

- with unresectable stage III and IV melanoma. *Am J Clin Oncol*, 2015, 38(1): 61-67.
151. Kottschade LA, Suman VJ, Perez DG, et al. A randomized phase 2 study of temozolomide and bevacizumab or nab-paclitaxel, carboplatin, and bevacizumab in patients with unresectable stage IV melanoma: a North Central Cancer Treatment Group study, N0775. *Cancer*, 2013, 119(3): 586-592.
 152. Vogl T, Eichler K, Zangos S, et al. Preliminary experience with transarterial chemoembolization (TACE) in liver metastases of uveal malignant melanoma: local tumor control and survival. *J Cancer Res Clin Oncol*, 2007, 133(3): 177-184.
 153. 崔传亮, 迟志宏, 袁香庆, 等. 肝动脉泵生物化疗治疗进展期黑色素瘤肝转移II期临床研究. *癌症*, 2008, 27(8): 845-850.
 154. Sloan AE, Nock CJ, Einstein DB. Diagnosis and treatment of melanoma brain metastasis: a literature review. *Cancer Control*, 2009, 16(3): 248-255.
 155. 谢富堂, 刘振林, 刘启勇. 恶性黑色素瘤脑转移治疗疗效观察及预后因素分析. *中国医学工程*, 2012, 20(6): 14-17.

黏膜黑色素瘤诊治流程图释

8

临床表现		病理报告 ^b	分期检查	确定临床分期 ^d
高度怀疑 黑色素瘤	活检 ^a	病理确诊	• 肿瘤深度 • 是否溃疡 • 有丝分裂率 • 有无脉管浸润 • 切缘 • 有无微卫星灶 • 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 ➢ 黏膜其他位置的检查 • 影像学检查^c
				• IIIA • IVA • IVB • IVC

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,可以行局部切除

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 区域淋巴结(颈部、腋窝、腹股沟、腠窝等)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

d 黏膜黑色素瘤目前无统一分期,此处列举的是头颈部黏膜肿瘤的AJCC分期,妇科黑色素瘤通常以该部位的恶性肿瘤来参照分期。胃肠道黑色素瘤按照有无肌层侵犯分为I期和II期,出现区域淋巴结转移的为III期,远处转移的为IV期

临床分期	治疗原则	辅助治疗	随访
Ⅲ期(T3N0M0)	原发灶手术切除 ^e	• 辅助化疗 ^f + 原发灶放疗 ^g	
IVA期(T4aN0M0)	原发灶手术切除 ^e	• 辅助化疗 + 原发灶放疗 ^g	
IVA期(T3N1M0, T4aN1M0)	原发灶手术切除 ^e + 区域淋巴结清扫	• 辅助化疗 + 原发灶放疗 ^g + 淋巴结清扫区放疗 ^g	
IVB期(T4b, 任何N, M0) IVC期(任何T, 任何N, M1)	• 参看晚期皮肤黑色素瘤的系统性治疗 • 局部姑息放疗^h		

e 总的原则是获取阴性切缘,切除的边界包括黏膜切缘和深部切缘。黏膜边界是指包括肿瘤边界外1.5~2cm外观正常黏膜,深部边界根据肿瘤的原发部位的变异要求不同,一般在瘤床深部送检冰冻切片确定切除的安全性;肿瘤累及下颌骨骨膜时,通常切除骨质与肿瘤的距离为2cm

f 国内一项Ⅱ期临床研究结果提示辅助化疗优于干扰素(TMZ 200mg/m² d₁₋₅ + DDP 75mg/m² 分成2天),Ⅲ期临床研究正在进行中

g 适应证为T3-T4aN0-1, T3-4aN0根治术后给予瘤床(切缘外放2~3cm)放疗, T3-4aN1给予瘤床(切缘外放2~3cm)和颈部淋巴引流区域放疗。放疗时间建议在术后6周之内。放疗剂量:高危区域(淋巴结数目≥2个,直径≥3cm,淋巴结包膜外侵犯,淋巴结清扫后局部再次复发)60~66Gy/6~6.5周,中低危区域(可疑的亚临床灶)44~50Gy/4~5周。对胃肠道和妇科黑色素瘤不建议术后辅助放疗

h 对于IVB/C期的头颈部黏膜黑色素瘤首选治疗方案为临床研究,也可考虑给予原发灶局部放疗,高危区域(原发灶和转移淋巴结)66~70Gy/6~7周,中低危区域(可疑的亚临床灶)44~50Gy/4~5周,应视患者体力情况和转移灶情况调整剂量和放疗计划。食管黏膜黑色素瘤,如无法耐受或者拒绝手术以及Ⅳ期的患者,可给予食管原发灶放疗,放疗剂量60~66Gy/6~7周,但是单纯放疗的疗效不佳。对胃肠道和妇科黑色素瘤不推荐姑息放疗

流行病学特征

黏膜黑色素瘤(mucosal melanoma, MM)的发病与种族有关,有色人种的发病率明显高于白种人。头颈部黏膜黑色素瘤占全身黏膜黑色素瘤的25%~30%,以鼻腔、鼻窦及鼻咽最常见,这些部位的黏膜黑色素瘤占整个恶性黑色素瘤的0.3%~2%,占鼻腔、鼻窦及鼻咽肿瘤的3.5%~7%,占头颈部黏膜黑色素瘤的70%~80%^[1,2]。

原发于鼻腔、鼻窦及鼻咽的恶性黑色素瘤来源于外胚层,由呼吸道黏膜的黑色素细胞恶变而来,最常见的发病部位是鼻腔,其次为上颌窦、筛窦和蝶窦。鼻腔恶性黑色素瘤的发病年龄为50~80岁,平均65岁,男女发病比率在1:1~2:1^[1]。

头颈部黏膜黑色素瘤患者就诊时往往处于进展期,其起源部位难以确认。发生于颅底的黑色素瘤,常有筛板、眶内容物及硬膜等受侵犯^[3]。淋巴结转移率6%~22%,鼻腔、鼻窦及鼻咽黏膜黑色素瘤多转移至肺和脑^[4-6]。

基因情况

黏膜黑色素瘤缺乏大样本量的基因学研究。国外多项小样本研究^[7-9]发现黏膜黑色素瘤的*BRAF*基因突变率为0~10%,*KIT*基因突变率为5%~27%,*NRAS*基因突变率为13%~22%。

近期研究还发现黏膜黑色素瘤中存在 $p16^{INK4A}$ 变异。Suzuki 等人在 12 例头颈部黏膜黑色素瘤中检测到有 6 例存在 $p16^{INK4A}$ 基因的突变或杂合性缺失。另外一项对原发鼻腔黏膜黑色素瘤的研究数据显示 55.2% 的患者存在 $p16^{INK4A}$ 缺失^[10]。中国 100 余例黏膜黑色素瘤患者的基因检测结果^[11-12]显示 KIT 基因突变率为 19.2%, $BRAF$ 基因突变率为 12.5%, $NRAS$ 基因突变率为 9.2%。多因素分析显示 KIT 基因突变是黏膜黑色素瘤的独立预后因子, 危险系数 2.696 (95% CI: 1.204~6.038), $P=0.016$ 。

诊断和分期

1. 术前评估

除了常规的全身分期检查外, 如头胸 CT、腹盆 CT 或超声和骨扫描等, 还需对原发灶范围和颈部淋巴结是否转移进行重点评估。一般通过内镜、增强 CT 和 (或) MRI 来明确原发灶范围, CT 可以观察骨质损害, MRI 可以观察软组织侵犯情况, 特别是颅脑侵犯。超声检查和增强 CT 对颈部淋巴结评估具有相近的诊断价值, 建议根据各个医院的科室特点灵活把握。头颈部鼻腔黏膜血供丰富, 禁忌深部大块活检, 避免出血后填压有引起肿瘤播散的风险。对于有色素型黏膜黑色素瘤, 避免术前病理活检, 建议采用术中冰冻检查, 但也要结合患者所在医院病理科的水平 and 经验; 对于高度怀疑的无色素型黏膜黑色素瘤, 可以采用术前病理活检结合术中冰冻检查。由于头颈部黏膜淋巴引流复杂, 特别是上颈部有咽淋巴环, 淋巴结组织非常丰富, 因此鼻腔、鼻窦和鼻咽黏膜黑色素前哨淋巴结的定位困难, 前哨淋巴结活检不作为常规检查。

2. 术前分期

目前头颈部黏膜黑色素瘤没有公认的分期, 大部分采用 AJCC 分期、Kish 分期和 TNM 分期等, 其中 AJCC 分期第 7 版 (2009 年) 最常用:

Ⅲ期: T3N0M0

T3: 黏膜病变

T4a: 中期病变, 病灶累及深层组织、骨或软骨

T4b: 晚期病变, 病灶累及脑、硬脑膜、颅底、后组脑神经 (IX、X、XI、XII)、咬肌间隙、颈内动脉、椎前间隙或纵隔结构

N1: 区域淋巴结

M1: 远处转移

IVA 期: T4aN0M0, T3N1M0, T4aN1M0

IVB 期: T4b, 任何 N, M0

IVC 期: 任何 T, 任何 N, M1

注: 该肿瘤分期和传统的肿瘤分期不同, 没有 T1、T2, 更强调了该肿瘤的高度恶性。

综合治疗策略

提倡开展多学科 (MDT) 的讨论会诊制, 包括完善的术前评估、合理的手术方式和切除范围及必要的术后综合治疗。早期头颈部黏膜黑色素瘤首选手术治疗, 对于晚期患者强调多学科协作的综合治疗。综合治疗原则^[13-15]如下:

Ⅲ期患者 对原发灶彻底切除, 建议术后对原发灶追加放疗或者密切随访;

T4aN0 患者 对病灶彻底切除, 术后对原发灶追加放疗;

T3-T4aN1 患者 对病灶彻底切除, 有区域性淋巴结转移的行区域性颈淋巴结清扫, 术后对原发灶和颈部追加放疗;

IVB 患者 进入临床试验治疗或者姑息放疗或者系统治疗;

IVC 患者 进入临床试验治疗或者姑息放疗或者系统治疗, 或者行临终关怀。

1. 术前评估

术前评估的基本内容包括原发灶范围、淋巴结转移情况和远处转移情况, 其中原发灶是否可切和是否有远处转移是整个治疗方案的核心环节, 原发灶不可切或出现远处转移是手术的禁忌。

1) 原发灶评估: 对于头颈部黏膜黑色素瘤, 首先要用增强 CT 和 (或) 增强 MRI 判断肿瘤范围。如果鼻腔、鼻窦及鼻咽肿瘤侵犯颅底或局限性脑膜时, 不属手术禁忌; 肿瘤侵犯局限性脑组织时, 要和神经外科一起评估是否可切以及切除后带来的脑功能损害的并发症; 若肿瘤被颈部大血管包裹时, 可考虑血管剥离、直接结扎或者重建颈内

动脉,但要考虑到直接结扎和高位重建颈内动脉的术后并发症。

2) 局部转移评估:超声和增强 CT 对颈部淋巴结评估具有相近的诊断价值,建议根据各个医院的科室特点灵活把握。

3) 远处转移评估:头胸部 CT,腹部超声或增强 CT/MRI 和全身骨扫描。若经济条件许可,推荐 PET-CT 全身检查,明确全身转移情况,并校正局部淋巴结分期。

2. 手术治疗

包括原发灶切除和局部转移灶切除,T3 及 T4a 头颈黏膜黑色素瘤首选手术治疗。

(1) 原发肿瘤切除

对于早期鼻腔、鼻窦及鼻咽黏膜黑色素瘤原发灶的切除,传统的鼻侧切开进路和内镜手术都可以达到肿瘤的全部切除。内镜手术的优势在于术中能发现微小的肿瘤卫星灶和周围色素沉着斑块,创伤小和术后恢复快等。

内镜下切除必须选择合适适应证,镜下操作符合恶性肿瘤开放式手术切除的基本原则,即整块切除,禁忌局部挤压等。

内镜手术需选择合适的患者,总的治疗原则为整块切除,禁忌局部挤压和保证切缘阴性。病灶的黏膜切除范围包括肿瘤边界外 1.5~2cm 外观正常黏膜(包括卫星灶)。部分黏膜黑色素瘤患者伴有黏膜色素沉着斑,如沉着斑局限则一并切除;如属于泛发型无法切除者,需要密切随访局部变化。病灶的深部切除范围根据病灶不同而各异,一般对深部切缘进行术中冰冻来确定是否切净;对于鼻腔、鼻窦及鼻咽恶性黑色素瘤,肿瘤床多为骨质,无法在术中经冰冻了解切缘,安全切缘判定原则为切除到肿瘤组织周边影像正常毗邻解剖区的组织间隔即可。肿瘤累及下颌骨骨膜时行下颌骨部分、水平或垂直切除^[16],通常距离肿瘤 2cm。

存在以下因素的患者预后差^[17],在临床分期 T4b 只能姑息性切除:翼内肌广泛受

累或颅内病变累及翼腭窝;病变破坏颅底进入颅内;病变累及鼻咽部或者侵犯咽鼓管及两侧咽隐窝;病变侵犯颈内动脉,即影像学显示肿瘤包绕颈内动脉 $>270^{\circ}$;病变侵犯颈部皮肤、纵隔结构、椎前筋膜或颈椎,甚至皮下转移。

(2) 颈部淋巴结处理

鼻腔、鼻窦及鼻咽黑色素瘤的颈部淋巴结转移率低,原则上不做预防性清扫^[17-19],建议密切随访。原发口腔、口咽和下咽食道的黏膜黑色素瘤淋巴结转移率高,对于临床或影像学检查提示有转移的,常规进行功能性或根治性淋巴结清扫;如临床或影像学检查未发现转移,建议常规行前哨淋巴结活检术或预防性颈清扫术^[19-20]。

(3) 局部或区域性复发处理

对于局部复发的患者,如果局部再分期未达 R-T4b,仍然可以考虑手术切除;区域性复发,即局部淋巴结复发,如果原发灶无复发且没有远处转移时,可以考虑功能性或根治性颈淋巴结清扫术。

3. 其他治疗

(1) 放疗

辅助放疗

术后辅助放疗能够改善肿瘤的局部控制率,但尚无高级别循证医学证据提示术后放疗能延长生存期。

适应证为 T3-T4aN0-1, T3-4aN0 根治术后给予瘤床(切缘外放 2~3cm)放疗, T3-4aN1 给予瘤床^[20-22](切缘外放 2~3cm)和颈部淋巴引流区域放疗^[12,23]。

放疗时间建议在术后 6 周之内。放疗剂量:高危区域(淋巴结数目 ≥ 2 个,直径 ≥ 3 cm,

淋巴结结外侵犯,淋巴结清扫后局部再次复发)60~66Gy/6~6.5周,中低危区域(可疑的亚临床灶)44~50Gy/4~5周。

原发灶姑息放疗

主要目的为减轻症状,提高生活质量。

对于IVB/C期的头颈部黏膜黑色素瘤首选临床研究或者原发灶局部姑息放疗,高危区域(原发灶和转移淋巴结)66~70Gy/6~7周,中低危区域(可疑的亚临床灶)44~50Gy/4~5周,应视患者体力情况和转移灶情况调整剂量和放疗计划。

远处转移脏器的姑息放疗原则

- 1) 转移的放疗:姑息止痛,或预防病理性骨折,30Gy/10f 或者 6~8Gy/1f。
- 2) 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)。
- 3) 脑转移灶切除后是否做全脑放疗存在争议,需个体化分析。相关随机临床研究正在开展中。

(2) 辅助化疗

主要目的为延长无复发生存和总生存时间。

北京大学肿瘤医院开展了一项黏膜黑色素瘤术后辅助治疗的随机对照II期研究^[24],研究结果发表于 *Clin Can Res* 杂志。该研究随机对比了术后观察(A组)、高剂量干扰素 α -2b治疗(B组:1500万IU/m² d₁₋₅×4w,900万IU tiw×48w)和TMZ+DDP联合化疗(C组:TMZ 200mg/m² d₁₋₅+DDP 75mg/m² 分成2天)的结果,主要研究终点为无复发生存(RFS)和总生存(OS)以及安全性分析。研究共入组患者189例,中位随访时间26.8个月。结果A、B、C三组的中位RFS分别为5.4、9.4和20.8个月,三组的预计中位OS分别为21.2、40.4和48.7个月。与观察组和高剂量IFN组相比,TMZ+DDP联合化疗组的RFS($P<0.001$)和OS($P<0.01$)均得到明显延长,而毒性反应可以耐受。

(3) 全身治疗

对于无法手术的IVB和IVC期患者,应以全身治疗为主。

1) CTLA-4 单抗

CTLA-4是CD28:B7免疫球蛋白家族的一员,在幼稚效应T细胞和调节T细胞(Tregs)表面低表达。幼稚T

细胞表面受体接受刺激后,CTLA-4 在浆膜面与 CD28 竞争结合 B7,最终关闭 T 细胞信号转导^[25]。针对 CTLA-4 的抗体 (Ipilimumab) 通过阻断 CTLA-4 的作用来增强 T 细胞功能,诱导抗肿瘤免疫。

Micheal 等的回顾性研究报道,33 例应用 Ipilimumab 治疗的不可切除或转移性黏膜黑色素瘤获得了 1 例免疫相关性完全缓解,1 例免疫相关性部分缓解,5 例免疫相关性疾病稳定和 23 例免疫相关性疾病进展,从接受 Ipilimumab 治疗起的总生存为 6.4 个月^[26]。近期一项意大利的研究提示 Ipilimumab 可能是既往接受过治疗的黏膜黑色素瘤的治疗选择。该研究入组了 855 例患者,包括 71 例(8%)转移性黏膜黑色素瘤。有效率为 12% (部分在黏膜亚组),免疫相关的疾病控制率 (DCR) 为 36%,中位 PFS 和 OS 为 4.3 个月和 6.4 个月,不同亚型的黑色素瘤之间无显著差异^[27]。

2) PD-1 单抗

PD-1 在 T 细胞的效应期发挥作用。PD-1 与相应配体 B7-H1 和 B7-DC [程序性细胞死亡受体配体 -1 (PD-L1) 和 PD-L2] 主要在外周组织中相互作用,包括肿瘤微环境,通过下调 T 细胞效应器功能诱导其凋亡。PD-L1 可能为黑色素瘤逃避内源性免疫反应的机制^[28]。PD-1 单抗 (Nivolumab 和 Pembrolizumab) 已获批上市用于晚期黑色素瘤的一线治疗^[29,30],但在转移性黏膜黑色素瘤中的疗效尚需后续临床试验加以评估。专家组推荐 Ipilimumab、Nivolumab 和 Pembrolizumab 用于进展期黏膜黑色素瘤的一线治疗。

3) 个体化靶向治疗

请参照皮肤黑色素瘤相关内容。

4) 抗血管生成靶向药物

血管生成为快速生长的肿瘤提供营养和氧气,并为肿瘤转移提供通道。黑色素瘤中血管生成相关受体和配体存在过表达,与疾病进展和预后相关。目前已有抗血管生成靶向药物联合传统细胞毒药物用于晚期黏膜黑色素瘤的临床试验结果报道。

VEGF 在黑色素瘤中高表达。贝伐珠单抗是一种选择性结合 VEGF 并阻断其与受体结合的单克隆抗体,已广泛应用于转移性黑色素瘤患者的治疗^[31-34]。BEAM 试验是一项随机双盲的 II 期研究,214 例转移性黑色素瘤患者被按照 2:1 的比例随机分入卡铂联合紫杉醇加贝伐珠单抗组 (CPB) 或加安慰剂组 (CP)。在黏膜黑色素瘤亚组中,CPB 组的死亡风险降低了 76% (HR:0.24;95% CI:0.05~1.27)。目前由中国研究者发起的一项紫杉醇、卡铂

联合贝伐珠单抗一线治疗黏膜黑色素瘤患者的研究正在进行中。

恩度[®]是血管内皮抑制素的代表药物,是 XVIII 型胶原 C 末端 20kDa 内源性片段。一项 II 期试验评估了恩度[®]联合达卡巴嗪治疗 *BRAF* 和 *C-KIT* 野生型转移性黑色素瘤患者的疗效。110 例入组患者中包含 16 例黏膜黑色素瘤患者,与达卡巴嗪单药组相比,恩度[®]联合达卡巴嗪组在转移性黑色素瘤患者中耐受性好,并且获得了 PFS 和 OS 的改善^[35]。

5) 化疗

转移性黏膜黑色素瘤对传统化疗相对不敏感。韩国一项回顾性研究分析中,入组 95 例转移性黑色素瘤接受达卡巴嗪药物化疗,包含 3 例皮肤黑色素瘤,37 例肢端黑色素瘤,28 例黏膜黑色素瘤和 7 例眼部黑色素瘤。总有效率为 26.3% (黏膜型为 20%),总生存为 12.1 个月^[36]。高加索人的有效率与此相仿^[37-38]。

紫杉醇联合卡铂可作为既往经过多程治疗的转移性黏膜黑色素瘤患者的合理选择。韩国一项回顾性研究总结了紫杉醇联合卡铂对比达卡巴嗪为基础的化疗失败后的转移性黏膜黑色素瘤挽救化疗的有效性。32 例既往接受过多线治疗的转移性黑色素瘤患者中有 10 例 (31.3%) 黏膜黑色素瘤,所有患者平均接受过包含达卡巴嗪在内的 3 种化疗方案。全部患者的中位无进展生存时间 (PFS) 为 2.53 个月,21.9% 获得部分缓解 (PR),黏膜黑色素瘤和皮肤黑色素瘤患者之间无显著差异,提示对于既往接受过多线治疗的转移性黏膜黑色素瘤患者,紫杉醇联合卡铂也是一个合理的选择^[39]。

新的化疗药物如白蛋白紫杉醇联合卡铂在转移性黏膜黑色素瘤中的疗效有待进一步研究。化疗在黏膜黑色素瘤中的有效率不高,但仍不失为一种合适的治疗选择。化疗联合抗血管靶向药物可能是晚期黏膜黑色素瘤的一种合理的治疗选择。

预后

鼻腔、鼻窦及鼻咽恶性黑色素瘤 5 年和 10 年生存率分别为 20% 和 28%^[40]。当

肿瘤伴有深处浸润、坏死及深部血管受累时,预后较差。淋巴结转移率较低。肿瘤的大小对生存影响较小,无论肿瘤大小均可发生远处转移^[1],最常见转移部位为肺和脑,发生远处转移时,中位生存时间为 7.1 个月^[41]。有关口腔、口咽、下咽及喉部恶性黑色素瘤的预后,尚无大样本数据报道。

随访

1. 门诊复查频度

术后第 1 年半内,每 3 个月 1 次;术后第 1 年半内到 3 年,每 6 个月 1 次;术后第 3~5 年内,每 12 个月复查 1 次;5 年之后,每 12 个月 1 次。复查目的排除局部复发、区域性淋巴结复发和远处转移,其中远处转移是每次复查监测的重点。

2. 检测项目

局部复发监测:每次都需做常规鼻内镜检查。每 6 个月复查鼻腔、鼻窦及鼻咽影像学,了解局部复发情况,考虑到反复检查,为减少射线摄入量,尽量做增强 MRI 监测局部复发。

区域性复发监测:每次都需做颈部超声,必要时做增强 CT 或增强 MRI 了解淋巴结转移情况。

远处转移监测:每年一次头胸部 CT、骨扫描和腹部超声/CT,必要时行全身 PET-CT 检查判断患者全身转移情况。如果患者随访期间,出现可疑任何远处转移的症状,则随时针对局部深入检查,或全身 PET-CT 检查。

参考文献

1. Roth TN, Gengler C, Huber GF, et al. Outcome of sinonasal melanoma: clinical experience and review of the literature. *Head Neck*, 2010, 32 (10): 1385-1392.
2. Conley JJ, Ackerman AB. *Melanoma of the Head and Neck*. New York: Georg Thieme Verlag, 1990: 154-178.
3. Ganly I, Patel SG, Singh B, et al. Craniofacial resection for malignant melanoma of the skull base: report of an international collaborative study. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg*, 2006, 132 (1): 73-78.
4. Patrick RJ, Fenske NA, Messina JL. Primary mucosal melanoma. *J Am Acad Dermatol*, 2007, 56 (6): 828-834.
5. Benlyazid A, Thariat J, Temam S, et al. Postoperative radiotherapy in head and neck mucosal melanoma: a GETTEC study. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg*, 2010, 136 (12): 1219-1225.
6. Chan RC, Chan JY, Wei W. Mucosal melanoma of the head and neck: 32-year experience in a tertiary referral hospital. *Laryngoscope*, 2012, 122 (12): 2749-2753.
7. Tacastacas JD, Bray J, Cohen YK, et al. Update on primary mucosal melanoma. *J Am Acad Dermatol*, 2014, 1 (2): 366-375.
8. Greaves WO, Verma S, Patel KP, et al. Frequency and spectrum of BRAF mutations in a retrospective, single-institution study of 1112 cases of melanoma. *J Mol Diagn*, 2013, 15 (2): 220-226.
9. Lourenço SV, Fernandes JD, Hsieh R, et al. Head and neck mucosal melanoma: a review. *Am J Dermatopathol*, 2014, 36 (7): 578-587.
10. Suzuki N, Onda T, Yamamoto N, et al. Mutation of the p16/CDKN2 gene and loss of heterozygosity in malignant mucosal melanoma and adenoid cystic carcinoma of the head and neck. *Int J Oncol*, 2007, 31 (5): 1061-1067.
11. 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.
12. 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.
13. Thompson LD, Wieneke JA, Miettinen M. Sinonasal tract and nasopharyngeal melanomas: a clinicopathologic study of 115 cases with a proposed staging system. *Am J Surg Pathol*, 2003, 27 (5): 594-611.
14. Shuman AG, Light E, Olsen SH, et al. Mucosal melanoma of the head and neck: predictors of prognosis. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg*, 2011, 137 (4): 331-337.
15. Hanna E, DeMonte F, Ibrahim S, et al. Endoscopic resection of sinonasal cancers with and without craniotomy: oncologic results. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg*, 2009, 135 (12): 1219-1224.

16. de Graeff A, de Leeuw JR, Ros WJ, et al. Pretreatment factors predicting quality of life after treatment for head and neck cancer. *Head Neck*, 2000, 22(4): 398-407.
17. Meleti M, Vescovi P, Mooi WJ, et al. Pigmented lesions of the oral mucosa and perioral tissues: a flow-chart for the diagnosis and some recommendations for the management. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod*, 2008, 105(5): 606-616.
18. Prasad ML, Patel SG, Huvo AG, et al. Primary mucosal melanoma of the head and neck: a proposal for microstaging localized, Stage I (lymph node-negative) tumors. *Cancer*, 2004, 100(8): 1657-1664.
19. Starek I, Koranda P, Benes P. Sentinel lymph node biopsy: a new perspective in head and neck mucosal melanoma. *Melanoma research*, 2006, 16(6): 423-427.
20. Christopherson K, Malyapa RS, Werning JW, et al. Radiation therapy for mucosal melanoma of the head and neck. *Am J Clin Oncol*, 2013, 38(1): 87-89.
21. Dirix P, Vanstraelen B, Jorissen M, et al. Intensity-modulated radiotherapy for sinonasal cancer: improved outcome compared to conventional radiotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2010, 78(4): 998-1004.
22. Wu AJ, Gomez J, Zhong JE, et al. Radiotherapy after surgical resection for head and neck mucosal melanoma. *Am J Clin Oncol*, 2010, 33(3): 281-285.
23. Dauer EH, Lewis JE, Rohlinger AL, et al. Sinonasal melanoma: a clinicopathologic review of 61 cases. *Otolaryngol Head Neck Surg*, 2008, 138(3): 347-352.
24. Lian B, Si L, Cui C, et al. Phase II randomized trial comparing high-dose IFN- α 2b with temozolomide plus cisplatin as systemic adjuvant therapy for resected mucosal melanoma. *Clin Cancer Res*, 19(16): 4488-4498.
25. Linsley PS, Bradshaw J, Greene J, et al. Intracellular trafficking of CTLA-4 and focal localization towards sites of TCR engagement. *Immunity*, 1996, 4(6): 535-543.
26. Postow MA, Luke JJ, Bluth MJ, et al. Ipilimumab for patients with advanced mucosal melanoma. *Oncologist*, 2013, 18(6): 726-732.
27. Del Vecchio M, Di Guardo L, Ascierto PA, et al. Efficacy and safety of ipilimumab 3mg/kg in patients with pretreated, metastatic, mucosal melanoma. *Eur J Cancer*, 2014, 50(1): 121-127.
28. Taube JM, Anders RA, Young GD, et al. Colocalization of inflammatory response with B7-h1 expression in human melanocytic lesions supports an adaptive resistance mechanism of immune escape. *Sci Transl Med*, 2012, 4(127): 1-22.
29. 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.

30. Topalian SL, Sznol M, McDermott DF, et al. Survival, durable tumor remission, and long-term safety in patients with advanced melanoma receiving nivolumab. *J Clin Oncol*, 2014, 32 (10): 1020-1030.
31. Kim KB, Sosman JA, Fruehauf JP, et al. BEAM: a randomized phase II study evaluating the activity of bevacizumab in combination with carboplatin plus paclitaxel in patients with previously untreated advanced melanoma. *J Clin Oncol*, 2012, 30 (1): 34-41.
32. Grignol VP, Olencki T, Relekar K, et al. A phase 2 trial of bevacizumab and high-dose interferon alpha 2B in metastatic melanoma. *J Immunother*, 2011, 34 (6): 509-515.
33. von Moos R, Seifert B, Simcock M, et al. First-line temozolomide combined with bevacizumab in metastatic melanoma: a multicentre phase II trial (SAKK 50/07). *Ann Oncol*, 2012, 23 (2): 531-536.
34. Vihinen PP, Hernberg M, Vuoristo MS, et al. A phase II trial of bevacizumab with dacarbazine and daily low-dose interferon-alpha2a as first line treatment in metastatic melanoma. *Melanoma Res*, 2010, 20 (4): 318-325.
35. 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.
36. Yi JH, Yi SY, Lee HR, et al. Dacarbazine-based chemotherapy as first-line treatment in noncutaneous metastatic melanoma: multicenter, retrospective analysis in Asia. *Melanoma Res*, 2011, 21 (3): 223-227.
37. Harting MS, Kim KB. Biochemotherapy in patients with advanced vulvovaginal mucosal melanoma. *Melanoma Res*, 2004, 14 (6): 517-520.
38. Bartell HL, Bedikian AY, Papadopoulos NE, et al. Biochemotherapy in patients with advanced head and neck mucosal melanoma. *Head Neck*, 2008, 30 (12): 1592-1598.
39. Chang W, Lee SJ, Park S, et al. Effect of paclitaxel/carboplatin salvage chemotherapy in noncutaneous versus cutaneous metastatic melanoma. *Melanoma Res*, 2013, 23 (2): 147-151.
40. Lund VJ, Howard DJ, Harding L, et al. Management options and survival in malignant melanoma of the sinonasal mucosa. *Laryngoscope*, 1999, 109 (2 Pt 1): 208-211.
41. Patel SG, Prasad ML, Escrig M, et al. Primary mucosal malignant melanoma of the head and neck. *Head Neck*, 2002, 24 (3): 247-257.

流行病学

胃肠道黑色素瘤最常见的发病部位为直肠肛管,来源于胃、小肠等其他部位者极为罕见(故后文仅涉及直肠肛管恶性黑色素瘤,anorectal malignant melanoma,AMM)。据国外报道,直肠肛管部位的黑色素瘤占有所有恶性黑色素肿瘤的0.5%~2%^[1,2],占黏膜黑色素瘤的23.8%,且发病有增加趋势。中位发病年龄为60岁,女性略多见,最常见的转移部位为肝,其次为肺、脑、骨等^[3]。

危险因素

与皮肤黑色素瘤不同,AMM的危险因素尚不明确,皮肤黑色素瘤的危险因素——紫外线照射与黏膜黑色素瘤的发生并无相关性。

临床表现

AMM多位于齿状线附近,一般起病比较隐匿,临床上最常见的表现为便血,其他症状包括肛周疼痛或瘙痒、肛门肿物、里急后重、大便习惯等。如发生转移则可能出现乏力、消瘦、贫血、腹股沟或盆腔包块,甚至肠梗阻。肠镜检查可发现黑色隆起病变,还有不少呈无色素

性改变,临床上可能误诊为其他病变,如痔疮、皮赘或息肉等。

诊断及分期

怀疑 AMM 者需行病理组织学检查。分期检查手段包括直肠指诊、肠镜、内镜超声、CT、MRI 以及 PET-CT 等,评价肿瘤的侵犯深度、区域淋巴结转移以及远处转移情况。其中,MRI 是病灶区域评价推荐的标准方法^[4]。

目前尚无统一的 AMM 分期标准。AJCC 的 TNM 分期方法并不完全适用于 AMM。较为常用的分期方法是将 AMM 分为三期,即 I 期,局限性疾病(local),肿瘤局限于肠壁或肛周皮肤;II 期,区域性疾病(regional),有区域淋巴结转移;III 期,扩散性疾病(disseminated),肿瘤超出外科切除的范围。Falch 等^[5,6]提出的分期标准有一定参考价值:I 期,肿瘤局限,肠壁侵犯深度未达肌层;II 期,肿瘤局限,侵犯肠壁肌层;III 期,肿瘤局部进展和(或)区域淋巴结转移;IV 期,有远处转移^[3]。

手术

外科切除是 AMM 的主要治疗手段。根治性切除主要适用于 I 期和小部分 II 期患者,III 期患者仅在特殊情况下接受姑息手术。目前证据不支持预防性腹股沟淋巴结清扫^[7]。

如何选择手术方式是目前的主要争议。R0 切除是外科切除的主要目标。主要的手术方法包括经腹会阴直肠切除(APR)或广泛性局部切除(WLE)。APR 局部控制更好,可获得阴性切缘并清扫肠系膜淋巴结,但手术范围大、不保留肛门括约肌影响患者的生活质量。APR 也可用于梗阻患者以及需要补救手术者。WLE 要求切缘 $\geq 10\text{mm}$ 。两种手术方式预后无显著差别。如能获得 R0 切除,WLE 宜作为首选^[8,9]。因此,对于外科切除方式的选择需权衡能否获得 R0 切除、局部复发风险以及患者生活质量等因素。

辅助化疗和全身治疗

请参照头颈部黏膜黑色素瘤的治疗。

预后

AMM 恶性程度很高,容易出现复发和远处转移。其预后与肿瘤分期相关,文献报告 5 年生存率多不足 20%,中位生存时间 8~19 个月^[3]。即使是局限期的患者经过治疗平均存活时间仅为 34 个月,而复发或转移患者的中位生存期不足 10 个月^[10]。因此早期诊断和治疗至关重要,手术仍是最主要且有效的治疗方式,出现转移后请参考转移性皮肤黑色素瘤治疗。

参考文献

1. Singer M, Mutch MG. Anal melanoma. Clin Colon Rectal Surg, 2006, 19 (2): 78-87.
2. Chang AE, Karnell LH, Menck HR. The National Cancer Data Base report on cutaneous and noncutaneous melanoma: a summary of 84 836 cases from the past decade. Cancer, 1998, 83 (8): 1664-1678.
3. Falch C, Stojadinovic A, Hann-von-Weyhern C, et al. Anorectal malignant melanoma: extensive 45-year review and proposal for a novel staging classification. J Am Coll Surg, 2013, 217 (2): 324-335.
4. Nam S, Kim CW, Baek SJ, et al. The clinical features and optimal treatment of anorectal malignant melanoma. Ann Surg Treat Res, 2014, 87 (3): 113-117.
5. Iddings DM, Fleisig AJ, Chen SL, et al. Practice patterns and outcomes for anorectal melanoma in the USA, reviewing three decades of treatment: is more extensive surgical resection beneficial in all patients. Ann Surg Oncol, 2010, 17 (1): 40-44.
6. Nilsson PJ, Ragnarsson-Olding BK. Importance of clear resection margins in anorectal malignant melanoma. Br J Surg, 2010, 97 (1): 98-103.
7. Heeney A, Mulsow J, Hyland JM. Treatment and outcomes of anorectal melanoma. Surgeon, 2011, 9 (1): 27-32.
8. Matsuda A, Miyashita M, Matsumoto S, et al. Abdominoperineal resection provides better local control but equivalent overall survival to local excision of anorectal malignant melanoma: a systematic review. Ann Surg, 2015, 261 (4): 670-677.
9. Bullard KM, Tuttle TM, Rothenberger DA, et al. Surgical therapy for anorectal melanoma. J Am Coll Surg, 2003, 196 (2): 206-211.
10. Weinstock MA. Epidemiology and prognosis of anorectal melanoma. Gastroenterology, 1993, 104 (1): 174-178.

流行病学

原发泌尿生殖道黑色素瘤约占黏膜黑色素瘤的 16%，主要发生于女性患者的外阴、阴道、宫颈和子宫^[1]，发生于尿道膀胱等部位的黑色素瘤相对少见。其中外阴黑色素瘤最为常见，是继鳞状细胞癌之后的第二位恶性肿瘤。常见于 60~70 岁绝经后妇女。

临床表现

外阴黑色素瘤临床表现为外阴部结节、出血、瘙痒、局部色素沉着，可伴有溃疡、疼痛等，可发生于外阴任何部位，好发于光滑黏膜，如大阴唇内侧、小阴唇、阴蒂、阴道口，其次是毛发区皮肤和光滑皮肤交界区如大阴唇，最后是毛发区皮肤，如阴阜^[2]。而阴道、宫颈黑色素瘤主要表现为阴道出血或肿物。尽管生殖道黑色素瘤并不常见，但对于有上述症状或常规妇科检查发现有可疑的色素病灶应予以警惕，如行活检以局部切除为宜。

分期

生殖道黑色素瘤没有统一的分期标准，可采用皮肤黑色素瘤 AJCC 第 7 版分期。根据肿瘤侵犯深度、有无溃疡以及临床有无可疑淋巴结等，Tasseron 等 (1992 年) 建议将患者分为两类。低危患者的肿瘤侵犯深度 <3mm，无溃疡，临床无可疑淋巴结；高危患者肿瘤侵犯深度 >3mm，有溃疡和 (或) 临床淋巴结可疑^[3]。另外，由于宫颈、

阴道及外阴黑色素瘤的临床表现和转移途径与该部位的其他恶性肿瘤相似,因此也有学者采用生殖道肿瘤 FIGO 分期。

手术

外阴黑色素瘤的手术治疗参考外阴癌治疗。手术治疗争论的焦点仍是手术的范围和对淋巴结的处理。手术方式包括局部扩大切除和外阴根治性切除及双腹股沟淋巴结切除。越来越多的证据显示根治性外阴切除加双侧腹股沟淋巴结切除术并不能改善患者的总体生存率,故肿瘤浸润深度 $<1\text{mm}$ 时应进行局部扩大切除术^[4]。Irvin 等总结,外阴黑色素瘤厚度 $<1\text{mm}$,切除 1cm 切缘;肿瘤厚度 1~4mm,切除 2cm 切缘,边缘深度至少 1cm 从皮下脂肪延伸至肌肉筋膜下^[5]。

近年来前哨淋巴结活检在外阴黑色素瘤手术治疗中的作用已得到证实,逐渐成为外阴黑色素瘤治疗的常规处理。而对没有触及到淋巴结、肿瘤厚度 $>1\text{mm}$ 或虽然肿瘤厚度 $<1\text{mm}$ 但有不良预后因素(如溃疡、高有丝分裂率、微卫星病灶、脉管浸润、Clark IV 级)的患者,行术中原发肿瘤处放射性胶体或有机蓝染料注入定位前哨淋巴结并活检,如前哨淋巴结阳性则行淋巴结清扫术^[6]。

外阴黑色素瘤复发及转移较为常见。复发部位与手术方式相关,局部切除术者多局部复发,而根治性手术患者多远处转移。Scheistroen 等报道 43 例 I 期外阴黑色素瘤,术后复发率为 63%^[7]。局部复发、远处转移为单发或数目小者仍需手术切除。不能手术切除或广泛转移的患者,即使接受放疗或药物治疗,亦收效甚微,预后很差。

辅助化疗和全身治疗

请参照头颈部黏膜黑色素瘤与转移性皮肤黑色素瘤治疗章节。

预后

生殖道黑色素瘤预后较差,局部复发和远处转移率较高。文献报道的 5 年生存率为 27%~60%^[8]。主要的预后因素包括肿瘤厚度、溃疡、切缘是否阴性等。早期诊断可改善生存情况,因此在对老年女性进行全身皮肤检查时,鼓励同时进行妇科检查筛查生殖道。

参考文献

1. Kim HS, Kim EK, Jun HJ. Noncutaneous malignant melanoma: a prognostic model from a retrospective multicenter study. *BMC Cancer*, 2010, 10(1): 167.
2. 连利娟. 林巧稚妇科肿瘤学. 第3版. 北京: 人民卫生出版社, 2000.
3. Tasseron EW, van der Esch EP, Hart AA. A clinicopathological study of 30 melanomas of the vulva. *Gynecol Oncol*, 1992, 46(2): 170-175.
4. Trimble EL, Lewis JL Jr, Williams LL. Management of vulvar melanoma. *Gynecol Oncol*, 1992, 45(3): 254-258.
5. Irvin WP Jr, Legallo RL, Stoler MH, et al. Vulvar melanoma: a retrospective analysis and literature review. *Gynecol Oncol*, 2001, 83(3): 457-465.
6. Wechter ME, Reynolds RK, Haefner HK, et al. Vulvar melanoma: review of diagnosis, staging, and therapy. *J Low Genit Tract Dis*, 2004, 8(1): 58-69.
7. Micci F, Teixeira MR, Scheistrøen M, et al. Cytogenetic characterization of tumors of the vulva and vagina. *Genes Chromosomes Cancer*, 2003, 38(2): 137-148.
8. Ragnarsson-Olding BK. Primary malignant melanoma of the vulva--an aggressive tumor for modeling the genesis of non-UV light-associated melanomas. *Acta Oncol*, 2004, 43(5): 421-435.

流行病学

葡萄膜黑色素瘤(uveal melanoma, UM)是成人最常见的原发性眼内恶性肿瘤。UM可起源于眼球壁的中层葡萄膜(虹膜、睫状体和脉络膜)但其中超过90%的是脉络膜肿瘤^[1]。尽管从构成比看眼部黑色素瘤仅占全部黑色素瘤的5%,但它是继皮肤黑色素瘤之后的第二大常见的黑色素瘤^[2]。

文献报道 UM 的发病率为 4.3/100 万~10.9/100 万。美国国立卫生研究所(NIH)所属 SEER 指出:UM 总体平均发病率为 4.3/100 万,男性(4.9/100 万)高于女性(3.7/100 万)^[3]。据 Kivelä 估计^[4],全世界每年有 6679~7095 例 UM 新发病例。UM 更多地发生于浅肤色的人群中。有研究报道 UM 发病率分别为(每百万人):黑种人为 0.31,亚洲人为 0.38,西班牙人为 1.67,非西班牙白种人为 6.02^[5]。UM 在中国人中的发病率目前尚无统计数据。

生物学行为特点

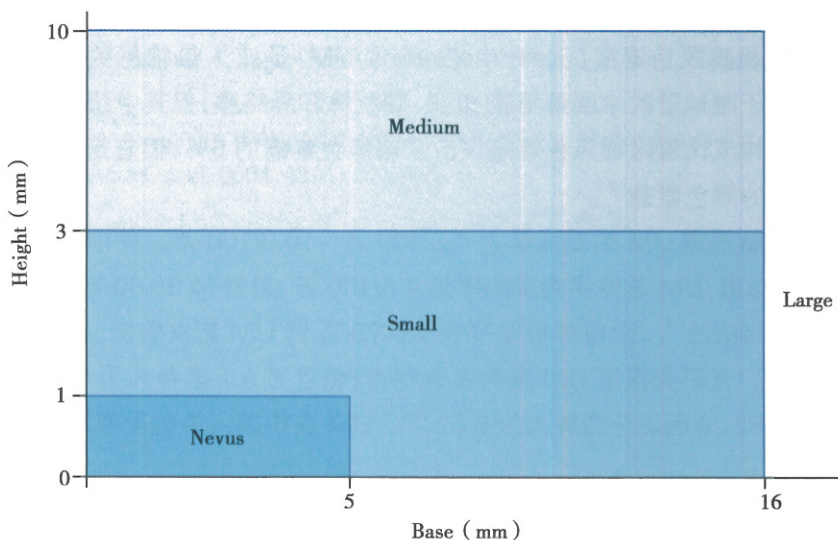
UM 与皮肤黑色素瘤在临床特征和生物学行为方面迥然不同^[6]。例如,UM 主要经血行转移,不同于皮肤黑色素瘤普遍经淋巴管转移。大约一半的 UM 患者最终发生血行转移,肝脏转移最为常见。发生转移的患者如不治疗大多在短期内(6~8 个月)死亡^[7]。COMS(眼

黑色素瘤协作研究:由北美 43 个临床眼科中心参与的一项多中心研究)的大样本数据显示:确诊为转移的 UM 患者中位生存期仅为 3.6 个月,5 年累计生存率仅为 1%^[8]。

UM 较多见的细胞遗传学异常表现为部分染色体缺失或获得,如 3 号染色体单体缺失,8 号染色体获得等^[9,10],UM 典型的分子异常是 *GNAQ/11* 突变^[11-13],但很少有 *BRAF* 和 *NRAS* 突变,而皮肤黑色素瘤中最为突出的分子异常是 *BRAF*、*CKIT* 和 *NRAS* 突变^[14,15]。

诊断与分期

综合运用间接眼底镜、超声、MRI 可以对 UM 做出准确率较高的临床诊断。COMS 报道 UM 临床诊断的准确率高于 99%^[16]。COMS 根据肿瘤的最大基底直径和高度将 UM 分为小型、中型和大型(图 1)^[17,18]。



© 2007 Elsevier Inc. Singh: Clinical Ophthalmic Oncology

图 1 COMS 的 UM 分类标准^[18]

1990 年 12 月,中型肿瘤高度标准由 3mm 降为 2.5mm

AJCC(第7版)后部UM的分期详见表1和表2。以AJCC I期UM为基准, II期患者转移/死亡率是I期的3倍, III期是I期的9~10倍, IV期更甚^[19-21]。

表1 AJCC(第7版)后部葡萄膜黑色素瘤原发肿瘤大小分类^[19]

原发肿瘤	肿瘤大小
T1	肿瘤基底 <3~9mm 且高度 ≤6mm
	肿瘤基底为 9.1~12mm 且高度 ≤3mm
T1a	T1 肿瘤未累及睫状体且无眼外扩散
T1b	T1 肿瘤累及睫状体
T1c	T1 肿瘤未累及睫状体但有直径 ≤5mm 的眼外扩散
T1d	T1 肿瘤累及睫状体且有直径 ≤5mm 的眼外扩散
T2	肿瘤基底 <9mm 且高度为 6~9mm
	肿瘤基底为 9.1~12mm 且高度为 3.1~9mm
	肿瘤基底为 12.1~15mm 且高度为 ≤6mm
	肿瘤基底为 15.1~18mm 且高度为 ≤3mm
T2a	T2 肿瘤未累及睫状体且无眼外扩散
T2b	T2 肿瘤累及睫状体
T2c	T2 肿瘤未累及睫状体但有直径 ≤5mm 的眼外扩散
T2d	T2 肿瘤累及睫状体且有直径 ≤5mm 的眼外扩散
T3	肿瘤基底为 3.1~9mm 且高度为 9.1~12mm
	肿瘤基底为 9.1~12mm 且高度为 9.1~15mm
	肿瘤基底为 12.1~15mm 且高度为 6.1~15mm
	肿瘤基底为 15.1~18mm 且高度为 3.1~12mm
T3a	T3 肿瘤未累及睫状体且无眼外扩散

续表

原发肿瘤	肿瘤大小
T3b	T3 肿瘤累及睫状体
T3c	T3 肿瘤未累及睫状体但有直径 $\leq 5\text{mm}$ 的眼外扩散
T3d	T3 肿瘤累及睫状体且有直径 $\leq 5\text{mm}$ 的眼外扩散
T4	肿瘤基底为 12.1~15mm 且高度 $>15\text{mm}$
	肿瘤基底为 15.1~18mm 且高度 $>12\text{mm}$
	肿瘤基底 $>18\text{mm}$ 任何高度
T4a	T4 肿瘤未累及睫状体且无眼外扩散
T4b	T4 肿瘤累及睫状体
T4c	T4 肿瘤未累及睫状体但有直径 $\leq 5\text{mm}$ 的眼外扩散
T4d	T4 肿瘤累及睫状体且有直径 $\leq 5\text{mm}$ 的眼外扩散
T4e	任何肿瘤体积且有直径 $>5\text{mm}$ 的眼外扩散

表 2 AJCC(第 7 版)后部葡萄膜黑色素瘤分期^[19]

肿瘤分期	原发肿瘤(T)	区域淋巴结(N)	远处转移(M)
I 期	T1a	N0	M0
II 期	T1b-d, T2a-b, T3a	N0	M0
IIA 期	T1b-d, T2a	N0	M0
IIB 期	T2b, T3a	N0	M0
III 期	T2c-d, T3b-c, T4a-c	N0	M0
IIIA 期	T2c-d, T3b-c, T4a	N0	M0
IIIB 期	T3d, T4b-c	N0	M0
IIIC 期	T4d-e	N0	M0
IV 期	任何 T	N1	M0
	任何 T	任何 N	M1

预后指标

在 UM 肿瘤组织中检测单体型染色体 3 和通过基因表达谱 (GEP) 对肿瘤分型, 已经成为国际上较为公认的评价 UM 预后的方法。

细胞遗传学检测: 50% 的具有单倍体型染色体 3 的患者将会在 3 年内死亡。具有二倍体型染色体 3 的患者如果伴有染色体 8q 扩增则预后会很差^[9,10]。

分子遗传学检测: GEP 分析可以辨别出两类在转移潜能方面显著不同的肿瘤。1 类细胞很少发生转移 (<5%), 2 类细胞却有超过 90% 的转移风险^[22-24]。

对于具有高转移风险的患者, 需要进行密切的全身查体, 以期早期发现微小的转移灶, 争取局部切除的机会, 甚或可以加入新药的临床试验。对于具有低转移风险的患者, 则无需过度频繁体检, 从而可以提高患者的生活质量。

治疗

1. 眼局部治疗

COMS 研究结果表明: 中型 UM 患者随机接受敷贴放射治疗或眼球摘除, 其生存率并没有显著不同, 非校正 5 年生存率分别为 81% 和 82%, 并且经组织病理学证实分别有 11% 和 9% 的黑色素瘤发生转移^[25]。该研究奠定了 UM 眼局部治疗的重要依据。据此可根据肿瘤大小及部位来选择治疗方法, 在不影响生存率的前提下尽量保存眼球甚或有用视力。

(1) **巩膜表面敷贴器放射治疗** 国外大多数眼科中心的首选疗法, 这属于一种近距离放疗, 具体方法是在局部巩膜表面放置一个含 ¹²⁵I 或 ¹⁰⁶Ru 放射性粒子的金属盘。建议小型和中型肿瘤采用敷贴放射治疗。

(2) **眼球摘除** 肿瘤局限于眼球内时可考虑采用。建议大型肿瘤、疼痛无视力的或无光感的眼球采用眼球摘除。

(3) **眶内容剜除术** 适宜于较大范围的肿瘤穿出眼球扩散至眼眶的病例。

(4) **其他治疗** 包括质子束放疗、立体定向放疗、肿瘤局部切除术等。

2. 全身治疗

目前尚无大型随机对照临床研究结果能够证实可以延长转移性UM的总生存期。化学治疗、肝动脉化疗栓塞、免疫治疗、免疫靶向治疗、个体化分子靶向治疗已经对发生转移的UM进行了尝试,但大多数报道为非随机无对照的小样本研究或I、II期临床试验^[26,27]。发生转移的UM患者亟需新的更为有效的治疗方法。入组临床试验是目前治疗转移性UM的首选。

(1) MEK 抑制剂 基于UM中较为普遍的GNAQ/11突变以及其直接导致的MAPK通路激活,MEK抑制剂治疗UM被认为很有希望并引起广泛关注。2014年Carvajal等报道一项随机、开放的多中心(美国和加拿大共15个临床肿瘤中心)II期临床试验在120例转移的UM患者中比较了Selumetinib(司美替尼)与Dacarbazine(达卡巴嗪)的治疗效果。结果显示:中位PFS在Dacarbazine组为7周,在Selumetinib组为15.9周。中位OS在Dacarbazine组为9.1个月,在Selumetinib组为11.8个月。Dacarbazine组无客观反应,Selumetinib组客观反应率为49%。结论是:Selumetinib与Dacarbazine相比,在提高PFS和反应率方面有一定的作用,但并没有提高OS^[28]。进一步评价Selumetinib联合Dacarbazine治疗转移UM的多中心、随机、双盲III期临床试验正在进行中^[29]。

(2) Ipilimumab 2015年DeCOG报道的多中心II期临床试验中,转移UM患者以3mg/kg剂量服用4周期Ipilimumab后,中位OS为6.8个月(95% CI:3.7~8.1),中位PFS为2.8个月(95% CI:2.5~2.9)。结论是:Ipilimumab对于转移UM的临床疗效非常有限^[30]。

(3) PD-1 目前临床试验尚在进行中,结果值得期待。

参考文献

1. Egan KM, Seddon JM, Glynn RJ, et al. Epidemiologic aspects of uveal melanoma. *Surv Ophthalmol*, 1998, 32(4): 239-251.
2. Singh AD, Topham A. Incidence of uveal melanoma in the United States: 1973-1997. *Ophthalmology*, 2003, 110(5): 956-961.
3. Reis L, Eisner MP, Kosary CL, et al. SEER Cancer Statistics Review. 1973-2000. Bethesda, MD: National Cancer Institute, 2003.
4. Kivelä T. The epidemiological challenge of the most frequent eye cancer: retinoblastoma, an issue of birth and death. *Br J*

- Ophthalmol., 2009, 93 (9): 1129-1131.
5. Hu DN, Yu GP, McCormick SA, et al. Population-based incidence of uveal melanoma in various races and ethnic groups. Am J Ophthalmol, 2005, 140 (4): 612-617.
6. Hurst EA, Harbour JW, Cornelius LA. Ocular melanoma: a review and the relationship to cutaneous melanoma. Arch Dermatol, 2003, 139 (8): 1067-1073.
7. Rietschel P, Panageas KS, Hanlon C, et al. Variates of survival in metastatic uveal melanoma. J Clin Oncol. 2005, 23 (31): 8076-8080.
8. Diener-West M, Reynolds SM, Agugliaro DJ, et al. Development of metastatic disease after enrollment in the COMS trials for treatment of choroidal melanoma: Collaborative Ocular Melanoma Study Group Report No. 26. Arch Ophthalmol, 2005, 123 (12): 1639-1643.
9. Prescher G, Bornfeld N, Hirche H, et al. Prognostic implications of monosomy 3 in uveal melanoma. Lancet. 1996, 347 (9010): 1222-1225.
10. Lake SL, Coupland SE, Taktak AF, et al. Whole-genome microarray detects deletions and loss of heterozygosity of chromosome 3 occurring exclusively in metastasizing uveal melanoma. Invest Ophthalmol Vis Sci, 2010, 51 (10): 4884-4891.
11. Van Raamsdonk CD, Bezrookove V, Green G, et al. Frequent somatic mutations of GNAQ in uveal melanoma and blue naevi. Nature, 2009, 457 (7229): 599-602.
12. Van Raamsdonk CD, Griewank KG, Crosby MB, et al. Mutations in GNA11 in uveal melanoma. N Engl J Med, 2010, 363 (23): 2191-2199.
13. Xu X, Wei W, Xu X, et al. Oncogenic GNAQ and GNA11 mutations in uveal melanoma in Chinese. PLoS One, 2014, 9 (10): e109699.
14. Brose MS, Volpe P, Feldman M, et al. BRAF and RAS mutations in human lung cancer and melanoma. Cancer Res, 2002, 62 (23): 6997-7000.
15. Pollock PM, Meltzer PS. A genome-based strategy uncovers frequent BRAF mutations in melanoma. Cancer Cell, 2002, 2 (1): 5-7.
16. Group COMS. Histopathologic characteristics of uveal melanomas in eyes enucleated from the Collaborative Ocular Melanoma Study. COMS report no. 6. Am J Ophthalmol, 1999, 125 (6): 745-766.
17. Group COMS. COMS Manual of Procedures: accession no. PBS 179 693. Springfield, VA: National Technical Information Service, 1995.
18. Uveal malignant melanoma: COMS results//singh AD, Damato BE, Pe'er J, et al. Clinical Ophthalmic Oncology. Philadelphia:

Saunders Elsevier, 2007: 268.

19. Malignant melanoma of the uvea//Edge DB, Byrd DR, Compton CC, et al. AJCC Cancer Staging Manual. 7th ed. New York, NY: Springer, 2010: 547-559.
20. Shields CL, Kaliki S, Furuta M, et al. American Joint Committee on Cancer Classification of Uveal Melanoma (Anatomic Stage) Predicts Prognosis in 7731 Patients: The 2013 Zimmerman Lecture. *Ophthalmology*, 2015, 122(6): 1180-1186.
21. AJCC Ophthalmic Oncology Task Force. International Validation of the American Joint Committee on Cancer's 7th Edition Classification of Uveal Melanoma. *JAMA Ophthalmol*, 2015, 133(4): 376-383.
22. Onken MD, Worley LA, Ehlers JP, et al. Gene expression profiling in uveal melanoma reveals two molecular classes and predicts metastatic death. *Cancer Res*, 2004, 64(20): 7205-7209.
23. Tschentscher F, Husing J, Holter T, et al. Tumor classification based on gene expression profiling shows that uveal melanomas with and without monosomy 3 represent two distinct entities. *Cancer Res*, 2003, 63(10): 2578-2584.
24. Onken MD, Worley LA, Char DH, et al. Collaborative Ocular Oncology Group report number: prospective validation of a multi-gene prognostic assay in uveal melanoma. *Ophthalmology*, 2012, 119(8): 1596-1603.
25. Diener-West M, Earle JD, Fine SL, et al. Collaborative Ocular Melanoma Study Group. The COMS randomized trial of iodine 125 brachytherapy for choroidal melanoma, III: initial mortality findings. COMS Report No. 18. *Arch Ophthalmol*, 2001, 119(7): 969-982.
26. Patel M, Smyth E, Chapman PB, et al. Therapeutic implications of the emerging molecular biology of uveal melanoma. *Clin Cancer Res*, 2011, 17(8): 2087-2100.
27. Harbour JW, Chao DL. A molecular revolution in uveal melanoma: implications for patient care and targeted therapy. *Ophthalmology*, 2014, 121(6): 1281-1288.
28. Carvajal RD, Sosman JA, Quevedo JF, et al. Effect of selumetinib vs chemotherapy on progression-free survival in uveal melanoma: a randomized clinical trial. *JAMA*, 2014, 311(23): 2397-2405.
29. Carvajal RD, Schwartz GK, Mann H, et al. Study design and rationale for a randomised, placebo-controlled, double-blind study to assess the efficacy of selumetinib (AZD6244; ARRY-142886) in combination with dacarbazine in patients with metastatic uveal melanoma (SUMIT). *BMC Cancer*, 2015, 15: 467.
30. Zimmer L, Vaubel J, Mohr P, et al. Phase II DeCOG-study of ipilimumab in pretreated and treatment-naïve patients with metastatic uveal melanoma. *PLoS One*, 2015, 10(3): e0118564.