

AJCC 分期系统^[37-39]。

专家组建议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尽量提供。

诊断

典型的临床表现和查体体征是黑色素瘤诊断的常用方法;病理学检查是黑色素瘤确定诊断甚至分期的最终标准,因而在整个黑色素瘤的诊断、分期、治疗及预后判断中都占有十分重要的地位;免疫组织化学染色是鉴别黑色素瘤的主要辅助手段;S-100、HMB-45 和波形蛋白(vimentin)是诊断黑色素瘤的较特异指标,HMB-45 在诊断黑色素瘤方面比 S-100 更具特异性。

(1) 临床症状

皮肤黑色素瘤多由痣发展而来,痣的早期恶变症状可总结为以下 ABCDE 法则:

A 非对称(asymmetry):色素斑的一半与另一半看起来不对称。

B 边缘不规则(border irregularity):边缘不整或有切迹、锯齿等,不像正常色素痣那样具有光滑的圆形或椭圆形轮廓。

C 颜色改变(color variation):正常色素痣通常为单色,而黑色素瘤主要表现为污浊的黑色,也可有褐、棕、棕黑、蓝、粉、黑甚至白色等多种不同颜色。

D 直径(diameter):色素斑直径 >5~6mm 或色素斑明显长大时要注意,黑色素瘤通常比普通痣大,要留心直径 >5mm 的色素斑。对直径 >1cm 的色素痣最好做活检评估。

E 隆起(elevation):一些早期的黑色素瘤,整个瘤体会有轻微的隆起。

A~E 的唯一不足在于它没有将黑色素瘤的发展速度考虑在内,如几周或几个月内发生显著变化的趋势。早期皮肤黑色素瘤进一步发展可出现卫星灶、溃疡、反复不愈、区域淋巴结转移和移行转移。晚期黑色素瘤根据不同的转移部位症状不一,容易转移的部位为肺、肝、骨、脑。眼和直肠来源的黑色素瘤容易发生肝转移。

(2) 影像学诊断

影像学检查应根据当地实际情况和患者经济情况决定,必查项目包括区域淋巴结(颈部、腋窝、腹股沟、腘窝等)超声,胸部X线或CT,腹盆部超声、CT或MRI,全身骨扫描及头颅检查(CT或MRI)。经济情况好的患者可行全身PET-CT检查,特别是原发灶不明的患者。PET是一种更容易发现亚临床转移灶的检查方法。大多数检查者认为对于早期局限期的黑色素瘤,用PET发现转移病灶并不敏感,受益率低^[40-42]。对于Ⅲ期患者,PET/CT扫描更有帮助,可以帮助鉴别CT无法明确诊断的病变,以及常规CT扫描无法显示的部位(比如四肢)^[43]。一项纳入了17项研究的系统评价得出,Ⅲ/Ⅳ期患者PET检查的敏感性为68%~87%,特异性为92%~98%。Ⅰ/Ⅱ期患者PET检查的敏感性为0~67%,特异性为77%~100%^[44]。其他一些大型meta分析的结果提示PET/CT较普通CT在发现远处病灶方面存在优势^[45]。

(3) 实验室检查

包括血常规、肝肾功能和LDH,这些指标主要为后续治疗做准备,同时了解预后情况。尽管LDH并非检测转移的敏感指标,但能指导预后。黑色素瘤尚无特异的血清肿瘤标志物,不推荐肿瘤标志物检查。

外科治疗

(1) 活检

对可疑的色素性病灶建议行完整的切除活检,获取准确的T分期,切缘0.3~0.5cm,切口应沿皮纹走行方向(如肢体一般选择沿长轴的切口)。避免直接的扩大切除,以免改变区域淋巴回流影响以后前哨淋巴结活检的质量。在颜面部、手掌、足底、耳、手指、足趾或甲下等部位的病灶,或巨大的病灶,完整切除无法实现时,可考虑进行全层皮肤的病灶切取或穿刺活检。如果肿瘤巨大破溃,或已经明确发生转移,可进行病灶的穿刺或切取活检。

(2) 扩大切除

早期黑色素瘤在活检确诊后应尽快做原发灶扩大切除手术。扩大切除的安全切缘是根据病理报告中肿瘤浸润深度来决定的:①病灶厚度 $\leq 1.0\text{mm}$ 时,安全切缘为 1cm ;②厚度在 $1.01\sim 2\text{mm}$ 时,安全切缘为 $1\sim 2\text{cm}$;③厚度 $>2\text{mm}$ 时,安全切缘为 2cm ;④当厚度 $>4\text{mm}$ 时,最新的循证医学证据支持安全切缘为 2cm 。一项来自欧洲多中心的随机研究入组 936 例黑色素瘤厚度 $>2.0\text{mm}$ 的患者接受扩大切缘为 2cm 或 4cm 的手术治疗,结果两组的 5 年总生存率相似^[46]。结果与之前的研究相符^[47-49]。系统回顾和 meta 分析也报道外科手术切缘 2cm 已经足够。

(3) 前哨淋巴结活检(sentinel lymph node biopsy, SLNB)

Andtbacka 等^[50-56]对 7 项前哨淋巴结相关研究进行的回顾性分析发现,在肿瘤厚度 $<0.75\text{mm}$ 的黑色素瘤患者中,其前哨淋巴结阳性率仅为 2.7% ;对于厚度在 $0.75\sim 1.0\text{mm}$ 的患者,其前哨淋巴结阳性率为 6.2% 。因此对于厚度 $<0.75\text{mm}$ 的 IA 或 IB 期患者,本指南不推荐做 SLNB,而对于厚度在 $0.75\sim 1\text{mm}$ 的 IA 或 IB 期患者以及厚度 $>1\text{mm}$ 的患者可考虑进行 SLNB,可于完整切除的同时或分次进行。但鉴于我国皮肤黑色素瘤的溃疡比例发生率高达 60% 以上,且伴有溃疡发生的皮肤黑色素瘤预后较差,故当活检技术或病理检测技术受限从而无法获得可靠的浸润深度时,合并溃疡的患者均推荐 SLNB。SLNB 有助于准确获得 N 分期,如果发现前哨淋巴结阳性,一般应及时进行淋巴结清扫。但鹿特丹 Erasmus 大学肿瘤中心的前瞻性研究发现^[57],如果前哨淋巴结的转移灶直径 $<0.1\text{mm}$,其长期生存与前哨淋巴结阴性患者无区别,因此认为前哨淋巴结内低肿瘤负荷的患者无需接受扩大淋巴结清扫。正在进行的国际多中心研究 MSLT-II 也将进一步验证这一治疗策略的可行性。但在这些临床试验的结果公布前,除开展相关临床研究外,仍旧推荐对前哨淋巴结阳性的病例进行区域淋

巴结清扫。

MSLT-I 是一项国际多中心Ⅲ期临床研究^[58],其目的在于评价 SLNB 对于早期黑色素瘤患者生存的影响。这项研究结果提示 SLNB 是非常重要的分期检查,但相比于单纯的原发灶扩切,加做 SLNB 并未提高疾病相关生存率。SLNB 的患者无复发生存率与对照组比较提高 7%~10%。在一项针对中等厚度黑色素瘤(1.2~3.5mm)的回顾性分析中,前哨淋巴结阳性患者较临床发现区域淋巴结阳性的患者有显著生存获益(56% vs 41.5%, $P=0.04$)。但这种生存获益并没有在大于 3.5mm 的那部分患者中出现。该研究还发现前哨淋巴结有转移的患者,立即做淋巴结清扫患者的 5 年生存率明显高于延迟清扫的患者(72% vs 52%)。

在 MSLT-I 试验中 SLNB 对于厚度 ≤ 1.2 mm 黑色素瘤的意义没有特别提到。由于厚度越薄的黑色素瘤普遍预后较好,在这组患者中 SLNB 所扮演的角色尚不明确^[59]。近期研究^[60]证实厚度小于 0.75mm 的黑色素瘤患者 SLNB 阳性率约为 2.7%;厚度 0.75~1mm 的患者中,SLNB 阳性率为 6.2%。一项纳入 1250 例厚度 <1 mm 的黑色素瘤患者的多中心研究发现,无论 Clark 分级及溃疡状态如何^[61],厚度小于 0.75mm 的患者前哨淋巴结阳性的概率低于 5%。而存在至少一项危险因素(溃疡,Clark 分级Ⅳ,结节性生长,有丝分裂率高,复发或年龄 ≤ 40 岁)的薄的黑色素瘤患者前哨淋巴结阳性率升高(18%)^[62]。在厚度 ≤ 1 mm 薄黑色素瘤患者中,前哨淋巴结阳性与否与生存的关系尚存争议^[63-67]。

除了厚度,其他的一些因素可能是预测薄黑色素瘤前哨淋巴结阳性的危险因子,例如 Clark 分级^[61,63,64,66],有丝分裂率^[64,68],溃疡情况^[61,69],淋巴血管浸润^[66],VGP^[70,71],TIL^[72-74]。然而,部分数据尚存争议,它们作为预测肿瘤复发的因素仍需进一步研究证实^[75-77]。

(4) 淋巴结清扫

不建议行预防性淋巴结清扫。前哨淋巴结阳性或经影像学和临床检查判断有区域淋巴结转移(但无远处转移的Ⅲ期患者)在扩大切除的基础上应行区域淋巴结清扫,要求将受累淋巴结基部完全切除,腹股沟淋巴结清扫要求至少应在10个以上,颈部及腋窝淋巴结应至少清扫15个;在腹股沟区,如临床发现股浅淋巴结转移数 ≥ 3 个,应做髂窝和闭孔区淋巴结清扫手术。如果盆腔CT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手术^[78,79]。

(5) Ⅲ期患者中的特殊类型——肢体移行转移

表现为一侧肢体原发灶和区域淋巴结之间皮肤、皮下和软组织的广泛转移,手术难以切除干净。该种类型国际上以隔离热灌注化疗(ILP)和隔离热输注化疗(ILI)为主,ILI是一种无氧合、低流量输注化疗药物的局部治疗手段,通过介入动静脉插管来建立化疗通路输注美法仑,要求设备简单。悉尼黑色素瘤中心自1992年始10年间完成300余例ILI,Ⅲ期MM有效率约80%,无相关截肢病例和相关死亡^[80]。>70岁老年患者的有效率明显高于<70岁患者(91% vs 78%, $P<0.05$)。最近一项研究表明,128例患者接受ILI治疗后获得31%的CR率^[81]。另外一项ILP研究则获得了更高的CR率,达到63%,同时其5年生存率达到38%^[82]。因此ILP/ILI治疗肢体移行转移的Ⅲ期患者的证据级别为2A级。

(6) IV期患者如果表现为孤立的转移灶,也可以考虑手术切除

局限转移灶推荐手术切除。部分内脏孤立转移者,可考虑短期观察后复查,如果未出现新转移灶,可考虑手术,术后确定为无瘤状态接受辅助治疗或临床试验。SWOG9430研究发现IV期孤立转移的患者术后中位总生存期可达到19个月,5年生存率为20%,远远超过以往IV期患者6~8个月的中位总生存期^[83]。

辅助治疗

术后患者的预后根据危险因素不同而不同。根据病灶浸润深度、有无溃疡、淋巴结转移情况等危险因素,一般

将术后患者分为四类:①ⅠA期(低危);②ⅠB~ⅡA期(中危);③ⅡB~ⅢA期(高危);④ⅢB~Ⅳ期(极高危)。低危患者有可能长期存活,5年生存率95%左右。中危患者术后5年生存率80%左右,高危和极高危患者的5年生存率10%至50%不等。不同危险度的患者应选择不同的辅助治疗。某些特殊类型的黑色素瘤应区别对待。低剂量及中等剂量干扰素作为高危黑色素瘤切除后的辅助治疗并没有显示出生存获益。部分研究显示其可能对无复发生存期有益^[84-88]。专家组不推荐做低剂量及中等剂量干扰素的辅助治疗。

(1) 低危患者

对于低危黑色素瘤患者,未进行相关的临床试验。一项回顾性研究在随访5年后显示,厚度<0.5mm的患者很少出现复发和死亡。目前无推荐的辅助治疗方案,更倾向于预防新的原发灶的出现,以观察为主。

(2) 中高危患者

中高危黑色素瘤患者复发与转移的危险度明显升高,超过25%。已进行了多个相关辅助治疗的临床试验,如黑色素瘤疫苗(包括全细胞疫苗、树突状细胞疫苗、肽疫苗、神经节苷脂疫苗、DNA疫苗和病毒性疫苗等)、低中剂量干扰素、化疗、生物化疗、高剂量干扰素等,除高剂量干扰素 α -2b以外,上述所有其他治疗均与安慰剂无显著性差异。但多个Ⅲ期随机对照临床研究都证明了高剂量干扰素 α -2b能延长患者的无复发生存期和总生存期,因此美国食品药品监督管理局(FDA)在1995年批准了1年高剂量干扰素 α -2b(2000万IU/m² d₁₋₅×4w,1000万IU/m² tiw×48w)辅助治疗高危复发的黑色素瘤患者。2011年FDA批准长效干扰素 α (治疗5年)作为高危黑色素瘤患者的推荐,原发灶溃疡患者更为获益,但长效干扰素缺乏中国患者的使用经验。

已有多项随机临床试验评价高剂量干扰素(第1个月的静脉高剂量干扰素及随后11个月的皮下注射干扰素)的效果。ECOG1684比较ⅡB期和Ⅲ期伴有移行转移或者区域淋巴结受累患者术后大剂量干扰素 α -2b治疗和观察组的对照研究^[89]。中位随访6.9年,干扰素辅助治疗组无复发和总生存明显提高。在12.6年的随访时,尽管在无复发生存上干扰素辅助治疗组明显受益,但是在总生存上两组没有明显差异。另一个更长的随访试验ECOG1690也显示出大剂量干扰素 α -2b辅助治疗组在无复发生存期上的优势,但是没有总生存期上的优势^[90]。E1694试验比较了高剂量 α -2b干扰素与疫苗GM2-KLH21的辅助治疗效果,在近2年的中位随访中,前者的无

复发生存期及总生存期优于后者。

有研究评价了1个月大剂量干扰素辅助治疗的作用,E1697临床试验入组了1150例皮肤黑色素瘤术后患者(T3/任何T,N1a~N2a)^[91],静脉使用大剂量干扰素1个月组相比于观察组并没有出现无复发生存及总生存获益。另一项研究旨在评价维持剂量干扰素的作用,这项由194例患者参与的II期临床研究随机分为两组,一组为第1个月的静脉高剂量干扰素及随后11个月的皮下注射干扰素,而另一组仅使用第1个月的静脉高剂量干扰素。虽然两者的2年无复发生存相近,维持使用干扰素1年组的总生存期长于对照组(41.5个月 vs 尚未达终点, $P=0.05$)^[92]。

EORTC18991临床研究^[93]入组了1256例III期术后患者,随机进入观察组或长效干扰素 α 组(治疗5年),治疗组的5年无复发生存率明显好于观察组(45.6% vs 38.9%),但总生存无差别。因此2011年FDA将长效干扰素 α 作为黑色素瘤淋巴结受累患者辅助治疗用药。近期两项大型III期随机研究(EORTC1892和EORTC18991)提示原发灶溃疡患者接受干扰素辅助治疗后,复发率和死亡率较无溃疡患者明显减低,提示原发灶溃疡的患者更能从干扰素治疗中获益,但是其临床或生物学原因尚不明确^[94]。

回顾近几年关于干扰素辅助治疗的meta分析,均证实高剂量干扰素可延长无复发生存期,但对总生存的影响尚未明确^[95-97]。一项分析报道说,在14项关于干扰素辅助治疗的研究中,有4项提示干扰素组对总生存有显著提高,但剩余的研究并没有发现干扰素在提高总生存上有显著优势^[96,97]。专家组认为干扰素辅助治疗可延长无复发生存期,但对总生存的影响尚需继续探究。临床必须结合患者的个体情况及治疗意愿进行抉择。

(3) 极高危患者

极高危患者的辅助治疗模式仍然在进一步尝试中,尚无标准治疗方案,但仍以高

剂量干扰素 α -2b 治疗为主,同中高危患者治疗。

(4) 中国黑色素瘤患者应用干扰素治疗的剂量推荐

可以沿用国外的高剂量干扰素 α -2b 的标准剂量(2000 万 IU/m² d₁₋₅ × 4w, 1000 万 IU/m² tiw × 48w) 治疗 1 年;2011 年 *EJC* 杂志发表了 147 例中国肢端黑色素瘤应用高剂量干扰素 α -2b 的结果,对于ⅢB~ⅢC 期和转移淋巴结≥3 个的极高危肢端黑色素瘤患者,也可选择 1500 万 IU/m² d₁₋₅ × 4w+900 万 IU tiw × 48w 的 1 年方案,对于ⅡB~ⅢA 期的高危肢端患者也可使用 1 个月方案(1500 万 IU/m² d₁₋₅ × 4w)^[98]。

辅助放疗

一般认为黑色素瘤对放疗不敏感,但在某些特殊情况下放疗仍是一项重要的治疗手段。黑色素瘤的辅助放疗主要用于淋巴结清扫和某些头颈部黑色素瘤(尤其是鼻腔)的术后补充治疗,可进一步提高局部控制率。但对于本部分内容缺乏中国循证医学证据。

放疗对于存在危险因素的患者,在控制淋巴结复发方面具有一定的作用。Agrawal 等^[99]进行了一项关于术后放疗的最大型回顾性研究。研究对 615 例患者从淋巴结数量、大小、位置和结外侵犯这些具体标准进行评估,进而评价出区域淋巴结复发的高危患者。中位随访 5 年,接受放射治疗的患者中仅有 10.2% 的患者局部复发,而未行放疗的患者中复发率高达 40.6%。多因素分析显示辅助放疗可以提高局部控制率($P<0.0001$)。值得注意的是,放疗相关性疾病特别是淋巴水肿的发病率显著上升(5 年发病率 20% vs 13%, $P=0.004$)。澳大利亚的一项Ⅲ期研究^[100]入组了 250 例曾行淋巴结清扫术而再次出现孤立淋巴结复发的患者,随机给予淋巴结基底部位放疗或观察。入组的患者 LDH 要低于 1.5 倍正常上限值,还要满足:腮腺转移淋巴结≥1 个,或颈部(或腋窝)转移淋巴结≥2 个,或腹股沟转移淋巴结≥3 个,或颈部(或腋窝)转移淋巴结最大直径≥3cm,或腹股沟转移淋巴结最大直径≥4cm,或淋巴结结外侵犯等条

件。结果显示辅助放疗组的淋巴结区域复发率明显降低(HR:0.56;95% CI:0.32~0.98; $P=0.041$),但接受放疗组的总生存反而可能较差(HR:1.37;95% CI:0.94~2.01; $P=0.12$)且局部副反应明显升高($P=0.035$)^[101]。另外多项临床研究对比了术后放疗计划的具体选择^[102-104],结果显示大剂量分割放疗和常规放疗几乎是等效的。

专家组普遍认可辅助放疗在提高局部控制率方面的意义,但放疗带来的副作用及部分临床试验中显示出的可能降低总生存的趋势使辅助放疗的应用仍存在争议。

不能手术切除的Ⅲ期或转移性黑色素瘤的全身治疗

转移性黑色素瘤预后差,据统计 M1a 期中位生存期为 15 个月,M1b 期为 8 个月,骨转移为 6 个月,肝、脑转移为 4 个月,总体中位生存时间为 7.5 个月,2 年生存率为 15%,5 年生存率约 5%^[105]。不能手术切除的Ⅲ期或转移性黑色素瘤一般建议内科治疗为主的全身治疗或者推荐参加临床试验。全身治疗选择包括 PD-1 单抗、CTLA-4 单抗、BRAF^{V600} 抑制剂、KIT 抑制剂、MEK 抑制剂、大剂量 IL-2 和化疗等。近年来,晚期黑色素瘤的治疗取得了突破性进展,个体化靶向治疗和免疫靶向治疗是目前的治疗热点方向,在我国现阶段化疗药物仍然是重要的治疗手段。

(1) 化疗药物

达卡巴嗪(Dacarbazine,DTIC)

自 1972 年以来,达卡巴嗪一直是经 FDA 批准用于进展期黑色素瘤治疗的唯一化疗药物。达卡巴嗪是一种烷化剂,通过连接 DNA 的特殊部位,抑制细胞分裂,进而导致细胞死亡。达卡巴嗪是药物前体,在肝脏内转换为活性复合物 5-(3-methyl-1-triazeno)imidazole-4-carboxamide(MTIC)。其给药方式是静脉给药。自 1992 年起,多项随机临床试验^[106-111]将达卡巴嗪作为对照组,超过 1000 例患者接受了达卡巴嗪的治疗,总体有效率 13.4%,完全缓解罕见($\leq 5\%$),中位生存时间为 5.6~11 个月。常用方案包括:200~250mg/m² d₁₋₅,每 3 周重复,或者 800~1000mg/m² d₁,每 3 周重复。

替莫唑胺(Temozolomide, TMZ)

替莫唑胺是一种达卡巴嗪类似物的小分子口服制剂,在体内转换为 MTIC,与达卡巴嗪不同的是,替莫唑胺不

需经肝脏代谢。替莫唑胺可穿透血脑屏障,在脑脊液中的浓度是血浆中浓度的 28%~30%。对于尸检脑转移率超过 50% 的黑色素瘤来说,这一特点尤为宝贵。替莫唑胺首先被批准用于高级别恶性胶质瘤,但对黑色素瘤也具有疗效。欧洲一项大型Ⅲ期临床研究^[107]在晚期初治黑色素瘤患者中对照了替莫唑胺[250mg/(m²·d),连用 5 天,每 4 周重复]和达卡巴嗪[200mg/(m²·d),连用 5 天,每 3 周重复],该研究共入组 305 例晚期初治黑色素瘤患者,结果显示前者有效率较高(12.2% vs 9.4%, $P=0.43$),PFS 也超过后者(1.74 个月 vs 1.38 个月, $P=0.002$),而总生存两者相当(7.7 个月 vs 6.4 个月, $P=0.2$)。该研究虽未达到预期设想,但表明 TMZ 的疗效至少与 DTIC 相当。最常见的不良反应为恶心(52%)、呕吐(34%)、疼痛(34%)、便秘(30%)、头痛(22%)及乏力(20%)。大多数不良反应为轻到中度,可控制。两组均有 9% 的患者发生血小板下降,3/4 度血小板下降见于 7% 的替莫唑胺组患者和 8% 的达卡巴嗪组患者。替莫唑胺组中 3% 的患者因骨髓抑制中断治疗,而达卡巴嗪组中的比例是 5%。替莫唑胺组患者的生活质量更佳。入组 859 例的Ⅲ期临床研究 E18032 试验^[112]发现,改变 TMZ 服用方法后(150mg/m² d₁₋₇ q2w)与 DTIC(1000mg/m² q21d)比较,前者有效率明显提高(14.5% vs 9.8%, $P=0.05$),但 PFS 和 OS 无显著性差异。由于 TMZ 能透过血脑屏障,有多项临床试验评价了 TMZ 治疗脑转移的作用。2007 年发表的一项研究^[113]共入组 179 例初治的晚期患者,其中 52 例脑转移患者,发现如果 TMZ 全身治疗有效,脑部病灶中位进展时间 7 个月(2~15 个月),脑转移中位生存时间 5.6 个月。因此,该试验表明 TMZ 对脑部病灶的控制作用持久有效,多数脑部小转移灶的患者可以延期放疗或不需要放疗。2006 年发表了一项 TMZ 一线治疗 117 例脑转移患者的Ⅱ期临床研究^[114],200mg/m² 连用 5 天,28 天重复,口服 1 年或不能耐受,其中 25% 的患者转移灶超过 4 个,结果总有效率 7% (1 例 CR, 7 例 PR),SD 29%,中位无进展生存时间 3.5 个月。还有多项关于 TMZ 联合治疗的研究,多集中于联合干扰素和沙利度胺(反应停)等药物上^[115]。值得一提的是,联合沙利度胺的多项临床试验因增加了血栓的机会而被提前终止。目前已停止使用替莫唑胺联合沙利度胺治疗黑色素瘤脑转移伴有血栓高危风险的患者。

铂类

铂类药物对黑色素瘤也具有一定的疗效。顺铂单药的有效率为 10%~20%,但有效持续时间短,约 3 个月。通常认为剂量低于 80mg/m² 会降低有效率,但剂量 $\geq 150\text{mg/m}^2$ 并不能提高有效率。常见毒性包括肾脏毒性、耳毒性、神经毒性、呕吐以及骨髓毒性。有 3 项Ⅱ期临床研究^[116-118]探讨了卡铂在转移性黑色素瘤中的疗效,结果显示有效率与顺铂相似。卡铂的主要毒性为骨髓抑制,剂量限制性毒性为血小板下降。

紫杉类

紫杉类复合物包括紫杉醇,以红豆杉属植物为主要原料提取的一种双萜类化合物,以及多西紫杉醇,从欧洲紫杉树针叶中提取合成的复合物。紫杉醇是新型抗微管药物,通过促进微管蛋白聚合抑制解聚,保持微管蛋白稳定,抑制细胞有丝分裂。多个 I/II 期临床研究探索了紫杉类在治疗晚期黑色素瘤中的作用^[119-124]。结果显示紫杉醇单药有效率在 12%~30%。常用方案包括:175mg/m²,每 3 周重复,或是 90mg/m²,每周给药。常见的毒性包括中性粒细胞下降、神经毒性、乏力等。

白蛋白结合型紫杉醇(Nab-Paclitaxel)

白蛋白结合型紫杉醇是一种纳米微粒大小的抗肿瘤复合物。采用可溶型人白蛋白包被活性药物,并携带药物进入肿瘤细胞,肿瘤细胞会分泌一种 SPARC 蛋白汲取细胞间质中的蛋白质。白蛋白结合紫杉醇纳米微粒通过 SPARC 蛋白吸附在肿瘤细胞上,并最终进入肿瘤细胞,释放出细胞毒药物,杀死肿瘤细胞。这样不但避免了传统紫杉醇以聚氧乙烯蓖麻油为溶剂带来的在使用及安全性方面的问题,还改善了紫杉醇在体内的分布,增强了药物对肿瘤组织独特的靶向性和穿透性作用,使药物高度浓集于肿瘤组织内,减少了其在血液中的存留,因而白蛋白紫杉醇的疗效更好,对正常组织影响更小。白蛋白紫杉醇的标准用法为 260mg/m²,每 3 周重复;优化方案为 100~150mg/m²,每周给药 1 次。一项 III 期随机多中心临床试验^[125]评估了白蛋白紫杉醇(ABRAXANE)对照化疗药物达卡巴嗪在初治的 IV 期转移性黑色素瘤患者中的安全性和有效性。529 例患者随机接受 ABRAXANE(150mg/m²,每周 1 次,连用 3 周,每 4 周重复)(264 例)或达卡巴嗪(1000mg/m²,每 3 周用药 1 次)(265 例)。结果显示,初治的转移性黑色素瘤患者,白蛋白紫杉醇明显提高了中位 PFS(4.8 个月 vs 2.5 个月,HR:0.792;95% CI:0.631~0.992;P=0.044),但总生存时间没有显著性差异(12.8 个月 vs 10.7 个月,P=0.09)。在白蛋白紫杉醇组中发生率≥10% 的毒性包括神经毒性(25% vs 0)和中性粒细胞下降(20% vs 10%)。白蛋白紫杉醇组神经病变改善的中位

时间是 28 天。

亚硝基脒类

亚硝基脒类具有 β -氯乙基亚硝基脒的结构,具有广谱的抗肿瘤活性。该类药物具有较强的亲脂性,易通过血脑屏障进入脑脊液中,因此广泛用于脑瘤和其他中枢神经系统肿瘤的治疗,其主要的副作用为迟发性和累积性的骨髓抑制。其中应用最多的是福莫司汀,它在欧洲被批准用于转移性黑色素瘤的治疗,多个临床研究显示其有效率约为 22%。此外,脂溶性的福莫司汀还被证实对 25% 的脑转移灶有效。在一项福莫司汀(每周 100mg/m²,共 3 周)对照达卡巴嗪(每天 250mg/m²×5 天,每 4 周重复)的Ⅲ期临床研究^[108]中,229 例晚期患者入组,福莫司汀组的有效率为 15.2%,而达卡巴嗪组为 6.8% ($P=0.053$)。福莫司汀组的中位脑转移控制时间为 22.7 个月,而达卡巴嗪组仅为 7.2 个月。毒性主要包括延迟的骨髓抑制以及胃肠道毒性。

(2) 个体化靶向治疗

伊马替尼(KIT 抑制剂)

针对 KIT 变异药物的临床研究中规模最大的是来自中国的一项Ⅱ期临床研究^[126]。43 例来自全国多个中心的 KIT 基因突变或扩增的晚期黑色素瘤患者接受了伊马替尼治疗,结果显示 6 个月的 PFS 率为 36.6%,中位 PFS 为 3.5 个月。相比其他外显子突变的患者,11 号或 13 号外显子突变患者的中位 PFS 更长,另外多发 CKIT 变异的患者较单发的 PFS 长(但无显著性差异)。10 例患者(23.3%)获得 PR,13 例患者(30.2%)获得 SD,20 例患者获得 PD。虽然有效率不如 BRAF^{V600E} 抑制剂,但与目前大部分治疗缺乏明确预测疗效的因子相比,本项研究还是非常有帮助的:1 年生存率达到了 51.0%,中位 OS 达到了 14 个月;并且获得 PR 或 SD 患者的 OS 为 15 个月,与疾病进展的患者相比,有明显的统计学意义 ($P=0.036$)。故本指南也将伊马替尼作为 CKIT 突变或扩增的晚期黑色素瘤患者的 2 类证据推荐。

BRAF^{V600} 抑制剂和 MEK 抑制剂

白种人中约一半的转移性黑色素瘤具有细胞内 *BRAF* 基因突变^[127]。Vemurafenib 是一种特定的 *BRAF* 基因突变抑制剂^[128]。一项Ⅲ期随机临床试验将 675 例未经治疗的,伴有 *BRAF*^{V600E} 基因突变的转移性黑色素瘤患者随机分为两组,比较 Vemurafenib 与达卡巴嗪的治疗效果^[129]。试验证实 Vemurafenib 较达卡巴嗪可延长总生存期(OS)及无进展生存期(PFS)(死亡风险比为 0.37;死亡或进展风险比为 0.26; $P<0.001$)。两组的半年存活率分别为 84% 及 64%。皮肤并发症是 Vemurafenib 最常见的不良反应,其中 18% 的患者发展为皮肤鳞状细胞癌或角化棘皮瘤,需要手术切除;另外 12% 的患者发生 2~3 级的皮肤光敏反应。关节疼痛是最常见的非皮肤不良反应(21%)。基于这项研究,2011 年 8 月 FDA 批准 Vemurafenib 可用于治疗 *BRAF*^{V600E} 基因突变的转移性或不可切除的黑色素瘤。另据一项由 132 例非初治患者参与的临床试验报道,Vemurafenib 有 53% 的总反应率和 15.9 个月的中位生存期^[130]。26% 的患者继发皮肤损害。

继 Vemurafenib 后,又有两类 *BRAF* 抑制剂被 FDA 所批准。一项Ⅲ期临床研究^[131]比较了 Dabrafenib 与达卡巴嗪在 *BRAF*^{V600E} 突变患者中的作用。共入组 250 例Ⅳ期或不可切除的Ⅲ期患者,主要终点为无进展生存期。结果显示 Dabrafenib 组的 PFS 时间为 5.1 个月,而对照组达卡巴嗪组为 2.7 个月(HR:0.3;95% CI:0.18~0.51; $P<0.001$)。在接受 Dabrafenib 治疗的患者中,2 级以上(含 2 级)的副反应发生率为 53%,3~4 级副反应不常见。最常见的不良反应为皮肤不良反应、发热、乏力、关节痛和头痛。相比 Vemurafenib,Dabrafenib 相关的皮肤鳞状细胞癌或角化棘皮瘤较为罕见。发热往往更为常见(11%)。在对 172 例 *BRAF* 突变伴随脑转移的黑色素瘤患者的治疗中^[132],脑转移治疗反应率在初治患者中为 39%,非初治患者中为 31%。

在 MAP 信号传导通路中,MEK1 及 MEK2 位于 *BRAF* 基因下游。Trametinib 是一种口服的 MEK1 及 MEK2 抑制剂。一项Ⅲ期随机临床试验将 322 例具有 *BRAF*^{V600E/K} 基因突变转移性黑色素瘤患者随机分为两组,比较 Trametinib 与化疗的治疗效果^[133]。相比于化疗组,Trametinib 组的无进展生存期(4.8 个月 vs 1.5 个月;HR:0.45;95% CI:0.33~0.63; $P<0.001$)及 6 个月总生存期(81% vs 67%;HR:0.54;95% CI:0.32~0.92; $P<0.01$)均有显著提高。最常见的不良反应为皮肤不良反应、腹泻和周围水肿。与 *BRAF* 抑制剂不同,继发皮肤损害在 Trametinib 中不常见。在一项Ⅱ期临床试验中,Trametinib 的客观缓解率较 *BRAF* 抑制剂低^[134]。相比于 *BRAF* 抑制剂,Trametinib 在初治患者中反应率较低(22% vs 48%~50%)^[129,134,135]。

联合靶向治疗

尽管 BRAF^{V600E} 抑制剂的初始反应率较高,但约半数使用单药 BRAF^{V600E} 抑制剂的患者在 6 个月内进展。一项Ⅲ期临床研究纳入了 247 例 BRAF^{V600E} 基因突变的晚期患者,评价联合治疗(BRAF 抑制剂 +MEK 抑制剂)的安全性和疗效^[136]。该研究随机分为两组:Dabrafenib 单药与 Dabrafenib 联合 Trametinib。结果显示,联合用药组的反应率(76% vs 54%, $P=0.03$)及无进展生存(9.4 个月 vs 5.8 个月;HR:0.39;95% CI:0.25~0.62; $P<0.001$)明显提高。继发皮肤鳞状细胞癌的概率明显减低(7% vs 19%),但发热比例增加(71% vs 26%)。2015 年 ASCO 会议报道了 Vemurafenib 联合 MEK 抑制剂(Cobimetinib)的 coBRIM 研究最新结果^[137],截止到 2015 年 1 月,中位随访时间 14 个月,Vemurafenib+ 安慰剂组的 PFS 时间为 7.2 个月,联合治疗组的为 12.3 个月,联合治疗组显著降低进展风险。Vemurafenib、Dabrafenib 和 Trametinib 在国内都未上市,但中国黑色素瘤中 BRAF^{V600E} 变异率接近 26%^[11],虽然不如白种人(约 50%)的变异率高,但对于我国黑色素瘤的治疗也有着十分重要的意义,故在本指南中也将这些药物作为 BRAF^{V600E} 突变患者的 1 类证据推荐。

(3) 免疫/免疫靶向治疗

CTLA-4 单抗 (Ipilimumab, Ipi)

在对初治患者的Ⅲ期临床研究中,Ipi 单药及 Ipi 联合达卡巴嗪组的 OS 较对照组均有显著提高。在既往治疗过的患者中,Ipi 组的总生存为 10.1 个月,而对照组 gp100 疫苗仅为 6.5 个月($P=0.003$)^[138]。在初治患者中,Ipi 组的总生存相比于对照组达卡巴嗪也有明显提高(11.2 个月 vs 9.1 个月, $P<0.001$)^[139]。值得注意的是,Ipi 会导致严重的免疫介导的毒副反应。使用过程中需格外注意,密切观察其毒副作用。Ipi 在国内尚未上市。

PD-1 单抗 (Pembrolizumab 和 Nivolumab)

美国 FDA 批准 PD-1 单抗用于 Ipi 及 BRAF 抑制剂耐药后的二线治疗。专家组认为 Pembrolizumab 和 Nivolumab 有着比 Ipilimumab 更高的反应率及更少的副作用,这两个药物应该被考虑用作一线治疗。在一项大型的 I 期临床试验中,Pembrolizumab 的总反应率为 38%,其中位持续时间尚未达到^[140]。Ipi 治疗进展后,使用 Pembrolizumab 的总反应率为 38%,其中位持续时间尚未达到^[141]。另一项针对 BRAF 野生型的初治患者的大型Ⅲ期临床研究显示,Nivolumab 的 1 年生存率(73% vs 42%)、中位无进展生存期(5.1 个月 vs 2.2 个月)及 ORR(40% vs

14%)较达卡巴嗪有着明显的提高^[142]。Pembrolizumab 和 Nivolumab 均会导致免疫介导的毒副反应,虽然 3~4 级的毒副反应较 Ipi 少,但仍需密切关注。常见的不良事件(发生率 >20%)包括恶心、皮疹、瘙痒、咳嗽、腹泻、食欲下降、便秘和关节痛。当出现严重的免疫介导的肺炎、结肠炎、肝炎、垂体炎、肾炎及甲状腺功能紊乱时,需考虑使用类固醇激素治疗。对于既往使用 Ipi 而导致垂体炎的患者,应先使用激素替代治疗后再开始 Pembrolizumab 治疗。

CTLA-4 单抗联合 PD-1 单抗

2015 年美国 ASCO 会议上报道了一项 PD-1 单抗(Nivolumab)联合 CTLA-4 单抗(Ipi)的临床研究结果。该项研究入组了 142 例晚期或无法切除的黑色素瘤患者,以 2:1 的比例分别入组 Ipi 3mg/kg q3w×4w+Nivolumab 1mg/kg 后,给予 Nivolumab 3mg/kg 每 2 周维持或 Ipi 3mg/kg q3w×4w + 安慰剂每 2 周维持,研究终点为 ORR,次要终点为 PFS。结果显示联合组的有效率为 60%,单药组仅为 11%,其中完全缓解率分别为 12% 和 0,PFS 分别为 8.9 个月和 4.7 个月($P=0.0012$)。亚组分析显示预后越差的患者从联合组中更获益:LDH 升高患者和 M1c 期患者的有效率分别为 53% vs 0 和 62% vs 25%,遗憾的是联合组的 3/4 级副反应明显升高(51% vs 20%),除外内分泌疾病需要额外替代治疗后,其余 83% 均可通过泼尼松等免疫抑制剂好转。从 PD-L1 的表达与疗效关系来看,PD-L1 高表达的患者,联合组和单药组疗效相近;而低表达的患者,联合组疗效则远高于单药组。

白介素 -2 (Interleukin-2, IL-2)

IL-2 的生物效应非常复杂,其中与肿瘤治疗相关的机制为增强 CTL 和 NK 细胞裂解。国外研究^[143,144,145,146]显示高剂量白介素(600 000~720 000IU/kg,静脉注射,每 8 小时重复,每周期给药 8~14 次,每 2 周期视为 1 个疗程)的治疗可获得 6% 的完全缓解和 16%~20% 的部分缓解,中位疗效持续时间 8.9 个月,44% 的有效患者在第 6 年仍存活,但多数患者难以耐受如此高的剂量,多数患者第 2 周期需要减量。静脉输

注高剂量白介素比皮下或静脉注射低剂量白介素毒性更大,在同等剂量下,持续输注又比入壶给药毒性更大。IL-2 毒性可表现为流感样症状,如发热、寒战、肌痛及乏力等,特异毒性为毛细血管渗漏综合征,可表现为全身水肿、体重增加、肺水肿、胸腔积液、腹水。毛细血管渗漏综合征相关的低血容量可能导致肾脏、消化道、心脏、脑的灌注血流减少,进而导致少尿、缺血,造成机体功能紊乱。由于高剂量 IL-2 的毒性显著,人们尝试降低 IL-2 剂量以减少毒性。但研究显示减量后毒性降低的同时,有效率(通常低于 5%)、疗效持续时间也随之降低。国内也开展了重组人源化 IL-2 治疗晚期黑色素瘤患者的 II 期临床试验^[147],结果显示中国晚期黑色素瘤患者接受高剂量 IL-2 治疗后,ORR 为 8.3%,PFS<2 个月,PR 为 8.3%,CR 为 0,明显低于国外相关文献报道的结果。因此尽管 FDA 批准 IL-2 用于转移性黑色素瘤的治疗,但最佳剂量和疗效预测因子的问题一直悬而未决,还需多中心随机对照试验来解答这一问题。

(4) 抗血管生成靶向治疗

重组人血管内皮抑制素(恩度)

内皮抑制素能特异地抑制内皮细胞增生并明显抑制肿瘤的生长和转移,是迄今发现的疗效最好的血管生成抑制因子,但内皮抑制素属于蛋白质制剂,费用较高,并且不稳定。令人兴奋的是,根据 Folkman 的理念和前期基础研究结果,国内罗永章教授合成的重组人血管内皮抑制素成功解决了蛋白复性等技术问题,使重组人内皮抑制素得以商品化生产,应用于临床。内皮抑制素除单纯使用具有抗肿瘤活性外,作为一类新型抗肿瘤药物还可以与传统的化疗、放疗联合应用,具有明显的协同作用。国内开展了一项重组人血管内皮抑制素(恩度)或安慰剂联合达卡巴嗪一线治疗无法手术切除的 IIIc 期或 IV 期黑色素瘤患者的多中心、双盲、随机对照 II 期临床研究^[148]。研究入组患者 110 例,按 1:1 的比例随机分为 A 组(达卡巴嗪 250mg/m² d₁₋₅+ 安慰剂 d₁₋₁₄)和 B 组(达卡巴嗪 250mg/m² d₁₋₅+ 恩度 7.5mg/m² d₁₋₁₄),每 21 天为 1 个周期。研究结

果显示 110 例入组患者中,Ⅲc 期 0.9%,M1a 期 32.1%,M1b 期 44.6%,M1c 期 23.2%。安慰剂组(A 组)和恩度组(B 组)的客观缓解率分别为 3.7% vs 8.9%,疾病控制率分别为 33.3% vs 53.6% ($P=0.051$)。A 组和 B 组的中位 PFS 分别为 1.5 个月 vs 4.5 个月(HR:0.58;95% CI:0.38~0.89; $P=0.013$)。两组的中位 OS 分别为 8.0 个月 vs 12.0 个月(HR:0.52;95% CI:0.33~0.82; $P=0.005$)。1 年生存率分别为 22.5% vs 49.7%,2 年生存率为 14.3% vs 22.2%。两组的副作用相似,总体治疗耐受性良好。该项研究证明重组人血管内皮抑制素联合达卡巴嗪一线治疗进展期黑色素瘤,与达卡巴嗪单药相比可明显延长无进展生存及总生存,耐受良好,可推荐作为进展期黑色素瘤的一线治疗选择。

贝伐珠单抗

贝伐珠单抗是一种重组的人源化单克隆 IgG1 抗体,可以选择性地与人血管内皮生长因子(VEGF-A)结合,防止其与内皮细胞表面的受体(Flt-1 和 KDR)结合,通过使 VEGF 失去生物活性而减少肿瘤血管形成,许多直径较小的肿瘤血管被快速去除、退化;贝伐珠单抗还能导致 VEGF 依赖的血管通透性增加的内皮窗口和细胞间隙关闭,致使血管通透性下降,这将降低肿瘤组织内的压力,可以改善化疗药物向肿瘤组织内的传递。研究表明,黑色素瘤分期越晚,血管生成因子越多,肿瘤血供越丰富,这为贝伐珠单抗治疗黑色素瘤提供了理论基础。多项Ⅱ期临床研究^[149-151]报道了贝伐珠单抗联合化疗的疗效。BEAM 试验按 2:1 比例随机入组了 214 例初治患者,分别接受紫杉醇+卡铂联合贝伐珠单抗或安慰剂,结果显示贝伐珠单抗组的 PFS 较长(5.6 个月 vs 4.2 个月;HR:0.78; $P=0.16$),生存期也有所延长(12.3 个月 vs 9.2 个月;HR:0.79; $P=0.19$),但均无显著性差异。另一项Ⅱ期临床研究使用贝伐珠单抗 2 周方案联合卡铂+每周紫杉醇方案治疗复治的 53 例患者,结果显示中位 PFS 和 OS 分别为 6 个月和 12 个月。但≥3 度血液学毒性发生率明显增高,中性粒细胞减少高达 53%,白细胞下降为 38%,血小板下降为 11%。31 例患者出现 40 余次出血事件,包括 2 例 2 度支气管肺出血性疾病和致死性中枢神经系统出血。

(5) 特殊转移部位黑色素瘤的治疗

黑色素瘤肝转移的治疗

晚期黑色素瘤患者中 50%~80% 会出现肝转移,尤其来源于脉络膜、鼻腔及直肠等黏膜来源的黑色素瘤,更容易出现肝转移。由于全身化疗效果差,一旦出现肝转移,治疗机会也非常有限,预后极差,积极治疗情况下中位

生存期为 2~6 个月,1 年生存率为 13%。肝转移病灶进展的程度往往决定了患者的生存期,其对生存影响重要,意义甚至超过原发灶或其他脏器转移。肝动脉化疗栓塞治疗黑色素瘤肝转移最早报道于 1988 年,相对于系统全身化疗,肝动脉局部灌注化疗可以取得肿瘤局部更高的组织浓度,并减少全身药物的毒副作用,如骨髓抑制等。美国 MD Anderson 肿瘤中心的一项关于眼部黑色素瘤肝转移回顾性研究^[152]曾报道:对比全身化疗、单纯动脉灌注化疗和肝动脉化疗栓塞 3 种治疗方式,全身化疗有效率低于 1%,而以铂类药物为基础的动脉化疗栓塞方案是唯一可获益改善生存的治疗手段,有效反应率达 36%,相比于其他两种治疗方式有显著优势。国内一项研究^[153]表明肝动脉栓塞化疗对肝脏局部控制率达 50%。

黑色素瘤脑转移的治疗

脑是黑色素瘤的好发转移部位。文献报道^[154],黑色素瘤脑转移(brain metastasis of malignant melanoma, BMM)的发生率为 8%~46%,而在尸检中约有 2/3 的黑色素瘤患者有脑转移。BMM 为黑色素瘤发展的终末阶段,病情进展迅速,往往是患者致死的主要原因。手术切除迄今仍是 BMM 的重要治疗方法,目前有文献报道手术治疗后的中位生存期是 5~6.7 个月。尽管手术治疗卓有成效,但其应用的适应证却很有限。目前认为手术治疗适用于单发的 BMM,但对于多发肿瘤,手术治疗则难以发挥作用。手术本身不仅有一定程度的风险,同时切除后的黑色素瘤也极易发生脑膜、脑室系统的播散转移而变得更加棘手。目前多主张对于单发的、大体积肿瘤占位引起颅内压明显增高以及梗阻性脑积水、难控性癫痫者均应采取手术切除。术后建议行局部放疗,以便及时消灭手术后的残存病灶和可能已经发生播散的亚临床灶。对于多发的脑转移灶,一般推荐放疗。针对多发弥散的 BMM 尚缺乏其他有效治疗方法,全脑放射治疗(whole brain radiotherapy, WBRT)仍被作为一种治疗方法在临床上应用。近几十年至今的报告总结,经全脑放疗的多发 BMM 患者的中位生存期仅为 2~4.4 个月,且病例较少。立体定向放射外科治疗(stereotactic radiosurgery, SRS)也被称为伽马刀(Gamma knife),20 世纪 60 年代末正式应用于临床,兴起于 20 世纪 90 年代以后。SRS 是通过立体定向方式将单次大剂量射线投射到边界清晰的颅内病灶,使病灶受到高剂量射线照射而病灶周围正常组织射线剂量锐减。SRS 对于单发或数量较少的脑部转移灶与手术治疗一样,能够控制病情,改善神经系统症状。SRS 的突出特点是:微创、施治简便、患者易耐受、治疗后并发症相对较少。故针对颅脑肿瘤来说,SRS 适应证较手术范围更为宽广。另外,SRS 常常与外科手术、常规放疗联合应用,互为补充,对于那些部位多发的、体积大小不一的转移瘤患者来说是有效的治疗方法。刘启勇等^[155]回顾性分析

空军总医院伽玛刀中心 2006~2010 年治疗黑色素瘤脑转移患者 30 例,平均随访 15.5 个月,6 个月总体生存率 53.3%,12 个月总体生存率 20.0%,中位生存期 6.25 个月。

黑色素瘤骨转移的治疗

黑色素瘤骨转移与其他肿瘤骨转移的处理相似,主要根据转移的部位(是否承重骨)和症状进行治疗,治疗的目的在于降低骨事件的发生和缓解疼痛。对孤立的骨转移灶可以考虑手术切除,术后可补充局部放疗。多发骨转移患者应在全身治疗的基础上加强局部治疗,局部治疗包括手术、骨水泥和局部放疗,定期使用双膦酸盐治疗可降低骨事件的发生,伴疼痛的患者可以加用止疼药物。对于脊髓压迫的处理方案取决于患者的一般状态,对于预后较好、肿瘤负荷轻的患者可联合手术减压和术后放疗,一般情况差的患者考虑单纯放疗。放疗的适应证为缓解骨痛及内固定术后治疗。

备注

本指南的建议仅作为治疗的参考,具体的个体化治疗需要临床医师结合其他因素综合决定,比如当地医疗条件、专业水平,患者的需求、愿望和期望等。

参考文献

1. 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. 中国肿瘤登记年报 2014 (内部数据, 未发表)
3. 全国肿瘤防治研究办公室卫生部疾病预防控制局. 中国肿瘤登记年报 2004. 北京: 中国协和医科大学出版社, 2008.
4. 赵平, 陈万青主编. 中国肿瘤登记年报 2008. 北京: 军事医学科学出版社, 2009.
5. 赵平, 陈万青主编. 中国肿瘤登记年报 2009. 北京: 军事医学科学出版社, 2010.

6. 赵平,陈万青主编. 中国肿瘤登记年报 2010. 北京:军事医学科学出版社,2011.
7. 赵平,陈万青主编. 中国肿瘤登记年报 2011. 北京:军事医学科学出版社,2012.
8. 赫捷、陈万青主编. 中国肿瘤登记年报 2012. 北京:军事医学科学出版社,2012.
9. Chi Z, Li S, Sheng X, et al. Clinical presentation, histology, and prognoses of malignant melanoma in ethnic Chinese: A study of 522 consecutive cases. *BMC Cancer*, 2011, 11: 85.
10. Kong Y, Si L, Zhu Y, et al. Large-scale analysis of KIT aberrations in Chinese patients with Melanoma. *Clin Cancer Res*, 2011, 17 (7): 1684-1691.
11. Si L, Kong Y, Xu X, et al. Prevalence of BRAF V600E mutation in Chinese melanoma patients: large scale analysis of BRAF and NRAS mutations in a 432-case cohort. *Eur J Cancer*, 2012, 48 (1): 94-100.
12. Dasgupta A, Katdare M. Ultraviolet radiation-induced cytogenetic damage in white, hispanic and black skin melanocytes: a risk for cutaneous melanoma. *Cancers (Basel)*, 2015, 7 (3): 1586-1604.
13. Swalwell H, Latimer J, Haywood RM, et al. Investigating the role of melanin in UVA/UVB- and hydrogen peroxide-induced cellular and mitochondrial ROS production and mitochondrial DNA damage in human melanoma cells. *Free Radic Biol Med*, 2012, 52 (3): 626-634.
14. Reed JA, Shea CR. Lentigo maligna: melanoma in situ on chronically sun-damaged skin. *Arch Pathol Lab Med*, 2011, 135 (7): 838-841.
15. Elder DE. Pathology of melanoma. *Clin Cancer Res*, 2006, (7 Pt 2): 2308s-2311s.
16. Elder DE, Jucovy PM, Tuthill RJ, et al. The classification of malignant melanoma. *Am J Dermatopathol*, 1980, 2 (4): 315-320.
17. Harmelin ES, Hocombe RN, Goggin JP, et al. Acral lentiginous melanoma. *J Foot Ankle Surg*, 1998, 37 (6): 540-545.
18. Cancer Genome Atlas Network. Genomic Classification of Cutaneous Melanoma. *Cancer Genome Atlas Network. Cell*, 2015, 161 (7): 1681-1696.
19. High WA, Robinson WA. Genetic mutations involved in melanoma: a summary of our current understanding. *Adv Dermatol*, 2007, 23: 61-79.
20. Curtin JA, Busam K, Pinkel D, et al. Somatic activation of KIT in distinct subtypes of melanoma. *J Clin Oncol*, 2006, 24 (26): 4340-4346.

21. Curtin JA, Fridlyand J, Kageshita T, et al. Distinct sets of genetic alterations in melanoma. *N Engl J Med*, 2005, 353(20): 2135-2147.
22. Balch CM, Gershenwald JE, Soong SJ, et al. Final version of 2009 AJCC melanoma staging and classification. *J Clin Oncol*, 2009, 27(36): 6199-6206.
23. Edge SB, Carducci M, Byrd DR, eds. *AJCC Cancer Staging Manual*. 7th ed. New York: Springer-Verlag New York, LLC, 2009.
24. Piris A, Mihm MC, Duncan LM. AJCC melanoma staging update: impact on dermatopathology practice and patient management. *J Cutan Pathol*, 2011, 38(5): 394-400.
25. Azzola MF, Shaw HM, Thompson JF, et al. Tumor mitotic rate is a more powerful prognostic indicator than ulceration in patients with primary cutaneous melanoma: an analysis of 3661 patients from a single center. *Cancer*, 2003, 97(6): 1488-1498.
26. Francken AB, Shaw HM, Thompson JF, et al. The prognostic importance of tumor mitotic rate confirmed in 1317 patients with primary cutaneous melanoma and long follow-up. *Ann Surg Oncol*, 2004, 11(4): 426-433.
27. Gimotty PA, Elder DE, Fraker DL, et al. Identification of high-risk patients among those diagnosed with thin cutaneous melanomas. *J Clin Oncol*, 2007, 25(9): 1129-1134.
28. Thompson JF, Soong SJ, Balch CM, et al. Prognostic significance of mitotic rate in localized primary cutaneous melanoma: an analysis of patients in the multi-institutional American Joint Committee on Cancer melanoma staging database. *J Clin Oncol*, 2011, 29(16): 2199-2205.
29. Paek SC, Griffith KA, Johnson TM, et al. The impact of factors beyond Breslow depth on predicting sentinel lymph node positivity in melanoma. *Cancer*, 2007, 109(1): 100-108.
30. Sondak VK, Taylor JM, Sabel MS, et al. Mitotic rate and younger age are predictors of sentinel lymph node positivity: lessons learned from the generation of a probabilistic model. *Ann Surg Oncol*, 2004, 11(3): 247-258.
31. Bichakjian CK, Halpern AC, Johnson TM, et al. Guidelines of care for the management of primary cutaneous melanoma. American Academy of Dermatology. *J Am Acad Dermatol*, 2011, 65(5): 1032-1047.
32. Sober AJ, Chuang TY, Duvic M, et al. Guidelines of care for primary cutaneous melanoma. *J Am Acad Dermatol*, 2001, 45(4): 579-586.
33. College of American Pathologists. Protocol for the examination of specimens from patients with melanoma of the skin. 2013. http://www.cap.org/apps/docs/committees/cancer/cancer-protocols/2013/Skin_Melanoma-13protocol-3300.pdt
34. Harrist TJ, Rigel DS, Day CL, Jr, et al. "Microscopic satellites" are more highly associated with regional lymph node metastases than is primary melanoma thickness. *Cancer*, 1984, 53(10): 2183-2187.

35. Raskin L, Ludgate M, Iyer RK, et al. Copy number variations and clinical outcome in atypical spitz tumors. *Am J Surg Pathol*, 2011, 35 (2): 243-252.
36. Balch CM, Gershenwald JE, Soong SJ, et al. Multivariate analysis of prognostic factors among 2313 patients with stage III melanoma: comparison of nodal micrometastases versus macrometastases. *J Clin Oncol*, 2010, 28 (14): 2452-2459.
37. Balch CM, Soong SJ, Gershenwald JE, et al. Prognostic factors analysis of 17 600 melanoma patients: validation of the American Joint Committee on Cancer melanoma staging system. *J Clin Oncol*, 2001, 19 (16): 3622-3634.
38. Neuman HB, Patel A, Ishill N, et al. A single-institution validation of the AJCC staging system for stage IV melanoma. *Ann Surg Oncol*, 2008, 15 (7): 2034-2041.
39. Weide B, Elsasser M, Buttner P, et al. Serum markers lactate dehydrogenase and S100B predict independently disease outcome in melanoma patients with distant metastasis. *Br J Cancer*, 2012, 107 (3): 422-428.
40. Clark PB, Soo V, Kraas J, et al. Futility of fluorodeoxyglucose F-18 positron emission tomography in initial evaluation of patients with T2 to T4 melanoma. *Arch Surg*, 2006, 141 (3): 284-288.
41. Maubec E, Lumbroso J, Masson F, et al. F-18 fluorodeoxy-D-glucose positron emission tomography scan in the initial evaluation of patients with a primary melanoma thicker than 4mm. *Melanoma Res*, 2007, 17 (3): 147-154.
42. Wagner JD, Schauwecker D, Davidson D, et al. Inefficacy of F-18 fluorodeoxy-D-glucose-positron emission tomography scans for initial evaluation in early-stage cutaneous melanoma. *Cancer*, 2005, 104 (3): 570-579.
43. 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.
44. Schroer-Gunther MA, Wolff RF, Westwood ME, et al. F-18-fluoro-2-deoxyglucose positron emission tomography (PET) and PET/computed tomography imaging in primary staging of patients with malignant melanoma: a systematic review. *Syst Rev*, 2012, 1: 62.
45. Xing Y, Bronstein Y, Ross MI, et al. Contemporary diagnostic imaging modalities for the staging and surveillance of melanoma patients: a meta-analysis. *J Natl Cancer Inst*, 2011, 103 (2): 129-142.
46. Gillgren P, Drzewiecki KT, Niin M, et al. 2-cm versus 4-cm surgical excision margins for primary cutaneous melanoma thicker than 2mm: a randomized multicenter trial. *Lancet*, 2011, 378 (9803): 1635-1642.
47. Balch CM, Soong Sj, Smith T, et al. Long-term results of a prospective surgical trial comparing 2cm vs 4cm excision margins for 740 patients with 1-4mm melanomas. *Ann Surg Oncol*, 2001, 8 (2): 101-108.
48. Balch CM, Urist MM, Karakousis CP, et al. Efficacy of 2-cm surgical margins for intermediate-thickness melanomas (1 to 4mm). Results of a multi-institutional randomized surgical trial. *Ann Surg*, 1993, 218 (3): 262-267; discussion 267-269.

49. Thomas JM, Newton-Bishop J, A' Hern R, et al. Excision margins in high-risk malignant melanoma. *N Engl J Med*, 2004, 350(8): 757-766.
50. Albertini JG, Elston DM, Libow LF, et al. Mohs micrographic surgery for melanoma: a case series, a comparative study of immunostains, an informative case report, and a unique mapping technique. *Dermatol Surg*, 2002, 28(8): 656-665.
51. Testori A, Mozziuo N. Surgical techniques of melanoma and sentinel node biopsy. *Semin Oncol*, 2002, 29(4): 325-328.
52. Mocellin S, Hoon DS, Pilati P, et al. Sentinel lymph node molecular ultrastaging in patients with melanoma: a systematic review and meta-analysis of prognosis. *J Clin Oncol*, 2007, 25(12): 1588-1595.
53. Keijzer R, Bril H, van der Loo EM, et al. Important prognostic significance of a sentinel-node biopsy in patients with malignant melanoma. *Ned Tijdschr Geneesk*, 2004, 148(18): 884-888.
54. Donald LM, Thompson JF, Alistair JC, et al. Sentinel-node biopsy or nodal observation in melanoma. *New Engl J Med*, 2006, 355(13): 1307-1317.
55. Lock-Andersen J, Horn J, Sjostrand H, et al. Prognosis after sentinel node biopsy in malignant melanoma. *Ugeskr Laeger*, 2006, 168(25): 2457-2462.
56. Mann GB, Coit DG. Does the extent of operation influence the prognosis in patients with melanoma metastatic to inguinal nodes. *Ann Surg Oncol*, 1999, 6(3): 263-271.
57. 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.
58. Morton DL, Thompson JF, Cochran AJ, et al. Final trial report of sentinel-node biopsy versus nodal observation in melanoma. *N Engl J Med*, 2014, 370(7): 599-609.
59. Thompson JF, Shaw HM. Sentinel node mapping for melanoma: results of trial and current applications. *Surg Oncol Clin N Am*, 2007, 16(1): 35-54.
60. Andtbacka RH, Gershenwald JE. Role of sentinel lymph node biopsy in patients with thin melanoma. *J Natl Compr Canc Netw*, 2009, 7(3): 308-317.
61. Han D, Zager JS, Shyr Y, et al. Clinicopathologic predictors of sentinel lymph node metastasis

- in thin melanoma. *J Clin Oncol*,2013,31 (35):4387-4393.
62. Mitteldorf C, Bertsch HP, Jung K, et al. Sentinel Node Biopsy Improves Prognostic Stratification in Patients with Thin (pT1) Melanomas and an Additional Risk Factor. *Ann Surg Oncol*,2014,21 (7):2252-2258.
 63. Wright BE, Scheri RP, Ye X, et al. Importance of sentinel lymph node biopsy in patients with thin melanoma. *Arch Surg*,2008. 143 (9):892-899;discussion 899-900.
 64. Ranieri JM, Wagner JD, Wenck S, et al. The prognostic importance of sentinel lymph node biopsy in thin melanoma. *Ann Surg Oncol*,2006,13 (7):927-932.
 65. Mozzillo N, Pennacchioli E, Gandini S, et al. Sentinel node biopsy in thin and thick melanoma. *Ann Surg Oncol*,2013,20 (8):2780-2786.
 66. Wong SL, Brady MS, Busam KJ, et al. Results of sentinel lymph node biopsy in patients with thin melanoma. *Ann Surg Oncol*,2006,13 (3):302-309.
 67. Murali R, Haydu LE, Quinn MJ, et al. Sentinel lymph node biopsy in patients with thin primary cutaneous melanoma. *Ann Surg*,2012,255 (1):128-133.
 68. Kesmodel SB, Karakousis GC, Botbyl JD, et al. Mitotic rate as a predictor of sentinel lymph node positivity in patients with thin melanomas. *Ann Surg Oncol*,2005,12 (6):449-458.
 69. Yonick DV, Ballo RM, Kahn E, et al. Predictors of positive sentinel lymph node in thin melanoma. *Am J Surg*,2011,201 (3):324-327;discussion 327-328.
 70. Bedrosian I, Faries MB, Guerry Dt, et al. Incidence of sentinel node metastasis in patients with thin primary melanoma (≤ 1 mm) with vertical growth phase. *Ann Surg Oncol*,2000,7 (4):262-267.
 71. Oliveira Filho RS, Ferreira LM, Biasi LJ, et al. Vertical growth phase and positive sentinel node in thin melanoma. *Braz J Med Biol Res*,2003,36 (3):347-350.
 72. Taylor RC, Patel A, Panageas KS, et al. Tumor-infiltrating lymphocytes predict sentinel lymph node positivity in patients with cutaneous melanoma. *J Clin Oncol*,2007,25 (7):869-875.
 73. Azimi F, Scolyer RA, Rumcheva P, et al. Tumor-infiltrating lymphocyte grade is an independent predictor of sentinel lymph node status and survival in patients with cutaneous melanoma. *J Clin Oncol*,2012,30 (21):2678-2683.
 74. Venna SS, Thummala S, Nosrati M, et al. Analysis of sentinel lymph node positivity in patients

- with thin primary melanoma. *J Am Acad Dermatol*, 2013, 68 (4): 560-567.
75. Fontaine D, Parkhill W, Greer W, et al. Partial regression of primary cutaneous melanoma: is there an association with sub-clinical sentinel lymph node metastasis. *Am J Dermatopathol*, 2003, 25 (5): 371-376.
76. Morris KT, Busam KJ, Bero S, et al. Primary cutaneous melanoma with regression does not require a lower threshold for sentinel lymph node biopsy. *Ann Surg Oncol*, 2008, 15 (1): 316-322.
77. Cecchi R, Pavesi M, Buralli L, et al. Tumour regression does not increase the risk of sentinel node involvement in thin melanomas. *Chir Ital*, 2008, 60 (2): 257-260.
78. Mann GB, Coit DG. Does the extent of operation influence the prognosis in patients with melanoma metastatic to inguinal nodes. *Ann Surg Oncol*, 1999, 6 (3): 263-271.
79. Strobbe LJ, Jonk A, Hart AA, et al. Positive iliac and obturator nodes in melanoma: survival and prognostic factors. *Ann Surg Oncol*, 1999, 6 (3): 255-262.
80. Thompson JF, Hunt JA, Shannon KF, et al. Frequency and duration of remission after isolated limb perfusion for melanoma. *Arch Surg*, 1998, 132 (8): 903-907.
81. Beasley GM, Caudle A, Petersen RP, et al. A multi-institutional experience of isolated limb infusion: defining response and toxicity in the US. *J Am Coll Surg*, 2009, 208 (5): 706-715; discussion 715-717.
82. Boesch CE, Meyer T, Waschke L, et al. Long-term outcome of hyperthermic isolated limb perfusion (HILP) in the treatment of locoregionally metastasized malignant melanoma of the extremities. *Int J Hyperthermia*, 2010, 26 (1): 16-20.
83. Petersen RP, Hanish SI, Haney JC, et al. Improved survival with pulmonary metastasectomy: an analysis of 1720 patients with pulmonary metastatic melanoma. *J Thorac Cardiovasc Surg*, 2007, 133 (1): 104-110.
84. Cascinelli N, Belli F, Mackie RM, et al. Effect of long-term adjuvant therapy with interferon alpha-2a in patients with regional node metastases from cutaneous melanoma: a randomized trial. *Lancet*, 2001, 358 (9285): 866-869.
85. Eggermont AM, Suciu S, Mackie R, et al. Post-surgery adjuvant therapy with intermediate doses of interferon alfa 2b versus observation in patients with stage IIb/III melanoma (EORTC 18952): randomized controlled trial. *Lancet*, 2005, 366 (9492): 1189-1196.
86. Grob JJ, Dreno B, de la Salmoniere P, et al. Randomised trial of interferon α -2a as adjuvant therapy in resected primary melanoma thicker than 1.5mm without clinically detectable node metastases. *Lancet*, 1998, 351 (9120): 1905-1910.
87. Hancock BW, Wheatley K, Harris S, et al. Adjuvant interferon in high-risk melanoma: the AIM HIGH Study- United Kingdom Coordinating Committee on Cancer Research randomized study of adjuvant low-dose extended-duration interferon Alfa-2a in high-risk resected malignant melanoma. *J Clin Oncol*, 2004, 22 (1): 53-61.

88. Pehamberger H, Soyer HP, Steiner A, et al. Adjuvant interferon alfa-2a treatment in resected primary stage II cutaneous melanoma: the Eastern Cooperative Oncology Group Trial EST 1684. *J Clin Oncol*, 1998, 16(4): 1425-1429.
89. Kirkwood JM, Strawderman MH, Ernstoff MS, et al. Interferon alfa-2b adjuvant therapy of high-risk resected cutaneous melanoma: the Eastern Cooperative Oncology Group Trial EST 1684. *J Clin Oncol*, 1996, 14(1): 7-17.
90. Kirkwood JM, Ibrahim JG, Sondak VK, et al. High- and low-dose interferon alfa-2b in high-risk melanoma: first analysis of intergroup trial E1690/S9111/C9190. *J Clin Oncol*, 2000, 18(12): 2444-2458.
91. Agarwala SS, Lee SJ, Flaherty LE, et al. Randomized phase III trial of high-dose interferon alfa-2b (HDI) for 4 weeks induction only in patients with intermediate- and high-risk melanoma (Intergroup trial E 1697) [abstract]. *J Clin Oncol*, 2011, 29(Suppl 15): Abstract 8505.
92. Payne MJ, Argyropoulou K, Lorigan P, et al. Phase II pilot study of intravenous high-dose interferon with or without maintenance treatment in melanoma at high risk of recurrence. *J Clin Oncol*, 2014, 32(3): 185-190.
93. Eggermont AM, Suci S, Santinami M, et al. Adjuvant therapy with pegylated interferon alfa-2b versus observation alone in resected stage III melanoma: final results of EORTC 18991, a randomised phase III trial. *Lancet*, 2008, 372(9633): 117-126.
94. Eggermont AM, Suci S, Testori A, et al. Ulceration of primary melanoma and responsiveness to adjuvant interferon therapy: Analysis of the adjuvant trials EORTC18952 and EORTC18991 in 2,644 patients [abstract]. *J Clin Oncol*, 2009, 27(Suppl 15): 9007.
95. Ascierto PA, Gogas HJ, Grob JJ, et al. Adjuvant interferon alfa in malignant melanoma: an interdisciplinary and multinational expert review. *Crit Rev Oncol Hematol*, 2013, 85(2): 149-161.
96. Mocellin S, Pasquali S, Rossi CR, et al. Interferon alpha adjuvant therapy in patients with high-risk melanoma: a systematic review and meta-analysis. *J Natl Cancer Inst*, 2010, 102(7): 493-501.
97. Petrella T, Verma S, Spithoff K, et al. Adjuvant interferon therapy for patients at high risk for recurrent melanoma: an updated systematic review and practice guideline. *Clin Oncol (R Coll Radiol)*, 2012, 24(6): 413-423.
98. Mao L, Si L, Chi Z, et al. A randomised phase II trial of 1 month versus 1 year of adjuvant high-dose interferon α -2b in high risk acral melanoma patients. *Eur J Cancer*, 2011, 47(10): 1498-1503.
99. Agrawal S, Kane JM 3rd, Guadagnolo BA, et al. The benefits of adjuvant radiation therapy after therapeutic lymphadenectomy for clinically advanced, high-risk, lymph node-metastatic melanoma. *Cancer*, 2009, 115(24): 5836-5844.
100. Burmeister BH, Henderson MA, Ainslie J, et al. Adjuvant radiotherapy versus observation alone for patients at risk of lymph-node field relapse after therapeutic lymphadenectomy for melanoma: a randomised trial. *Lancet Oncol*, 2012, 13(6): 589-597.

101. 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.
102. Beadle BM, Guadagnolo BA, Ballo MT, et al. Radiation therapy field extent for adjuvant treatment of axillary metastases from malignant melanoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2009, 73(5): 1376-1382.
103. Chang DT, Amdur RJ, Morris CG et al. Adjuvant radiotherapy for cutaneous melanoma: comparing hypofractionation to conventional fractionation. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2006, 66(4): 1051-1055.
104. Sause WT, Cooper JS, Rush S, et al. Fraction size in external beam radiation therapy in the treatment of melanoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 1991, 20(3): 429-432.
105. Garbe C, Eigentler TK, Keilholz U, et al. Systematic review of medical treatment in melanoma: current status and future prospects. *Oncologist*, 2011, 16(1): 5-24.
106. Falkson CI, Ibrahim J, Kirkwood JM, et al. Phase III trial of dacarbazine versus dacarbazine with tamoxifen versus dacarbazine with interferon alfa-2b and tamoxifen in patients with metastatic malignant melanoma: an Eastern Cooperative Oncology Group study. *J Clin Oncol*, 1998, 16(5): 1743-1751.
107. Middleton M, Grob J, Aaronson N, et al. Randomized phase III study of temozolomide versus dacarbazine in the treatment of patients with advanced metastatic malignant melanoma. *J Clin Oncol*, 2000, 18(1): 158-166.
108. Avril MF, Aamdal S, Grob JJ, et al. Fotemustine compared with dacarbazine in patients with disseminated malignant melanoma: a phase III study. *J Clin Oncol*, 2004, 22(6): 1118-1125.
109. Bedikian AY, Millward M, Pehamberger H, et al. Bcl-2 antisense (oblimersen sodium) plus dacarbazine in patients with advanced melanoma: the Oblimersen Melanoma Study Group. *J Clin Oncol*, 2006, 24(29): 4738-4745.
110. Legha SS, Ring S, Eton O, et al. Development of a biochemotherapy regimen with concurrent administration of cisplatin, vinblastine, dacarbazine, interferon alfa, and interleukin-2 for patients with metastatic melanoma. *J Clin Oncol*, 1993, 16(5): 1752-1759.
111. Chapman PB, Einhorn LH, Meyers ML, et al. Phase III multicenter randomized trial of the

- Dartmouth regimen versus dacarbazine in patients with metastatic melanoma. *J Clin Oncol*, 1999, 17(9):2745-2751.
112. Tentori L, Graziani G. Recent approaches to improve the antitumor efficacy of temozolomide. *Curr Med Chem*, 2009, 16(2):245-257.
 113. Boogerd W, de Gast GC, Dalesio O. Temozolomide in advanced malignant melanoma with small brain metastases: can we withhold cranial irradiation. *Cancer*, 2007, 109(2):306-312.
 114. Schadendorf D, Hauschild A, Ugurel S, et al. Dose-intensified bi-weekly temozolomide in patients with asymptomatic brain metastases from malignant melanoma: a phase II DeCOG/ADO study. *Ann Oncol*, 2006, 17(10):1592-1597.
 115. Krown SE, Niedzwiecki D, Hwu WJ, et al. Phase II study of temozolomide and thalidomide in patients with metastatic melanoma in the brain: high rate of thromboembolic events (CALGB 500102). *Cancer*, 2006, 107(8):1883-1890.
 116. Rao RD, Holtan SG, Ingle JN, et al. Combination of paclitaxel and carboplatin as second-line therapy for patients with metastatic melanoma. *Cancer*, 2006, 106(2):375-382.
 117. Agarwala SS, Keilholz U, Hogg D, et al. Randomized phase III study of paclitaxel plus carboplatin with or without sorafenib as second-line treatment in patients with advanced melanoma. *J Clin Oncol*, 2007, 25(18Suppl):8510.
 118. Hauschild A, Agarwala SS, Trefzer U, et al. Results of a phase III, randomized, placebo-controlled study of sorafenib in combination with carboplatin and paclitaxel as second-line treatment in patients with unresectable stage III or stage IV melanoma. *J Clin Oncol*, 2009, 27(17):2823-2830.
 119. Wiernik PH, Einzig AI. Taxol in malignant melanoma. *J Natl Cancer Inst Monogr*, 1993(15):185-187.
 120. Wiernik PH, Schwartz EL, Einzig A, et al. Phase I trial of taxol given as a 24-hour infusion every 21 days: responses observed in metastatic melanoma. *J Clin Oncol*, 1987, 5(8):1232-1239.
 121. Legha SS, Ring S, Papadopoulos N, et al. A phase II trial of taxol in metastatic melanoma. *Cancer*, 1990, 65(11):2478-2481.
 122. Einzig AI, Hochster H, Wiernik PH, et al. A phase II study of taxol in patients with malignant

- melanoma. Invest New Drugs, 1991, 9(1): 59-64.
123. Walker L, Schalch H, King DM, et al. Phase II trial of weekly paclitaxel in patients with advanced melanoma. Melanoma Res, 2005, 15(5): 453-459.
124. Bedikian AY, Plager C, Papadopoulos N, et al. Phase II evaluation of paclitaxel by short intravenous infusion in metastatic melanoma. Melanoma Res, 2004, 14(1): 63-66.
125. Hersh E, Del Vecchio M, Brown M, et al. Phase 3, randomized, open-label, multicenter trial of nab-paclitaxel (nab-P) versus dacarbazine (DTIC) in previously untreated patients with metastatic malignant melanoma (MMM). Pigment Cell Melanoma Res, 2012, 25(6): 863.
126. J Guo, L Si, Y Kong, et al. A phase II, open label, single-arm trial of imatinib mesylate in patients with metastatic melanoma harboring c-kit mutation or amplification. J Clin Oncol, 2011, 29(21): 2904-2909.
127. Long GV, Menzies AM, Nagrial AM, et al. Prognostic and Clinicopathologic Associations of Oncogenic BRAF in metastatic Melanoma. J Clin Oncol, 2011, 29(10): 1239.
128. Flaherty KT, Puzanov I, Kim KB, et al. Inhibition of mutated, activated BRAF in metastatic melanoma. N Engl J Med, 2010, 363(9): 809-819.
129. Chapman PB, Hauschild A, Robert C, et al. Improved survival with vemurafenib in melanoma with BRAF V600E mutation. N Engl J Med, 2011, 364(26): 2507-2516.
130. Sosman JA, Kim KB, Schuchter L, et al. Survival in BRAF V600-mutant advanced melanoma treated with vemurafenib. N Engl J Med, 2012, 366(8): 707-714.
131. Hauschild A, Grob JJ, Demidov LV, et al. Phase III, randomized, open-label, multicenter trial (BREAK-3) comparing the BRAF kinase inhibitor dabrafenib (GSK2118436) with dacarbazine (DTIC) in patients with BRAFV600E-mutated melanoma [abstract]. J Clin Oncol, 2012, 30(Suppl 18): LBA8500.
132. Long GV, Trefzer U, Davies MA, et al. Dabrafenib in patients with Val600Glu or Val600Lys BRAF-mutant melanoma metastatic to the brain (BREAK-MB): a multicentre, open-label, phase 2 trial. Lancet Oncol, 2012, 13(11): 1087-1095.
133. Flaherty KT, Robert C, Hersey P, et al. Improved survival with MEK inhibition in BRAF-mutated melanoma. N Engl J Med, 2012, 367(2): 107-114.
134. Kim KB, Kefford R, Pavlick AC, et al. Phase II study of the MEK1/MEK2 inhibitor Trametinib in patients with metastatic BRAF-mutant cutaneous melanoma previously treated with or without a BRAF inhibitor. J Clin Oncol, 2013, 31(4): 482-489.
135. Hauschild A, Grob JJ, Demidov LV, et al. Dabrafenib in BRAF-mutated metastatic melanoma: a multicentre, open-label, phase 3 randomised controlled trial. Lancet, 2012, 380(9839): 358-365.

136. Flaherty KT, Infante JR, Daud A, et al. Combined BRAF and MEK Inhibition in Melanoma with BRAF V600 Mutations. *N Engl J Med*, 2012, 367 (18): 1694-1703.
137. Pavlick AC, Tawbi H, Carvajal R, et al. Extended follow-up results of phase Ib study (BRIM7) of vemurafenib (VEM) with cobimetinib (COBI) in BRAF-mutant melanoma. *J Clin Oncol*, 2015, 33 (Suppl 15): Abstract 9020.
138. Hodi FS, O' Day SJ, McDermott DF, et al. Improved survival with ipilimumab in patients with metastatic melanoma. *N Engl J Med*, 2010, 363 (8): 711-723.
139. Robert C, Thomas L, Bondarenko I, et al. Ipilimumab plus dacarbazine for previously untreated metastatic melanoma. *N Engl J Med*, 2011, 364 (26): 2517-2526.
140. Hamid O, Robert C, Daud A, et al. Safety and tumor responses with lambrolizumab (anti-PD-1) in melanoma. *N Engl J Med*, 2013, 369 (2): 134-144.
141. Robert C, Ribas A, Wolchok JD, et al. Anti-programmed-death-receptor-1 treatment with pembrolizumab in ipilimumabrefractory advanced melanoma: a randomised dose-comparison cohort of a phase 1 trial. *Lancet*, 2014, 384 (9948): 1109-1117.
142. Robert C, Long GV, Brady B, et al. Nivolumab in previously untreated melanoma without BRAF mutation. *N Engl J Med*, 2015, 372 (4): 320-330.
143. Rosenberg SA, Yang JC, Topalian SL, et al. Treatment of 283 consecutive patients with metastatic melanoma or renal cell cancer using high-dose bolus interleukin 2. *JAMA*, 1994, 271 (12): 907-913.
144. Atkins MB, Lotze MT, Dutcher JP, et al. High-dose recombinant interleukin 2 therapy for patients with metastatic melanoma: analysis of 270 patients treated between 1985 and 1993. *J Clin Oncol*, 1999, 17 (7): 2105-2116.
145. Atkins MB, Kunkel L, Sznol M, et al. High-dose recombinant interleukin-2 therapy in patients with metastatic melanoma: long-term survival update. *Cancer J Sci Am*, 2000, 6 Suppl 1: S11-14.
146. Smith FO, Downey SG, Klapper JA, et al. Treatment of metastatic melanoma using interleukin-2 alone or in conjunction with vaccines. *Clin Cancer Res*, 2008, 14 (17): 5610-5618.
147. 唐碧霞, 斯璐, 迟志宏, 等. 重组人白细胞介素 2 治疗晚期恶性黑色素瘤临床研究. *肿瘤*, 2011, 31 (11): 1042-1045.
148. Cui C, Mao L, Chi Z, et al. A phase II, randomized, double-blind, placebo-controlled multicenter trial of endostar in patients with metastatic melanoma. *Mol Ther*, 2013, 21 (7): 1456-1463.
149. Ferrucci PF, Minchella I, Mosconi M, et al. Dacarbazine in combination with bevacizumab for the treatment of unresectable/ metastatic melanoma: a phase II study. *Melanoma Res*, 2015, 25 (3): 239-245.
150. Spittle LE, Boasberg P, O' Day S, et al. Phase II study of nab-paclitaxel and bevacizumab as first-line therapy for patients