



· 论 著 ·

口腔黏膜恶性黑色素瘤肺转移特征及预后分析

韩如雪^{1, 2}, 梁翔³, 马旭辉², 郭伟², 吴云腾², 任国欣^{1, 2}

1. 潍坊医学院口腔医学院, 山东 潍坊 261000;

2. 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, 上海交通大学口腔医学院, 国家口腔医学中心, 国家口腔疾病临床医学研究中心, 上海市口腔医学重点实验室, 上海 200011;

3. 上海交通大学医学院附属第九人民医院胸外科, 上海 200011

[摘要] 背景与目的: 口腔黏膜恶性黑色素瘤 (oral mucosal melanoma, OMM) 是一类高度恶性的实体肿瘤, 其远处转移率约40%, 其中肺是最常见的远处转移部位; 本研究旨在探讨OMM肺转移特征及预后影响因素, 以期找到肺转移OMM最佳的治疗模式。方法: 回顾性分析2017年1月—2021年1月于上海交通大学医学院附属第九人民医院确诊的肺转移OMM病例, 总结胸部计算机体层成像 (computed tomography, CT) 的影像学特征, 采用Kaplan-Meier方法进行生存分析。结果: 88%的OMM患者在术后2年内确诊肺转移, 其中第1年22例 (52%), 第2年15例 (36%); 71%的患者胸部CT表现为大小不一、多发、圆形或椭圆形结节, 寡转移少见 (10%); 不按期随访 ($P=0.009$)、合并局部复发 ($P=0.037$)、合并胸腔积液 ($P=0.042$) 以及未行免疫治疗 ($P=0.000$) 会显著缩短患者的生存期。合并复发的患者对程序性死亡 [蛋白] -1 (programmed death-1, PD-1) 免疫治疗的应答显著降低 ($P=0.009$), PD-1单药治疗的中位生存期只有10个月, 联合抗血管靶向药物后中位生存期可延长至19个月 ($P=0.019$)。结论: OMM易发生肺转移, 即使小于1 cm的微小结节也可以发生转移灶。OMM转移最常发生在术后1~2年内, 定期随访一定程度上能及早发现转移病灶从而延长患者的生存期。既复发又转移的OMM患者接受单纯免疫治疗往往效果欠佳, 联合抗血管靶向治疗也许会有更好的治疗结局。

[关键词] 口腔; 黏膜黑色素瘤; 肺转移; 复发; 随访

DOI: 10.19401/j.cnki.1007-3639.2022.12.006

中图分类号: R739.8 文献标志码: A 文章编号: 1007-3639(2022)12-1184-06

Characteristics and prognostic analysis of oral mucosal melanoma with lung metastasis HAN Ruxue^{1, 2}, LIANG Xiang³, MA Xuhui², GUO Wei², WU Yunteng², REN Guoxin^{1, 2} (1. School of Stomatology, Weifang Medical University, Weifang 261000, Shandong Province, China; 2. Department of Oral & Maxillofacial-Head and Neck Oncology, Shanghai Ninth People's Hospital, Shanghai Jiao Tong University School of Medicine, College of Stomatology, Shanghai Jiao Tong University, National Center for Stomatology, National Clinical Research Center for Oral Diseases, Shanghai Key Laboratory of Stomatology, Shanghai 200011, China; 3. Department of Thoracic Surgery, Ninth People's Hospital, Shanghai Jiao Tong University School of Medicine, Shanghai 200011, China)

Correspondence to: REN Guoxin, E-mail: renguoxincn@hotmail.com.

[Abstract] **Background and purpose:** Oral mucosal malignant melanoma (OMM) is a highly malignant solid tumor with a distant metastasis rate of about 40%. The lung is the most common metastatic site. This study aimed to investigate the characteristics and prognostic analysis of OMM with lung metastasis, in order to find the best treatment mode for OMM with lung metastasis. **Methods:** The data of the patients with lung metastasis diagnosed in the Ninth People's Hospital Affiliated to the Medical College of Shanghai Jiao Tong University from January 2017 to January 2021 were retrospectively analyzed. The imaging characteristics of chest computed tomography (CT) were summarized, and Kaplan-Meier method was used for survival analysis. **Results:** In this study, 88% of patients with OMM were diagnosed with lung metastasis within 2 years after operation, including 22 cases (52%) in the first year and 15 cases (36%) in the second year; 71% of patients showed multiple, round or oval nodules of different sizes on chest CT, and few single metastases (10%). Non-scheduled follow-up ($P=0.009$), concurrent local recurrence ($P=0.037$), concurrent

第一作者: 韩如雪 E-mail: hrx0619@gamil.com。

通信作者: 任国欣 E-mail: renguoxincn@hotmail.com。

pleural effusion ($P=0.042$) and no immunotherapy ($P=0.000$) could significantly reduce the survival time of patients. The response of patients with relapse to programmed death-1 (PD-1) immunotherapy was significantly reduced ($P=0.009$), and the median overall survival (OS) of PD-1 single drug was only 10 months. After combination therapy with PD-1 and anti-vascular targeted drugs, the median OS could be increased to about 19 months ($P=0.019$). **Conclusion:** OMM is prone to lung metastasis, and even tiny nodules less than 1cm can be metastatic foci. The metastasis of OMM most often occurs within 1-2 years after operation. Regular follow-up can detect early metastasis and significantly prolong the survival. The efficacy of immunotherapy alone for recurrent and metastatic OMM is also poor, and immunotherapy combined with anti-vascular targeted therapy is required.

[**Key words**] Oral; Mucosal melanoma; Lung metastasis; Relapse; Follow-up

黑色素瘤是一种由黑色素细胞恶变引起的恶性肿瘤，而黑色素细胞可见于表皮、毛囊和口腔黏膜等全身多处组织^[1-2]。口腔黏膜恶性黑色素瘤（oral mucosal melanoma, OMM）是一类原发于口腔黏膜、预后较差的黑色素瘤亚型^[3]。近年来关于黑色素瘤的研究包括靶向治疗、免疫治疗等均取得了很多突破性进展^[4]，但是这些治疗进展似乎与OMM关系很不密切，其5年生存率始终徘徊于10%~30%^[5]。

远处转移是OMM患者死亡的主要原因之一^[6]，由于缺乏特征性突变基因，OMM一旦出现转移，治疗方法非常有限，大部分患者在1~2年内死亡。OMM最常见的远处转移部位为肺^[7]，很多患者在确诊肺转移时并无明显的临床症状，通常是在胸部计算机体层成像（computed tomography, CT）检查时首先发现肺部结节从而确诊，随着病情进展，肿瘤体积逐渐增大压迫中央气道，会出现咳嗽、咳痰、咯血等症状；压迫胸膜、胸壁时可能会出现胸痛。然而，还有很多患者即使发现了肺部结节，又因结节很小，常被临床医师忽视，没有得到明确的诊断，从而延误了最佳治疗时机。由于OMM罕见，文献鲜有对肺转移性OMM的系统研究，OMM肺转移特征并不明确，OMM患者复查胸部CT的间隔周期也不明确。鉴于此，本研究探讨OMM的肺转移特征及预后影响因素。

1 资料和方法

1.1 病例资料

收集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2017年1月—2021年1月

收治的肺转移性OMM患者的病例资料，分析数据并对患者进行随访，纳入标准包括：①原发灶经病理学检查确诊为OMM；②原发病灶完全控制至少3个月，术前胸部CT检查提示无肺转移；③病理学检查或影像学检查证实肺转移：随访中复查胸部CT或正电子发射计算机体层成像（positron emission tomography and computed tomography, PET/CT）发现肺部新发结节，经两位有经验的胸外科医师分别读片，均确认为肺转移；如意见相左，则通过活检确诊。排除标准：①患者有第二原发恶性肿瘤；②唇黏膜、无色素型或原发灶不明的转移黑色素瘤；③原发病灶在3个月内复发。本研究得到了上海交通大学医学院附属第九人民医院伦理委员会的批准。最后共有42例患者符合所有入排标准并纳入本研究。

1.2 转移性OMM治疗方法

OMM患者在原发灶完全切除后进入随访期，第1年内至少每3个月复查1次头颈部增强CT或磁共振成像（magnetic resonance imaging, MRI）及胸部平扫CT，随访期间明确肺转移则纳入本研究。部分经济条件较好的患者继续接受了PET/CT检查及全基因组测序。化疗、靶向治疗以及程序性死亡[蛋白]-1（programmed death-1, PD-1）单抗治疗为转移性OMM患者的主要一线治疗方法。一线化疗方案：三嗪咪唑胺单药或联合顺铂方案。靶向治疗主要包括口服伊马替尼、阿帕替尼及安罗替尼等。伊马替尼400 mg, qd；阿帕替尼500 mg, qd；安罗替尼10 mg, 第1~14天, q3w。针对PD-1的免疫治疗包括：①特瑞普利单抗及纳武单抗3 mg/kg, q2w；②帕博利珠单抗200 mg/次, q3w。

1.3 统计学处理

主要观察指标为确诊肺转移后的总生存期 (overall survival, OS), OS为确定肺转移到患者死亡日期或未死亡患者至本研究终止期 (2022年7月1日)。本研究采用SAS 9.3软件进行统计学分析, 生存曲线比较采用log-rank检验。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 临床基本特征

共有42例患者纳入研究, 其中男性23例, 女性19例; 年龄23~78岁, 中位年龄为52岁; 原发于腭部、上牙龈共29例, 下牙龈11例, 颊部及舌部各1例。根据黑色素瘤的随访要求, 第1年内每3个月至少到本院随访1次, 而本组病例中只有13例患者符合随访要求, 其余29例均未按期随访。根据肺转移确诊时间, 第1年内确诊转移的共22例 (52%), 第2年内确诊的共15例 (36%), 最长的为第9年才确诊。42例患者中有26例进一步接受了PET/CT检查, 除肺转移外, 8例患者发现了其他器官转移; 28例患者进一步接受了全基因组测序, 发现*C-KIT*突变3例, 无*BRAF*突变。

根据初诊时的临床分期, 可以发现本组病例主要以IV期为主, 共30例 (71%), 而III期患者只有12例。根据临床症状可以发现, 仅有3例患者有肺部症状, 30例 (71%) 患者因为口腔或颈部复发就诊时发现肺转移, 9例患者没有任何临床症状。

2.2 肺转移灶CT特征

肺转移OMM患者的胸部CT影像学所见不一, 主要表现为: ① 30例 (71%) 患者呈两肺多发或弥漫性粟粒状、结节状病灶, 边界较清晰 (图1A); 4例 (10%) 为单个结节状的寡转移病灶 (图1B)。② 转移病灶大小不一, 多为圆形或类圆形。③ 通常可见供血血管征, 血管结构穿行。④ 结节大小: 通常最大结节灶直径 ≥ 1 cm; 部分最大结节直径 ≥ 1.5 cm (图1B); 少数全部肺结节 < 1 cm, 但活检证实转移或连续两次复查胸部CT提示部分结节明显增大 (图

2), 本组病例数共有8例 (19%)。⑤ 胸腔积液: 肿瘤侵犯胸膜时可导致胸腔积液产生, 本组病例共有6例 (14.3%) 患者在确诊肺转移的同时

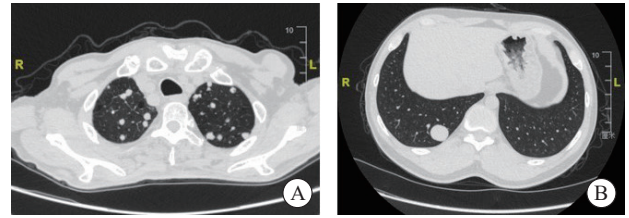


图1 OMM典型肺转移CT影像

Fig. 1 Typical lung metastases of OMM by CT scanning

A: Multiple metastases in both lungs, maximum nodule diameter ≥ 1 cm; B: Single lung nodules with diameter ≥ 1.5 cm.

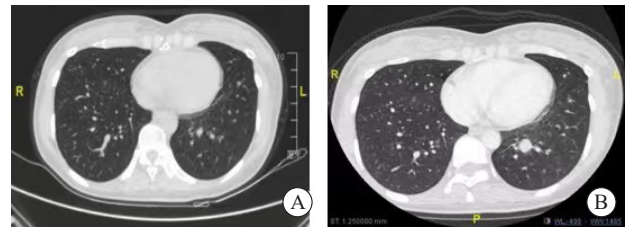


图2 不典型的OMM肺结节CT影像

Fig. 2 Atypical lung nodules of OMM by CT scanning

A: Pulmonary nodule diameter < 1 cm; B: After 2 months, the pulmonary nodules increased significantly.

发现胸腔积液。

2.3 治疗方法

42例患者在确诊肺转移后, 15例 (29%) 接受化疗为主的一线治疗, 27例接受PD-1免疫治疗 (64%)。化疗组中, 1例患者达到完全缓解, 12例患者疾病进展后放弃治疗, 2例患者疾病进展后采用二线免疫治疗联合靶向治疗; 免疫治疗组中, 单纯接受PD-1单抗治疗的患者仅有5例 (12%), 其余均为靶向治疗联合免疫治疗, 包括3例经基因检测发现*C-KIT*突变的患者首先接受伊马替尼治疗, 疾病进展后开始PD-1单抗治疗。

2.4 统计结果

单因素生存分析结果见表1。研究变量包括性别、年龄、临床分期、肺结节大小以及肺外转移差异均无统计学意义 ($P > 0.05$)。而不按期随访 ($P = 0.009$, 图3A)、合并局部复发 ($P = 0.037$, 图3B)、合并胸腔积液 ($P = 0.042$, 图3C) 以及未行免疫治疗 ($P = 0.000$, 图3D) 会

显著缩短患者的生存期。

表1 各变量分布及与生存期比较

Variable	Case <i>n</i>	Median OS t/month	<i>P</i> value
Gender			0.991
Male	23	14.3±2.3	
Female	19	16.8±3.4	
Age/year			0.288
<50	17	15.6±3.6	
≥50	25	15.3±2.3	
Clinical stage			0.075
III	12	23.5±5.0	
IV	30	13.0±2.0	
Regular follow-up			0.009
Yes	14	24.8±3.6	
No	28	11.3±2.0	
Local recurrence			0.037
Yes	30	12.6±1.9	
No	12	25.2±5.2	
Maximum diameter of nodule/cm			0.295
<2	24	18.4±3.6	
≥2	46	14.1±2.5	
Pleural effusion			0.042
Yes	6	7.2±1.4	
No	36	17.6±2.5	
Extrapulmonary metastasis			0.751
Yes	8	17.4±5.8	
No	34	15.1±2.1	
Therapies			0.000
Chemotherapy alone	13	4.6±0.3	
Combined immunotherapy	29	19.9±2.6	

2.4.1 按期随访与生存期关系

定期随访是恶性肿瘤治疗中非常重要的环节，本组病例按照随访要求定期来院复查的比例只有1/3。按期随访的病例中，有8例患者胸部CT发现了新发的小于1 cm的微小结节，其中2例患者通过胸腔镜确诊了肺转移，另外6例患者也在2个月后的复查中确诊了肺转移，这8例患者的中位OS长达32个月。

2.4.2 免疫治疗与生存期关系

虽然PD-1单抗治疗是转移性OMM的首选治

疗方案^[4]，但是在2019年之前很多免疫检测点抑制剂还未在国内上市，因此，仍有13例患者采用的是单纯化疗，中位OS不足5个月。另外有2例患者在化疗进展后采用了PD-1单抗治疗，取得了较好的效果，中位OS达到了13个月。

2.4.3 伴局部复发与免疫治疗的疗效关系

同时伴有局部复发和远处转移是OMM当前治疗的难点之一^[8]，本组病例中超过70%的病例确诊肺转移的同时伴有口腔或颈部的病灶复发。本研究比较了该组与单纯肺转移组对免疫治疗的效果，发现合并复发转移会显著降低免疫治疗的效果（ $P=0.009$ ，图4A）。本研究进一步比较了该组中单纯免疫治疗与免疫治疗联合靶向治疗的效果，发现两组疗效也存在显著差异，联合靶向治疗后，中位OS达19个月，而PD-1单抗单药治疗的中位OS只有10个月（ $P=0.019$ ，图4B）。

3 讨论

OMM是头颈部恶性程度较高的肿瘤之一，肺转移是其最常见的转移模式^[2-3]。本研究对42例患者的CT影像学特征进行了归纳总结，发现OMM发生肺转移的典型特征为两肺多发或弥漫性粟粒状、结节状病灶，大小不一，多为圆形或类圆形，而寡转移很少见。新发的微小结节（直径<1 cm）对于OMM患者来说需引起警惕，本研究中有8例患者是率先发现了微小结节，后期确诊为转移。

即使在原发病灶完全控制后仍易发生转移，本研究中有1例患者在9年后亦出现了肺转移。从转移时间来看，大部分病例都是在原发病灶切除后1~2年内出现肺转移，因此，OMM患者术后1~2年的定期随访非常关键。目前我们的临床随访都是参考2015版的《中国头颈黏膜黑色素瘤临床诊治专家共识》推荐的随访模式^[9]，即需终身随访，具体时间窗：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。本研究结果表明，随访第1年发生转移的比

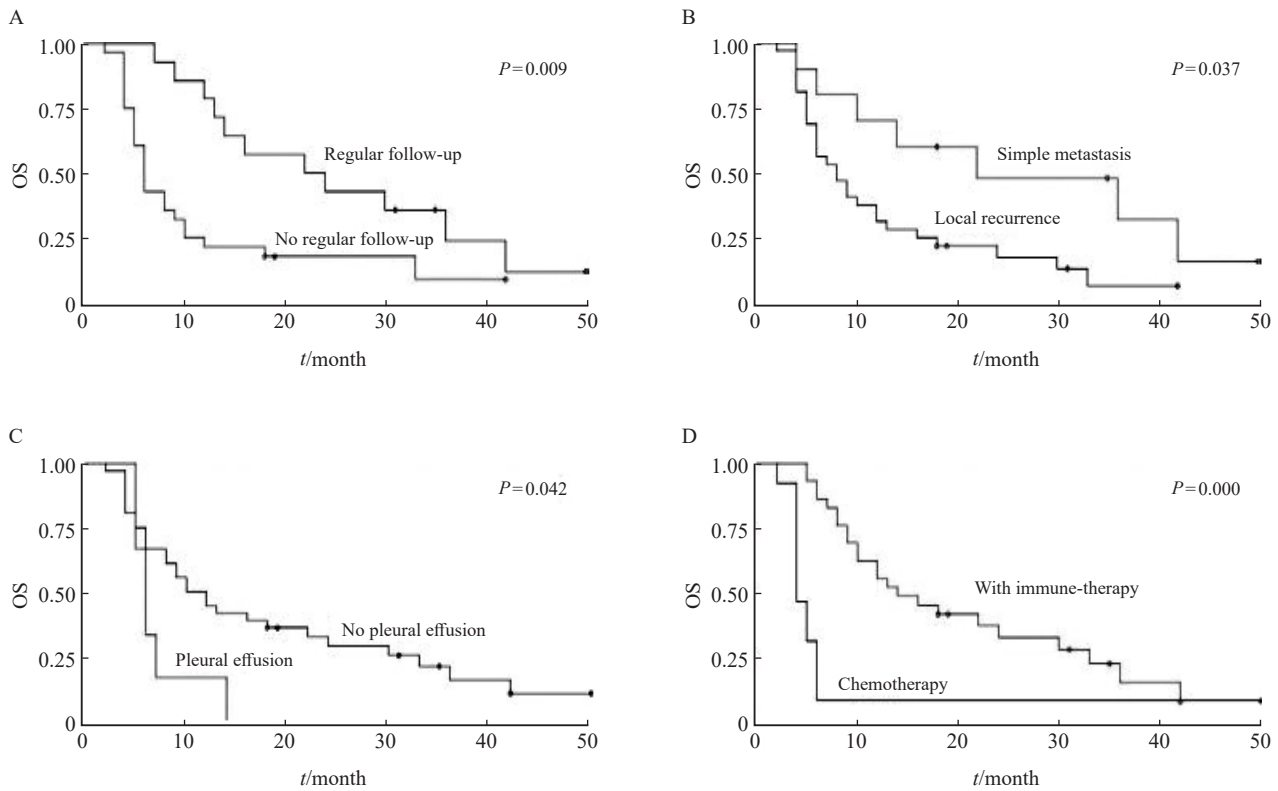


图3 不同情况下分组患者的生存曲线

Fig. 3 Survival curves of patients with different parameters

A: Survival curve of regular follow-up and prognosis; B: Survival curve with recurrence and prognosis; C: Survival curve of pleural effusion and prognosis; D: Survival curve of treatment and prognosis.

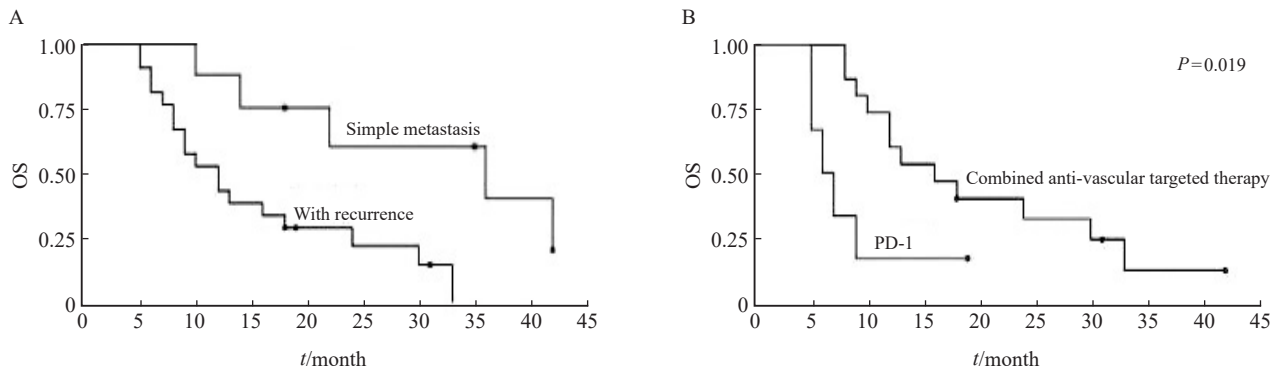


图4 单纯转移与复发转移的生存曲线及合并复发组接受不同药物治疗的患者的生存曲线

Fig. 4 Survival curves of simple metastasis, recurrent metastasis and patients under different drugs

A: Survival curve of simple metastasis and recurrent metastasis; B: Survival curve of PD-1 monotherapy and combination therapy in the combined recurrence group.

例为52%，第2年为36%，第9年仍有1例发生转移，由此证实了该共识推荐的随访时间窗的合理性。

按期随访的优势在本研究中也得到了证实，对比随访不及时的患者，按期随访的患者中位生存期延长了将近1倍。OMM作为恶性程度较高的

头颈肿瘤，远处转移率非常高，文献报道其远处转移率接近40%^[10-11]。按期随访能够及早发现转移灶，从而更早地进行干预，使预后得到明显改善。

在OMM中，*BRAF*等皮肤恶性黑色素瘤常见的靶点突变率低，但*C-KIT*、*CDK4*等靶点的突变

或扩增率相对较高，在晚期仍对免疫治疗表现出积极信号；对于一线用药失败及经济可承担的患者可以通过全基因检测筛选新的靶点。PD-1单抗治疗是当前转移性OMM的一线治疗方案^[12-13]，但也并不意味着所有病例都能从中获益^[13]。在本研究中，对于合并复发的病例，由于肿瘤负荷较大，单纯的PD-1单抗治疗效果也不理想^[14]，联合抗血管靶向药物可提高疗效^[15]。文献中也有类似的报道，Sheng等^[16]开展的一项前瞻性研究也证实，抗血管靶向药物联合PD-1单抗治疗对转移性黏膜恶性黑色素瘤有较好的疗效，中位无进展生存期达到了7.5个月，客观缓解率高达48.3%。

综上所述，肺转移OMM的典型CT特征是大小不一的多发圆形或椭圆形结节，新发的微小肺结节需要引起重视。OMM转移常发生在术后1~2年内^[17]，确诊OMM的患者在术后1~2年内需要定期随访。定期随访能够尽早地发现转移病灶，并进行早期干预，可以显著延长生存。伴复发转移的OMM患者接受单纯免疫治疗往往效果欠佳，联合抗血管靶向治疗也许会有更好的治疗结局。

利益冲突声明：所有作者均声明不存在利益冲突。

[参 考 文 献]

- [1] SUN C Z, LI Q L, HU Z D, et al. Treatment and prognosis in sinonasal mucosal melanoma: a retrospective analysis of 65 patients from a single cancer center [J]. *Head Neck*, 2014, 36(5): 675-681.
- [2] ASCIERTO P A, ACCORONA R, BOTTI G, et al. Mucosal melanoma of the head and neck [J]. *Crit Rev Oncol Hematol*, 2017, 112: 136-152.
- [3] CHENG Y F, LAI C C, HO C Y, 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.
- [4] FAURE M, ROCHIGNEUX P, OLIVE D, et al. Hyperprogressive disease in anorectal melanoma treated by PD-1 inhibitors [J]. *Front Immunol*, 2018, 9: 797.
- [5] 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.
- [6] MA X H, WU Y T, 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.
- [7] GRÖZINGER G, MANN S, MEHRA T, et al. Metastatic patterns and metastatic sites in mucosal melanoma: a retrospective study [J]. *Eur Radiol*, 2016, 26(6): 1826-1834.
- [8] 梁 翔, 吴云腾. 伴复发转移的口腔黏膜黑色素瘤长期生存患者的临床特征及预后分析 [J]. *中国癌症杂志*, 2020, 30(7): 531-537.
LIANG X, WU Y T. Clinical characteristics and prognosis of long-term survivors of oral mucosal melanoma with recurrence and metastasis [J]. *China Oncol*, 2020, 30(7): 531-537.
- [9] 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.
WU Y T, REN G X, SUN M Y, et al. Chinese expert consensus document on head and neck mucosal malignant melanoma [J]. *China J Oral Maxillofac Surg*, 2015, 13(3): 262-269.
- [10] SUN S R, HUANG X D, 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.
- [11] SAMSTEIN R M, CARVAJAL R D, POSTOW M A, et al. Localized sinonasal mucosal melanoma: outcomes and associations with stage, radiotherapy, and positron emission tomography response [J]. *Head Neck*, 2016, 38(9): 1310-1317.
- [12] GANTALA R, JANGILI U, KATNE T, et al. Oral mucosal melanoma: a case report [J]. *J Indian Acad Oral Med Radiol*, 2017, 29(1): 39.
- [13] OWEN C N, SHOUSHARI A N, CHAUHAN D, et al. Management of early melanoma recurrence despite adjuvant anti-PD-1 antibody therapy [J]. *Ann Oncol*, 2020, 31(8): 1075-1082.
- [14] COCOROCCHIO E, PALA L, CONFORTI F, et al. Successful treatment with avapritinib in patient with mucosal metastatic melanoma [J]. *Ther Adv Med Oncol*, 2020, 12: 1758835920946158.
- [15] ZIMMER L, LIVINGSTONE E, HASSEL J C, et al. Adjuvant nivolumab plus ipilimumab or nivolumab monotherapy versus placebo in patients with resected stage IV melanoma with no evidence of disease (IMMUNED): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 2 trial [J]. *Lancet*, 2020, 395(10236): 1558-1568.
- [16] 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 I B trial [J]. *J Clin Oncol*, 2019, 37(32): 2987-2999.
- [17] CHAE Y S, LEE J Y, LEE J W, et al. Survival of oral mucosal melanoma according to treatment, tumour resection margin, and metastases [J]. *Br J Oral Maxillofac Surg*, 2020, 58(9): 1097-1102.

(收稿日期: 2022-07-24 修回日期: 2022-12-24)