



中国黑色素瘤诊治指南

—— 2015 版 ——

CSCO 黑色素瘤专家委员会 编著



人民卫生出版社
PEOPLE'S MEDICAL PUBLISHING HOUSE

中国黑色素瘤诊治指南

2015 版

CSCO 黑色素瘤专家委员会 编著

人民卫生出版社

图书在版编目 (CIP) 数据

中国黑色素瘤诊治指南: 2015 版 / CSCO 黑色素瘤专家委员会编著. —北京: 人民卫生出版社, 2015

ISBN 978-7-117-21339-4

I. ①中… II. ①C… III. ①黑色素瘤-诊疗 IV. ①R739.5

中国版本图书馆 CIP 数据核字 (2015) 第 213057 号

人卫社官网 www.pmph.com 出版物查询, 在线购书

人卫医学网 www.ipmph.com 医学考试辅导, 医学数据库服务, 医学教育资源,
大众健康资讯

版权所有, 侵权必究!

中国黑色素瘤诊治指南 2015 版

编 著: CSCO 黑色素瘤专家委员会

出版发行: 人民卫生出版社 (中继线 010-59780011)

地 址: 北京市朝阳区潘家园南里 19 号

邮 编: 100021

E - mail: pmph@pmph.com

购书热线: 010-59787592 010-59787584 010-65264830

印 刷: 北京人卫印刷厂

经 销: 新华书店

开 本: 787×1092 1/16

印 张: 5.5

字 数: 101 千字

版 次: 2015 年 9 月第 1 版 2015 年 9 月第 1 版第 1 次印刷

标准书号: ISBN 978-7-117-21339-4/R · 21340

定 价: 38.00 元

打击盗版举报电话: 010-59787491 E-mail: WQ@pmph.com

(凡属印装质量问题请与本社市场营销中心联系退换)

指南编写组成员

编写组组长: 郭 军 北京大学肿瘤医院
编写组副组长: 秦叔逵 解放军第八一医院 全军肿瘤中心
梁 军 北京大学国际医院
林桐榆 中山大学肿瘤防治中心
执 笔 人: 斯 璐 北京大学肿瘤医院

编写组成员 (按姓氏汉语拼音排序)

陈晓红	首都医科大学附属北京同仁医院	任国欣	上海交通大学医学院附属第九人民医院
迟志宏	北京大学肿瘤医院	任秀宝	天津医科大学附属肿瘤医院
崔传亮	北京大学肿瘤医院	束永前	江苏省人民医院 南京医科大学第一附属医院
杜 楠	解放军总医院第一附属(304)医院	宋 鑫	云南省肿瘤医院
范 云	浙江省肿瘤医院	陶 敏	苏州大学附属第一医院
顾康生	安徽医科大学第一附属医院	王宝成	济南军区总医院
李 方	解放军总医院	魏文斌	首都医科大学附属北京同仁医院
李峻岭	中国医学科学院肿瘤医院	吴 荻	吉林大学第一医院
李永恒	北京大学肿瘤医院	吴令英	中国医学科学院肿瘤医院
梁后杰	西南医院 第三军医大学附属第一医院	武爱文	北京大学肿瘤医院
刘基巍	大连医科大学附属第一医院	项晓琳	首都医科大学附属北京同仁医院
卢 漫	四川省人民医院	张军一	南方医科大学南方医院
陆爱萍	北京大学肿瘤医院	张晓实	中山大学肿瘤防治中心
南克俊	西安交通大学附属第一医院	张沂平	浙江省肿瘤医院
牛晓辉	北京积水潭医院 北京大学第四临床医学院	朱蕙燕	复旦大学附属肿瘤医院
潘宏铭	浙江大学医学院附属邵逸夫医院		

黏膜黑色素瘤编写组: 陈晓红 范 云 吴令英 武爱文 李永恒 崔传亮

眼部黑色素瘤编写组: 魏文斌 项晓琳 迟志宏

流行病学资料提供: 范 云 李峻岭

目 录



- | | | | |
|----------|--------------------------|-----------|-------------------|
| 1 | 前言 / 1 | 7 | 皮肤黑色素瘤正文部分 / 20 |
| 2 | 本指南更新内容(与 2013 年版比较) / 2 | 8 | 黏膜黑色素瘤诊治流程图释 / 57 |
| 3 | 对国际黑色素瘤诊疗指南与共识的评价 / 6 | 9 | 头颈部黏膜黑色素瘤 / 59 |
| 4 | 本指南涉及的名词注解 / 8 | 10 | 胃肠道黏膜黑色素瘤 / 71 |
| 5 | 本指南对证据级别的分类 / 9 | 11 | 泌尿生殖道黑色素瘤 / 74 |
| 6 | 皮肤黑色素瘤诊治流程图释 / 10 | 12 | 眼部葡萄膜黑色素瘤 / 77 |



前言

1

黑色素瘤是临床上较为常见的恶性肿瘤之一,也是发病率增长最快的恶性肿瘤之一,年增长率为3%~5%。我国黑色素瘤的发病率较低,但近年来呈现快速增长趋势,每年新发病例约2万人。我国黑色素瘤的死亡率也呈逐年快速上升的趋势,而大部分欧美国家黑色素瘤发病率虽然也呈上升趋势,但黑色素瘤的死亡率却基本稳定,并未呈现死亡率随发病率的上升而上升的状态,说明我国黑色素瘤的诊断治疗方面与西方尚存在较大差距。黑色素瘤已经成为严重危及我国人民健康的疾病之一,然而与其他常见恶性肿瘤相比,黑色素瘤的临床诊断与规范化治疗也存在明显的差距。为了推动我国临床肿瘤学的发展,提高黑色素瘤多学科规范化综合治疗水平,积极学习和应用国内外有循证医学证据的治疗规范,探索制定符合我国国情的黑色素瘤临床实践指南势在必行,中国临床肿瘤协会(CSCO)于2007年5月成立了CSCO黑色素瘤专家委员会,并组织多学科专家共同参与讨论,于2008年推出了《中国黑色素瘤诊断治疗共识》第一版,后于2009年、2011年、2013年经过多次多学科讨论会,先后修订了三版《中国黑色素瘤诊治指南》。由于近五年来,黑色素瘤的临床治疗方面取得了数次突破性进展,黑色素瘤已经成为所有恶性肿瘤当中,治疗模式变化最快的恶性肿瘤。为适应黑色素瘤治疗迅猛快速的发展,并使我国黑色素瘤的临床实践更加规范和国际化,此次再次经多学科专家讨论并反复广泛征求意见,更新并增添了较多内容,编订了《中国黑色素瘤诊治指南2015版》,希望为我国广大临床肿瘤医师提供最新、最实用可行的循证医学证据指导临床实践。

(1) 流行病学

1) 更新了 2012 年全球和亚洲黑色素瘤发病率及死亡率情况(参考文献:Ferlay J, Soerjomataram I, Dikshit R, et al. Cancer incidence and mortality worldwide: sources, methods and major patterns in GLOBOCAN 2012. Int J Cancer, 2015, 136(5): E359-386.)。

2) 更新了 2011 年中国黑色素瘤发病率及死亡率情况(2011 年数据来自于中国肿瘤登记年报的内部数据, 尚未发表)。

(2) 皮肤黑色素瘤诊治流程图释中

1) 把“有无卫星灶”改成“有无微卫星灶”, 并新增脚注 c: 微卫星灶定义(指深于原发灶至少 0.3mm 的真皮网状层、脂膜或脉管中, 直径大于 0.05mm 的瘤巢, 与区域淋巴结转移相关性高。初次活检或扩大切除标本中出现局部微卫星灶分期归为 N2c(ⅢB 期); 出现微卫星灶的患者需要做前哨淋巴结活检, 若前哨淋巴结阳性, 则分期为 N3(ⅢC 期)。

2) 把有丝分裂率单位从“mm²”改为“/mm²”; IA 期中“有丝分裂率 <1mm²”改为“有丝分裂率 0/mm²”。

3) IB、II 期中新增脚注: “局部淋巴结触诊不满意者, 在前哨淋巴结活检前可考虑超声或 CT 检查, 但后者无法取代 SLN 活检; 若怀疑淋巴结转移, 应活检进一步证实。”增加“淋巴结转移的超声诊断标准”: 周边供血, 中心

区回声消失(靶环状结构消失)和球样改变。三者的敏感度和阳性符合率分别为 77% 和 52%, 60% 和 65%, 30% 和 96%, 如三者同时出现的敏感度为 82% (参考文献: Voit C, Van Akkooi AC, Schäfer-Hesterberg G, et al. Ultrasound morphology criteria predict metastatic disease of the sentinel nodes in patients with melanoma. J Clin Oncol, 2010, 28(5): 847-852.)。

4) III 期中新增脚注: “前哨淋巴结中肿瘤直径 $<0.1\text{mm}$ 的不需要做区域淋巴结清扫, 5 年生存率为 91%。” (参考文献: Van der Ploeg AP, Van Akkooi AC, Rutkowski P, et al. Prognosis in patients with sentinel node-positive melanoma is accurately defined by the combined Rotterdam tumor load and Dewar topography criteria. J Clin Oncol, 2011, 29(16): 2206-2214.)

5) III C 期新增临床试验、瘤体内药物注射。

6) IV 期治疗中“转移灶不能手术切除”分为基因突变型和基因野生型分别进行讨论。

(3) 外科治疗

1) 手术切缘: 对于皮肤原位癌者, 临床推荐切缘由 0.5cm 改为 $0.5\sim 1\text{cm}$ 。

2) 淋巴结清扫原则: 新增“头颈部皮肤原发灶, 临床或显微镜下发现腮腺淋巴结转移, 推荐腮腺切除术 + 引流区颈部淋巴结清扫”。

(4) 局部治疗

III C 期(移行转移)移行转移灶不能手术切除患者: 新增“临床研究”和“瘤体内药物注射”。

(5) 辅助治疗

辅助放疗原则中第 2、3、4、5 条更改为: “同时满足以下两条: 1. 乳酸脱氢酶 <1.5 倍正常上限; 2. 淋巴结结外侵犯和(或): (1) 腮腺淋巴结转移 ≥ 1 个, 无论淋巴结大小; (2) 颈部淋巴结转移 ≥ 2 个和(或)单个淋巴结 $\geq 3\text{cm}$; (3) 腋窝淋巴结转移 ≥ 2 个和(或)单个淋巴结 $\geq 4\text{cm}$; (4) 腹股沟淋巴结转移 ≥ 3 个或单个淋巴结 $\geq 4\text{cm}$ 。”

(6) 全身治疗

- 1) IV期转移灶不能手术切除患者根据基因是否突变和疾病进展快慢分别讨论。
- 2) 细胞毒药物中新增白蛋白结合型紫杉醇。
- 3) 新增 CTLA-4 单抗联合 PD-1 单抗的治疗方案 (Ipilimumab+Nivolumab)。
- 4) 新增 PD-1 单抗 (Nivolumab 和 Pembrolizumab)。

(7) 随访检查

- 1) IA 期病史和查体频率由“每 3~12 个月 1 次”更改为“每 6~12 个月 1 次”;Ⅲ期胸部影像学检查由推荐“X 线片或 CT”改为仅推荐“CT”。
- 2) Ⅲ/IV 期影像学检查推荐 CT 或 PET-CT(参考文献:1. Brady MS,AKhurst T, Spanknebel K,et al. Utility of preoperative [(18)]f fluorodeoxyglucose-positron emission tomography scanning in high-risk melanoma patients. Ann Surg Oncol, 2006,13(4):525-532. 2. Jeremy L,Alexandra S,Imogen W,et al. Surveillance imaging with FDG-PET in the follow-up of melanoma patients at high risk of relapse. J Clin Oncol,2015,33(Suppl 15):Abstract 9003.)。

(8) 特殊类型黑色素瘤

- 1) 更新了头颈部黏膜黑色素瘤内容。
- 2) 新增胃肠道黑色素瘤内容。
- 3) 新增生殖道黑色素瘤内容。
- 4) 新增眼葡萄膜黑色素瘤内容。
- 5) 新增黏膜黑色素瘤诊治流程图。

注:本指南更新依据:

- 1) 美国国家综合癌症网(NCCN)的黑色素瘤临床实践指南 2015 年第 3 版
- 2) 美国临床肿瘤年会(ASCO) (2013~2015 年)
- 3) 中国临床肿瘤协会学术年会(CSCO) (2013~2015 年)
- 4) SCI 收录期刊论文和中文核心期刊

由于欧美高加索人种的黑色素瘤大多数来源于皮肤(90%),因此目前国际上已有可供借鉴参考的黑色素瘤治疗指南中主要涉及的均为皮肤黑色素瘤,主要包括:①美国国家综合癌症网(NCCN)的黑色素瘤临床实践指南;②澳大利亚癌症委员会/新西兰卫生部(NHMRC)的黑色素瘤临床实践指南。内容涉及黑色素瘤的分期、诊断、治疗和预防。

(1) 黑色素瘤的分期

皮肤黑色素瘤分期按照 AJCC 第 7 版分期(TNM 分期)。除来源于眼的黑色素瘤(结膜、眼睑和脉络膜),黏膜黑色素瘤没有统一的明确分期。

(2) 黑色素瘤的诊断

包括病理学诊断标准和临床诊断标准。诊断方法主要包括查体、病理组织学检查和影像学检查(包括超声、CT、MRI 和 PET-CT)。强调早期诊断,NHMRC 更是指出“早期诊断即为挽救生命”。

(3) 黑色素瘤的治疗

早期治疗以手术为主,手术方式为扩大切除,扩切范围根据 T 分期(浸润深度)决定。浸润深度 $>0.75\text{mm}$ 的黑色素瘤患者建议考虑前哨淋巴结活检。前哨淋巴结活检阳性(淋巴结中肿瘤直径 $\geq 0.1\text{mm}$)或临床诊断为区域

淋巴结转移的患者应行区域淋巴结清扫。对于移行转移的患者建议行隔离肢体热灌注/热灌注治疗(ILP/ILI)或者瘤体内注射治疗(药物包括BCG、干扰素和T-VEC等)。辅助治疗推荐1年高剂量干扰素 α -2b(甘乐能[®])治疗,主要治疗适应人群为II B期以上(含II B期)的高危术后患者,治疗剂量为2000万IU/m² d₁₋₅×4w(诱导期)和1000万IU/m² tiw×48w(维持期)。区域淋巴结区的辅助放疗能提高局控率,但对远期生存无影响。IV期或不能手术切除的黑色素瘤患者的治疗在近年来已获得突破性进展,BRAF抑制剂联合MEK抑制剂,抗CTLA-4单抗(Ipillimumab),抗PD-1单抗(Nivolumab和Pembrolizumab)等被列为标准治疗(根照BRAF基因突变情况和疾病进展速度制定治疗方案),证据级别都为1类。

(4) 黑色素瘤的随访

目前缺乏符合循证医学要求的高级别证据,随访的目的是为了及时检测局部复发和远处转移,可及时进行手术治疗,获得长期生存;同时及时检测到第二原发黑色素瘤和非黑色素瘤的其他皮肤癌以便及时处理。

移行转移 (in-transit metastasis) 指原发病灶(周围直径 2cm 以外)与区域淋巴结之间,通过淋巴管转移的皮肤、皮下或软组织转移结节。

卫星灶 (satellite) 指在原发病灶周围直径 2cm 内发生的转移结节。

区域淋巴结 (regional lymph node) 指原发病灶发生转移后累及的首站或二级淋巴结,一般认为下肢(包括足)的区域淋巴结为同侧腹股沟区域,上肢的区域淋巴结为同侧腋窝淋巴结。

隔离肢体热灌注 (isolated limb perfusion, ILP) 或热输注 (isolated limb infusion, ILI) ILP 是一种治疗肢体皮肤黑色素瘤移行转移的外科手段,通过给肢体血管灌注化疗药物美法仑(马法兰)来实现,需要加温、氧合等措施,难度较大。ILI 通过介入手段给肢体血管输注化疗药物美法仑来实现,不需要氧合,操作较为容易,并可反复操作。

Cloquet 淋巴结 (Cloquet lymph node) 指位于腹股沟深淋巴结区的最靠近心端的淋巴结,正好位于腹股沟韧带之下的股管内,下肢黑色素瘤首站转移的淋巴结一般为股浅淋巴结,股深淋巴结是淋巴转移的第 2 站。黑色素瘤可通过 Cloquet 淋巴结进一步转移至盆腔淋巴结,尤其是髂外淋巴结。

微卫星灶 (microsatellitosis) 指深于原发灶至少 0.3mm 的真皮网状层、脂膜或脉管中,直径大于 0.05mm 的瘤巢,与区域淋巴结转移相关性高。初次活检或扩大切除标本中出现局部微卫星灶分期归为 N2c(ⅢB 期)。出现微卫星灶的患者需要做前哨淋巴结活检,若前哨淋巴结阳性,分期为 N3(ⅢC 期)。

本指南对证据级别的分类

5

1 类

推荐基于高水平证据(如随机对照试验),获得专家组一致认同。

2A 类

推荐基于较低水平证据,获得专家组一致认同。

2B 类

推荐基于更低水平证据,获得专家组的基本认同。

3 类

推荐基于任意水平证据,专家组的部分专家认同。

本指南中所有推荐,除非特别标注,均为 2A 推荐。

皮肤黑色素瘤诊治流程图释



临床表现		病理报告 ^b	分期检查	确定临床分期	
高度怀疑 黑色素瘤	活检 ^a	病理确诊	● 肿瘤厚度 ● 是否溃疡 ● 有丝分裂率 ● 有无脉管浸润 ● 切缘 ● 有无微卫星灶^c ● Clark 分级 ● 免疫组化结果 ● 基因突变情况	● 病史和查体 ➢ 注意局部和区域淋巴结 ● 皮肤检查 ● 影像学检查^d ● 评估黑色素瘤危险因素	● 0 期:原位癌 ● IA 期(无危险因素^e) ● IA 期(有危险因素) ● IB~IIA 期(中危) ● IIB~IIIA 期(高危) ● IIIB~IIIC 期(极高危)(区域淋巴结转移) ● IIIC 期(极高危)(移行转移) ● IV 期(远处转移)

a 对于临床初步判断无远处转移的黑色素瘤患者,活检一般建议完整切除,不建议穿刺活检或局部切除;如病灶面积过大或已有远处转移需要确诊的,可行局部切除

b 病理报告中必须包括的内容为肿瘤厚度和是否溃疡,其余指标在有条件的单位应尽量提供

c 微卫星灶指深于原发灶至少 0.3mm 的真皮网状层、脂膜或脉管中,直径大于 0.05mm 的瘤巢,与区域淋巴结转移相关性高。初次活检或扩大切除标本中出现局部微卫星灶分期归为 N2c(IIIB 期);出现微卫星灶的患者需要做前哨淋巴结活检,若前哨淋巴结阳性,则分期为 N3(IIIC 期)

d 区域淋巴结(颈部、腋窝、腹股沟、腘窝等)超声,胸部 X 线片或 CT,腹盆部超声、CT 或 MRI,全身骨扫描及头颅检查(CT 或 MRI)或者全身 PET-CT

e 危险因素包括:厚度 $\geq 0.75\text{mm}$,有丝分裂率 $\geq 1/\text{mm}^2$,脉管浸润,Clark 分级 IV 级

临床分期	治疗原则	辅助治疗	
0 期	原发灶扩大切除 ^f	定期体检	随访 ^l
IA 期(厚度 $\leq 0.75\text{mm}$, 无溃疡, 有丝分裂率 $0/\text{mm}^2$) IB 期(厚度 $\leq 0.75\text{mm}$, 伴溃疡或 / 且有丝分裂率 $\geq 1/\text{mm}^2$)	原发灶扩大切除 ^f	定期体检	
IA 期(厚度在 0.76mm 到 1mm 之间, 无溃疡, 有丝分裂率 $0/\text{mm}^2$)	原发灶扩大切除 ^f $\pm$ 前哨淋巴结活检 ^g	前哨淋巴结阴性	
		前哨淋巴结阳性	
IB 期, II 期(厚度在 0.76mm 到 1mm 之间, 伴溃疡或有丝分裂率 $\geq 1/\text{mm}^2$ 或厚度 $>1\text{mm}$)	原发灶扩大切除 ^f $\pm$ 前哨淋巴结活检 ^g	前哨淋巴结阴性	
		前哨淋巴结阳性	
III A 期	原发灶扩大切除 ^f $\pm$ 区域淋巴结清扫 ^h	- 高剂量干扰素 $\alpha\text{-}2\text{b} \times 1$ 年或 1 个月 (2B)^j 或长效干扰素 5 年 (2B)^j - 淋巴结区放疗参照“辅助放疗原则”^k	
III B~III C 期	原发灶扩大切除 ^f $\pm$ 区域淋巴结清扫 ^h	- 临床试验 - 高剂量干扰素 $\alpha\text{-}2\text{b} \times 1$ 年 (2B)^j 或长效干扰素 5 年 (2B)^j - 淋巴结区放疗参照“辅助放疗原则”^k	
III C 期(移行转移)	原发灶扩大切除 ^f	移行转移灶可以手术切除	
		移行转移灶不能手术切除	

f 扩大切除的切缘请参照“手术切缘”

g 在有条件的单位开展。通常不推荐对原发肿瘤厚度 $\leq 0.75\text{mm}$ 的患者行前哨淋巴结活检,传统的危险因素例如溃疡、高有丝分裂率及淋巴血管侵犯在这些患者前哨淋巴结活检中的指导意义有限。这些危险因素一旦出现,是否行前哨淋巴结活检需考虑患者的个人意愿。病灶厚度为 $0.76\sim 1.0\text{mm}$ 的,可结合临床考虑行前哨淋巴结活检。如局部淋巴结触诊不满意,在前哨淋巴结活检前可考虑超声检查或CT检查,但后者无法取代前哨淋巴结活检;若超声怀疑淋巴结转移,应活检进一步证实。淋巴结转移的超声诊断标准:周边供血,中心区回声消失(靶环状结构消失)和球样改变。三者的敏感度和阳性符合率分别为77%和52%,60%和65%,30%和96%,如三者同时出现的敏感度为82%。参考文献:Voit C, Van Akkooi AC, Schafer-Hesterberg G, et al. Ultrasound morphology criteria predict metastatic disease of the sentinel nodes in patients with melanoma. J Clin Oncol, 2010, 28(5): 847-852.

h 参照“淋巴结清扫原则”,前哨淋巴结阳性中的肿瘤直径 $< 0.1\text{mm}$ 的不需要进一步做区域淋巴结清扫,5年生存率为91%。参考文献:Van der Ploeg AP, Van Akkooi AC, Rutkowski P, et al. Prognosis in patients with sentinel node-positive melanoma is accurately defined by the combined Rotterdam tumor load and Dewar topography criteria. J Clin Oncol. 2011, 29(16): 2206-2214.

i 中国肢端黑色素瘤ⅡB~ⅢA期可考虑1个月治疗($1500\text{万 IU/m}^2\text{ d}_{1-5} \times 4\text{w}$, 2B类证据),1年治疗可按照国外标准剂量($2000\text{万 IU/m}^2\text{ d}_{1-5} \times 4\text{w}$, $1000\text{万 IU/m}^2\text{ tiw} \times 48\text{w}$)或中国患者治疗经验($1500\text{万 IU/m}^2\text{ d}_{1-5} \times 4\text{w}$, $900\text{万 IU tiw} \times 48\text{w}$)

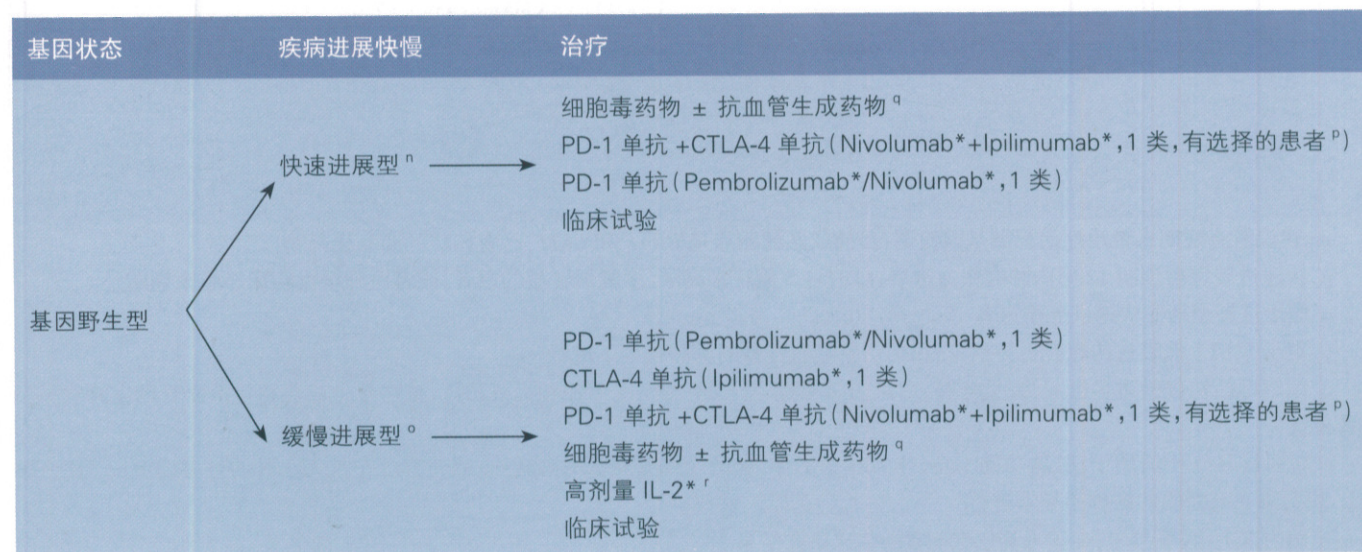
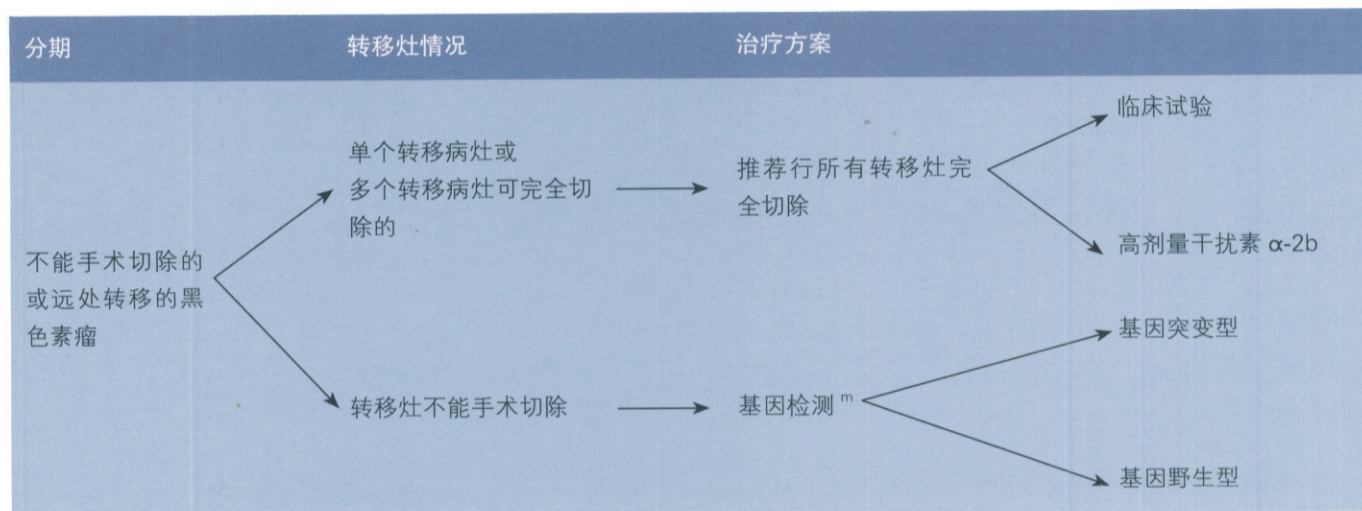
j 缺乏国内临床试验数据

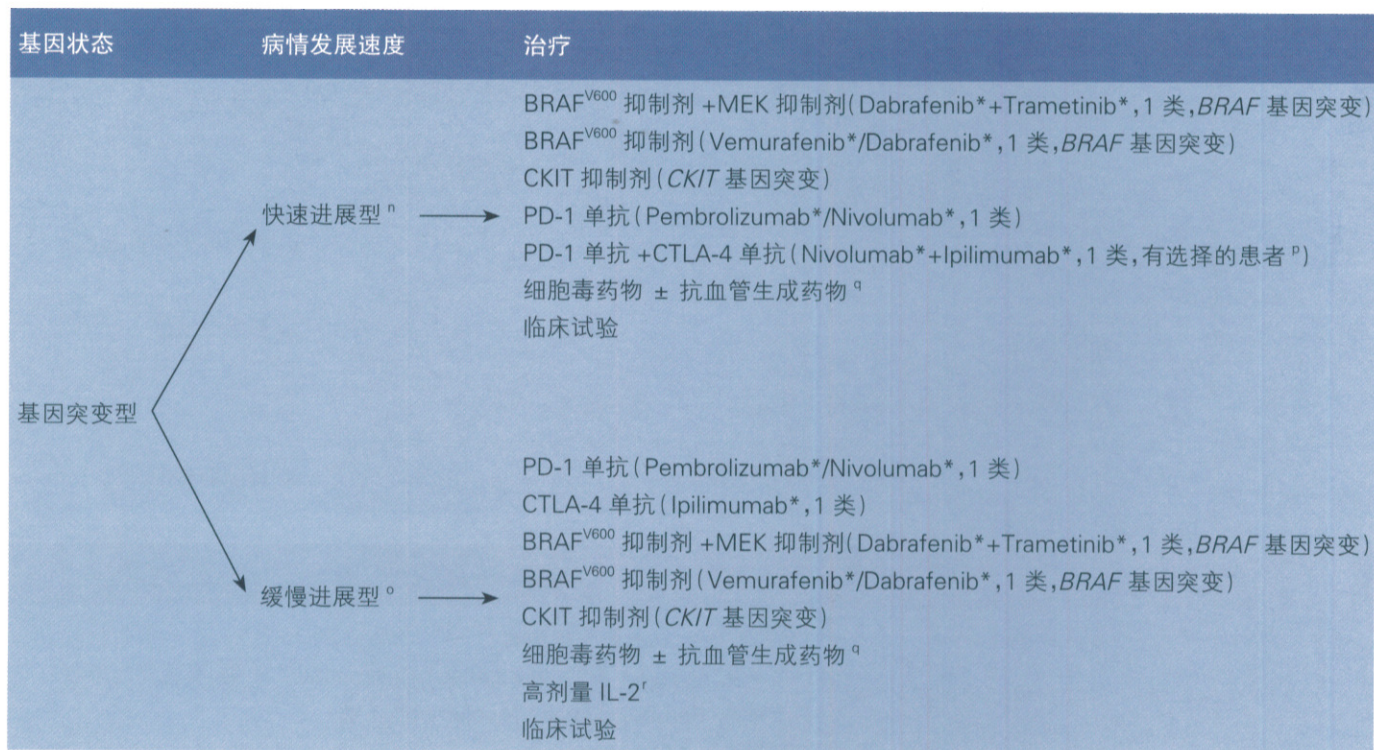
k 参照“辅助放疗原则”

l 参照“随访原则”

* 瘤体内药物注射:其作用机制为局部消融肿瘤和诱导全身抗肿瘤免疫,有前景的药物主要有T-VEC和PV-10。T-VEC为HSV-1衍生的溶瘤免疫治疗药物,可在肿瘤组织中选择性复制,其溶瘤作用可导致肿瘤细胞破溃,进而诱导全身性肿瘤特异性免疫反应,诱导远处部位肿瘤细胞死亡。在一项大型Ⅲ期临床研究中,T-VEC与GM-CSF相比能显著提高可注射、无法手术切除的ⅢB~Ⅳ期患者的持续有效率(ITT)、CR和PR率,并延长OS,已被美国FDA批准用于治疗黑色素瘤,国内未上市。PV-10为含10%玫瑰孟加拉二钠的瘤体内注射制剂,可穿透肿瘤细胞质膜,选择性蓄积于肿瘤细胞溶酶体内,导致肿瘤细胞自噬。目前已结束的Ⅱ期临床研究显示CR率达53%。目前正在进行Ⅲ期临床研究,并拟在Ⅳ期患者中开展联合治疗研究,尚未取得美国FDA批准。副反应常为局部注射区域内轻-中度不良反应,最常见的为局部疼痛和发热

参考文献:1. Andtbacka R, Kaufman H, Collichio F, et al. Talimogene laherparepvec improves durable response rate in patients with advanced melanoma. J Clin Oncol, 2015, 33(25): 2780-2788. 2. Thompson JF, Agarwala SS, Smithers BM, et al. Phase 2 study of intralesional PV-10 in refractory metastatic melanoma. Ann Surg Oncol, 2015, 22(7): 2135-2142.





m 建议所有晚期患者治疗前都做基因检测,目前成熟的靶点是 *BRAF* 和 *CKIT*,已有相应的商品化药物

n 快速进展型指预期 12 周内肿瘤快速进展,LDH>1.5 倍正常高限,多脏器转移的患者,或者医师根据临床经验来判断

o 缓慢进展型即非快速进展型患者

p 对于 PD-L1 低表达的患者更为推荐,用药需要在有经验的医师指导下进行

q 细胞毒药物包括达卡巴嗪、替莫唑胺、白蛋白紫杉醇、紫杉醇、顺铂 / 卡铂和福莫司汀,抗血管生成药物包括血管内皮抑素和贝伐珠单抗

r 高剂量 IL-2 不适用于:脏器功能不全,体力状态不佳,未治疗或有症状的脑转移;脑转移灶小且无水肿的可考虑 IL-2 治疗 (2B 类)。用药需在有经验的医师指导下进行

* 国内未上市,供参考,在国外均已获得 III 期临床研究结果

随访原则

临床 / 病理分期	随访
0 期(原位癌)	● 病史和查体(重点为皮肤和淋巴结)根据临床每年 1 次;对于可疑色素痣,可定期拍照以作对照
IA 期	● 病史和查体(重点为皮肤和淋巴结)根据临床每 6~12 个月 1 次,对于可疑色素痣,可定期拍照以作对照 ● 根据临床提示可行影像学检查
IB~Ⅲ期	● 病史和查体(重点为皮肤和淋巴结),对于可疑色素痣,可定期拍照以作对照 ➢ 第 1~3 年每 3~6 个月 1 次 ➢ 以后 2 年每 4~12 个月 1 次,以后根据临床 1 年 1 次 ● 实验室检查:血常规,尿常规,便常规,肝肾功能,LDH ● 影像学检查(IB~IIC 期):区域淋巴结(颈部、腋窝、腹股沟、腘窝等)超声,胸部 X 线片或 CT,腹盆部超声、CT 或 MRI,根据临床症状行全身骨扫描及头颅检查(CT 或 MRI) ➢ 第 1~3 年每 3~6 个月 1 次 ➢ 第 3~5 年每 6~12 个月 1 次,5 年后根据临床 1 年 1 次 ● 影像学检查(Ⅲ期):区域淋巴结(颈部、腋窝、腹股沟、腘窝等)超声,胸部 CT,腹盆部超声、CT 或 MRI,根据临床症状行全身骨扫描及头颅检查(CT 或 MRI)或者全身 PET-CT ➢ 第 1~3 年每 3~6 个月 1 次 ➢ 第 3~5 年每 6~12 个月 1 次,5 年后根据临床 1 年 1 次 Ⅲ期患者不推荐胸部 X 线片作为随访检查方式
IV 期	● 病史和查体;实验室检查:血常规,尿常规,便常规,肝肾功能,LDH ● 影像学检查:区域淋巴结(颈部、腋窝、腹股沟、腘窝等)超声,胸部 CT,腹盆部超声、CT 或 MRI,根据临床症状或经济情况可行全身骨扫描及头颅检查(CT 或 MRI)或者全身 PET-CT ➢ 第 1 年每 3 个月 1 次 ➢ 第 2~3 年每 6 个月 1 次 ➢ 第 3~5 年每 6~12 个月 1 次,5 年后根据临床 1 年 1 次

手术切缘

肿瘤厚度	临床推荐切除边缘	肿瘤厚度	临床推荐切除边缘
原位	0.5~1cm	2.01~4mm	2.0cm (1 类)
≤1.0mm	1.0cm (1 类)	>4mm	2.0cm (1 类)

1.01~2mm 1.0~2.0cm (1 类)

- 切除边缘须根据解剖部位及功能需求调整,特殊部位(如脸部、耳部)等位置尽量保证切缘阴性即可
- 对于原位恶性黑色素瘤,病理检查边缘阴性非常重要,手术切缘需 >0.5cm 才能达到组织学切缘阴性。手术无法达到组织学阴性者,可考虑局部应用咪喹莫特或放疗(2B 类)
- 术后切缘阳性的患者需再次手术
- 临床外科切缘计算应以手术当时实际切除范围为准,而非病理科医师依据大体标本或镜下的切缘测量(1 类)

淋巴结清扫原则

- 区域淋巴结充分清扫
- 受累淋巴结基部须完全切除
- 通常来说,切除和受检淋巴结个数如下:腹股沟≥10 个,腋窝≥15 个,颈部≥15 个
- 在腹股沟区,如临床发现股浅淋巴结或转移淋巴结数≥3 个,选择性行髂窝和闭孔区淋巴结清扫
- 如果盆腔影像学检查提示有盆腔淋巴结转移,或术中 Cloquet(股管)淋巴结活检病理阳性,需行髂窝和闭孔区淋巴结清扫
- 头颈部皮肤原发灶,临床或显微镜下发现腮腺淋巴结转移,推荐腮腺切除术 + 引流区颈部淋巴结清扫

辅助放疗原则 (2B 类证据)*

- LDH<1.5 倍正常值上限和
- 淋巴结转移情况
 - 淋巴结结外侵犯
 - 腮腺受累淋巴结 ≥ 1 个, 无论大小
 - 颈部受累淋巴结 ≥ 2 个, 和 (或) 受累淋巴结大小 $\geq 3\text{cm}$
 - 腋窝受累淋巴结 ≥ 2 个, 和 (或) 受累淋巴结大小 $\geq 4\text{cm}$
 - 腹股沟受累淋巴结 ≥ 3 个, 和 (或) 受累淋巴结大小 $\geq 4\text{cm}$

注: 需同时满足第一条和第二条中的任意一条。辅助放疗能降低 44% 的局部复发风险, 但长期毒性增加 (头颈部 33%, 腋窝 41%~44%, 腹股沟 38%~67%), 且可能缩短总生存 ($P=0.12$)

参考文献: Henderson MA, Burmeister B, Ainslie J, et al. Adjuvant radiotherapy after lymphadenectomy in melanoma patients: Final results of an intergroup randomized trial (ANZMTG 0.1.02/TROG 02.01) [abstract]. J Clin Oncol, 2013, 31 (Suppl 15): Abstract 9001.

* 目前缺乏中国循证医学证据

姑息放疗原则

- 骨转移的放疗: 姑息止痛, 或预防病理性骨折
- 脑转移 (首选立体定向治疗, 如转移灶 > 5 个, 直径 $\geq 3\text{cm}$, 可考虑全脑放疗)
- 脑转移灶切除后是否全脑放疗存在争议, 需个体化分析。相关随机临床研究正在开展 (ANZMTG 01-07, ACTRN12607000512426, NCT01503827)

参考文献: Fogarty G, Morton RL, Vardy J, et al. Whole brain radiotherapy after local treatment of brain metastases in melanoma patients—a randomised phase III trial. BMC Cancer, 2011, 11: 142.

分期

2010 年黑色素瘤 AJCC 第 7 版分期

原发肿瘤			区域淋巴结				
T 分期		厚度	N 分期		转移淋巴结数目	细化	
TX		原发灶无法评价	N1	1		a 病理诊断 ^s	
T0		无肿瘤证据					b 临床诊断 ^t
Tis 原位癌		原位癌					
T1		≤1.0mm	N2	2~3		a 病理诊断 ^s	
T2		1.01~2.0mm					b 临床诊断 ^t
T3		2.01~4.0mm	N3	≥4 个或者移行转移灶、卫星灶、转移结节等		c 移行转移灶 / 无转移结节的卫星灶	
T4		>4mm					
注:s 指前哨淋巴结或淋巴结清扫后,由病理医师确定的转移							
t 临床查体发现的转移淋巴结(经治疗性手术切除后病理证实转移)或者表现为结外侵犯性生长的转移淋巴结							
T 分期的细化(依据:a 无溃疡,b 有溃疡,有丝分裂率数目)			远处转移				
T1a	有丝分裂率 0/mm ²	无溃疡	M 分期	部位		LDH 情况	
T1b	有丝分裂率≥1/mm ²	有溃疡	M1a	远处皮肤、皮下或结节状转移		正常	
T2a,T3a,T4a		无溃疡	M1b	肺转移		正常	
T2b,T3b,T4b		有溃疡	M1c	其他内脏转移		正常	
				任何远处转移		升高	

TNM 分期

临床分期	T	N	M	病理分期	T	N	M
0 期	Tis	N0	M0	0~II C 期	与“临床分期”相同		
IA 期	T1a	N0	M0	ⅢA 期	T(1~4)a	N1a,N2a	M0
IB 期	T1b	N0	M0	ⅢB 期	T(1~4)b	N1a,N2a	M0
	T2a	N0	M0		T(1~4)a	N1b,N2b,N2c	M0
IIA 期	T2b	N0	M0	ⅢC 期	T(1~4)b	N1b,N2b,N2c	M0
	T3a	N0	M0		任何 T	N3	M0
II B 期	T3b	N0	M0	IV 期	任何 T	任何 N	M1
	T4a	N0	M0	● 临床分期包括原发灶微分期和临床 / 影像学所确认的转移灶。常规来说,应在原发灶切除和分期检查完成后确定分期 ● 病理分期包括原发灶微分期,部分或全部区域淋巴结切除的病理情况 ● 登陆 www.springer.net 可获更多信息			
II C 期	T4b	N0	M0				
Ⅲ期	任何 T	≥N1	M0				
IV 期	任何 T	任何 N	M1				

流行病学

黑色素瘤近年来已成为所有恶性肿瘤中发病率增长最快的肿瘤,年增长率为3%~5%。2012年全球黑色素瘤新发病例232 000例,死亡例数为55 000例^[1]。据统计2012年,发达地区黑色素瘤男性和女性发病率分别为10.2/10万和9.3/10万,死亡率分别为2.0/10万和1.2/10万;欠发达地区的男女发病率分别为0.8/10万和0.7/10万,死亡率分别为0.4/10万和0.3/10万。澳大利亚和美国为黑色素瘤的高发地区。2008—2012年美国黑色素瘤男女发病率分别为28.2/10万和16.8/10万,死亡率分别为4.1/10万和1.7/10万。2011年澳大利亚黑色素瘤男女发病率分别为58.5/10万和39/10万,死亡率分别为9.6/10万和3.5/10万。欧洲男女发病率分别为8.6/10万和8.9/10万,死亡率分别为2.0/10万和1.3/10万。亚洲国家的黑色素瘤发病率与欧美国家相比明显较低,但发病率增长较快。来自WHO的数据显示,2012年亚洲黑色素瘤男女发病率分别为0.5/10万和0.4/10万,死亡率分别为0.3/10万和0.2/10万。东亚国家黑色素瘤男女发病率和死亡率高于亚洲平均水平,发病率分别为0.6/10万和0.5/10万,死亡率分别为0.4/10万和0.3/10万。中国黑色素瘤发病率位列东亚国家的第5位^[1]。2011年部分国家和地区发病率和死亡率的比较见表1^[1]。

据中国肿瘤登记年报^[2],2011年我国皮肤黑色素瘤全国合计新发病例数为6505例,发病率为0.48/10万,其中男性发病3478例,女性发病3027例;城市发病率为0.58/10万,农村发病率为0.38/10万。2011年全国黑色素瘤死亡病例为2660例,死亡率为0.20/10万;其中男性死亡1410例,女性死亡1250例;城市死亡率为0.23/10

表 1 2011 年全球部分国家 / 地区黑色素瘤发病率和死亡率^[1]

国家 / 地区	发病率 (1/10 万)		死亡率 (1/10 万)	
	男	女	男	女
澳大利亚	58.5	9.6	9.6	3.5
美国	28.2	16.8	4.1	1.7
欧洲	8.6	8.9	2.0	1.3
亚洲	0.5	0.4	0.3	0.2
东亚	0.6	0.5	0.4	0.3

万,农村死亡率为 0.16/10 万。城市人口发病率和死亡率均高于农村。按年龄分段可见,20~85 岁的患者,其发病率随着年龄的增长基本呈上升趋势(男性:0.05/10 万~3.75/10 万;女性:0.03/10 万~3.15/10 万)。2004—2011 年我国黑色素瘤的发病率和死亡率情况见表 2^[2-8]。

表 2 2004~2011 年我国黑色素瘤发病情况^[2-7](1/10 万)

发病率 / 死亡率	2004 年	2005 年	2006 年	2007 年	2008 年	2009 年	2011 年
总体发病率 / 死亡率	0.4 / 0.23	0.47/0.22	0.52/0.25	0.47/0.26	0.54/0.32	0.55/0.29	0.48/0.20
男性发病率 / 死亡率	0.39/0.25	0.52/0.26	0.58/0.28	0.48/0.27	0.56/0.34	0.56/0.32	3478/1410 (例数)
女性发病率 / 死亡率	0.41/0.21	0.42/0.19	0.45/0.22	0.47/0.25	0.52/0.30	0.55/0.25	3027/1250 (例数)
城市发病率 / 死亡率	0.45/0.25	0.54/0.26	0.57/0.27	0.54/0.29	0.59/0.38	0.66/0.36	0.58/0.23
农村发病率 / 死亡率	0.24/0.19	0.27/0.11	0.31/0.18	0.27/0.18	0.36/0.12	0.34/0.14	0.38/0.16

2-7:中国肿瘤登记年报 2004^[3],2008^[4],2009^[5],2010^[6],2011^[7],2012^[8](2011 年^[2]数据来自国家癌症中心内部数据,尚未发表)

在亚洲人和有色人种中,原发于皮肤的黑色素瘤占 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。我国 522 例黑色素瘤患者统计资料显示肢端型占有黑色素瘤的 41.8%;其次为黏膜型,如

直肠、肛门、外阴、眼、口和鼻咽等部位, 占所有黑色素瘤的 22.6%; 原发灶不明型约占 10%。对于白种人来说, 原发于皮肤的黑色素瘤约占 90%, 常见于背部、胸腹部和下肢皮肤; 原发于黏膜和肢端的黑色素瘤仅占 1%~5%^[9]。

我国黑色素瘤男女发病比例为 1.12 : 1, 中位诊断年龄为 50~55 岁, ≥ 65 岁的老年患者占 17.8%, 多数合并原发灶溃疡 (44.8%), 原发灶较厚, $\geq 4\text{mm}$ 的占 40.6%, 1~4mm 为 44.4%, 初诊时 II 期最多, 其余为 III 期和 IV 期患者, 各占 25.1% 和 12.8%。生存分析发现分期与生存明显相关 ($P < 0.001$), I 期、II 期、III 期、IV 期的 5 年生存率分别为 94%、44%、38%、4.6%; 中位生存期分别为 5、4.25、2.83 和 1.42 年; 原发灶厚度与生存明显相关, $\leq 1\text{mm}$ 与 $> 4\text{mm}$ 的 5 年生存率分别为 92% 和 43%; 原发灶溃疡情况与生存有一定相关性, 但未达统计学差异, 无溃疡患者和溃疡患者的 5 年生存率分别为 69% 和 42% ($P = 0.08$)^[8]。对于基因变异与生存预后关系的多因素分析显示 *KIT* 基因和 *BRAF* 基因突变均是黑色素瘤的独立预后因素, 危险系数分别为 1.989 (95% CI: 1.263~3.131) 和 1.536 (95% CI: 1.110~2.124), P 分别为 0.003 和 0.01^[10,11]。

病因和病理

过度接受紫外线照射是皮肤黑色素瘤的明确病因之一。日光中的紫外线灼伤皮肤并诱导 DNA 突变。紫外线中的 UVA (ultraviolet A) 和 UVB (ultraviolet B) 都能诱导黑色素瘤的发生, UVB 是破坏黑色素细胞基因并诱导发病的主要原因, UVA 能抑制免疫系统的某些功能加速肿瘤的形成。白种人中最常见的病理类型 (浅表扩散型和结节型), 与长期或间歇性高强度的紫外线照射明确相关。另外光敏型皮肤易生雀斑, 有大量普通痣或发育异常痣以及皮肤癌家族史等的人群, 通常被认为是发病的高危人群^[12-14]。亚洲 (包括我国) 和非洲地区黑色素瘤患者的原发病灶多位于足跟、手掌、手指、足趾和甲下等接触紫外线极少的地方, 其病因仍不明确。但不恰当的处理有可能诱发色素痣恶变和迅速生长, 如刀割、绳勒、盐腌、激光和冷冻等局部刺激。内分泌、化学、物理因素对黑色素瘤的发生是否有影响还不得而知。

黑色素瘤的常见病理类型有浅表扩散型、结节型、恶性雀斑样和肢端雀斑样等; 少见类型有上皮样、促纤维增生性、恶性无色素痣、气球样细胞、梭形细胞和巨大色素痣黑色素瘤等。白种人中浅表扩散型最多见, 黄色人种和黑色人种以肢端雀斑样黑色素瘤多见^[15-17]。

(1) 浅表扩散型(superficial spreading melanoma)

肿瘤以水平生长为特点,表现为大的色素性肿瘤细胞在鳞状上皮之间呈铅弹样或派杰样播散。白种人中该类型最常见,约占 70%。通常由痣或皮肤的色素斑发展而来,一般外观不规则,颜色各异,可呈棕黑色、粉色、白色、灰色甚至脱色素,边缘可伴瘙痒,直径多 >0.5cm。好发于背部和女性的下肢皮肤,与间歇性接受过多日光照射相关。

(2) 结节型黑色素瘤(nodular melanoma)

来源于痣,可呈跳跃式生长,常表现为快速生长的色素性结节(偶尔为无色素性结节性黑色素瘤),可以出血或形成溃疡。白种人中约占 15%,可发生在任何部位和任何年龄,但 >60 岁的老年人和男性更多见,呈半球形,有的像血性水疱。该类型恶性度高,生长迅速,诊断时一般浸润皮肤厚度较深。

(3) 恶性雀斑样黑色素瘤(lentigo maligna melanoma)

表现为非典型性黑色素瘤细胞沿真皮表皮交界处呈线状或巢状增生,下延至毛囊壁和汗腺导管,并伴有严重的日光性损伤,同时有真皮内非典型性黑色素细胞浸润。较前两种少见,约占 10%。通常发生于中老年人面部等常曝露于日光下的部位。该类型并不是由痣发展而来的,往往经曝晒后多年发病,早期表现为深色不规则的皮肤斑点,可被误认为“老年斑”或“灼伤斑”。

(4) 肢端雀斑样黑色素瘤(acral lentiginous melanoma)

白种人发病率低,约占 5%,黏膜黑色素瘤也常归于此类,与紫外线关系不大。黄色人种和黑色人种以该类型最为多见,报道显示亚洲人高达 58%,黑色人种占 60%~70%。它好发于手掌、足跟、手指、足趾、甲床和黏膜(鼻咽、口腔和女性生殖道等),由于发病部位特殊且隐匿,容易被忽视。

随着近年来黑色素瘤的分子生物学特征、临床组织学特征和基因变异之间关系的研究不断深入,发现特定类型与特定的基因变异相关。新的分类法更有利于临床应用,如分期、预后的判断以及治疗计划的确定等。目前国际上倾向于将黑色素瘤分为 4 种基本类型:①肢端型;②黏膜型;③慢性日光损伤型(CSD);④非慢性日光损伤型

(non-CSD,包括原发病灶不明型)。其中日光损伤型主要包括头颈部和四肢黑色素瘤,日光曝露较多,高倍镜下可观察到慢性日光晒伤小体,国外资料显示 28% 的黑色素瘤患者发生 *KIT* 基因变异(突变或拷贝数增多),10% 发生 *BRAF* 变异,5% 发生 *NRAS* 变异;肢端型和黏膜型发生 *KIT* 基因变异较多,其次为 *BRAF* 突变;非慢性日光损伤型,如躯干黑色素瘤,大部分发生 *BRAF* 基因 *V600E* 突变(60%)或 *NRAS* 突变(20%)^[18,19,20,21]。

我国 502 例原发黑色素瘤标本 *KIT* 基因检测结果显示总体突变率为 10.8%,基因扩增率为 7.4%;其中肢端型、黏膜型、慢性日光损伤型、非慢性日光损伤型和原发灶不明型分别为 11.9% 和 7.3%,9.6% 和 10.2%,20.7% 和 3.4%,8.1% 和 3.2% 及 7.8% 和 5.9%,这为中国患者使用 *KIT* 抑制剂提供了理论基础。我国 468 例原发黑色素瘤标本 *BRAF* 突变率为 25.9%,肢端和黏膜黑色素瘤的突变率分别为 17.9% 和 12.5%,其中 *V600E* 是最常见的突变位点(87.3%),这为中国患者使用 *BRAF*^{V600} 抑制剂提供了理论基础^[10,11]。

病理报告

根据 AJCC 分期修订版,黑色素瘤被分为下列三类:局限性无转移黑色素瘤(I~II 期),区域转移黑色素瘤(III 期)和远处转移黑色素瘤(IV 期)^[20,22]。对局限期患者来说,厚度、溃疡及有丝分裂率(特别是对于原发灶厚度 $\leq 1\text{mm}$ 的黑色素瘤)是判断预后的 3 个最重要的特征^[20]。

有丝分裂比例(mitotic rate,MR)是肿瘤增殖的指标,记为每平方毫米的有丝分裂细胞数。最新的 AJCC 分期指南建议运用“热点”技术推算有丝分裂率^[23,24]。Barnhill 等比较了 MR 与溃疡作为局限期黑色素瘤预后的重要性,对 MR 和溃疡、肿瘤厚度进行多因素分析,发现 MR(<1、1~6、>6)是最重要的独立预后因素。另外还有很多研究也证实了 MR 是皮肤黑色素瘤的重要预后因子^[25-28]。根据 2010 年的 AJCC 分期

系统,MR ≥ 1 的患者疾病特异生存期(DSS较差)是预后的独立不良因素,在浸润厚度 $\leq 1\text{mm}$ 的患者中尤为显著。在该组患者中,MR可以代替Clark分级,以区分IA期和IB期^[29,30]。

美国皮肤协会推荐病理报告中还应包含MR,是否垂直生长期(VGP),TIL(肿瘤浸润淋巴细胞)和退行性变^[31,32]。还应该记录微卫星灶,它预示着局部或全身转移的风险极高,有微卫星灶的患者分期应划归为N2c,预后与ⅢB期患者相仿。2013年美国病理学会将微卫星转移定义为:直径 $>0.05\text{mm}$,距原发病灶 0.3mm 以上的真皮网状层、脂膜或脉管中的微小转移病灶^[33,34]。

一些黑色素细胞的增生在诊断方面存在困难。例如不典型黑色素细胞增生、恶性潜能不明黑色素细胞肿瘤、性质未明浅表黑色素细胞肿瘤、不典型Spitz瘤和不典型细胞性蓝痣。上述病变常见于青年患者,当怀疑上述病变时,建议向经验丰富的病理医师咨询。对于属于黑色素瘤鉴别诊断的病例,病理报告需包括黑色素瘤的预后因素。对于组织学难以诊断的病变,如果技术条件允许,需考虑应用比较基因组杂交技术(CGH)或荧光原位杂交技术(FISH)检测特定的基因突变。近期一项不典型Spitz肿瘤的小样本研究提示,CGH比FISH更加全面,在确定相关染色体拷贝数变化方面敏感性及特异性更高^[35]。

对于淋巴结转移的Ⅲ期患者,转移淋巴结数目及临床特点(是否易被体检查及)是重要的预后因素。对前哨淋巴结阳性患者,转移的淋巴结数目以及前哨淋巴结的瘤负荷、原发灶的厚度、有丝分裂率、溃疡情况及年龄是预测生存期的最重要因素。对于临床淋巴结阳性的患者(体检或影像学发现的肿大淋巴结),预后因素包括淋巴结的数目、原发灶的溃疡情况及患者年龄^[36]。在病理报告中都应当包含这些内容。

对于远处转移(Ⅳ期)的患者,远处转移部位是判断预后最重要的因素。AJCC将远处转移分为3个层级:远处皮肤软组织转移;肺转移;除肺以外的其他脏器转移^[22,23]。LDH升高也被认为是Ⅳ期患者预后不良的一项独立预后因素,并且已被纳入