)1 年方案。

5.4 放射治疗

黑色素瘤细胞本身对放疗不敏感,不推荐原发肿瘤行放疗。OMM 颈淋巴转移率较高,推荐放疗作为颈淋巴清扫术后的辅助治疗。目前也有循证医学证据显示,对于 cN0 病例,颈部放疗可预防颈淋巴结转移,但需要更多循证医学证据加以验证。

5.5 复发或转移性 OMM 的治疗

5.5.1 靶向治疗 OMM 预后较差,约 70%的 OMM 出现淋巴转移,40%的 OMM 出现远处转移。对于不可切除、复发或转移性 OMM,强烈推荐参加临床试验。所有不可切除、转移或复发的 OMM,原则上做基因检测。由于 OMM 缺乏特征性基因突变,在当前的

治疗模式下,只有靶向治疗有快速缩瘤作用。因此,基因检测建议采用全基因组测序,筛选潜在的突变靶点。

(1)伊马替尼(KIT 抑制剂):约 20%的 OMM 出现 C-KIT 基因突变。伊马替尼是 C-KIT 受体的酪氨酸激酶抑制剂,C-KIT 抑制剂伊马替尼的Ⅲ期临床研究显示,存在 KIT 突变或者扩增的转移性黑色素瘤患者的总体有效率为 20%~30%,疾病控制率为 35%~55%,但是大部分有效的患者维持时间较短。

(2)CDK4 抑制剂:超过 50%的 OMM 患者会出现 CDK4 基因扩增,推荐有 CDK4 扩增的 OMM 患者参加 CDK4 抑制剂的临床试验。

(3)BRAF 抑制剂:OMM 的 BRAF 突变率不足 5%。一旦发现突变,BRAF 抑制剂有较好的疾病控制率。

(4)抗血管生成靶向药物:OMM 易侵及血管,是其对抗血管生成药物相对敏感的原因之一,化疗+抗血管生成药物可作为不可切除或晚期 OMM 的姑息治疗方法。常用化疗+抗血管生成药物方案为顺铂+达卡巴嗪+恩度,顺铂 75 mg/m² d1,DTIC 250 mg/m² d1~5,恩度 15 mg/m² d1~7 q3w^[45]。

5.5.2 免疫治疗

(1)PD-1 单药:PD-1 单药对 OMM 的有效率只有 10%~15%,推荐肿瘤负荷小、寡转移的 OMM 患者选择 PD-1 单药治疗^[46]。

(2)PD-1 联合抗血管靶向治疗:2019 年,Sheng 等^[47]进行一项 JS001 联合阿昔替尼一线治疗晚期黏膜黑色素瘤的Ⅲ期临床研究,其中 RECIST 标准下有效率为 48.3%,疾病控制率为 86.2%;irRECIST 标准下有效率为 51.7%。RECIST 标准的中位 PFS 为 7.5 个月,irRECIST 标准的中位 PFS 为 8.9 个月。推荐肿瘤负荷大的 OMM 患者选择联合用药。

6 随访

OMM 患者应终身随访,包括体格检查以及影像学检查。

(1)体格检查:重点为原发部位附近黏膜和颈部淋巴结,对于可疑黏膜色素痣或黑斑,可早期行冷冻治疗或手术切除。

(2)影像学检查:原发部位增强 CT 或 MRI 检查,区域淋巴结 B 超或增强 CT(腮腺、颈部)及胸部 X 线或 CT。根据临床症状,行全身骨扫描及 PET-CT

检查。

(3)随访时间:第 1 年,每 1~3 个月随访 1 次;第 2 年,每 2~4 个月随访 1 次;第 3~5 年,每 4~6 个月随访 1 次;>5 年,每 6~12 个月随访 1 次。

7 初治 OMM 诊治流程

具体见图 6。

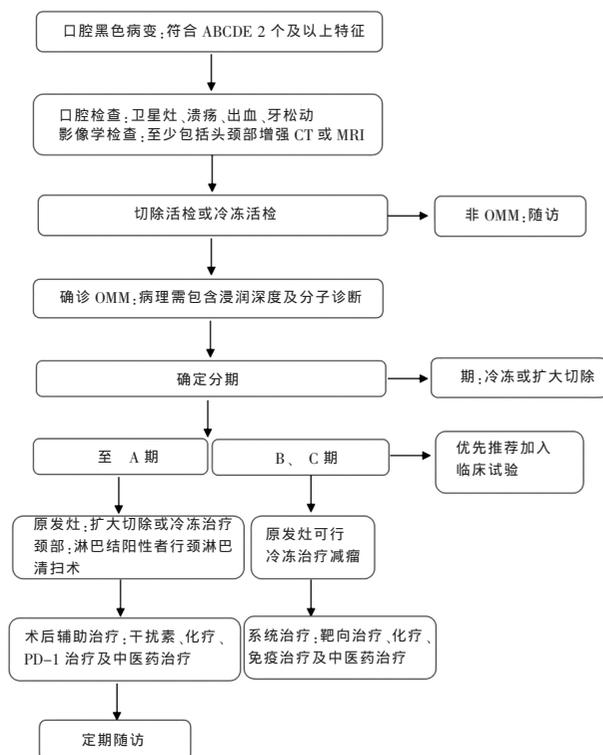


图 6 OMM 诊治流程

Figure 6 Algorithm of diagnosis and treatment of OMM

利益冲突声明:无。

[参考文献]

- [1] 吴云腾, 任国欣, 孙沫逸, 等. 中国头颈黏膜黑色素瘤临床诊治专家共识 [J]. 中国口腔颌面外科杂志, 2015, 13(3): 262-269.
- [2] Zito PM, Mazzoni T. Oral melanoma [M]. Treasure Island: StatPearls Publishing, 2021.
- [3] Schmidt MQ, David J, Yoshida EJ, et al. Predictors of survival in head and neck mucosal melanoma [J]. Oral Oncol, 2017, 73: 36-42.
- [4] Lee RJ, Lee SA, Lin T, et al. Determining the epidemiologic, outcome, and prognostic factors of oral malignant melanoma by using the Surveillance, Epidemiology, and End Results database [J]. J Am Dent Assoc, 2017, 148(5): 288-297.
- [5] Hicks MJ, Flaitz CM. Oral mucosal melanoma: epidemiology and pathobiology[J]. Oral Oncol, 2000, 36(2):152-169.

- [6] 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.
- [7] Sun S, Huang X, Gao L, et al. Long-term treatment outcomes and prognosis of mucosal melanoma of the head and neck: 161 cases from a single institution[J]. Oral Oncol, 2017, 74: 115-122.
- [8] Albuquerque DM, Cunha JL, Roza AL, et al. Oral pigmented lesions: a retrospective analysis from Brazil[J]. Med Oral Patol Oral Cir Bucal, 2021, 26(3): e284-e291.
- [9] Yamada SI, Kurita H, Kamata T, et al. Clinical investigation of 38 cases of oral mucosal melanoma: a multicentre retrospective analysis in Japan[J]. Australas J Dermatol, 2017, 58(4): e223-e227.
- [10] Moya-Plana A, Mangin D, Blanchard P, et al. Prognostic value and therapeutic implications of nodal involvement in head and neck mucosal melanoma[J]. Head Neck, 2021, 43(8): 2325-2331.
- [11] Wu Y, Zhong Y, Li C, et al. Neck dissection for oral mucosal melanoma: caution of nodular lesion [J]. Oral Oncol, 2014, 50(4): 319-324.
- [12] Oranges CM, Sisti G, Nasioudis D, et al. Hard palate melanoma: a population-based analysis of epidemiology and survival outcomes[J]. Anticancer Res, 2018, 38(10): 5811-5817.
- [13] Wu Y, Wang L, Ma X, et al. The existence of early stage oral mucosal melanoma: a 10-year retrospective analysis of 170 patients in a single institute[J]. Oral Oncol, 2018, 87: 70-76.
- [14] Young A, Okuyemi OT. Malignant tumors of the palate[M]. Treasure Island: StatPearls Publishing, 2021.
- [15] Kumar V, Vishnoi JR, Kori CG, et al. Primary malignant melanoma of oral cavity: a tertiary care center experience[J]. Natl J Maxillofac Surg, 2015, 6(2): 167-171.
- [16] Femiano F, Lanza A, Buonaiuto C, et al. Oral malignant melanoma: a review of the literature[J]. J Oral Pathol Med, 2008, 37(7): 383-388.
- [17] Eisen D, Voorhees JJ. Oral melanoma and other pigmented lesions of the oral cavity [J]. J Am Acad Dermatol, 1991, 24(4): 527-537.
- [18] 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.
- [19] Flukes S, Lohia S, Barker CA, et al. Are our patients doing better? a single institution experience of an evolving management paradigm for sinonasal mucosal melanoma [J]. Oral Oncol, 2021, 112:105006.
- [20] Soares CD, Carlos R, Andrade BAB, et al. Oral amelanotic melanomas: clinicopathologic features of 8 cases and review of the literature[J]. Int J Surg Pathol, 2021, 29(3): 263-272.
- [21] Igarashi H, Fukuda M, Konno Y, et al. Abscopal effect of radiation therapy after nivolumab monotherapy in a patient with oral mucosal melanoma: a case report [J]. Oral Oncol, 2020, 108: 104919.
- [22] Zhang J, Yu M, Li X, et al. Combination therapy improves im-

- immune response and prognosis in patients with advanced oral mucosal melanoma: a clinical treatment success [J]. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol*, 2018, 126(4): 307–316.
- [23] Mehnert JH, Heard JL. Staging of malignant melanomas by depth of invasion; a proposed index to prognosis [J]. *Am J Surg*, 1965, 110: 168–176.
- [24] Clark WH Jr, Ainsworth AM, Bernardino EA, et al. The developmental biology of primary human malignant melanomas[J]. *Semin Oncol*, 1975, 2(2): 83–103.
- [25] Zhou S, Sikorski D, Xu H, et al. Defining the criteria for reflex testing for BRAF mutations in cutaneous melanoma patients[J]. *Cancers (Basel)*, 2021, 13(9): 2282–2300.
- [26] Bastian BC. The molecular pathology of melanoma: an integrated taxonomy of melanocytic neoplasia[J]. *Annu Rev Pathol*, 2014, 9: 239–271.
- [27] van Breeschoten J, Wouters M, Hilarius DL, et al. First-line BRAF/MEK inhibitors versus anti-PD-1 monotherapy in BRAF (V600) -mutant advanced melanoma patients: a propensity -matched survival analysis [J]. *Br J Cancer*, 2021, 124 (7):1222–1230.
- [28] Ishizaki T, Yamazaki J, Jelinek J, et al. Genome-wide DNA methylation analysis identifies promoter hypermethylation in canine malignant melanoma[J]. *Res Vet Sci*, 2020, 132: 521–526.
- [29] Chen F, Zhang Q, Wang Y, et al. KIT, NRAS, BRAF and FMNL2 mutations in oral mucosal melanoma and a systematic review of the literature[J]. *Oncol Lett*, 2018, 15(6):9786–9792.
- [30] Millán-Esteban D, García-Casado Z, Manrique-Silva E, et al. Distribution and clinical role of KIT gene mutations in melanoma according to subtype: a study of 492 Spanish patients [J]. *Eur J Dermatol*, 2021 Mar 1. [Online ahead of print]
- [31] Cai YJ, Ke LF, Zhang WW, et al. Recurrent KRAS, KIT and SF3B1 mutations in melanoma of the female genital tract[J]. *BMC Cancer*, 2021, 21(1): 677–686.
- [32] Rawson RV, Wilmott JS, Scolyer RA. Mucosal melanoma: a review emphasizing the molecular landscape and implications for diagnosis and management [J]. *Surg Pathol Clin*, 2021, 14(2): 293–307.
- [33] Lyu J, Miao Y, Yu F, et al. CDK4 and TERT amplification in head and neck mucosal melanoma [J]. *J Oral Pathol Med*, 2021 Apr 2. [Online ahead of print]
- [34] Zhou R, Shi C, Tao W, et al. Analysis of mucosal melanoma whole -genome landscapes reveals clinically relevant genomic aberrations[J]. *Clin Cancer Res*, 2019, 25(12): 3548–3560.
- [35] Lyu J, Song Z, Chen J, et al. Whole-exome sequencing of oral mucosal melanoma reveals mutational profile and therapeutic targets[J]. *J Pathol*, 2018, 244(3): 358–366.
- [36] Kim HS, Jung M, Kang HN, et al. Oncogenic BRAF fusions in mucosal melanomas activate the MAPK pathway and are sensitive to MEK/PI3K inhibition or MEK/CDK4/6 inhibition[J]. *Oncogene*, 2017, 36(23): 3334–3345.
- [37] Mizrahi JD, Surana R, Valle JW, et al. Pancreatic cancer[J]. *Lancet*, 2020, 395(10242): 2008–2020.
- [38] Vora GK, Demirci H, Marr B, et al. Advances in the management of conjunctival melanoma[J]. *Surv Ophthalmol*, 2017, 62(1):26–42.
- [39] Rigel DS, Friedman RJ, Kopf AW, et al. ABCDE--an evolving concept in the early detection of melanoma [J]. *Arch Dermatol*, 2005, 141(8): 1032–1034.
- [40] Ma X, Wu Y, Zhang T, et al. The clinical significance of c-Kit mutations in metastatic oral mucosal melanoma in China [J]. *Oncotarget*, 2017, 8(47): 82661–82673.
- [41] Ma X, Wu Y, Zhang T, et al. Ki67 proliferation index as a histopathological predictive and prognostic parameter of oral mucosal melanoma in patients without distant metastases [J]. *J Cancer*, 2017, 8(18): 3828–3837.
- [42] Agarwala SS, Keilholz U, Gilles E, et al. LDH correlation with survival in advanced melanoma from two large, randomised trials (Oblimersen GM301 and EORTC 18951) [J]. *Eur J Cancer*, 2009,45(10): 1807–1814.
- [43] Wang X, Wu HM, Ren GX, et al. Primary oral mucosal melanoma: advocate a wait-and-see policy in the clinically NO patient[J]. *J Oral Maxillofac Surg*, 2012, 70(5):1192–1198.
- [44] Nenclares P, Ap Dafydd D, Bagwan I, et al. Head and neck mucosal melanoma: the United Kingdom national guidelines[J]. *Eur J Cancer*, 2020, 138: 11–18.
- [45] Cui C, Mao L, Chi Z, et al. A phase , randomized, double-blind, placebo-controlled multicenter trial of Endostar in patients with metastatic melanoma[J]. *Mol Ther*, 2013, 21(7):1456–1463.
- [46] Ascierto PA, Del Vecchio M, Mandalá M, et al. Adjuvant nivolumab versus ipilimumab in resected stage B–C and stage melanoma (CheckMate 238): 4-year results from a multicentre, double-blind, randomised, controlled, phase 3 trial[J]. *Lancet Oncol*, 2020, 21(11): 1465–1477.
- [47] Sheng X, Yan X, Chi Z, et al. Axitinib in combination with toripalimab, a humanized immunoglobulin G4 monoclonal antibody against programmed cell Death-1, in patients with metastatic mucosal melanoma: an open-label phase IB trial[J]. *J Clin Oncol*, 2019, 37(32): 2987–2999.