



· 论 著 ·

# 肢端恶性黑色素瘤临床特征及预后因素分析

陈柳含, 张洋洋, 李先安

中南大学湘雅医学院附属肿瘤医院骨软组织肿瘤科, 湖南 长沙 410013

**[摘要]** **背景与目的:** 在中国, 黑色素瘤常见于肢端, 预后较差。该研究分析肢端黑色素瘤 (acral melanoma, AM) 的临床特征、治疗方法及疗效, 探究不良预后的相关因素。**方法:** 回顾性收集中南大学湘雅医学院附属肿瘤医院2010年1月—2017年12月收治的322例AM患者的临床资料, 分析临床特征及预后影响因素。**结果:** AM多见于农民 (66%) 及工人 (12%), 70.5%的病灶位于足底; 男女比例为1.3 : 1.0, 中位年龄58岁, 在湖南省各地区分布无明显差异; 局部物理刺激及炎症刺激与AM发生密切相关; II~III期患者接受规范外科手术治疗者预后明显优于未行手术治疗者; 相比于腓肠神经营养血管皮瓣, 足底内侧动脉皮瓣修复足底病灶术后皮瓣坏死感染率较低; 术后接受全身辅助治疗的患者出现远处转移的时间较未行辅助治疗者延长; 接受化疗的IV期患者远期生存率高于未行化疗者; IV期患者乳酸脱氢酶 (lactic dehydrogenase, LDH) 均值相比 I~III期患者明显升高, 且LDH $\geq$ 281 U/L的患者生存率明显降低; AM患者5年生存率为66%, 中位生存期为69.4个月。以性别、年龄、肿瘤部位、病程、卫星病灶、LDH值、红细胞沉降率 (erythrocyte sedimentation rate, ESR)、Ki-67标记指数行多因素分析显示, 肿瘤部位、病程、LDH、Ki-67标记指数为患者预后的独立危险因素。**结论:** AM多见于农民及工人, 病变多位于足底。规范的外科手术和全身辅助治疗可显著改善患者预后。肿瘤部位、病程、LDH、Ki-67标记指数为影响患者预后的独立危险因素。

**[关键词]** 肢端黑色素瘤; 临床特征; 预后

DOI: 10.19401/j.cnki.1007-3639.2019.05.006

中图分类号: R739.5 文献标志码: A 文章编号: 1007-3639(2019)05-0362-10

**Analysis of clinical characteristics and prognostic factors of acral melanoma** CHEN Liuhan, ZHANG Yangyang, LI Xian'an (Department of Orthopedics and Soft Tissue, the Affiliated Cancer Hospital of Xiangya School of Medicine, Central South University, Changsha 410013, Hunan Province, China)

Correspondence to: LI Xian'an E-mail: lixianan2001@163.com

**[Abstract]** **Background and purpose:** Acral melanoma (AM) is common in China, and the prognosis is poor. The purpose of this study was to analyze the clinical features, treatment methods and therapeutic effects, and to explore the related factors for poor prognosis of AM. **Methods:** We collected the clinical data of 322 patients with AM from January 2010 to December 2017. The clinical characteristics and prognostic factors of AM were analyzed. **Results:** AM was more common in peasants (66%) and workers (12%). About 70.5% of the lesions were located in the sole of the foot. The ratio of male and female was 1.3 : 1.0, and the median age was 58 years. There was no difference in distribution among various regions of Hunan Province. Local physical stimulation and inflammation were closely related to the occurrence of AM. The prognosis of the patients undergoing standard operation in stage II - III was significantly better compared with those without surgical treatment. For the plantar melanoma, the necrosis and infection rate of medial plantar artery flap was lower than that of sural neurovascular flap. The time to distant metastasis was longer in postoperative patients receiving systemic adjuvant therapy than in patients without adjuvant therapy. Survival rate of stage IV patients with chemotherapy was higher than that of patients without chemotherapy. The patients in stage IV had higher lactic dehydrogenase (LDH) compared with the patients in stage I - III, while the survival rate of patients with LDH $\geq$ 281 U/L was lower. The 5-year survival rate of patients with AM was 66%, and the median survival time was 69.4 months. Gender, age, tumor site, duration of the lesion, satellite lesion, LDH, erythrocyte sedimentation rate (ESR) and Ki-67 were used as multivariate analysis. The results showed that tumor site, duration of the lesion, LDH and Ki-67 were independent risk factors for prognosis. **Conclusion:** AM is more common in peasants

通信作者: 李先安 E-mail: lixianan2001@163.com

and workers, and most of the lesions are located in the sole of the foot. Standard surgical treatment and systemic adjuvant therapy can improve the prognosis of the patients. The tumor site, duration of the lesion, LDH and Ki-67 labelling index are the independent risk factors affecting the prognosis of patients.

[Key words] Acral melanoma; Clinical characteristics; Prognosis

恶性黑色素瘤(malignant melanoma, MM)来源于神经嵴黑色素细胞,是常见的皮肤和黏膜肿瘤。MM恶性程度高,早期可有淋巴结转移,预后差。不同种族之间发病率、病因和临床特征等均存在明显差异<sup>[1]</sup>。MM在高加索人中较为常见,中国的发病率相对较低,但近年来呈现快速增长的趋势,年增长率为3%~5%。在亚洲人中,原发于皮肤的MM占50%~70%,最常见的原发部位为肢端,即足底、足趾、手指末端及甲下等部位。肢端黑色素瘤(acral melanoma, AM)作为一种独特的亚型,可能更具有侵袭性,预后更差<sup>[2]</sup>。目前对于AM仍缺乏大数据的临床研究,因此,本文对中南大学湘雅医学院附属肿瘤医院收治的322例AM患者的临床资料、治疗方法、疗效及预后因素进行总结分析,旨在为AM的诊疗提供参考。

## 1 资料和方法

### 1.1 一般资料

回顾性收集2010年1月—2017年12月中南大学湘雅医学院附属肿瘤医院收治的322例AM患者的姓名、性别、年龄、出生地、职业、既往史、肿瘤部位、病程、住院日、肿瘤局部情况、实验室检查结果、治疗方式、治疗效果、随访资料并进行归纳分析。322例患者中211例患者获得随访,获访率为65.5%。

### 1.2 治疗方式及原则

I期患者主要行手术治疗,II~III期患者接受以手术治疗及术后大剂量干扰素为主的综合治疗,IV期患者接受以达卡巴嗪(dacarbazine, DTIC)化疗为主的全身治疗。

接受手术治疗的患者均行原发灶的扩大切除,切缘均 $\geq 2$  cm并经病理学检查证实无癌组织残留。足趾甲下病灶、足趾末端病灶、手指甲下病灶、手指末端病灶、指间病灶及趾(指)根部病灶行截趾(指)。足底原发病灶扩大切除后根据创面情况酌情选择植皮、足底内侧动脉皮瓣、

隐神经营养血管皮瓣、腓肠神经营养血管皮瓣或股前外侧游离皮瓣进行修复。局部晚期,病变范围较广,已侵犯重要血管、神经等组织难以单纯扩大切除且修复困难时选择截肢。

对于临床可疑淋巴结,术前穿刺活检证实为转移者,直接行区域淋巴结清扫;对于临床发现或影像学发现的淋巴结,术前无法证实为转移癌的患者于术中行淋巴结活检,阳性则行淋巴结清扫。

### 1.3 统计学处理

采用SPSS 25.0软件进行统计学处理。*t*检验或Fisher精确检验分析比较样本均值间的差异, $\chi^2$ 检验(Fisher精确检验)分析两样本率的差异,采用Kaplan-Meier法绘制生存曲线,单因素生存率比较用Log-rank检验,COX回归分析影响生存的独立危险因素。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 临床资料分析结果

2010年1月—2017年12月中南大学湘雅医学院附属肿瘤医院收治的MM患者583例,其中AM患者322例(55.2%),年收治的AM患者为28~47例,2013、2014年收治人数达高峰,近2年回落(图1)。322例患者均经病理学检查证实为AM。病变位于足底227例(70.5%)、足趾(包括足趾末端及足趾甲下)54例(16.8%)、手指(手指末端及手指甲下)34例(10.6%)、趾(指)间及手掌7例(2.2%)。根据美国癌症联合会(American Joint Committee on Cancer, AJCC)第8版分期,I期患者20例(6.0%),II期148例(46.0%),III期90例(27.9%),IV期45例(14.0%),分期不明19例(5.9%);男女比例为1.3:1.0,年龄16~89岁,中位年龄58岁,患者多为农民(66%)及工人(12%),分布于湖南省13个地级市,无明显地域差异,但大部分患者(60%)长期居住于农村并长期务农或务

工。病变均表现为逐渐增大的不规则蓝-黑色斑块、结节或深褐色、红色、蓝黑色肿块, 就诊时大部分患者病灶已有明显溃疡, 伴渗液甚至恶臭(表1)。37例(11.5%)患者出现肿块及黑斑前局部皮肤有明确的外伤史(钉子或竹刺扎伤, 非清洁重物砸伤及非清洁异物割伤等), 7例(2.2%)患者出现肿块及黑斑前局部有长期皮肤病史, 66例(20.5%)患者原有黑痣(黑斑)及肿块, 自行予以激光祛痣、锐器切割、反复扣挠、不明药物外敷后出现短期内迅速增大, 伴有破溃、渗液及淋巴结肿大; 5例(1.5%)患者合并其他非皮肤恶性肿瘤。22例明确基因检测结果的患者中, 4例(18.2%)检测到*KIT*基因突变, 2例(9.1%)为*BRAF*基因突变, 其余均为野生型。

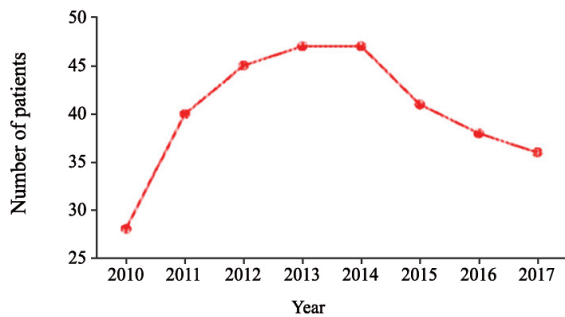


图1 2010—2017年中南大学湘雅医学院附属肿瘤医院收治的AM患者数

Fig. 1 Number of AM patients admitted in the Affiliated Cancer Hospital of Xiangya School of Medicine, Central South University from 2010 to 2017

表1 肿瘤局部情况分析

Tab. 1 Tumor local situation analysis

Factor	Cases n (%)	Total
Increase in short term		
With	289 (99)	291
Without	2 (1)	
Clear tumor boundary		
With	9 (4)	222
Without	213 (96)	
Protruding skin		
With	174 (81)	215
Without	41 (19)	
Ulceration		
With	235 (79)	297
Without	62 (21)	
Pruritus or pain		
With	241 (86)	281
Without	40 (14)	

## 2.2 乳酸脱氢酶 (lactic dehydrogenase, LDH)、红细胞沉降率 (erythrocyte sedimentation rate, ESR)、肿瘤标志物与AM的关系

322例患者中, 选择无肝脏疾病、转氨酶正常、既往未行化疗、无全身感染、无其他恶性肿瘤的患者第1次入院抽血行LDH检测者共306例, ESR检测者共238例, 肿瘤标志物检测者共128例。肿瘤标志物检测者中6例患者出现神经元特异性烯醇化酶轻度升高, 其余患者该项检测均无明显临床意义。

为分析LDH及ESR在I~II、III及IV期患者中的分布情况, 明确LDH及ESR能否协助判断AM病情进展及对预后的影响。以LDH和ESR为指标, 将患者分为有远处转移和无远处转移2组, 绘制受试者工作特征(receiver operating characteristic, ROC)曲线(图2), 曲线下面积(area under curve, AUC)分别为0.67 (LDH)和0.56 (ESR)。Fisher精确检验得出IV期患者LDH均值及ESR均值相比I~II及III期患者明显升高(表2), 并发现LDH $\geq$ 281 U/L的患者生存率明显降低( $P < 0.05$ ), 而ESR对患者预后无明显影响。LDH $\geq$ 281 U/L可作为AM疾病进展的参考指标。

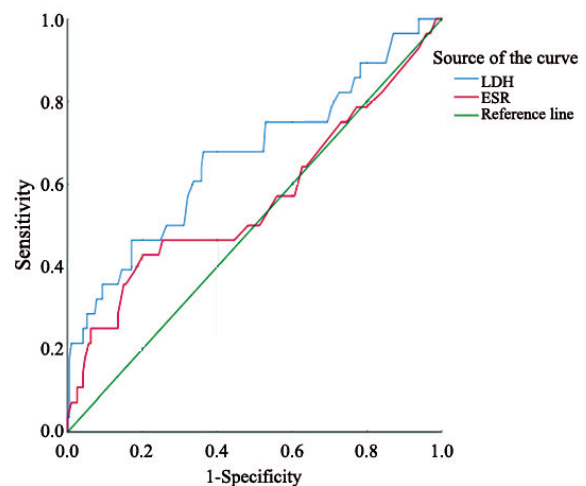


图2 LDH及ESR判断远处转移患者的ROC曲线

Fig. 2 The ROC curve of patients with distant metastasis determined by LDH and ESR

Diagonal segments are produced by ties

表2 各期患者中LDH及ESR均值

Tab. 2 LDH and ESR in patients with different stages

Stage	LDH $z_B/(U \cdot L^{-1})$	ESR/(mm·h <sup>-1</sup> )
I - II	171.8 ± 36.6	19.6 ± 15.3
III	186.0 ± 89.2	18.9 ± 14.2
IV	281.0 ± 227.7	27.8 ± 24.2
F value	19.5	2.7
P value	<0.01	0.06

### 2.3 治疗方式及疗效分析

I ~ III期无明显手术禁忌者均建议患者接受手术治疗。其中, 接受规范手术治疗患者共255例, 拒绝手术治疗或存在明显手术禁忌患者12例, 发现手术治疗患者预后明显优于未行手术者。

截肢或截趾(指)手术患者72例, 原发灶扩大切除加植皮患者65例, 原发灶扩大切除加带蒂

皮瓣或游离皮瓣修复患者92例, 88例患者行淋巴结清扫, 其中77例行腹股沟淋巴结清扫, 术后常见并发症为皮瓣坏死及感染(表3)。植皮患者大部分(51%)皮片可I期存活、伤口甲级愈合, 术后外形功能良好。足底病灶扩大切除后个体化选择足底内侧动脉皮瓣、隐神经营养血管皮瓣、腓肠神经营养血管皮瓣及股前外侧游离皮瓣修复, 并分析(行隐神经营养血管皮瓣及股前外侧游离皮瓣修复患者相对较少, 未纳入此项分析)得出行足底内侧动脉皮瓣修复患者术后皮瓣坏死感染率低于腓肠神经营养血管皮瓣修复的患者( $P=0.04$ , 表4); 接受手术患者于术后3个月内伤口均愈合拆线, 6个月内均能正常穿鞋行走, 术后足部并发症主要表现为局部麻木、疼痛或活动后肿胀, 但日常生活均能自理, 可从事轻体力劳动, 获访患者均对足部外形及功能恢复满意。

表3 各类手术方式术后伤口坏死感染情况总结

Tab. 3 Summary of wound necrosis and infection after various surgical procedures

Modus operandi	Cases <i>n</i>	Number of cases to flap necrosis and infection	Infection and necrosis rate of flap	Major pathogenic bacteria
Toe or finger amputation	72	17	24%	<i>Staphylococcus aureus</i> 29%, <i>Pseudomonas aeruginosa</i> 15%
Skin grafting	65	9	14%	<i>Staphylococcus aureus</i> 33%
Flap repair	92	28	30%	<i>Staphylococcus aureus</i> 38%, Gram negative bacilli 38%
Lymph node dissection	88	39	44%	<i>Escherichia coli</i> 15% (inguinal region)

表4 两组皮瓣坏死感染情况分析

Tab. 4 Analysis of necrosis and infection of skin flap in two groups

Flap type	Flap necrosis and infection <i>n</i>	No necrosis or infection <i>n</i>	Total
Medial plantar artery flap	10	35	45
Sural neurovascular flap	14	16	30
Total	24	51	75

II ~ III期行手术治疗的患者中, 151例患者术后接受大剂量干扰素治疗, 7例患者术前行新辅助化疗, 术后辅以大剂量干扰素治疗, 32例患者行术后辅助化疗。获访患者中, 36例规律完成

大剂量干扰素治疗, 25例拒绝干扰素治疗或于治疗早期中断并停止, 比较二者远期生存率无明显差异。20例患者出现了术后局部复发(截至随访结束未出现远处转移), 62例出现远处转移

(出现转移时有或没有局部复发), 通过  $t$  检验得出, 未行术后辅助治疗患者术后出现远处转移的时间 (术后 3~36 个月, 平均 11 个月) 短于术后规律治疗患者 (术后 1~72 个月, 平均 20 个月,  $P < 0.05$ ), 但复发时间无明显差异 (表 5)。这提示术后规范的全身辅助治疗可延长患者出现远处转移的时间。

IV 期获访患者中, 18 例患者规律化疗, 10 例患者未行化疗, 生存分析得出接受化疗患者远期生存率明显高于未行化疗患者。

## 2.4 预后因素分析

获访患者 211 例, 死亡 58 例, 死亡率为 27%。随访时间 6~96 个月, 1、2 和 5 年生存率分别为 95%、85% 和 66% (图 3)。采用 Log-rank 检

验进行单因素分析, 结果显示, 无远处转移、接受手术及全身辅助化疗治疗、肿瘤位于甲下或指 (趾) 末端、病程 > 1 年、LDH < 281 U/L、无卫星病灶、年龄 < 70 岁的患者的远期生存率高于出现远处转移、未接受手术及辅助化疗、肿瘤位于足底、病程  $\leq 1$  年、LDH  $\geq 281$  U/L、有卫星病灶、年龄  $\geq 70$  岁的患者, 而性别、ESR、术后干扰素辅助治疗对患者生存率的影响差异无统计学意义 (图 4, 表 6)。以性别、年龄、肿瘤部位、病程、卫星病灶、LDH、ESR、Ki-67 标记指数为预后影响因素进行多因素分析显示, 肿瘤部位、病程、LDH、Ki-67 标记指数为患者预后的独立危险因素 (表 7)。

表 5 术后规律治疗及术后未行辅助治疗患者复发及转移时间分布

Tab. 5 Time to recurrence and metastasis in patients with regular postoperative treatment and no postoperative adjuvant therapy

Group	Cases of recurrence	Cases of metastasis	Time to recurrence $t$ /month	Time to metastasis $t$ /month
Regular systemic therapy	11	44	15.0 $\pm$ 14.1	19.7 $\pm$ 15.6
No adjunctive therapy	9	18	9.0 $\pm$ 8.4	10.6 $\pm$ 9.5
Total	20	62	$P=0.29$	$P=0.03^*$

\*: The mean difference is significant at the 0.05 level

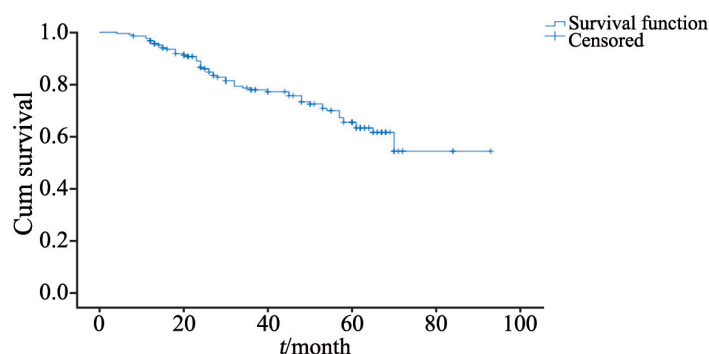


图 3 总体生存曲线

Fig. 3 Analysis for overall survival

The 1-year, 2-year and 5-year survival rates were 95%, 85% and 66%, respectively

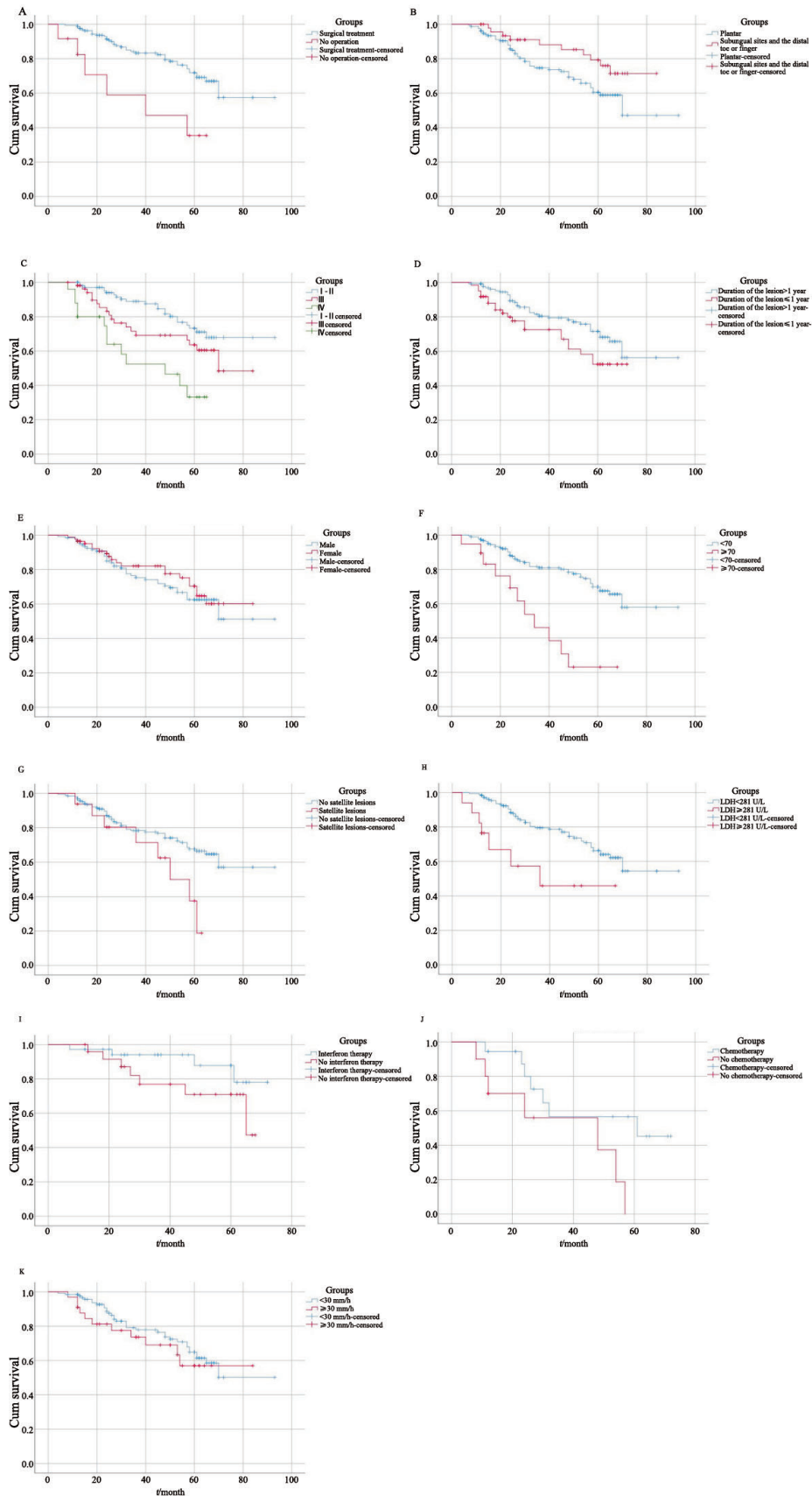


图 4 获访患者按各单因素比较绘制生存曲线

Fig. 4 Survival curves drawn according to the comparison of single factors

A: Surgical treatment; B: Position; C: Stage; D: Duration of lesion; E: Gender; F: Age; G: Satellite lesions; H: LDH; I: Interferon therapy; J: Chemotherapy; K: ESR

表 6 获访患者一般情况总结及单因素生存分析

Tab. 6 General clinical characteristics of patients with follow-up and single factor survival analysis

Factor	Cases <i>n</i>	5-year survival rate	<i>P</i> value
Gender			
Male	127	58%	0.51
Female	84	63%	
Age/year			
<70	194	70%	<0.01*
≥70	17	22%	
Satellite lesions			
With	15	38%	0.03*
Without	194	70%	
Position			
Plantar	157	60%	0.04*
Subungual sites and the distal toe or finger	48	79%	
Duration of lesion <i>t</i> /year			
≤1	61	51%	0.04*
>1	140	70%	
Surgical treatment (no metastasis)			
With	171	72%	0.01*
Without	10	30%	
LDH $z_B/(U \cdot L^{-1})$			
<281	184	64%	0.02*
≥281	12	50%	
ESR/(mm·h <sup>-1</sup> )			
<30	122	63%	0.42
≥30	33	58%	
Stage			
I - II	123	72%	<0.01*
III	55	62%	
IV	29	32%	
Adjuvant interferon (II - III)			
With	36	84%	0.13
Without	25	66%	
Adjuvant chemotherapy (IV)			
With	18	48%	0.04*
Without	10	-	

\*: The mean difference is significant at the 0.05 level

表 7 AM患者的多因素COX回归分析

Tab. 7 Multivariate COX regression analyses of survival factors

in patients with AM				
Factor	Sig	Exp (B)	95% CI	
Position	0.04*	0.41	0.17	0.96
Age	0.21	5.49	0.39	76.56
LDH	0.03*	11.5	1.32	100.38
ESR	0.25	3.00	0.47	19.20
Ki-67	0.01*	18.81	1.98	178.30
Duration of lesion	0.04*	7.45	1.02	54.36
Satellite lesions	0.58	1.96	0.18	21.63
Gender	0.14	0.20	0.02	1.70

\*: The mean difference is significant at the 0.05 level

### 3 讨 论

在中国, MM主要发生在肢端, 病因尚不明确, 但有临床研究表明, 不当的物理刺激(刀割、盐水、冷冻、激光等)是引起中国AM的重要因素, 且大多数患者是在II~III期确诊<sup>[3]</sup>, 本研究情况与之符合。本研究中的大部分患者为农民及工人, 发病年龄集中在40~60岁, 发病与物理刺激及炎症刺激密切相关, 但近2年中南大学湘雅医学院附属肿瘤医院收治的AM患者数有

下降趋势。这提示生存环境的改善可能会对AM发病有所影响，但这仍需要更大样本数的研究证实。

LDH是由A、B两种亚基组成的四聚体酶，已在多种肿瘤细胞中检测到明显升高。研究表明，LDH可能在MM中起到促肿瘤作用<sup>[4]</sup>，这与HIF-1 $\alpha$ 、LDH-A过表达，LDH-B表达下调及LDH同工酶谱向增加催化组织环境酸化方向变化均有关。亦有研究证实，*BRAF*基因突变的IV期患者，LDH的升高是其独立的预后危险因素<sup>[5]</sup>。LDH在MM中作为具有价值的生物标志物，已被纳入指南。但AM为一个独立的亚型，LDH的作用及对预后的影响还有待更进一步的研究。本研究中，50%的IV期患者LDH结果高于正常值，33%的患者LDH显著高于281 U/L，I~II、III及IV期患者的LDH分布存在差异，且LDH $\geq$ 281 U/L的患者生存率明显降低。本研究认为LDH可能是一个新的生物学靶点，对AM的治疗起到相应的作用。病理性ESR升高常见于急性炎症及高球蛋白血症、组织损伤及恶性肿瘤的活动期及快速增长期。本研究中，患者的ESR分布存在差异，IV期患者的ESR均值显著高于I~III期患者，这可能预示这部分IV期患者肿瘤的快速增殖，但I~III期亦有ESR显著升高的患者，尤其是原发肿瘤较大，破溃渗液明显，合并局部炎症时，也可表现出ESR的升高，故ESR的高低对预后没有明显的影响，尚不能认为ESR对AM进展的判断及治疗有相关意义。

AM的治疗是以手术为基础的综合治疗，切除原发灶能减轻肿瘤负担，争取更长的生存时间和更好的生存质量。拒绝手术或存在明显手术禁忌而未行手术的患者，在短期内就出现了疾病进展，5年生存率仅有30%。手术最常见的并发症是术后伤口问题。腹股沟淋巴结处于大腿根部，接近会阴区，且此处皮肤较薄，术后没有足够的软组织覆盖，术后伤口感染、裂开、不愈合等问题常见，本研究结果显示，近50%的腹股沟淋巴结清扫术后患者需行II期清创缝合且伤口愈合慢，伤口并发症多。在规范、适宜的手术操作基础上有效预防术后并发症也是一大挑战。研究表

明，股前外侧肌皮瓣填充术后创面可减少术后伤口裂开及伤口感染<sup>[6]</sup>，但对于腹股沟淋巴结的清扫尚存在争议，相关结果还有待进一步研究。肢端皮肤同样有以下特点：血运相对较差，位置特殊，皮肤皱褶多，容易积聚细菌，导致术后容易出现皮瓣坏死及感染。术中合理的皮瓣设计及选择，术后皮瓣血运的观察、及时减张处理可减少部分皮瓣的坏死及伤口感染。同时本研究总结了术后伤口感染常见的致病菌，为临床抗生素的选择提出了经验性指导。

游离植皮常用于修复基底较平、血运较好的创面，重建方式较为容易，成活率相对较高，一般情况欠佳的患者可优先选择植皮进行创面的修复。足底内侧动脉皮瓣、腓肠神经血管皮瓣及隐神经血管皮瓣均带蒂旋转至软组织缺损区覆盖创面，蒂部血管容易因旋转受压，导致血供障碍，皮瓣坏死。近10余年来，随着显微技术的不断发展，股前外侧游离皮瓣在临床上的运用十分广泛<sup>[7-9]</sup>。股前外侧游离皮瓣血管蒂长，穿支稳定，皮瓣血运可靠，成活质量好，理论上股前外侧游离皮瓣术后皮瓣坏死感染率应该略低于带蒂皮瓣，但本研究中仅有9例患者行股前外侧游离皮瓣，1例发生皮瓣危象，1例发生伤口感染，其中原因还需大样本数据进一步分析。但本研究发现足底内侧动脉皮瓣相比腓肠神经血管皮瓣术后皮瓣坏死感染率较低，差异有统计学意义。分析足底内侧动脉皮瓣优势如下：①皮瓣相对较小，血供相对均匀；②血管蒂游离较短，皮瓣血供相对较好；③操作简单，皮瓣最接近原足底皮肤组织，且手术创面相对较小，手术中对血管及血管蒂的操作刺激较少，减少了术后血管痉挛。但切取范围有限，可覆盖的缺损位置有限且供区皮肤无法直接缝合，仍需游离植皮覆盖创面。故在临床中应个体化分析患者情况，选择合适的修复方式。

目前已有诸多研究<sup>[10-12]</sup>表明，肿瘤分期、肿瘤厚度、有无溃疡、有丝分裂率是影响AM预后的因素，且已知分期晚、肿瘤厚、合并溃疡的患者预后较差，本研究中大部分患者就诊时就已合并肿瘤溃疡，分期集中在II~III期，且大部分

患者有丝分裂率尚不明确, 故未将以上因素再进行预后分析。

Ki-67是识别增殖期细胞内核抗原的一种单克隆抗体, Ki-67标记指数用作细胞增殖的标志物。Ki-67所识别的抗原在细胞增殖的各期( $G_1$ 、S、 $G_2$ 和M)中均有表达, 但在细胞静止期( $G_0$ 期)不表达。在病理报告中的指数高低与许多肿瘤分化程度、浸润、转移及预后密切相关, 在AM中, Ki-67标记指数也可作为判断预后的一个参考指标。

单因素生存分析发现, 合并卫星病灶的患者相对于无卫星灶的患者预后较差, 但通过COX回归分析, 尚未发现其与预后相关。关于卫星病灶的报道较少, 存在卫星病灶的患者病变通常在足底, 虽然卫星病灶对AM预后的影响尚不明确, 但卫星病灶的评估已被纳入分期标准, 亦作为病理学诊断的一项重要内容, (微)卫星病灶的出现可能与肿瘤的迁移、浸润有关, 目前还有待进一步证实。本研究发现, 足底AM患者预后较差。有文献表明, 足底MM可能代表着一个特殊亚群, 需要特殊的诊疗<sup>[13]</sup>。对于足底MM的发生、发展、治疗及预后还需进一步的探索。

在明确发病时间的201例患者中, 140例患者存在长达1~40年的黑色斑块或肿块, 其大小、形状均无明显变化, 亦无破溃渗液、无瘙痒疼痛, 却在就诊前数月出现突然增大(有或没有明显诱因), 伴破溃瘙痒, 甚至合并腹股沟区或腋窝肿块。61例患者病程仅有数月, 发现肿块后就有明显增大及破溃渗液。且两类患者生存率差异有统计学意义。近年来也有类似报道指出, 就诊前肿瘤病程是AM患者预后的独立危险因素<sup>[2]</sup>。本研究发现, 对肿瘤变化前后的情况进一步对比探究可作为研究AM的新思路。

DTIC在MM化疗中的地位是得到认可的, 自1972年以来, 便作为经美国食品药品监督管理局(Food and Drug Administration, FDA)批准的用于进展期MM的唯一化疗药物。截至2019年, II~III期患者术后辅助大剂量干扰素为国际认可的方案, 该治疗可能提高患者的无病生存期, 但对总生存率的提高并不明确<sup>[7]</sup>, 本研究对II~III

期辅助大剂量干扰素治疗及未行干扰素治疗的患者进行生存分析, 尚不能认为大剂量干扰素能提高患者的远期生存率。近年来, 随着基因检测技术水平的提高及对免疫治疗的探索, 靶向治疗及免疫治疗已逐步应用于中国临床, 有研究表明, 非肢端皮肤黑色素瘤多伴有*BRAF*基因突变, 而AM的*BRAF*基因突变仅占17%, 很少有*PTEN*基因、*NRAS*基因突变, 而*KIT*基因突变占15%~40%<sup>[14-16]</sup>。此外, nivolumab在黑色素瘤中的疗效已经得到认可<sup>[17-18]</sup>, 但仍缺乏中国AM患者的客观数据评估, 故关于靶向治疗及免疫治疗也还需长时间的疗效观察及探索, 再者, 本研究为回顾性研究, 所涉及的年限较长, 治疗方案不统一, 随访资料欠完整, 故未对辅助治疗的方式及疗效进行更深入的分析, 但本研究仍可证实, 术后规范化全身性辅助治疗可延长患者出现远处转移的时间, 且化疗可提高晚期AM患者的远期生存率。

综上所述, 本研究分析了AM的临床特征、治疗及预后情况, 认为AM作为MM的一类特殊群体, 预后相对较差, 尤其是足底病变, 虽然积极的手术干预及全身辅助治疗可显著改善患者预后, 但更需要AM患者争取早期诊断、规范治疗。此外, 如何延长患者生存时间并提高其生存质量还有待进一步探索。

#### [参 考 文 献]

- [1] AGBIA O N, BUSTER K, SANCHEZ M, et al. Skin cancer and photoprotection in people of color: a review and recommendations for physicians and the public [J]. *J Am Acad Dermatol*, 2014, 70(4): 748-762.
- [2] LV J, DAI B, KONG Y, et al. Acral melanoma in Chinese: a clinicopathological and prognostic study of 142 cases [J]. *Sci Rep*, 2016, 6: 31432.
- [3] HUANG Y S, CHEN X X, YANG S X, et al. Preliminary exploration of the clinical features of Chinese patients with skin malignancies and premalignancies: a retrospective study of 1420 cases from Peking University First Hospital [J]. *J Eur Acad Dermatol Venereol*, 2013, 27(9): 1114-1119.
- [4] 陈 燕, 李培娟, 曾凡才, 等. 低氧环境对黑素瘤细胞增殖及LDH表达的影响 [J]. *中国皮肤性病杂志*, 2018, 32(8): 873-877.
- [5] FRAUCHIGER A L, MANGANA J, RECSTEINER M, et al. Prognostic relevance of lactate dehydrogenase and serum S100 levels in stage IV melanoma with known *BRAF* mutation status

- [ J ] . Br J Dermatol, 2016, 174(4): 823-830.
- [ 6 ] 李先安, 刘剑帆, 徐学政, 等. 股前外侧肌皮瓣在腹股沟淋巴结清扫术中的应用 [ J ] . 中国骨与关节杂志, 2015, 4(01): 31-34.
- [ 7 ] CORREA I R, ZAIDIVAR D M S D, SANCHEZ M M, et al. Functional reconstruction after subtotal glossectomy in the surgical treatment of an uncommon and aggressive neoplasm in this location: primary malignant melanoma in the base of the tongue [ J ] . J Clin Exp Dent, 2014, 6(4): e452-e455.
- [ 8 ] ZHANG Y X, LI Z, GRASSETTI L, et al. A new option with the pedicle thoracoacromial artery perforator flap for hypopharyngeal reconstructions [ J ] . Laryngoscope, 2016, 126(6): 1315-1320.
- [ 9 ] 孙国文, 卢明星, 吴蔚媚, 等. 薄型股前外侧皮瓣修复口腔软组织缺损 [ J ] . 中华整形外科杂志, 2013, 29(5): 321-324.
- [ 10 ] 刘清, 武峻中, 戴志兵, 等. 皮肤恶性黑色素瘤预后的影响因素分析 [ J ] . 中国现代医学杂志, 2018, 28(29): 69-73.
- [ 11 ] VOSS B, WILOP S, JONAS S, et al. Tumor volume as a prognostic factor in resectable malignant melanoma [ J ] . Dermatology, 2014, 228(1): 66-70.
- [ 12 ] INGGANINANDA P, VISESSIRI Y, RUTNIN S. Clinicopathological features and prognostic factors of malignant melanoma: a retrospective analysis of Thai patients in Ramathibodi Hospital [ J ] . J Med Assoc Thai, 2015, 98(8): 820-827.
- [ 13 ] SANLORENZO M, ABATE S O, RIBERO S, et al. Melanoma of the lower extremities: foot site is an independent risk factor for clinical outcome [ J ] . Int J Dermatol, 2015, 54(9): 1023-1029.
- [ 14 ] GREENWALD E, ANONYMOUS P, POLSKY D, et al. Acral melanoma: a patient's experience and physician's commentary [ J ] . Dermatol Ther (Heidelb), 2018, 8(4): 503-507.
- [ 15 ] ZEBARY A, OMHOLT K, VASSILAKI I, et al. KIT, NRAS, BRAF and PTEN mutations in a sample of Swedish patients with acral lentiginous melanoma [ J ] . J Dermatol Sci, 2013, 72(3): 284-289.
- [ 16 ] GOYDOS J S, SHOEN S L. Acral lentiginous melanoma [ J ] . Cancer Treat Res, 2016, 167: 321-329.
- [ 17 ] WEBER J S, HODI F S, WOLCHOK J D, et al. Safety profile of nivolumab monotherapy: a pooled analysis of patients with advanced melanoma [ J ] . J Clin Oncol, 2017, 35(7): 785-792.
- [ 18 ] WOLCHOK J D, SILENI V C, GONZALEZ R, et al. Overall survival with combined nivolumab and ipilimumab in advanced melanoma [ J ] . N Engl J Med, 2017, 377(14): 1345-1356.

( 收稿日期: 2019-01-09 修回日期: 2019-04-11 )

## 《抗癌》杂志征稿启事

《抗癌》杂志于1988年创刊, 主管单位为上海市科学技术协会, 主办单位为上海市抗癌协会, 杂志刊号: CN31-1664/R ISSN 1008-3065。征稿栏目及内容如下。

### 一、《抗癌博客》栏目

记录癌症患者自强不息、热爱生活、勇敢面对病痛和生活压力的故事, 能够启发其他患者自信和勇敢的精神, 帮助他们建立积极、知足、感恩和达观的生活态度。可以是你的亲身经历, 也可以是医生治疗患者时的所见所闻, 或是你身边发生的故事。

### 二、《正谊明道、大医精诚》栏目

真实记录医生对患者的关怀; 或是爱岗敬业、精益求精富有专业精神的事迹, 能让更多医道同仁敬重和学习。可以讲述患者眼里的医生, 也可以记录你的同事。

以上稿件《抗癌》杂志编辑部在发表时有修改的权力, 如果不同意修改请注明, 谢谢! 欢迎各位作者踊跃投稿。

通信地址: 上海市东安路270号6号楼3楼《抗癌》杂志社

邮 编: 200032

电 话: 021-64188274; 021-64175590转83574

E-mail: anti-cancer@163.com

《抗癌》编辑部