



黑色素瘤

黑色素瘤的流行病学及危险因素

1. 黑色素瘤的发病率呈上升趋势

皮肤黑色素瘤 (melanoma) 的发病率比其他实体肿瘤要高，且黑色素瘤的发病率一直呈大幅度增长，从总体上看，2002—2006 年男性黑色素瘤患者增加了 33%，女性增加了 23%。黑色素瘤在男性人群中发病率的增长速度居恶性肿瘤首位，而在女性人群中其发病率的增长速度仅次于肺癌。不过黑色素瘤发病率的升高主要是由于皮肤病变诊断方法的改善、居民疾病防治意识的提高以及社会经济的发展。在全体居民中进行系统性筛选试验 (如德国)，可使早期肿瘤发病率增加，如果继续进行筛选，则该发病率会“趋于平稳”。据报道，在澳大利亚年轻人群中黑色素瘤的发病率明显趋于稳定，这种现象可能是由来自亚洲的黑色素瘤低发病风险的年轻移民增加所引起的。然而这些报道的数据可能远低于其真实的发病率，如在门诊就诊的表皮及原位黑色素瘤的患者就并未计入其中。在全球范围内，皮肤黑色素瘤的发病率

各不相同，不同人群的发病率相差约 100 倍，世界范围内黑色素瘤发病率最高的国家为澳大利亚和新西兰，那里每年每 100 000 居民中就可出现 60 例患者。欧洲黑色素瘤的发病率是每年每 100 000 居民中出现 20 例患者，而在美国则为每年每 100 000 居民中出现 30 例患者。相比之下，非洲和亚洲的深色皮肤人种的每年发病率约为每 100 000 人中出现 1 例患者。

黑色素瘤比大多数实体肿瘤（例如乳腺癌、结肠癌、肺癌）的平均发病年龄要早 10 年。一般来说，诊断后的中位生存年龄为 59 岁，比其他所有恶性肿瘤的中位生存年龄减少了 16.6 岁，黑色素瘤患者生存年龄可减少 20.4 岁。

2. 黑色素瘤的相关危险因素

黑色素瘤的危险因素包括皮肤种类、既往黑色素瘤的个人史、多发临床非典型痣或发育不良痣、黑色素瘤阳性家族史以及稀有的遗传基因突变。对于有强侵袭性黑色素瘤家族史、伴或不伴胰腺癌的患者可以考虑进行遗传咨询。除了遗传因素，环境因素（包括过多暴露于阳光下以及人工紫外线辐射中）也会加重黑色素瘤的发病风险。遗传易感性以及环境暴露的相互影响表明了那些难以晒黑或者说是肤色白皙的人相较而言有更高的黑色素瘤风险。但黑色素瘤也可以发生于任何没有强紫外线暴露地区的人群之中。

近些年来，人们增加了闲暇时日光暴露的时间被认为是黑

色素瘤及上皮恶性肿瘤发病率急剧增加的主要原因。近期数据显示,紫外线照射是黑色素瘤发病的直接诱因,由于紫外线照射作用于嘧啶二核苷酸转化位点[大量核苷酸由胞嘧啶脱氧核苷酸(C)转变为胸腺嘧啶脱氧核苷酸(T)或者由鸟嘌呤脱氧核苷酸(G)转变为腺嘌呤脱氧核苷酸(A)处],导致了黑色素瘤基因 *STK19*、*FBXW7* 的热点活化突变以及由 B 段紫外光 (ultraviolet B radiation, UVB) 介导的 *IDH1* 的损坏。但间歇性太阳暴露(假日时间)和日光灼伤也是黑色素瘤发生的重要危险因素。

日光照射可以增加个体在儿童和青少年时期的易感性,诱导黑色素细胞痣的产生,而大量黑色素细胞痣的产生与黑色素瘤的发生风险增加有关。一项 Meta 分析显示,有超过 100 颗黑色素细胞痣的个体,黑色素瘤的发病风险比常人增加了 7 倍。此外,非典型性黑色素细胞痣或比寻常痣更大、更多、呈不对称和不规则的色素痣则是另一危险因素。某几个单核苷酸的多态性变化可影响痣的类型、数量及黑色素瘤的发生等,例如 *MC1R* 基因编码促黑素细胞激素受体 α , 其在红发色人群中通过转换大量的嗜黑色素来刺激黑色素的生成。由于受单核苷酸多态性变化的影响, *MC1R* 的多种变异都与黑色素瘤发病风险升高相关,变异对于黑色素瘤患者的诊断年龄和 *CDKN2A* 突变外显率有所影响。其他几个位点中,与增加黑色素瘤的风险相关的包括 *ASIP*、*TYRP1*; 与降低其风险有关的包括 *EGF* 或 *VDR* 基因多态性。数据除了显示紫外线损伤和黑色素瘤之间存在直接的因果关系,还指出接受

UVB和A段紫外光(ultraviolet A radiation, UVA)照射之间的不同。Whiteman和他的同事们提出了两个不同的假设,由部分紫外线引起的黑色素瘤得到的临床结局不同:第一种是对于存在许多普通痣的人,使其躯干部经过强烈且间歇性紫外线暴露后,其黑色素瘤的诊断年龄在51岁之前;第二种是在无黑色素瘤等皮肤肿瘤病史的老年人身上进行长期的紫外线照射;由此得出的数据显示, *BRAF* 突变更常存在于年轻且有很多痣患者身上(A型),而以上记录的经过紫外线照射的老年人(B型)则突变较少。

综上所述,黑色素瘤的发病风险与基因和环境因素有关。大约10%的皮肤黑色素瘤发生在家族之中,有两个或两个以上的近亲受到影响,这表明其具有低患病率和高基因外显率。黑色素瘤患者存在高流行率、低外显率基因,比如 *MC1R* 基因,可能与环境因素(特别是日光暴露)相互作用。高风险等位基因和高外显率往往表现为在家族常染色体显性遗传模式的集群。大约1/3的黑色素瘤家庭有一个 *CDKN2A* 基因突变。*CDKN2A* 基因通过选择性剪接 *p16INK4a* 和 *p14ARF*, 编码两种肿瘤抑制蛋白。当其发生突变时,通过 *Rb1* (*p16INK4a*) 和 *p53* (*p14ARF*) 的抑制功能,刺激细胞进入细胞周期。第二个黑色素瘤易感基因 *CDK4*, 已经在某些家族的蛋白质水平得到了证实。*CDK4* 与 *P161Ink4a* 相互影响, *CDK4* 功能的丧失同样能增加生存风险。*RB1* 是黑色素瘤的另一个高外显率的等位基因。*RB1* 基因突变者患黑色素瘤的风险增加了4~80倍。与在生殖系统中出现 *MITF* (*mi-e318k*) 错

义突变者相比, *RBI* 基因突变者中分别或同时存在黑色素瘤、肾细胞癌的相关风险增加了 5 倍。这一突变增加了 *MITF* 基因而遮蔽了 *HIF1A* 基因的表达, 同样也增加了黑色素瘤细胞与肾细胞癌细胞单克隆形成、迁移和侵袭能力。具有高患病率和低外显率的低、中度风险等位基因是最常见的黑色素瘤散发病例的原因。

原发性皮肤黑色素瘤最重要的预后因素是肿瘤 Breslow 厚度, 用于测量肿瘤侵入真皮和皮下组织的深度。20 世纪 80 年代和 90 年代, 在欧洲西部和澳大利亚诊断的原发性黑色素瘤的厚度明显下降, 这表明普及疾病相关知识和筛查对早期发现肿瘤是十分有效的, 也反映了黑色素瘤(肿瘤厚度 $< 1\text{mm}$ 的)发病率的增加(即早期诊断)。然而在欧洲、美国、澳大利亚的皮肤黑色素瘤厚肿瘤(Breslow 厚度 $\geq 2\text{mm}$)发病率并未下降, 反而平稳上涨。在发达国家, 皮肤黑色素瘤多数为目前确诊肿瘤厚度(即 Breslow 厚度 $< 1\text{mm}$), 在所有原发性皮肤黑色素瘤晚期出现转移的比例是 10% ~ 15%。

黑色素瘤的发病机制

3. 黑色素瘤的发生由环境和遗传因素共同作用

黑色素瘤的发病是一个复杂的、多因素共同作用于黑色素细胞并最终导致黑色素细胞发生恶性病变的过程。既有外部因素的影响，如紫外线中 UVA 和 UVB 照射皮肤后，导致脱氧核糖核酸（DNA）损伤修复机制失衡，使黑色素瘤相关基因发生突变，最终导致疾病的发生；又有个体自身因素的影响，如光敏性、免疫抑制状态、遗传基因易感性等。5% ~ 10% 的黑色素瘤发生在有遗传基因易感性的家族中，其中 40% 的家族性黑色素瘤与 9 号染色体短臂相关。有 20% ~ 40% 的家族性黑色素瘤亲属存在 *CDKN2A* 基因上的种系突变，另一种黑色素瘤易感基因是 *CDK4*，它只占家族性种系突变中的一小部分，位于 12 号染色体长臂 14 区。此外有研究认为，*MITF* 基因突变位点 *E318K* 也可能与家族型黑色素瘤相关，携带该基因突变的人群相比于普通人群黑色素瘤患病率更高。

4. 黑色素瘤的发病分子机制

目前一般认为黑色素瘤的发病过程为增殖的黑色素细胞形成痣，然后到结构异常、增殖异常，并最终发生侵袭和转移。黑色素瘤的 Clark 模型总结了不同阶段的组织学改变相对应的不同分子机制。如良性痣阶段出现的 *BRAF* 突变和 MAPK 通路的激活；异型性痣阶段出现的 *CDKN2A* 和 *PTEN* 通路的改变等。

现阶段与黑色素瘤发病及治疗相关的分子机制研究进展较快的主要是 Ras/MAPK 信号通路。Ras/MAPK 是经典的细胞信号通路，其在细胞增殖、分化、死亡及胚胎发育等生物学过程中都起重要的调节作用。MAPK 家族是此信号通路的主要成员，MAPK 的激活可以活化转录因子和蛋白激酶并引发多种生物学效应。癌基因中的 RAF 家族成员包括 *RAF1*、*ARAF*、*BRAF*。其中异构体 *BRAF* 与黑色素瘤的发生有密切关系，60% 以上的黑色素瘤细胞系及临床标本中存在 *BRAF* 基因的错义突变，*BRAF* 是目前发现的黑色素瘤中突变率最高的基因。其中 *BRAF V599E* 突变最常见，这种突变可以使 *BRAF* 的激酶活性增加 10 ~ 20 倍，以此增强黑色素瘤 RAS/MAPK 信号通路的活性。*BRAF* 突变通过上调转录因子 Bmi2 的表达、下调 p27kip1 周期素和上调细胞周期素 D1 的水平来影响细胞周期并导致黑色素细胞的异常增殖。另有研究认为，黑色素细胞表达突变的 *BRAF* 蛋白会造成黑色素细胞异常增殖形成色素痣，但尚不至于发展成黑色素瘤，此时如果合

并了抑癌基因 *P53* 失活，则黑色素细胞会转变为恶性组织细胞并引发黑色素瘤的发生。这提示 *BRAF* 基因的突变可能只是导致黑色素瘤发生机制中的一环，黑色素瘤的发生是一个多因素共同作用的过程。

此外，*RAS* 基因的过表达也可以诱导黑色素细胞恶变导致黑色素瘤。*NRAS* 是黑色素瘤中最常见的突变异构体，突变率约为 15%。有研究发现，抑制黑色素细胞中 *NRAS* 的表达后，细胞出现凋亡，提示 *NRAS* 突变可能与黑色素瘤细胞的凋亡有关。而 *ARF* 作为新发现的肿瘤抑制因子，可以通过与原癌蛋白 *MDM2* 结合来阻止 *p53* 蛋白被泛素化降解，上调 *p53* 水平，并诱导细胞周期的阻断和凋亡。

黑色素瘤的诊断

5. 黑色素瘤的临床表现和查体体征

临床黑色素瘤诊断的核心仍为询问病史及全身皮肤查体。美国皮肤病学会 (American Academy of Dermatology, ADD) 2004 年提出了皮肤黑色素瘤的早期临床症状 “ABCDE 法则”，即 A：非对称 (Asymmetry)，色素斑块看起来不对称；B：色素斑块边缘不规则 (Border irregularity)，色素斑块边缘有切迹、锯齿等，而正常色素痣有光滑的圆形或椭圆形轮廓；C：颜色改变 (Color variation)，正常色素痣一般为单色，而黑色素瘤主要表现为污浊的黑色，也可有褐、棕、棕黑、蓝、粉甚至白色等多种不同颜色；D：色素斑直径 (Diameter) $> 6\text{mm}$ ，黑色素瘤通常比普通痣大，色素斑直径 $> 6\text{mm}$ 或色素斑明显逐渐增大时当引起注意，直径 $> 1\text{cm}$ 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会有轻微的隆起；F：表现奇特 (Funny look)，如 “丑小鸭” 征 (图 1)。“ABCDE

法则”操作简单，不仅可以用于指导临床医师皮肤临床查体的初筛工作，也可以用于教育患者（用于患者自查），这可以提高人们对黑色素瘤的重视并帮助其及早地发现黑色素瘤。该法则的不足之处在于它没有将黑色素瘤的发展速度考虑在内，也就是未将几周或几个月内发生的显著变化趋势纳入考量。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。



图1 “丑小鸭”征：皮损表现与其他常见的痣、疣等不一样（彩图见彩插1）

6. 非侵入性皮肤显像技术提高了临床诊断原发性黑色素瘤的准确率

辅助肉眼诊断设备：皮肤镜是一种非侵袭性图像显示技术，包含皮损颜色可视化的手持设备，而肉眼难以察觉皮损的结构和模式。目前已证明，相比肉眼检查，该技术可改善原发性皮肤黑色素瘤的诊断准确率，并减少不必要的良性皮肤肿瘤活检。时间序列皮肤镜通过对不典型的皮肤黑色病变连续观察监测，并根据一定的客观指标，选择性进行活检，可减少医疗经济成本。连续数字皮肤镜图像技术可实时捕获不确定的皮损信息，实现痣的监测，这项技术相比皮肤镜可减少良性病变不必要的切除，且对缺乏临床或皮肤镜诊断特点的黑色素瘤实现基线检测。数字人体摄影常用于有多量痣和（或）非典型痣患者，其照片可用于医务人员的随访检查，以此帮助识别新发或有改变的病损。皮肤镜、连续性数字皮肤镜成像和数字人体摄影通常以互补的方式一起使用。针对高风险黑色素瘤患者的回顾性分析显示：结合使用这些技术可早期发现黑色素瘤，并减少良性皮肤病变活检率。此外，还有在体反射激光共聚焦显微镜，它是一种不断发展的非侵入性床旁成像方式，可使表皮和真皮浅层可视化，分辨率接近组织学清晰度。现已证明，将此技术作为结合皮肤镜检查的二级诊断测试可改善黑色素瘤诊断的正确率，并减少良性黑色素细胞肿瘤不必要的活检。因其检测黑色素瘤的自动诊断系统具有较高的敏感性和特异性，因此取得了医务人员和患者的一致好评。过去 10

年间，美国和欧洲计算机辅助多光谱数字分析和电化学阻抗谱已作为黑色素瘤的诊断手段，并得到商业性开发。虽然这两个系统已取得了可喜的初步成功，但证据的总体质量和数量仍不充分。发现早期潜在病灶是成像设备协助可视化和早期诊断无色素性黑色素瘤的发展方向。虽然无色素性黑色素瘤是皮肤黑色素瘤的一小部分，但临床和皮肤镜检查难以识别，与色素性黑色素瘤相比通常在更晚期才能诊断。

7. 黑色素瘤的实验室和影像学检查

实验室检查：包括血常规检查、肝肾功能检查和乳酸脱氢酶（LDH）检查等，这些检查主要为后续治疗做准备，同时了解患者的一般情况。如有报道称， $LDH < 0.8$ 倍正常值的患者总生存期明显延长。但由于目前黑色素瘤尚无特异性的血清肿瘤标志物，因此常规的实验室检查对筛查黑色素瘤，尤其是处于临床Ⅰ期和Ⅱ期阶段的无症状但有远处转移的黑色素瘤基本无效。因此黑色素瘤患者相关实验室检查仅能做参考。

影像学检查：在黑色素瘤的诊断中是十分必要的，一方面有助于对比治疗前与治疗而复发的病情发展情况，二是有助于发现其他对治疗黑色素瘤有影响的隐秘性疾病，三是有助于发现肿瘤的早期中枢神经系统转移（发生率 $< 5\%$ ）。但影像学检查对黑色素瘤不具有特异性，仅能作为黑色素瘤的筛查手段之一，而且应根据实际需要和患者经济情况决定是否检查。相关必查项

目包括区域淋巴结 B 超（颈部、腋窝、腹股沟、腘窝等）、胸部 X 线片或 CT，以及腹部 B 超、CT 或 MRI，根据患者个人实际需求可行全身骨扫描及头颅检查（CT 或 MRI）或正电子发射计算机断层显像（PET-CT）全身扫描。对于原发于下腹部皮肤、下肢或会阴部的黑色素瘤，应常规增加盆腔影像学检查（B 超、CT 或 MRI），筛查髂血管旁淋巴结情况。一项系统回顾表明，PET-CT 对 I 期、II 期黑色素瘤的敏感性为 0 ~ 67%，特异性为 77% ~ 100%，而对 III 期、IV 期黑素瘤的敏感性为 68% ~ 87%，特异性为 92% ~ 98%。另一项大型 Meta 分析认为，PET-CT 在发现远处转移黑色素瘤方面优于 CT。而多光子激光断层扫描（MPT）、光学相干断层扫描等其他监测方法，因目前仍缺乏大规模临床数据支持而有待进一步研究。

8. 黑色素瘤的病理检查

病理学检查是黑色素瘤确诊（甚至明确分期）的“金标准”，在诊断、分型、分期、治疗及预后判断中都占有十分重要的地位。对黑色素瘤原发病灶多采用切除活检，切除时争取获得阴性切缘。穿刺活检往往无法评估侧缘及黑色素瘤浸润深度，如果肿瘤巨大破溃或已经明确发生转移，可进行病灶穿刺或切取活检。最新的大规模循证医学证据显示，首次病理活检不建议行扩大活检术，其原因主要有两个方面：首先，随着淋巴管显像技术及前哨淋巴结活检技术的开展，部分晚期患者在就诊时已出现局部淋

巴道转移，局部扩大切除可能改变局部淋巴回流，干扰前哨淋巴结活检结果；其次，由于我国恶性黑色素瘤好发于肢端，故多数肢端部位皮损难以直接使用扩切来获得彻底根除目的。除颜面部等特殊部位外，首次活检切缘最好为1~3mm。对于如颜面、掌面、耳和甲下等特殊病变部位或大面积病变，精确活检往往不适用，则可在相对较厚的病变部位进行全层切取或穿刺活检。上述方法能在明确原发病灶微观分期的同时，不干扰后期治疗并且不影响预后。黑色素瘤常见的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，少见类型有上皮样黑色素瘤、促纤维增生性黑色素瘤、无色素型恶性黑色素瘤、气球样细胞黑色素瘤、梭形细胞黑色素瘤和巨大色素痣恶性黑色素瘤等。在白色人种中，浅表扩散型黑色素瘤最多见，而在黄色人种和黑色人种中，以肢端雀斑样黑色素瘤多见。

(1) 浅表扩散型黑色素瘤 (superficial spreading melanoma, SSM)：是主要发生在普通皮肤的黑色素瘤，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，多见于年轻患者，位于间歇性接受日光照射部位的皮肤。浅表扩散型黑色素瘤多见于白种人 (约占70%)，好发于背部和女性下肢，通常由痣或皮肤的色素斑发展而来，外观常不规则，颜色可呈棕黑色、粉色、白色、灰色甚至脱色素，可伴瘙痒，直径多>0.5cm。

(2) 结节型黑色素瘤 (nodular melanoma, NM)：常表现为

快速生长的色素性结节性黑色素瘤，有时也可表现为无色素性结节性黑色素瘤，患处可以出血或形成溃疡，常位于间歇性日光照射的部位，可发生在任何部位和任何年龄，但以60岁以上的老年人和男性更多见，生长迅速，诊断时一般浸润皮肤厚度较深（约占15%）。它多来源于痣，也可呈跳跃式生长，原发病灶处可以没有色素痣或损伤。

（3）恶性雀斑样黑色素瘤（lentigo maligna melanoma, LMM）：该黑色素瘤并不是由痣发展而来的，往往曾经过多暴露于阳光下，并可潜伏多年发病。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”。一般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。该型较前两种少见（约占10%），通常发生于中老年人，位于面部等常暴露于日光下的部位。

（4）肢端雀斑样黑色素瘤（acral lentiginous melanoma, ALM）：在白种人中发病率低（约占5%），黏膜黑色素瘤也常归于此类，与紫外线关系不大。而在黄色人种和黑色人种中以该类型黑色素瘤最为多见，报道显示，在亚洲人中其占比高达58%，而在黑色人种中占60%～70%。它好发于手掌、足跟、指趾、甲床和黏膜（口腔、鼻咽及女性生殖道等），由于发病部位特殊且隐匿，容易被忽视。

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、慢性日光损伤型和非慢性日光损伤型（包括原发病灶不明型）。其中慢性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，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* 变异。非慢性日光损伤型，如躯干黑色素瘤，大部分发生 *BRAF V600E* 突变（60%）或 *NRAS* 突变（20%）。这为临床使用 *BRAF V600E* 抑制剂提供了理论基础。

前哨淋巴结活检在筛选淋巴结转移分期中的作用被广泛接受，尤其对前哨淋巴结活检阳性结果的患者是否需要辅助治疗有重要参考价值。前哨淋巴结活检阳性的黑色素瘤患者的复发风险高于阴性患者，因此推荐阳性患者应常规进行全部淋巴结清扫和相应的辅助治疗。有研究显示，原位黑色素瘤中前哨淋巴结是最重要的预后相关因素，前哨淋巴结活检阳性的预后参考价值要高于肿瘤厚度 $> 1\text{mm}$ 的诊断参考价值。在黑素瘤厚度 $\leq 0.75\text{mm}$ 的患者中，前哨淋巴结的阳性率只有 2.7%，而在黑素瘤厚度为 $0.75 \sim 1.00\text{mm}$ 的患者中，前哨淋巴结的阳性率为 6.2%。前哨淋巴结的组织活检方法有很多，主要有切除活检、局部穿刺、削切或针吸活检等。

9. 黑色素瘤的分子诊断

黑色素瘤的基因表达谱对人们认识黑色素瘤的生物学特性有