

# 132 中国黑色素瘤诊治指南 2011 版(修改版)

CSCO 黑色素瘤专家委员会

## 一、前言

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%,全球每年黑色素瘤新发病例 199 627 例,死亡例数为 46 372 例。黑色素瘤在我国发病率较低,但近年来成倍增长,2000 年发病率统计仅为 0.2/10 万,2005-2007 年我国发病率约 1/10 万,每年新发病例约 2 万人。因此,黑色素瘤已经成为严重危及我国人民健康的疾病之一,然而在我国黑色素瘤这种疾病长期不被人们认识,甚至对一般的医疗工作者来说也很陌生,为了推动我国临床肿瘤学事业的发展,提高黑色素瘤多学科规范化综合治疗和研究水平,积极学习和应用国内、外的符合循证医学原则的高级别证据,制定符合我国国情的黑色素瘤临床实践指南,临床肿瘤学协作专业委员会(CSCO)于 2007 年 5 月成立了 CSCO 黑色素瘤专家委员会,并组织多学科专家参与,于 2008 年制定了“中国黑色素瘤专家共识第一版”,后于 2009 年经过多次专家研讨会,修订为“中国黑色素瘤诊治指南 2009 版”,此次再次经专家研讨会并反复广泛征求意见,制定了本“中国黑色素瘤诊治指南 2011 版”。

## 二、本指南更新内容(与 2009 年版比较)

(一) 流行病学:①新增:皮肤和黏膜黑色素瘤为中国黑色素瘤的主要病理亚型;②新增:中国黑色素瘤患者的原发灶厚度较厚,多数合并溃疡;③新增:分期、厚度为中国黑色素瘤患者的预后不良因素,皮肤黑色素瘤预后好于黏膜黑色素瘤。④新增:KIT 基因和 BRAF 基因突变为皮肤黑色素瘤独立预后不良因素,KIT 基因突变为黏膜黑色素瘤的独立预后不良因素。

(二) 病理:①新增:根据基因特点进行的新分型,即肢端型、黏膜型、慢性阳光损伤型和非慢性阳光损伤型(含原发灶不明型);②新增:中国黑色素瘤基因突变情况:BRAF<sup>V600</sup> 突变率为 25.9%,87.3% 为 V600 突变,CKIT 突变率为 10.8%,扩增率为 7.4%。

(三) 放疗:新分为辅助放疗原则和姑息放疗原则。①新

增:建议鼻咽、食管黏膜原发黑色素瘤辅助放疗;②新增:脑转移的放疗,首选立体定向放疗,如转移灶 >5 个,直径 ≥3 个,可考虑全脑放疗;③新增:脑转移灶切除后可行全脑放疗。

(四) 分期:新增 AJCC 分期第 7 版,与第 6 版比较①T1a:补充有丝分裂率 <1/mm<sup>2</sup>;T1b 补充有丝分裂率 ≥1/mm<sup>2</sup>;②T(1-4)bN2c 由 IIIb 期划入 IIIc 期。

(五) 辅助治疗:①高危患者新增了 5 年长效干扰素治疗(根据 NCCN-2011 年第 3 版);②新增:中国肢端黑色素瘤患者的辅助治疗建议(中国临床经验);③新增:中国黑色素瘤患者辅助治疗的参考剂量:1500wIU/m<sup>2</sup> d<sub>1-5</sub> \*4W,以后 900wIU TIW\*48W

(六) 全身治疗:①新增 Ipilimumab 为一线治疗(1 类证据);②新增 BRAF<sup>V600</sup> 抑制剂和 CKIT 抑制剂分别为 BRAF<sup>V600</sup> 和 CKIT 突变患者的推荐治疗。

## 三、对国际黑色素瘤诊疗指南与共识的评价

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。内容涉及到黑色素瘤的分期、诊断、治疗和预防。

(一) 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。

(二) 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(包括超声显像、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”。

(三) 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 ≥1mm,或伴原发灶溃疡的建议行前哨淋巴结活检。前哨淋巴结活检阳性(淋巴结中肿瘤直径 ≥0.1mm)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或热输注治疗(ILP或ILI)。辅助治疗推荐1年高剂量a-2b干扰素(甘乐能®)治疗,主要治疗适应人群为Ⅱb期以上(含Ⅱb期)的高危术后患者,治疗剂量为2000WU/m<sup>2</sup> d<sub>1-5</sub> × 4w(诱导期)和1000WU/m<sup>2</sup> TIW × 48w(维持期)。区域淋巴结转移≥3个、区域淋巴结未能清扫彻底的、转移淋巴结囊外侵犯的或转移淋巴结直径≥3cm的建议行区域淋巴结的辅助放疗。Ⅳ期或不能手术切除的黑色素瘤患者的治疗在近2年来已获得突破性进展,NCCN在2011年引入了Ipilimumab(抗CTLA-4单抗)列为标准治疗,证据级别为1类。

(四)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。

## 四、本指南涉及的名词注解

移行转移: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:指在原发病灶周围直径2cm内发生的转移结节。

区域淋巴结: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(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(马法兰)来实现,不需要氧和,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,下肢黑色素瘤的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。

## 五、黑色素瘤诊治流程图释

临床表现	病理报告 <sup>b</sup>	分期检查	确定临床分期
高度怀疑 黑色素瘤	切除活检 或活检 <sup>a</sup> 病理确诊	<ul style="list-style-type: none"> <li>肿瘤厚度</li> <li>是否溃疡</li> <li>有丝分裂率</li> <li>有无脉管浸润</li> <li>切缘</li> <li>有无卫星灶</li> <li>Clark分级</li> <li>免疫组化</li> <li>基因突变情况</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>0期:原位癌</li> <li>Ia期(无危险因素<sup>d</sup>)</li> <li>Ia期(有危险因素)</li> <li>Ib-IIa期(中危)</li> <li>IIb-IIIa(高危)</li> <li>IIIb-C期(极高危)(区域淋巴结转移)</li> <li>IIIC期(极高危)(移行转移)</li> <li>IV期(远处转移)</li> </ul>

a:对于临床初步判断无远处转移的黑色素瘤患者,切除活检一般建议完整切除,不主张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尽量提供;c:区域淋巴结B超(颈部、腋窝、腹股沟、腘窝等)、胸部(X线或CT)和腹部(B超、CT或MRI)、全身骨扫描及头颅检查(CT或MRI);对于原发于下腹部皮肤、下肢或会阴部黑色素瘤,要注意行盆腔影像学检查(B超、CT或MRI);d:危险因素包括:厚度≥0.75mm,有丝分裂率1/mm<sup>2</sup>,脉管浸润,Clark分级Ⅳ级

临床分期	治疗原则	辅助治疗	随访 <sup>j</sup>
0期	原发灶扩大切除 <sup>e</sup>	<ul style="list-style-type: none"> <li>定期查体</li> </ul>	
Ia期	原发灶扩大切除 <sup>e</sup> 可考虑前哨淋巴结活检 <sup>d,f</sup>	前哨淋巴结阴性 <ul style="list-style-type: none"> <li>定期查体</li> </ul> 前哨淋巴结阳性 <ul style="list-style-type: none"> <li>参看Ⅲ期治疗</li> </ul>	
Ib-II期	原发灶扩大切除 <sup>e</sup> ± 前哨淋巴结活检 <sup>f</sup>	前哨淋巴结阴性 <ul style="list-style-type: none"> <li>大剂量a-2b干扰素1年或1月(2b)<sup>l</sup></li> </ul> 前哨淋巴结阳性 <ul style="list-style-type: none"> <li>参看Ⅲ期治疗</li> </ul>	
IIIa期	原发灶扩大切除 <sup>e</sup> 区域淋巴结清扫 <sup>g</sup>	<ul style="list-style-type: none"> <li>大剂量a-2b干扰素*1年或1月(2b)<sup>l</sup>或长效干扰素5年(2b)<sup>i</sup></li> <li>淋巴结区放疗参照“辅助放疗原则<sup>h</sup>”</li> </ul>	
IIIb-c期	原发灶扩大切除 <sup>e</sup> 区域淋巴结清扫 <sup>g</sup>	<ul style="list-style-type: none"> <li>临床试验</li> <li>大剂量a-2b干扰素*1年(2b)或长效干扰素5年(2b)<sup>i</sup></li> <li>淋巴结区放疗参照“辅助放疗原则<sup>h</sup>”</li> </ul>	

临床分期	治疗原则	辅助治疗
ⅢC 期(移行转移)	原发灶扩大切除 <sup>e</sup>	移行转移灶可以手术切除 <ul style="list-style-type: none"> <li>• 临床试验</li> <li>• 大剂量 a-2b 干扰素 (2b) 或长效干扰素 5 年 (2b)</li> </ul>
		随访 <sup>j</sup>
		移行转移灶不能手术切除 <ul style="list-style-type: none"> <li>• ILI (局部隔离肢体热灌注化疗) (2b)</li> </ul>
黏膜黑色素瘤	原发灶手术	辅助放疗请看“辅助放疗原则 <sup>h</sup> ” <ul style="list-style-type: none"> <li>• 辅助化疗 4-6cs (3)<sup>k</sup></li> </ul>

d: 有高危因素的可考虑行前哨淋巴结活检; e: 扩大切除的切缘请参照“手术切缘”f: 在有条件的单位开展; g: 参照“淋巴结清扫原则”; h: 参照“辅助放疗原则”; i: 缺乏国内临床试验数据; j: 参照随访; k: TMZ/DTIC 为主的全身化疗, 鼻腔黑色素瘤还建议行局部放疗; l: 中国肢端黑色素瘤Ⅱb-Ⅲa 期可考虑 1 月治疗 (1500w/m<sup>2</sup> d1-5\*4w), 1 年治疗可按照国外标准剂量 (2000w/m<sup>2</sup> d1-5 × 4w, 1000w/m<sup>2</sup> tiw × 48w) 或中国患者治疗经验 (1500w/m<sup>2</sup> d1-5\*4w 900w/m<sup>2</sup> tiw × 48w)

临床分期	治疗原则	一线或二线治疗
	单个转移灶或转移灶可完全切除的	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 手术完整切除转移灶 (2a)</li> <li>• 临床试验</li> <li>• 大剂量 a-2b 干扰素 (3)</li> </ul>
Ⅳ期	转移灶不能手术切除	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 临床试验</li> <li>• Ipilimumab (1)*</li> <li>• Vemurafenib (BRAF<sup>V600</sup> 抑制剂) (2a)*</li> <li>• 伊马替尼 (KIT 抑制剂) (2b)</li> <li>• DTIC 或 TMZ 单药或联合治疗 (2b)</li> <li>• 肝动脉介入化疗为主的全身治疗 (肝转移) (3)</li> <li>• 紫杉醇 + 铂类 (二线) (2b)</li> </ul> * 国内未上市, 供参考, 均已获得Ⅲ期临床结果
		随访 j

## 随访原则

临床 / 病理分期	随访 j
0 期(原位癌)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 病史和查体(重点为皮肤和淋巴结) 根据临床每年 1 次; 对于可疑色素痣或痣, 可定期拍照以作对照</li> </ul>
ⅠA 期	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 病史和查体(重点为皮肤和淋巴结) 根据临床每 3-12 月 1 次, 对于可疑色素痣或痣, 可定期拍照以作对照</li> <li>• 根据临床提示可行影像学检查</li> </ul>
ⅠB 期—Ⅲ期	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 病史和查体(重点为皮肤和淋巴结), 对于可疑色素痣或痣, 可定期拍照以作对照</li> <li>• 实验室检查: 血常规, 尿常规, 便常规, 肝肾功, LDH</li> <li>• 影像学检查: 区域淋巴结 B 超(颈部、腋窝、腹股沟、腘窝等)、胸部(X 线或 CT) 和腹部(B 超或 CT 或 MRI), 根据临床症状行全身骨扫描及头颅检查(CT 或 MRI), 原发于下腹部皮肤、下肢或会阴部黑色素瘤, 要行盆腔影像学检查(B 超、CT 或 MRI)</li> <li>• &gt;第 1-3 年每 3-6 月 1 次 &gt;以后 2 年每 6-12 月 1 次, 以后根据临床 1 年 1 次</li> </ul>
Ⅳ期	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 病史和查体; 实验室检查: 血常规, 尿常规, 便常规, 肝肾功, LDH</li> <li>• 影像学检查: 区域淋巴结 B 超(颈部、腋窝、腹股沟、腘窝等)、胸部(X 线或 CT) 和腹部(B 超、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), 对于原发于下腹部皮肤、下肢或会阴部黑色素瘤, 要注意行盆腔影像学检查(B 超、CT 或 MRI) 或 PET-CT</li> <li>• &gt;第 1 年每 3 月 1 次 &gt;第 2-3 年每 6 月 1 次 &gt;以后 2 年每 6-12 月 1 次, 以后根据临床 1 年 1 次</li> </ul>

## 手 术 切 缘

肿瘤厚度	临床推荐切除边缘
原位	0.5cm
≤1.0mm	1.0cm (1 类)
1.01-2mm	1.0-2.0cm (1 类)
2.01-4mm	2.0cm (1 类)
> 4mm	2.0-3.0cm

- 切除边缘须根据解剖部位及美容需求调整,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
- 切缘按照外科医师在术中测量为准

## 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转移数 ≥ 3 个,选择性行髂窝和闭孔区淋巴结清扫
- 如果盆腔影像学提示或 Cloquet 淋巴结阳性需行髂窝和闭孔区淋巴结清扫

## 辅助放疗原则 (3 类证据)\*

1. 原发灶由于特殊部位无法手术切净
2. 淋巴结囊外侵犯
3. 淋巴结直径 ≥ 3cm
4. 淋巴结受累 > 3 个
5. 颈部淋巴结转移 ≥ 2 个,直径 ≥ 2cm
6. 淋巴结清扫后局部再次复发
7. 鼻咽、食道粘膜原发黑色素瘤的辅助放疗

## 姑息放疗原则

1. 骨转移的放疗:姑息止痛,或预防病理性骨折
2. 脑转移(首选立体定向治疗,如转移灶 > 5 个,直径 ≥ 3 个,可考虑全脑放疗)
3. 脑转移灶切除后可行全脑放疗

\* 专家组认为目前缺乏中国循证医学证据,未达成广泛一致意见,故列为 3 类证据

## 分 期

## 2010 年恶性黑色素瘤 AJCC 第 7 版分期

## 区域淋巴结 (N)

原发肿瘤 (T)	Nx 区域淋巴结无法评价
T <sub>x</sub> 原发灶无法评价	N0 无淋巴结转移
T0 无肿瘤证据	N1 1 个淋巴结转移
Tis 原位癌	N1a 隐性转移(病理诊断)
	N1b 显性转移(临床诊断)
	N2 2-3 个淋巴结转移
T1a 厚度 ≤ 1.0mm, 无溃疡, 有丝分裂率 < 1/mm <sup>2</sup>	N2a 隐性转移(病理诊断)
T1b 厚度 ≤ 1.0mm, 有溃疡, 有丝分裂率 ≥ 1/mm <sup>2</sup>	N2b 显性转移(临床诊断)
	N3c 移行转移或卫星灶(但无移行转移)
T2a 1.01-2.0mm 不伴溃疡	N3 ≥ 4 个淋巴结转移, 或簇样转移结节 / 移行转移, 或卫星灶合并区域淋巴结转移
T2b 1.01-2.0mm 伴溃疡	
T3a 2.01-4.0mm 不伴溃疡	Mx 远处转移无法评价
T3b 2.01-4.0mm 伴溃疡	M0 无远处转移
T4a > 4.0mm 不伴溃疡	M1a 皮肤、皮下组织, 或远处淋巴结转移
T4b > 4.0mm 伴溃疡	M1b 肺转移
	M1c 其他内脏转移或任何远处转移伴 LDH 升高

临床分期				病理分期			
0 期	Tis	N0	M0	0 期	Tis	N0	M0
IA 期	T1a	N0	M0	IA 期	T1a	N0	M0
IB 期	T1b	N0	M0	IB 期	T1b	N0	M0
	T2a	N0	M0		T2a	N0	M0
IIA 期	T2b	N0	M0	IIA 期	T2b	N0	M0
	T3a	N0	M0		T3a	N0	M0
IIB 期	T3b	N0	M0	IIB 期	T3b	N0	M0
	T4a	N0	M0		T4a	N0	M0
IIC 期	T4b	N0	M0	IIC 期	T4b	N0	M0
III 期	anyT	N1	M0	IIIA 期	T1-4a	N1a	M0
	anyT	N2	M0		T1-4a	N2a	M0
	anyT	N3	M0	IIIB 期	T1-4b	N1a	M0
IV 期	anyT	anyN	M1		T1-4b	N2a	M0
					T1-4a	N1b	M0
					T1-4a	N2b	M0
					T1-4a	N2c	M0
				IIIC 期	T1-4b	N1b	M0
					T1-4b	N2b	M0
					T1-4b	N2c	M0
					anyT	N3	M0
				IV 期	anyT	anyN	M1

注意: 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。

注意: 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。

注: 登陆 [www.cancerstaging.net](http://www.cancerstaging.net) 可获更多信息。

## 六、指南解读部分(正文)

### (一) 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恶性肿瘤,年增长率约为3%~5%。澳洲昆士兰地区和美国的南亚热带州为黑色素瘤的高发地区,发病率分别为44/10万和26/10万。欧洲约10-20/10万。中国和日本等亚洲国家黑色素瘤发病率与欧美国家相比相对较低,但发病率增长较快。据国内资料统计,香港地区2002年男性发病率为0.8/10万,女性0.6/10万;上海市1995年男性发病率为0.2/10万,女性0.3/10万,2005年则分别为0.5/10万和0.4/10万;北京市1998年男性和女性发病率分别为0.3/10万和0.2/10万,2004年已上升至0.8/10万和0.5/10万。

在亚洲人和有色人种,原发于皮肤的恶性黑色素瘤约占60~70%,最常见的原发部位为肢端黑色素瘤,即足底、足趾、手指末端及甲下等部位,我国统计资料显示肢端黑色素瘤占所有黑色素瘤的41.8%;其次为黏膜黑色素瘤,如直肠、肛门、外阴、眼、口和鼻咽等部位,我国资料显示占所有黑色素瘤的22.6%;原发灶不明黑色素瘤约占10%。对于白种人来说,原发于皮肤的恶性黑色素瘤约占90%,原发部位常见于背部、胸腹部和下肢皮肤;原发于黏膜和肢端的恶性黑色素瘤仅占1%~5%。

我国522例黑色素瘤患者统计资料显示黑色素瘤男女比例为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%),原发灶厚度较厚,≥4mm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期和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年,4.25年,2.83年和1.42年;原发灶厚度与生存明显相关,≤1mm与>4mm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%( $P=0.08$ )。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值分别为0.003和0.01。

### (二) 黑色素瘤的病因和病理

皮肤黑色素瘤的病因目前唯一有证据的就是与过度接受紫外线照射相关。日光中的紫外线灼伤皮肤并诱导DNA突变。紫外线中的UVA和UVB(Ultraviolet A, Ultraviolet B)都能诱导黑色素瘤的发生,但UVB是对黑色素细胞中某种基因起破坏作用并诱导发病的主要原因。UVA还能抑制免疫系统的某些功能,从而加速肿瘤的形成。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的痣以及皮肤癌家族史等,通常被认为是发病的高危人群。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、指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黑色素瘤、结节型黑色素瘤、恶性雀斑样黑色素瘤、肢端雀斑样黑色素瘤;少见类型有上皮样、促纤维增生性、恶性黑色素痣、气球样细胞、梭形细胞和巨大色素痣恶性黑色素瘤等。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。

(1) 浅表扩散型(Superficial spreading melanoma),主要发生在普通皮肤的黑色素瘤亚型,以水平生长期为特点,表现为大的肿瘤性色素细胞在鳞状上皮之间呈铅弹样或派杰样播散。肿瘤呈侧向型生长,发生于垂直浸润期之前,预后相对较好,见于年轻患者,位于间歇性接受日光照射部位的皮肤。白种人最常见,约占70%。好发于背部和女性的下肢。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。

(2) 结节型黑色素瘤(Nodular melanoma),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,常位于接受间歇性日光照射的部位。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。它多来源于痣,也可呈跳跃式生长,原发病灶处可以没有可疑的色素痣或损伤。

(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,面部等常暴露于日光下的部位。该类型并不是由痣发展而来的,往往经暴晒后多年发病,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、指趾、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,包括分期、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四种基本类型:

肢端型,黏膜型,慢性日光损伤型(CSD),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,日光暴露较多,高倍镜下可观察到慢性日光损伤小体,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%)。

我国 502 例原发性黑色素瘤标本 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、黏膜、慢性日光损伤型、非慢性日光损伤型和原发灶不明分别为 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 例原发性黑色素瘤标本 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<sup>V600</sup> 抑制剂 (Vemurafenib) 提供了理论基础。

### (三) 黑色素瘤的诊断

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 在诊断恶性黑色素瘤方面比 S-100 更具特异性。

(1) 临床症状: 皮肤黑色素瘤的早期临床症状可总结为 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的轮廓; 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。直径大于 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。ABCDE 的唯一不足在于它没有将黑色素瘤的发展速度考虑在内, 也就是说, 几周或几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、移行转移。黏膜黑色素瘤, 如口腔、会阴部等可参考 ABCDE 法则。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 B 超 (颈部、腋窝、腹股沟、腘窝等)、胸部 (X 线或 CT) 和腹部 (B 超、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), 对于原发于下腹部皮肤、下肢或会阴部的黑色素瘤, 要注意行盆腔影像学检查 (B 超、CT 或 MRI), 了解髂血管旁淋巴结情况。经济情况好的患者可以行 PET-CT 检查, 特别是对原发灶不明的患者。

(3) 实验室检查: 包括血常规、肝肾功和 LDH, 这些指标主要为后续治疗做准备同时了解预后情况, 如 LDH 越高预后越差, 有报道 LDH<0.8 倍正常值的患者总生存明显延长。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。

### (四) 黑色素瘤的外科治疗

(1) 活检: 早期黑色素瘤一定要完整切除可疑病灶, 获取准确的 T 分期, 除颜面部等特殊部位的肿瘤可以考虑全层凿取活检外, 尽量避免局部活检或针吸活检。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行原发灶扩大切除手术。扩大切除的安全切缘应当是多少是根据病理报告中的肿瘤浸润深度来决定的: 病灶厚度 ≤1.0mm 时, 安全切缘为 1cm; 厚度在 1.01-2mm 时, 安全切缘为 1-2cm; 厚度在 >2mm 时, 安全切缘为 2cm。当厚度 >4mm 时, 有学者认为安全切缘应为 3cm, 但目前的循证医学证据还是支持安全切缘为 2cm 就足够。

(3) 前哨淋巴结清扫 (SLNB, Sentinel Lymph Node Biopsy): 对于厚度 ≥1mm 或有溃疡的患者推荐做前哨淋巴结活检, 可与完整切除的同时或分次进行。前哨淋巴结活检有助于准确获得 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, 如果前哨淋巴结的转移灶直径 <0.1mm, 其长期生存与前哨淋巴结阴性患者无区别, 因此建议这部分患者不需要进一步行淋巴结清扫。

(4) 淋巴结清扫: 不建议行预防性淋巴结清扫。前哨淋巴结阳性或临床诊断为 III 期的患者在扩大切除的基础上应行区域淋巴结清扫, 要求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, 应行髂窝和闭孔区淋巴结清扫。如果盆腔影像学提示 Cloquet 淋巴结阳性则应当行髂窝和闭孔区淋巴结清扫。

(5) III 期患者中的特殊类型被称为肢体移行转移 (In-transit metastasis), 表现为一侧肢体原发灶和区域淋巴结之间的皮肤、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) 和隔离热灌注化疗为主, ILI 是一种无氧合、低流量灌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灌注马法兰, 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。>70 岁老年患者的有效率明显高于 <70 岁患者 (91% vs 78%, P<0.05)。

(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。SWOG9430 研究发现 IV 期孤立转移的患者术后的中位总生存可达到 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。2008 年 ASCO 报告的一项回顾性研究, 分析了从 1991 年至 2008 年的 900 例肝转移的黑色素瘤患者, 共 54 例接受了手术, 与未手术组相比, 中位总生存分别为 29 月和 7 月, 5 年生存率分别为 33% 和 5%。

### (五) 黑色素瘤的辅助治疗

黑色素瘤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, 一般将术后患者被分为四类: ① Ia 期 (低危); ② Ib~IIA 期 (中危); ③ IIB~IIIA 期 (高危); ④ IIIB~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 10~50% 不等。不同危险度的患者应选择不同的辅助治疗。目前, 对于低、中、高危患者的辅助治疗, 已达成广泛共识, 极高危患者的辅助治疗还存在争议。某些特殊类型的黑色素瘤应区别对待。

(1) 低危患者: 对于低危黑色素瘤, 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:中高危黑色素瘤复发与死亡的危险明显升高,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、大剂量干扰素等,除大剂量干扰素(a-2b)以外,上述所有其他治疗均与安慰剂无显著差异。但多个Ⅲ期随机对照临床试验都证明了大剂量干扰素(a-2b)能延长患者的无复发生存和总生存,因此美国食品与药物管理局(FDA)在 1995 年批准了 1 年高剂量 IFN- $\alpha$  (2000 wiu/m<sup>2</sup> d1-5  $\times$  4w, 1000 wiu/m<sup>2</sup> TIW  $\times$  48w) 作为辅助治疗高危复发的黑色素瘤患者。2011 年 FDA 批准长效 a 干扰素组(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。

(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治疗为主。

(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 a-2b 干扰素的标准剂量(2000 wiu/m<sup>2</sup> d<sub>1,5</sub>  $\times$  4w, 1000 wiu/m<sup>2</sup> TIW  $\times$  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的结果,对于Ⅲb-Ⅲc 期和转移淋巴结  $\geq 3$  个的极高危肢端黑色素瘤患者,也可选择(1500 wiu/m<sup>2</sup> d<sub>1,5</sub>  $\times$  4w 900 wiu TIW  $\times$  48w) 1 年方案,对于Ⅱb-Ⅲa 期的高危肢端患者也可使用 1 月方案(1500 wiu/m<sup>2</sup> d<sub>1,5</sub>  $\times$  4w)。

#### (六) 黑色素瘤的放疗

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。黑色素瘤的放疗分为辅助放疗和姑息放疗,前者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;后者主要用于骨转移和脑转移(详见姑息放疗原则)。但对于本部分内容缺乏中国循证医学证据,专家组没有达成广泛一致意见。故本指南中推荐的辅助放疗为 3 类证据。

#### (七) 黑色素瘤的全身治疗

晚期黑色素瘤预后差,尚无有效的治疗手段,一般以内科治疗为主的综合治疗,推荐参加临床试验。据统计 M1a 期中位生存为 15 个月, M1b 期为 8 个月,肝、脑转移为 4 个月,骨转移为 6 个月。总体中位生存为 7.5 月,2 年生存率 15%,5 年生存率约 5%。近 30 年来, FDA 仅批准了 DTIC 和高剂量 IL-2 治疗晚期黑色素瘤,但有效率低,不能明显延长生存。近 2 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研究的方向,并取得较好的疗效。

① Ipilimumab (1 类证据):2011 年 3 月 25 日美国 FDA 批准了靶向免疫治疗药物 Ipilimumab (yervoy®, Ipi) 用于治疗晚期黑色素瘤,这是近 30 年来首个被证明能延长晚期黑色素瘤患者生存的药物,也是近 10 余年来唯一一个获得 FDA 批准用于晚期黑色素瘤治疗的药物。Ipi 能够得到批准,是由于刚刚刊登在新英格兰医学杂志的一项Ⅲ期随机对照临床研究的结果证实了 Ipi 能够延长晚期黑色素瘤患者的生存期。Ipi 是一种抗 CTLA4 单克隆抗体,CTLA4 是一种在 T 细胞膜表面表达的抑制性受体。正常情况下, T 细胞的激活依赖于第一信

号(抗原-抗体复合物形成)和第二信号(B7 介导的活化信号)双活化。而 CTLA4 与 B7 结合将产生抑制性信号而抑制 T 细胞的活化。Ipi 能阻断 CTLA4 与 B7 的结合,使免疫抑制去除,从而调动特异性抗肿瘤免疫反应。Ipi 的这项Ⅲ期研究包含了 Ipi 组、Ipi + gp100 疫苗组和单纯 gp100 疫苗组,入组患者均为反复治疗失败的进展期黑色素瘤患者,最终结果显示 Ipi 单药组的总生存最好(10.1m),较单纯疫苗组延长 3.7m (P=0.002),降低了死亡风险达 32%~34%。目前推荐 Ipi 的剂量为 3mg/kg, 90 分钟内滴注完毕,每 3 周重复,连续 4 个周期。Ipi 在国内未上市,还缺乏中国患者应用的经验。

② Vemurafenib (BRAF<sup>V600</sup> 抑制剂):在欧美白种人中 BRAF<sup>V600E</sup> 突变的黑色素瘤约占 50%, Vemurafenib (PLX4032) 是近年来研制的 BRAF<sup>V600E</sup> 抑制剂, I 期和 II 期临床试验已证实了其对 BRAF<sup>V600E</sup> 突变黑色素瘤患者的有效性,有效率约为 60%-80%。BRIM-3 试验为一项多中心Ⅲ期随机对照研究,比较 Vemurafenib 与 IV 期黑色素瘤化疗的金标准单药 DTIC 在 BRAF<sup>V600E</sup> 突变患者中的疗效。在 103 个中心共入组了 675 例不能手术切除的Ⅲ期或 IV 期的初治黑色素瘤患者,结果 Vemurafenib 组 RR 达到 48.4%,而 DTIC 组只有 5.5%,所有的亚组分析均证明 Vemurafenib 组均比 DTIC 组大大提高了 PFS 和 OS,其风险比分别是 0.26 和 0.37。Vemurafenib 在国内未上市,中国黑色素瘤中 BRAF<sup>V600E</sup> 变异率接近 26%,虽然不如白种人约 50% 的变异率高,但仍然有可能通过这个药物解决我国 1/4 黑色素瘤患者的问题,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 Vemurafenib 作为 BRAF<sup>V600E</sup> 突变患者的一类证据推荐。

③ 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,该研究结果在 2011 年 6 月 20 日 JCO 杂志得以发表。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(均无统计学差异)。10 例患者(23.3%)获得 PR, 13 例患者(30.2%)获得 SD, 20 例患者 PD。虽然有效率不如 BRAF<sup>V600</sup> 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 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 KIT 突变或扩增的晚期黑色素瘤患者的 II 类证据推荐。

④ 化疗:由于 Ipi 和 Vemurafenib 还没有在国内上市,化疗药物仍然是重要的治疗手段。根据 NCCN 指南,一线治疗推荐达卡巴嗪 (Dacarbazine, DTIC) 单药、替莫唑胺 (Temozolomide, TMZ) 或 TMZ/DTIC 单药为主的联合治疗(如联合顺铂或福莫斯汀);二线治疗一般推荐紫杉醇联合卡铂方案。长期以来,达卡巴嗪 (DTIC) 是晚期黑色素瘤内科治疗的“金标准”,目前其他化疗药物在总生存上均未超越 DTIC。近期 1998-2006 年的 4 个Ⅲ期多中心随机对照研究显示,单药 DTIC 的有效率为 7.5%~12.2%,无进展生存 (PFS) 不到 2 月,中位生存 5~6 月。新的化疗药物如替莫唑胺和福莫斯汀,虽

然在疗效上并未明显超越 DTIC,但两者能透过血脑屏障,治疗和预防脑转移,因此在欧洲和北美很多国家用于黑色素瘤的一线治疗。TMZ 为口服制剂,与 DTIC 结构相似,疗效不差于 DTIC,故 NCCN 推荐两者均可作为转移性黑色素瘤的一线治疗用药。2008 年 NCCN 黑色素瘤治疗指南第 1 版新增紫杉醇 + 卡铂作为晚期黑色素瘤二线推荐治疗,主要证据来源于 2006 年发表的 Rao 等人对既往接受卡铂 + 紫杉醇治疗的回顾性分析,总有效率约 26%,但缺乏与 DTIC 的对比研究结果。

#### (八) 黏膜黑色素瘤的诊治

黏膜黑色素瘤主要指来源于头颈部、消化道和泌尿生殖道黏膜的黑色素瘤。国内中山大学肿瘤医院、协和医院和宜昌等多家医院总结了各类型黏膜黑色素瘤的预后和辅助治疗。总体结果显示黏膜黑色素瘤较皮肤黑色素瘤预后差( $P=0.036$ )。

中山肿瘤医院和宜昌第一医院分别总结了 44 例和 13 例鼻腔部黑色素瘤资料,结果显示早期发现、手术切除和术后放疗能提高长期生存率;北京协和医院妇产科回顾性分析了 53 例阴道黑色素瘤资料,发现分期与预后明确相关,I-II 期和 III-IV 期患者的 2 年无复发生存率为 77% 和 34% ( $P<0.05$ ),术后辅助化疗明显提高了无复发生存和总生存( $P<0.05$ )。中山肿瘤医院还回顾了 127 例消化道黑色素瘤的资料,发现 III 期患者中术后接受辅助治疗的患者明显优于术后观察患者,多因素分析发现肿瘤浸润深度为预后危险因素。

因此本指南对于黏膜黑色素瘤的术后辅助治疗推荐 TMZ/DTIC 为主的辅助化疗 4~6 个周期,对于鼻腔黑色素瘤还建议行局部辅助放疗以期提高局部控制率。但国内的资料均为回顾性资料,专家组认为证据级别较低,故列为 3 类证据。

#### 总结

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和其他因素综合决定,比如当地医疗条件、专业水平,患者的需求、愿望和期望等。

#### 指南编写组成员

指南编写组组长:郭军

指南编写组副组长:秦叔逵 梁军 林桐榆

指南执笔人:斯璐

指南编写组委员:刘基巍 牛晓晖 梁后杰 潘宏铭 顾康生 张沂平 范云 迟志宏 郭伟 陶敏 南克俊 朱惠燕 李峻岭 陆爱萍 杜楠 张晓实 卢漫 任秀宝 王宝成 李方

指南编写顾问:John M. Kirkwood, M. D.

Premature Cancer Deaths. Cancer Statistics, 2011

4. Desmond RA, Soong SJ. Epidemiology of malignant melanoma. Surg Clin North Am. 2003;83:1-29
5. 郭军主译. 黑色素瘤的预防、诊断和治疗(第二版) [M]. 北京:北京大学医学出版社. 2008;51~55
6. Essner R, Lee JH, Wanek LA et al. Contemporary surgical treatment of advanced-stage melanoma. Arch Surg 2004;139(9):961-966
7. Y. S. Chun, Y. Wang, D. Y. Wang, et al. Prognostic value of S100B levels and LDH levels in melanoma patients Clin Oncol 26:2008 (May 20 suppl; abstr 9002)
8. Lens M. Br J Nurs. Current clinical overview of cutaneous melanoma. 2008 Mar 13-26;17(5):300-5
9. ARC. GLOBOCAN 2000. Cancer Incidence, Mortality and Prevalence Worldwide (2000 estimates)
10. Leiter U, Garbe C. Epidemiology of melanoma and nonmelanoma skin cancer—the role of sunlight. Adv Exp Med Biol. 2008;624:89-103
11. High WA, Robinson WA. Genetic mutations involved in melanoma: a summary of our current understanding. Adv Dermatol. 2007;23:61-79
12. Curtin JA, Busam K, Pinkel D, et al. Somatic activation of KIT in distinct subtypes of melanoma. J Clin Oncol. 2006;24:4340-4346
13. Curtin JA, Fridlyand J, Kageshita T, et al. Distinct sets of genetic alterations in melanoma. N Engl J Med. 2005;353:2135-2147
14. Ugurel S, Hildenbrand R, Zimpfer A, et al. Lack of clinical efficacy of imatinib in metastatic melanoma. Br J Cancer. 2005;92:1398-1405
15. Wyman K, Atkins MB, Prieto V, et al. Multicenter phase II trial of high-dose imatinib mesylate in metastatic melanoma: Significant toxicity with no clinical efficacy. Cancer. 2006;106:2005-2011
16. Mueller CS, Reichrath J. Histology of melanoma and nonmelanoma skin cancer. Adv Exp Med Biol. 2008;624:215-226
17. Chang JW, Yeh KY, Wang CH et al. Malignant melanoma in Taiwan; a prognostic study of 181 cases. Melanoma Res 2004;14:537-541
18. Hudson DA, Krige JE. Melanoma in black South Africans. J Am Coll Surg. 1995;180:65-71
19. Lavie A, Desouches C, Casanova D, et al. Surgical management of cutaneous malignant melanoma. Ann Chir Plast Esthet. 2007;52(1):1-13
20. Sebastian G. Cutaneous malignant melanoma. Excision margins and lymph node dissections. Hautarzt. 2006 Sep;57(9):756-63
21. Lens MB, Dawes M, Goodacre T et al. Excision margins in the treatment of primary cutaneous melanoma: a systematic review of randomized controlled trials comparing narrow vs wide

#### 参考文献

1. Ahmedin J, Freddie B, Melissa MC, et al. Global Cancer Statistics. CA CANCER J CLIN. 2011;61:69-90
2. Melanoma Data sources: Cancer Registry Reports, SA Dept Health Globocan 2002, IARC. Updated Mar 2008 based on latest SA data (2005)
3. Rebecca Siegel, Elizabeth Ward, Otis Brawley, et al. The Impact of Eliminating Socioeconomic and Racial Disparities on

- excision. *Arch Surg.* 2002;137(10):1101-5
22. J.Meirion Thomas, Julia Newton-Bishop, Roger A'Hern et al.Excision margins in high-risk malignant melanoma. *New England Journal Med.* 2004;350:757-66
23. Veronesi U, Cascinelli N, Adamus J, et al. Narrow excision (1 cm margin); a safe procedure for thin cutaneous melanoma. The results of an international randomized clinical trial. *Arch Surg.* 1991;126:438-41
24. Joshua EL, Rory RD, Omar P et al. Cutaneous melanoma: Detecting it earlier, weighing management options. *The Journal of Family Practice.* 2007;56(1):18~28
25. 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):656-65
26. Kenneth G, Howard K, Ronald P. *Mohs Surgery Fundamentals and Techniques.* St.Louis: Mosby, 1999
27. 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
28. 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):884-8
29. Donald L.M, Thompson JF, Alistair JC et al. Sentinel-node biopsy or nodal observation in melanoma. *New Engl Journal Med* 2006;355:1307-1317
30. Lock-Andersen J, Horn J, Sjøstrand H. Prognosis after sentinel node biopsy in malignant melanoma. *Ugeskr Laeger.* 2006;168(25):2457-2462
31. Mann GB, Coit DG. Does the extent of operation influence the prognosis in patients with melanoma metastatic to inguinal nodes? *Ann Surg Oncol.* 1999;6:263
32. Strobbe LJ, Jonk A, Hart AA, et al. Positive iliac and obturator nodes in melanoma: survival and prognostic factors. *Ann Surg Oncol* 1999;6:255
33. Karakousis CP. Therapeutic node dissections in malignant melanoma. *Semin Surg Oncol* 1998;14:291
34. Wells KE, Stadelmann WK, Rapaport DP, et al. Parotid selective lymphadenectomy in malignant melanoma. *Ann Plast Surg.* 1999;43:1
35. Karakousis CP. The technique of popliteal lymph node dissection. *Surg Gynecol Obstet.* 1980;151:420
36. Smith TJ, Sloan GM, Baker AR. Epitrochlear node involvement in melanoma of the upper extremity. *Cancer.* 1983;51:756
37. Karakousis CP, Hena MA, Emrich LJ, et al. Axillary node dissection in malignant melanoma: results and complications. *Surgery* 1990;108:10
38. Karakousis CP, Goumas W, Rao U, et al. Axillary node dissection in malignant melanoma. *Am J Surg.* 1991;162:202
39. Cascinelli N, Morabito A, Santinami M, et al. Immediate or delayed dissection of regional nodes in patients with melanoma of the trunk: A randomised trial. *WHO Melanoma Programme. Lancet.* 351:793, 1998
40. Carling T, Pan D, Ariyan S et al. Diagnosis and treatment of interval sentinel lymph nodes in patients with cutaneous melanoma. *Plast Reconstr Surg.* 2007;119(3):907-13
41. Thompson JF, Hunt JA, Shannon KF, et al. Frequency and duration of remission after isolated limb perfusion for melanoma. *Arch Surg* 1998;132:903
42. Lienard D, Eggermont AM, Kroon BB, et al. Isolated limb perfusion in primary and recurrent melanoma: Indications and results. *Semin Surg Oncol.* 1998;14:202
43. Lindner P, Doubrovsky A, Kam PCA, et al. Prognostic factors after isolated limb infusion with cytotoxic agents for melanoma. *Ann Surg Oncol.* 2002;9:127
44. Buzzell RA, Zitelli JA. Favorable prognostic factors in recurrent and metastatic melanoma. *J Am Acad Dermatol.* 1996;34:798-803
45. Wong SL, Coit DG. Role of surgery in patients with stage IV melanoma. *Curr Opin Oncol.* 2004;16(2):155-60
46. 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
47. 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
48. Grob JJ, Dreno B, de la Salmoniere P, et al. Randomized trial of interferon alpha-2a as adjuvant therapy in resected primary melanoma thicker than 1.5 mm without clinically detectable node metastases. *French Cooperative Group on Melanoma. Lancet.* 1998;351(9120):1905-1910
49. Pehamberger H, Soyer H, Steiner A, et al. Adjuvant interferon alfa-2a treatment in resected primary stage II cutaneous melanoma. *Austrian Malignant Melanoma Cooperative Group. J Clin Oncol.* 1998;16(4):1425-1429
50. 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;22:53-61
51. Eggermont AM, Suci 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;366:1189-1196
52. Bajetta E. Adjuvant use of interferon alpha 2b is not justified in patients with stage IIb/III melanoma. *Nat Clin Pract Oncol*

- 2008;5(1):4-5
53. Kirkwood JM, Manola J, Ibrahim J, et al. A pooled analysis of eastern cooperative oncology group and intergroup trials of adjuvant high-dose interferon for melanoma. *Clin Cancer Res*. 2004;10:1670-1677
54. Gogas H, Dafni U, Bafaloukos D, et al. A randomized phase III trial of 1 month versus 1 year adjuvant high-dose interferon alfa-2b in patients with resected high risk melanoma. *J Clin Oncol*. 2007;25(sup):8505
55. 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. *EORTC Melanoma Group. Lancet*. 2008;372(9633):117-126
56. Verma S, Quirt I, McCready D, et al. Systematic review of systemic adjuvant therapy for patients at high risk for recurrent melanoma. *Cancer*. 2006;106(7):1431-1442
57. Geara FB, Ang KK. Radiation therapy for malignant melanoma. *Surg Clin North Am*. 76(6):1383-1398
58. Postoperative radiotherapy for cutaneous melanoma of the head and neck region. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 1994;30(4):795-8
59. Christopher J. O'Brien, FRACS, Karin Petersen-Schaefer, RN, et al. Adjuvant radiotherapy following neck dissection and parotidectomy for metastatic malignant melanoma. *Head & Neck*. 19(7):589-594
60. Seung SK, Sneed PK, McDermott MW, et al. Gamma knife radiosurgery for malignant melanoma brain metastases. *Cancer J Sci Am*. 1998;4(2):103-109
61. Radbill AE, Fiveash JF, Falkenberg ET, et al. Initial treatment of melanoma brain metastases using gamma knife radiosurgery: an evaluation of efficacy and toxicity. *Cancer*. 2004;101(4):825-833
62. Essner R. Surgical treatment of malignant melanoma. *Surg Clin North Am*. 2003;83(1):109-156
63. 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;16:1743-1751
64. 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;18:158-166
65. 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;15:22:1118-1125
66. Bedikian AY, Millward M, Pehamberger H, et al. Bel-2 antisense (oblimersen sodium) plus dacarbazine in patients with advanced melanoma: the Oblimersen Melanoma Study Group. *J Clin Oncol*. 2006;24:4738-4745
67. 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
68. 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
69. Tentori L, Graziani G. Recent approaches to improve the antitumor efficacy of temozolomide. *Curr Med Chem*. 2009;16(2):245-57
70. 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
71. 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
72. Krown SE, Niedzwiecki D, Hwu WJ, et al. Cancer. Phase II study of temozolomide and thalidomide in patients with metastatic melanoma in the brain: high rate of thromboembolic events (CALGB 500102). 2006;107(8):1883-1890
73. 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
74. Ives NJ, Stowe RL, Lorigan P, et al. Chemotherapy compared with biochemotherapy for the treatment of metastatic melanoma: a meta-analysis of 18 trials involving 2621 patients. *J Clin Oncol*. 2007;25(34):5426-5434
75. Geertsens PF, Gore ME, Negrier S, et al. Safety and efficacy of subcutaneous and continuous intravenous infusion rIL-2 in patients with metastatic renal cell carcinoma. *Br J Cancer*. 2004;90:1156-1162
76. Dillman RO, Selvan SR, Schiltz PM. Patient-specific dendritic-cell vaccines for metastatic melanoma. *N Engl J Med*. 2006;355(11):1179-1181
77. Banchereau J, Ueno H, Dhodapkar M, et al. Immune and clinical outcomes in patients with stage IV melanoma vaccinated with peptide-pulsed dendritic cells derived from CD34+ progenitors and activated with type I interferon. *J Immunother*. 2005;28(5):505-516
78. 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
79. Mao L, Si L, Chi Z, et al. A randomised phase II trial of 1 month versus 1 year of adjuvant high-dose interferon a-2b in high risk acral melanoma patients. *Eur J Cancer*. 2011(47):1498-15033

80. Zhihong Chi, Siming Li, Xinan Sheng, et al. Clinical presentation, histology, and prognoses of malignant melanoma in ethnic Chinese: A study of 522 consecutive cases. *BMC Cancer*, 2011, 11: 85
81. Yan Kong, Lu Si, Yanyan Zhu et al. Large-Scale Analysis of KIT Aberrations in Chinese Patients with Melanoma. *Clin Cancer Res*; 2011 Apr 1; 17(7): 1684-1691
82. Yan Kong, Lu Si, Zhihong Chi, et al. Aberrations of KIT, BRAF, NRAS and PDGFRA in Chinese melanoma patients and their significance: large scale analysis of 644 patients. *J Clin Oncol*, 2011 (abstr 8564)
83. 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 randomized phase III trial. *Lancet*. 2008; 372: 117-126
84. 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
85. 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: 2904-2909
86. Curtin JA, Fridlyand J, Kageshita T, et al. Distinct sets of genetic alterations in melanoma. *N Engl J Med*. 2005; 353: 2135-2147
87. Curtin JA, Busam K, Pinkel D, et al. Somatic activation of KIT in 513 distinct subtypes of melanoma. *J Clin Oncol*. 2006; 24: 4340-4346
88. 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
89. Makredes M, Hui SK, Kimball AB. et al. Melanoma in Hong Kong between 1983 and 2002: a decreasing trend in incidence observed in a complex socio-political and economic setting. *Melanoma Res*. 2010; 20 (5): 427-430
90. Xiang Y, Peng P, Wei L. Clinical analysis on 14 cases with malignant melanoma in nasal cavity and sinus. *Lin Chung Er Bi Yan Hou Tou Jing Wai Ke Za Zhi*. 2009; 23 (17): 784-786
91. An JS, Wu LY, Li N, et al. Clinical analysis of 42 cases of primary malignant melanoma in female genital tract. *Zhonghua Fu Chan Ke Za Zhi*. 2007; 42 (5): 320-324
92. Zhou HT, Zhou ZX, Zhang HZ, et al. Wide local excision could be considered as the initial treatment of primary anorectal malignant melanoma. *Chin Med J (Engl)*. 2010; 123 (5): 585-588
93. Li ZY, Cai JQ, Cui XZ, et al. Outcome of malignant melanoma in gastrointestinal tract: clinical analysis of 70 cases. *Zhonghua Wai Ke Za Zhi*. 2008; 46 (8): 574-576
94. Luo LM, Huang HF, Pan LY, et al. Clinical analysis of 42 cases of primary malignant tumor in vagina. *Zhonghua Fu Chan Ke Za Zhi*. 2008; 43 (12): 923-927
95. Yu H, Huang XY, Li Y, et al. Primary malignant melanoma of the esophagus: a study of clinical features, pathology, management and prognosis. *Dis Esophagus*. 2011 Feb; 24 (2): 109-113
96. Yang X, Ren GX, Zhang CP, et al. Neck dissection and post-operative chemotherapy with dimethyl triazeno imidazole carboxamide and cisplatin protocol are useful for oral mucosal melanoma. *BMC Cancer*. 2010; 10: 623
97. Zhou Q, Zhang XS. Adjuvant interferon therapy for malignant melanoma: the debate. *Chin J Cancer*. 2010; 29 (11): 907-913