

• 头颈部恶性肿瘤 •

# 头颈部黏膜恶性黑色素瘤淋巴结转移相关因素分析\*

尹高菲<sup>1</sup> 郭伟<sup>1</sup> 陈晓红<sup>1</sup> 黄志刚<sup>1</sup>

**【摘要】** **目的:**探讨头颈部黏膜恶性黑色素瘤伴淋巴结转移的相关因素,为疾病的早期及进一步诊治提供帮助。**方法:**回顾性分析行手术治疗的117例头颈部黏膜恶性黑色素瘤患者,其中11例患者术后病理证实存在淋巴结转移,按1:3随机选择术后病理证实未出现淋巴结转移的33例患者的临床资料,对头颈部黏膜恶性黑色素瘤患者出现淋巴结转移的可能相关因素进行统计学分析,主要涉及患者年龄、性别、是否为复发、是否存在骨质侵袭、病变原发位置等因素,采用单因素及Logistic回归分析,以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。**结果:**头颈部黏膜恶性黑色素瘤淋巴结转移率为9.40%(11/117),单因素分析筛选出复发( $P=0.000$ )、骨质侵袭( $P=0.001$ )以及原发位置( $P=0.007$ )这3个因素与淋巴结转移相关。经Logistic回归分析,确定复发( $P=0.021$ )为淋巴结转移的危险因素,骨质侵袭( $P=0.487$ )和原发位置( $P=0.367$ )的影响有待进一步探究。**结论:**头颈部黏膜恶性黑色素瘤复发的患者通常伴有淋巴结转移,对于复发的患者要格外重视淋巴结检查及合理的治疗方式的选择。

**【关键词】** 头颈部肿瘤;黑色素瘤;淋巴结转移

doi:10.13201/j.issn.1001-1781.2017.23.002

**【中图分类号】** R739.91 **【文献标志码】** A

## The related factors of head and neck mucosal melanoma with lymph node metastasis

YIN Gaofei GUO Wei CHEN Xiaohong HUANG Zhigang

(Department of Otolaryngology Head and Neck Surgery, Beijing Tongren Hospital, Capital Medical University, Beijing, 100005, China)

Corresponding author: CHEN Xiaohong, E-mail: trchxh@163.com

**Abstract Objective:** To investigate the related factors of mucosal melanoma of head and neck with lymph node metastasis for early diagnosis and further treatments. **Method:** A retrospective analysis of 117 cases of head and neck mucosal malignant melanoma patients which received surgical treatment was performed. Eleven cases of patients with pathologically confirmed lymph node metastasis and 33 cases without lymph node metastasis (1:3) were randomly selected to analyze. The related factors of lymph node metastasis of head and neck mucosal melanoma patients including age, gender, whether the existence of recurrence, bone invasion, lesion location were analyzed. The single factor and logistic regression analysis were performed,  $P < 0.05$  difference was statistically significant. **Result:** The lymph node metastasis rate of head and neck mucosal melanoma was 9.40% (11/117), the single factor analysis showed that there were 3 factors to be associated with lymph node metastasis, which was recurrence ( $P=0.0000$ ), bone invasion ( $P=0.001$ ), primary position ( $P=0.007$ ). Recurrence ( $P=0.021$ ) was a risk factor for lymph node metastasis according to the Logistic regression analysis, and the impact of bone invasion ( $P=0.487$ ) and primary location ( $P=0.367$ ) remained to be further explored. **Conclusion:** The patients of head and neck mucosal melanoma with the presence of recurrent usually accompanied by a further progression of the disease, such as lymph node metastasis, so for recurrent patients should pay special attention to the situation of lymph node and choose the reasonable treatment.

**Key words** head and neck neoplasms; melanoma; lymph metastasis

黏膜恶性黑色素瘤是一种罕见的恶性度极高的肿瘤,可原发于全身各处黏膜组织表面,其中以头颈部黏膜恶性黑色素瘤所占比重最大。头颈部黏膜恶性黑色素瘤多发生于鼻腔鼻窦以及口腔等

部位,患者无肿瘤特异性症状,主要临床表现与肿瘤的原发位置相关,大多数患者就诊时已属晚期。本院接诊的患者中部分患者有复发以及淋巴结转移的情况,头颈部黏膜恶性黑色素瘤的淋巴结转移较远处转移少见,其中鼻腔鼻窦恶性黑色素瘤的淋巴结转移率约为10%<sup>[1]</sup>,而口腔黏膜的恶性黑色素瘤的淋巴结转移率较高,国内相关文献报道为61%<sup>[2]</sup>。目前针对头颈部黏膜恶性黑色素瘤的淋巴结转移分析的文献较少,在恶性黑色素瘤的治疗指南中,对于前哨淋巴结的清除以及颈部淋巴结预

\* 基金项目:国家自然科学基金(No:81670946);北京市医管局临床医学发展专项扬帆计划(No:XMLX201507);北京市属医院科研培育计划(No:PX2017032)

<sup>1</sup> 首都医科大学附属北京同仁医院耳鼻咽喉头颈外科(北京,100005)

通信作者:陈晓红,E-mail:trchxh@163.com

防性清扫术并不作为常规头颈部黏膜恶性黑色素瘤的手术方式,尤其是鼻腔鼻窦恶性黑色素瘤,且头颈部黏膜黑色素瘤患者淋巴结转移率仍然存在逐年增高的趋势。本文主要通过回顾性分析经手术和颈部淋巴结清扫的头颈部黏膜恶性黑色素瘤患者的临床资料、病史以及术后随访情况,使用单因素及 Logistic 回归分析患者年龄、性别、肿瘤原发部位、复发以及肿瘤骨质侵袭等情况与肿瘤淋巴结转移的相关性。

### 1 资料与方法

#### 1.1 临床资料

我院 2004-01—2016-12 共收治 117 例头颈部黏膜恶性黑色素瘤患者,其中 11 例患者术后病理证实淋巴结转移(观察组),按 1:3 的比例随机选择术后病理证实未出现淋巴结转移的患者共 33 例作为对照组。

#### 1.2 方法

以术后病理学诊断为分组依据,对可能造成患者肿瘤淋巴结转移的因素,如年龄、性别、是否复发、是否存在骨质侵袭及肿瘤原发部位进行相应的分析。

#### 1.3 统计学方法

采用 Excel 2017 建立数据库,应用 SPSS 16.0 统计学软件对各种危险因素进行单因素  $\chi^2$  检验。将单因素分析所得到的显著性变量引入非条件 Logistic 回归模型进行危险因素分析,筛选出与淋巴结转移相关的因素,以  $P < 0.05$  为差异有统计学意义。

### 2 结果

#### 2.1 单因素分析

本研究中头颈部黏膜恶性黑色素瘤的淋巴结转移率为 9.40%,使用  $\chi^2$  检验及 Fisher 确切概率法分析可能与肿瘤淋巴结转移相关的因素,见表 1。

#### 2.2 非条件 Logistic 多元回归分析

以肿瘤淋巴结转移为应变量,其他统计量作为自变量赋值后进行非条件多因素分析,结果显示肿瘤复发是肿瘤淋巴结转移的危险因素,肿瘤骨质侵袭及肿瘤原发位置与淋巴结转移的关系有待探究,见表 2。根据统计结果可得出肿瘤局部/区域复发对肿瘤淋巴结转移存在统计学意义( $P=0.021$ )。

### 3 讨论

头颈部黏膜恶性黑色素瘤的发病情况占黑色素瘤总体的 0.7%~3.8%<sup>[3]</sup>,属于罕见的恶性疾病之一,通常伴有较低的 5 年生存率(0~20%),有着高复发率和远处转移率。由于该病无特异性表现,病变部位隐匿,患者就诊时多处于 III~IV 期(按 AJCC 第 7 版分期),因此针对黏膜恶性黑色素瘤尤其是占 55%的头颈部黏膜恶性黑色素瘤的治疗就尤为重要。

表 1 肿瘤淋巴结转移与可能的相关因素分析

相关因素	例数	淋巴结转移	$\chi^2$ 值	P 值
年龄/岁			0	1.000
$\geq 60$	28	7		
$< 60$	16	4		
性别			3.360	0.670
男	27	8		
女	17	3		
复发			44	0.000
是	8	8		
否	36	0		
骨质侵袭			10.749	0.001
是	15	10		
否	29	5		
位置			14.192	0.007
鼻中隔	2	2		
口腔	4	3		
鼻窦	11	3		
鼻腔	20	2		
鼻咽腔	7	1		

表 2 多因素非条件 Logistic 回归分析

危险因素	参数估计值	OR 值	$\chi^2$ 值	P 值
复发	2.842	17.143	5.362	0.021
骨质侵袭	1.051	2.862	0.482	0.487
原发位置	—	—	4.299	0.367

针对头颈部黏膜黑色素瘤颈部淋巴结的处理,根据第 7 版 AJCC 分期标准,IV a 期存在局部区域淋巴结转移的患者(T3N1M0/T4aN1M0)可行区域淋巴结清扫术,并且也有相关文献报道,对于淋巴结转移阳性的患者行颈部淋巴结清扫术可以提高手术疗效<sup>[4]</sup>。而对 T4aN0M0 患者仅建议原发灶切除,不建议行预防性颈部淋巴结清扫。本研究中,仅 1 例(III 期)曾于外院行颈部淋巴结活检术,病理证实为转移瘤,其余患者均未发生淋巴结转移。本研究表明,观察组与对照组的肿瘤局部或区域复发情况比较,差异有统计学意义( $P < 0.05$ )。本组 11 例淋巴结转移患者中有 8 例曾于外院先行手术治疗,复发后于我院行二次手术+颈部淋巴结清扫术,术后病理均证实为淋巴结转移瘤。因此针对术后复发的患者要格外重视其淋巴结情况,尤其针对原发于鼻腔或易复发的患者,必要时须行颈部淋巴结清扫术。现阶段预防性颈部淋巴结清扫对患者生存预后意义的意义还尚未明确,有关口腔黏膜的恶性黑色素瘤治疗研究显示预防性颈部淋巴结清扫与患者生存率无相关性<sup>[5]</sup>。不过也有文献证实同期行淋巴结清扫可以更好地提高手术效果<sup>[6]</sup>。所以针对颈部淋巴结的处理,除依照指南对临床淋巴结阳性的患者行颈部淋巴结清扫处理外,

对于复发二次或多次手术的患者更需要考虑是否进行淋巴结清扫的处理。

手术治疗方面,术式的选择要根据患者的病变情况确定,其中扩大式手术由于其可保证足够的安全切缘,因此可以更好地达到长期治愈的目的,一直以来都是鼻腔鼻窦恶性肿瘤手术的主要方式。不过随着临床对患者生存质量的重视程度日益提高,对于鼻腔鼻窦病变的术式选择出现了争议。Anderson 肿瘤中心的研究显示,内镜手术较开放性手术有更好的 2 年生存率(64% vs 35%,  $P=0.0262$ )<sup>[7]</sup>。其他相关文献对比分析了内镜手术以及开放性手术在生存时间及生存率上的差异,证实在这方面两者并没有区别<sup>[8]</sup>,并且大多数文献表明,只要完整切除病变,保证切除范围,2 种手术方式在局部复发率和总体生存率方面的差异均无统计学意义,而且内镜手术能更好地提高患者生活质量。本研究中 8 例非初次手术患者曾于外院行手术治疗,术后未行放疗辅助,术后 3~12 个月出现局部复发。由于鼻腔鼻窦恶性黑色素瘤容易复发,因此对于复发后的二次手术,尤其如本文涉及到的部分曾于外院就诊的患者,其之前的内镜手术,术中并不能保证足够的阴性切缘,二次手术是否能彻底切除病变显得非常重要,术式选择仍然要根据患者的具体病变范围来确定,不能盲目追求生存质量。在骨质缺损破坏的前提下更倾向于选择开放手术(上颌骨切除)和颈部淋巴结清扫,还需要注意的是非初次手术的局部复发患者通常伴有远处转移等疾病<sup>[9]</sup>,所以在手术方式的选择上需要格外慎重。

结合患者的病史及 CT、MRI 等检查综合分析,原发于鼻腔鼻窦并且经证实存在淋巴结转移的患者均存在上颌骨等骨质的侵袭,可见骨质吸收、破坏、不连续等特点。口腔恶性黑色素瘤患者术前相关检查也证实存在上颌骨的侵袭受累情况,同样,该类患者术后病理证实亦存在淋巴结转移。患者的病理检查及术前辅助检查的差异性较为明确,通过单因素分析,2 组间的骨质侵袭差异有统计学意义,而通过 Logistic 多元回归并未证实其统计学意义,而对于头颈部的黏膜恶性黑色素瘤,特别是鼻腔鼻窦及口腔的病变,存在骨质侵犯,可考虑为疾病进展,则认为可能存在淋巴结等远处病变的征象。现阶段指南中,针对骨质侵袭伴淋巴结体征阳性的患者建议行颈部淋巴结清扫。本研究认为对患者影像学特点的分析,有助于明确单纯骨质侵袭无临床淋巴结转移阳性体征的患者可否行颈部淋巴结清扫,不过仍需要大样本数据支持。

本研究中,2 组在肿瘤原发部位方面差异无统计学意义,不过对于不同肿瘤原发部位的患者淋巴结转移的特点以及相关因素同样需要进一步的研

究。针对头颈部黏膜恶性黑色素瘤淋巴结转移方面的研究多以口腔恶性黑色素瘤为主,其淋巴结转移率也相对较高,国内文献报道可达 60% 左右<sup>[10]</sup>,而其他原发部位主要指鼻腔鼻窦,淋巴结转移率较低,所以难以获取大数据支持研究。通过本院诊治经验,在鼻部黏膜恶性黑色素瘤患者中,原发于鼻中隔的患者较其他部位更易发生淋巴结转移,不过仍需要继续研究证实。

早在 1913 年 Simpson 便将放疗应用于黑色素瘤的治疗当中,并证实其在改善局部病灶范围上有一定的临床意义,对周围结构的损伤也较小。但是多年来恶性黑色素瘤一直被视为对放疗不敏感性肿瘤,放疗始终作为其辅助治疗方式,所以放疗对于恶性黑色素瘤患者的具体作用还有待深入研究。不过对于头颈部黏膜恶性黑色素瘤,放疗所起到的作用相较于皮肤黑色素瘤似乎更为显著,并且随着放疗技术的提高,放疗可以提高局部控制率的文献也相继出现。Liao 等<sup>[11]</sup>通过对 14 例患者的回顾性研究,证实使用加速中子的放疗可以大幅度提高患者的局部控制率,但是由于远处转移的影响,总体生存率仍偏低。一项纳入 48 例患者的研究对单纯手术<sup>[12]</sup>、术后放疗以及术后生物化学治疗 3 组患者的预后情况进行分析,显示放疗组有更好的局部控制率,但与总体生存率比较无差异。Plavc 等<sup>[13]</sup>研究表明放疗作为手术的辅助治疗,在黏膜恶性黑色素瘤复发的控制上具有重要的临床意义。目前随着放疗技术的发展,患者局部不良反应减轻,放疗可有效地控制肿瘤局部复发,使放疗在黏膜恶性黑色素瘤治疗方面的地位得以提高。不过大多数学者认为放疗在黏膜恶性黑色素瘤治疗中仅对控制局部复发有意义,对远处转移以及总体生存率无临床意义。

通过对上述病例的回顾性分析,我们认为对于局部或区域复发的患者要格外注意淋巴结转移的情况以及相关检查,复发常伴有疾病远处进展,可以考虑行扩大范围手术以及颈部淋巴结清扫术。首次手术的范围以及方式还要根据患者的具体情况考虑,不要盲目追求生活质量,术后建议辅助放疗,以提高手术疗效;并且可以考虑应用术后放疗来控制患者的局部复发情况。

#### 参考文献

- [1] RINALDO A, SHAHA A R, PATEL S G, et al. Primary mucosal melanoma of the nasal cavity and paranasal sinuses [J]. *Acta Otolaryngol*, 2001, 121: 979-982.
- [2] 孙传政,陈福进,宋明,等.口腔黏膜黑色素瘤 51 例临床分析[J]. *中华口腔医学杂志*, 2011, 46(9): 528-530.
- [3] LOURENÇO S V, FERNANDES J D, HSIEH R, et

- al. Head and neck mucosal melanoma: a review[J]. *Am J Dermatopathol*, 2014, 36: 578–587.
- [4] CSCO 黑色素瘤专家委员会. 中国黑色素瘤诊治指南 (2015 版)[J]. *临床肿瘤学杂志*, 2012, 17(2): 159–171.
- [5] SUN C Z, CHEN Y F, JIANG Y E, et al. Treatment and prognosis of oral mucosal melanoma[J]. *Oral Oncol*, 2012, 48: 647–652.
- [6] WANG X, WU H M, REN G X, et al. Primary oral mucosalmelanoma: advocate a wait-and-see policy in the clinically N0 patient[J]. *J Oral Maxillofac Surg*, 2012, 70: 1192–1198.
- [7] ROTH T N, GENGLER C, HUBER G F, et al. Outcome of sinonasal melanoma: clinical experience and review of the literature[J]. *Head Neck*, 2010, 32: 1385–1392.
- [8] LEDDEROSE G J, LEUNIG A. Surgical management of recurrent sinonasal mucosal melanoma: endoscopic or transfacial resection[J]. *Eur Arch Otorhinolaryngol*, 2015, 272: 351–356.
- [9] SCHAEFER T, SATZGER I, GUTZMER R. Clinics, prognosis and new therapeutic options in patients with mucosal melanoma: A retrospective analysis of 75 patients [J]. *Medicine (Baltimore)*, 2017, 96: e5753.
- [10] 孙传政, 陈福进, 宋明, 等. 口腔黏膜黑色素瘤 51 例临床分析[J]. *中华口腔医学杂志*, 2011, 46(9): 528–530.
- [11] LIAO J J, PARVATHANENI U, LARAMORE G E, et al. Fast neutron radiotherapy for primary mucosal melanomas of the head and neck[J]. *Head Neck*, 2014, 36: 1162–1167.
- [12] OWENS J M, ROBERTS D B, MYERS J N. 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: 864–868.
- [13] PLAVC G, BUT-HADŽIĆ J, ANICIN A, et al. Mucosal melanoma of the head and neck: a population-based study from Slovenia, 1985–2013 [J]. *Radiat Oncol*, 2016, 11: 137–138.

(收稿日期: 2017-06-25)

(上接第 1788 页)

- [18] LO W Y, LAI C C, HUA C H, et al. S100A8 is identified as a biomarker of HPV18-infected oral squamous cell carcinomas by suppression subtraction hybridization, clinical proteomics analysis, and immunohistochemistry staining[J]. *J Proteome Res*, 2007, 6: 2143–2151.
- [19] KAMARAJAN P, RAJENDIRAN T M, KINCHEN J, et al. Head and Neck Squamous Cell Carcinoma Metabolism Draws on Glutaminolysis, and Stemness Is Specifically Regulated by Glutaminolysis via Aldehyde Dehydrogenase[J]. *J Proteome Res*, 2017, 16: 1315–1326.
- [20] MUKHERJEE P K, FUNCHAIN P, RETUERTO M, et al. Metabolomic analysis identifies differentially produced oral metabolites, including the oncometabolite 2-hydroxyglutarate, in patients with head and neck squamous cell carcinoma[J]. *BBA Clin*, 2017, 7: 8–15.
- [21] OHSHIMA M, SUGAHARA K, KASAHARA K, et al. Metabolomic analysis of the saliva of Japanese patients with oral squamous cell carcinoma[J]. *Oncol Rep*, 2017, 37: 2727–2734.
- [22] SKINNER H D, GIRI U, YANG L, et al. Proteomic Profiling Identifies PTK2/FAK as a Driver of Radioresistance in HPV-negative Head and Neck Cancer [J]. *Clin Cancer Res*, 2016, 22: 4643–4650.
- [23] ZHANG W, EDWARDS A, FANG Z, et al. Integrative Genomics and Transcriptomics Analysis Reveals Potential Mechanisms for Favorable Prognosis of Patients with HPV-Positive Head and Neck Carcinomas [J]. *Sci Rep*, 2016, 6: 24927.
- [24] CHANDRANI P, UPADHYAY P, IYER P, et al. Integrated genomics approach to identify biologically relevant alterations in fewer samples[J]. *BMC Genomics*, 2015, 16: 936–936.
- [25] MARTIN D, ABBA M C, MOLINOLO A A, et al. The head and neck cancer cell oncogenome: a platform for the development of precision molecular therapies [J]. *Oncotarget*, 2014, 5: 8906–8923.

(收稿日期: 2017-11-16)