

皮肤恶性黑素瘤广泛转移存活 14 年 1 例

王恩文, 马惠文[△], 李代蓉, 冷德静, 周文文, 田玲 (重庆市肿瘤研究所/重庆市肿瘤医院
肿瘤内科 400030)

【关键词】 恶性黑素瘤; 化学药物治疗; 放射治疗; 免疫治疗; 干扰素 a-2b; 白细胞介素-2

DOI:10.3969/j.issn.1672-9455.2015.08.064 文献标志码:C 文章编号:1672-9455(2015)08-1175-02

恶性黑素瘤(MM)是一类起源于神经嵴的黑素细胞恶性肿瘤,占全身恶性肿瘤的1%~2%,近年来其发病率、病死率呈迅速增长的趋势^[1-2]。皮肤恶性黑素瘤(CMM)恶性程度高,预后差,大多数患者在10年内死亡。现报道1例经过多家三级甲等医院、多个科室,以CO₂激光、多次手术、化疗、放疗、免疫治疗后带瘤生存14年的CMM。

1 临床资料

1.1 1997年激光治疗阶段 患者,男,1934年2月10日出生,退休干部。1997年8月,患者无意中发现左手大拇指桡侧甲缘有一米粒大小淡黑色斑丘疹,颜色不均匀、边界不对称,表面无溃烂,无特殊不适;遂到四川大学华西医院普外科就诊,诊断为“色素痣”,未行组织病理学检查及左上肢区域淋巴结检查,予10.6 μm CO₂激光治疗后局部皮损消失。

1.2 1999~2008年左上肢反复复发阶段 发病部位涉及左腋窝到左腕关节,左上肢前、后、内、外侧皮下,转移顺序:腋窝淋巴结→皮下→肌层。

1.2.1 1999年3月患者无意中发现左腋窝淋巴结肿大,约5 cm×4 cm大小,在重庆医科大学附属第一医院行穿刺细胞学检查,见恶性瘤细胞(黑色素),予左腋窝淋巴结清扫术,术后化疗7周期,具体化疗药物及剂量不详。化疗结束予重组人干扰素-γ 100万个单位,肌肉注射,1次/d,2个月后减为每2天1次,治疗2个月;后以2次/周治疗约1年,治疗期间局部淋巴结及皮下未见增生结节。

1.2.2 2001年12月至2007年11月,患者左上肢皮下先后出现花生米至鸽卵大小结节,分别予手术切除8次,术后病理诊断为MM。术后高危手术区局部分别予放射治疗4次,为电子线或(电子线+X线片)60 Gy:2 Gy×30次;6年内总共以环磷酰胺、长春新碱、氮烯唑胺方案(CVD)化疗15周期。每次手术、放疗、化疗后均予IFN a-2b 300万个单位,肌肉注射,3次/周,治疗2个月后减为1次/周,维持治疗6个月至1年。每次治疗结束与复发的间隔时间为数月到1年。

1.2.3 2008年6月24日,患者左上臂中、上段1/3前外侧出现肿块,约3 cm×4 cm大小。彩超:肿块位于肌层内,左前臂皮下淋巴结肿大,最大0.5 cm×0.8 cm,双颈部、双锁骨上、双腋下、双腹股沟未见肿大淋巴结。手术切除肿块及皮下淋巴结后,肿块手术区局部予电子线+X线放射治疗,剂量60 Gy:2 Gy×30次,CVD方案化疗4周期;以IFN a-2b治疗(剂量同前),直至下次复发。

1.3 2009~2011年全身转移阶段(皮下、肺、肝、脑多处转

移) 2009年1月,患者发现左胸壁皮下一约4 cm×4 cm大小肿块,重医附一院活检病理:符合MM。2009年3月胸部CT:左肺上叶尖后段肺门块影1.4 cm×2.5 cm(转移性肿瘤);双肺上叶多发转移瘤,肺门及纵隔淋巴结(1.1 cm×2.1 cm)转移可能。患者当时拒绝放疗。予CVD方案化疗3周期,后以IFN a-2b治疗数月。2009年6月在本院予特异性免疫治疗[生物治疗-细胞因子活化杀伤细胞(CIK)+树突状细胞(DC)回输],治疗4次。每次剂量为2×10⁹个细胞。治疗期间病情持续进展,2009年11月12日重医附一院胸部CT:左侧胸大肌内软组织肿块,病灶持续强化,符合黑素瘤改变;因患者白细胞明显下降,仅予CVD化疗2周期。2010年4~6月,患者左前臂中下段皮肤、左上臂内侧皮肤先后出现甲盖大小黑色斑块,表面糜烂伴少许渗液,分别予局部手术切除,未予放疗、化疗,仅予IFN a-2b治疗。

2010年9月,患者左上臂再发鸡蛋大小皮下结节,左手、左前臂肿胀明显,功能受限,伴顽固性疼痛。重医附一院左上肢MRI:左侧肱骨中断,内侧肌群及三角肌内转移性肿瘤可能性大。于2010年10月28日入住四川大学华西医院。入院查体:左前臂上段、中下段分别见一2 cm×3 cm×2 cm、4 cm×5 cm×4 cm包块,顶部破溃、渗血、局部皮温高。左上臂、左前臂周径均为38 cm,右上臂、右前臂周径分别为28、24 cm。左前臂包块病理为MM,PET-CT:左上肢病灶及双肺下叶结节,考虑为肿瘤转移,左上肢软组织肿胀。于2010年11月5日行左肩关节解脱术,术中见:左上肢皮下、左上臂内侧肌群见多个鱼肉样结节,质软、有坏死、臭味。因患者一般情况差,术后未予放疗、化疗、免疫治疗。2011年1月患者感腹胀、纳差,头皮、右上臂多枚散在黄豆至花生米大小淡黑色至皮肤色结节,压痛;左腋窝、右上臂外侧各扪及2个蚕豆大小皮下结节。患者拒绝化疗、放疗,遂予免疫治疗:白细胞介素2(IL-2)200万个单位,肌肉注射,1次/d×2周,后减为100万个单位,1次/d×3周,后减为100万个单位,3次/周×4周。因患者皮肤瘙痒、腹胀症状明显,未行大剂量IL-2冲击治疗。2011年5月9日患者因腹胀、纳差入本院,头颅MRI:双侧头皮软组织内、双侧大脑、小脑及松果体区、桥前池内多发异常结节影;胸部X线片:右肺多发结节影;X线腹部平片:右上腹肠管扩张并液气平,考虑肠梗阻;腹部彩超:肝内实性占位,4.2 cm×4.5 cm,腹腔及腹膜后淋巴结肿大2.4 cm×3.2 cm。入院后予禁食、灌肠、补充能量,维持水、电解质平衡等对症、支持治疗。入院第19天,患者昏迷、呼之不应,血压、血氧饱和度逐渐下降,抢救

无效死亡。死亡诊断:恶性黑色素瘤(rT₀N_xM₁ IV 期,皮下、肺、脑、肝转移)。

该患者治疗主要不良反应:化疗——恶心、呕吐,白细胞、血小板减少;放疗——无明显不良反应;IFN——发热、肌痛、白细胞数量下降;IL-2——皮肤瘙痒、发热、寒战、肌注部位红肿、硬结;“CIK+DC”——皮肤瘙痒、荨麻疹。经短暂停药及对症处理后症状缓解,不影响后续治疗。

2 讨 论

MM 的发生与种族、遗传、创伤、日光及免疫等因素有关,其特点是恶性程度高、发展迅速、转移快、预后差、病死率高。若能早期发现、及时治疗,CMM 的 5 年生存率可以达到 90%~95%^[3]。早期完整手术切除是 CMM 的首选治疗方法。大量回顾性研究证实,CMM 的外科治疗趋于保守,皮肤扩大切除不能减少复发、转移及改善预后,截肢不能提高生存质量,切除深度不主张深达筋膜,保留筋膜可以减少转移,手术切除原则以局部不复发为准。切除方法包括一般外科切除术及 Mohs 显微外科切除术,目前公认最重要的预后指标为病变厚度。无转移的局部原发病变,先进行包括全部深度病变的切取活检,再根据厚度行广泛切除及区域淋巴结处理;对于晚期已有远处转移的患者,也不应放弃手术治疗。对转移性恶性黑色素瘤的原发灶及转移灶进行手术切除有利于提高患者生存时间及生活质量。

研究发现,MM 与免疫关系密切,免疫制剂能够促进一些难治性 MM 的消退,因而免疫治疗已经成为继手术后的又一重要治疗手段^[1]。非特异性免疫治疗如 IFN α-2b、IL-2 等;特异性免疫治疗,如 CIK、DC 等。“CIK+DC”是新近发展的特异性免疫治疗,它是利用 MM 细胞或其抗原物质来诱导机体产生特异性细胞免疫和体液免疫应答,增强机体的抗癌能力,阻止肿瘤的生长、扩散和复发,从而达到治疗肿瘤的目的。IL-2 主要由 Th1 细胞和自然杀伤细胞分泌产生,参与人体的免疫功能,其抗肿瘤活性是由于免疫反应细胞的增强所诱导,以致诱发肿瘤细胞的杀伤效应。1998 年美国食品与药品管理局批准 IL-2 用于治疗 MM。IFN 除有抗病毒作用外还有广泛的免疫作用,包括促进主要组织相容性抗原和肿瘤相关抗原的表达,能够增加 NK 细胞和 T 细胞的细胞毒性作用^[4]。Hansson 等^[5]的随机双盲对照研究,显示 A 组安慰剂组:IFN α-2b 1 000 万个单位,皮下注射,5 次/周,治疗 4 周,后改为 3 次/周;B 组维持治疗 1 年;C 组维持治疗 2 年。B 组不能明显延长生存时间,但可以显著延长无瘤缓解期;C 组与 B 组疗效差异无统计学意义。本例患者化疗结合 IFN α-2b 或 IFN γ 维持治疗数月至 1 年,是否在促使肿瘤细胞局限于左上肢约 6 年,而没有发生全身转移方面起重要作用,有待进一步研究证实。

晚期恶性黑色素瘤应采用个体化全身治疗,可选用单药或联合化疗。DTIC 仍然是有肯定疗效的药物,但单用 DTIC 的疗效不到 10%^[6]。其他化疗药物有顺铂、长春花碱、替莫唑胺等。化疗联合 CIK 治疗 MM 患者耐受性好,有效率高于常规化疗^[7]。多次化疗、免疫治疗可以很好减灭肿瘤细胞。黑色素瘤对放射线不敏感,但放疗可以缩小瘤体、减少肿瘤血供。较小分割剂量、较高的总剂量有明显的姑息治疗作用。放疗主要适

用于表浅病变,对骨、中枢神经系统的转移病变有较好的姑息治疗效果。本例患者左上肢多次术后放疗,是否延缓 CMM 细胞向躯干等部位转移,有待进一步研究。

其他治疗方法还有靶向治疗,局部肢体灌注,基因治疗,光动力疗法,咪喹莫特,黑色素瘤疫苗如黑色素细胞分泌抗原(gp100)、酪氨酸酶等。Schwartzentruber 等^[8]报道,单独使用 IL-2 治疗晚期黑色素瘤的有效率仅为 6%,而 IL-2、gp100 两者联合应用疗效高达 16%。

虽然 CMM 发病率不高,但我国人口基数 14 亿,发病的绝对数庞大,理应引起医生的足够重视。随着现代医学各学科、专业的逐步细化,CMM 需要皮肤科、外科、肿瘤内科、放疗科等多学科联合诊治。CMM 早发现、早诊断、早治疗,彻底切除肿瘤,辅以免疫治疗、化疗、放疗是提高疗效的关键。本例患者虽然在普外科经过激光局部治疗,但后续经过多次手术切除转移灶、局部放疗、全身化疗、较长时间的免疫治疗,带瘤生存 14 年,且其生活质量没有明显下降;提示手术切除转移灶及长期免疫治疗可能是晚期 MM 患者最有益的治疗手段。

参考文献

- [1] Lutzky J. New therapeutic options in the medical management of advanced melanoma[J]. *Semin Cutan Med Surg*, 2010,29(4):249-257.
- [2] Leiter U, Garbe C. Epidemiology of melanoma and non-melanoma skin cancer—the role of sunlight[J]. *Adv Exp Biol*, 2008,624(24):89-103.
- [3] 陈宏翔,李碧芳,吴艳,等. 皮肤恶性黑色素瘤预后因素的多元回归分析[J]. *中华医学杂志*, 2008,32(1):41-43.
- [4] Guillot B, Portales P, Thanh AD, et al. The expression of cytotoxic mediators is altered in mononuclear cells of patients with melanoma and increased by interferon-alpha treatment[J]. *Br J Dermatol*, 2005,152(4):690-696.
- [5] Hansson J, Aamdal S, Bastholt L, et al. Two different durations of adjuvant therapy with intermediate-dose interferon alfa-2b in patients with high-risk melanoma(Nordic IFN trial): a randomised phase 3 trial[J]. *Lancet Oncol*, 2011,12(2):144-152.
- [6] Avril MF, Aamdal S, Grob JJ, et al. Fotemustine compared with dacarbazine in patients with disseminated malignant melanoma: a phase III study[J]. *J Clin Oncol*, 2004,22(6):1118-1125.
- [7] 斯璐,迟志宏,袁香庆,等. 晚期黑色素瘤过继免疫治疗的 II 期临床研究[J]. *肿瘤*, 2008,28(7):591-595.
- [8] Schwartzentruber DJ, Lawson DH, Richards JM, et al. gp100 peptide vaccine and interleukin-2 in patients with advanced melanoma[J]. *N Engl J Med*, 2011,364(22):2119-2127.