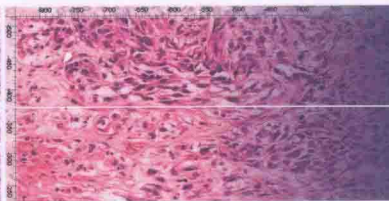
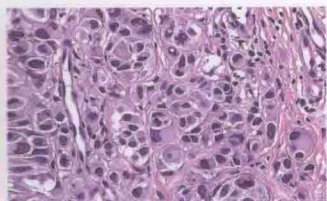


黑色素瘤

Melanoma



主编 郭 军



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

黑色素瘤

主 编 郭 军

副主编 秦叔逵 林桐榆 梁 军 迟志宏

人民卫生出版社

图书在版编目 (CIP) 数据

黑色素瘤/郭军主编. —北京:人民卫生出版社,2014
ISBN 978-7-117-18756-5

I. ①黑… II. ①郭… III. ①黑色素瘤-诊疗-研究
IV. ①R739.5

中国版本图书馆 CIP 数据核字(2014)第 042171 号

人卫社官网	www.pmph.com	出版物查询, 在线购书
人卫医学网	www.ipmph.com	医学考试辅导, 医学数据库服务, 医学教育资源, 大众健康资讯

版权所有, 侵权必究!

黑 色 素 瘤

主 编: 郭 军

出版发行: 人民卫生出版社(中继线 010-59780011)

地 址: 北京市朝阳区潘家园南里 19 号

邮 编: 100021

E - mail: pmph@pmph.com

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

印 刷: 北京铭成印刷有限公司

经 销: 新华书店

开 本: 787×1092 1/16 印张: 26

字 数: 633 千字

版 次: 2014 年 5 月第 1 版 2014 年 5 月第 1 版第 1 次印刷

标准书号: ISBN 978-7-117-18756-5/R·18757

定 价: 128.00 元

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

(凡属印装质量问题请与本社市场营销中心联系退换)

编者名单(按姓氏汉语拼音排序)

- | | |
|----------------------|-------------------------|
| 安 超 (北京大学肿瘤医院) | 陆爱萍 (北京大学肿瘤医院) |
| 白 雪 (北京大学肿瘤医院) | 马 博 (北京大学肿瘤医院) |
| 蔡 勇 (北京大学肿瘤医院) | 毛丽丽 (北京大学肿瘤医院) |
| 曹 广 (北京大学肿瘤医院) | 牛晓辉 (北京积水潭医院) |
| 曹素梅 (中山大学肿瘤防治中心) | 潘宏铭 (浙江大学医学院附属邵逸夫医院) |
| 陈晓红 (首都医科大学附属北京同仁医院) | 秦叔逵 (中国人民解放军第八一医院) |
| 迟志宏 (北京大学肿瘤医院) | 丘 辉 (北京大学肿瘤医院) |
| 崔 湧 (北京大学肿瘤医院) | 曲 莉 (北京大学肿瘤医院) |
| 崔传亮 (北京大学肿瘤医院) | 盛锡楠 (北京大学肿瘤医院) |
| 代 杰 (北京大学肿瘤医院) | 斯 璐 (北京大学肿瘤医院) |
| 邓园欣 (北京大学肿瘤医院) | 唐碧霞 (北京大学肿瘤医院) |
| 冯兴宇 (中山大学肿瘤防治中心) | 王 娟 (北京大学肿瘤医院) |
| 郭 军 (北京大学肿瘤医院) | 王 薇 (北京大学肿瘤医院) |
| 郝纯毅 (北京大学肿瘤医院) | 王 轩 (北京大学肿瘤医院) |
| 何志嵩 (北京大学第一医院) | 魏文斌 (首都医科大学附属北京同仁医院) |
| 孔 燕 (北京大学肿瘤医院) | 吴令英 (中国医学科学院肿瘤医院) |
| 李 航 (北京大学第一医院) | 徐 宇 (复旦大学附属肿瘤医院) |
| 李 囡 (北京大学肿瘤医院) | 徐晨琛 (北京协和医院) |
| 李 洋 (首都医科大学附属北京同仁医院) | George Xu (美国宾夕法尼亚大学医院) |
| 李思明 (北京大学肿瘤医院) | 徐蔚然 (北京大学肿瘤医院) |
| 李小凡 (北京大学肿瘤医院) | 薛卫成 (北京大学肿瘤医院) |
| 李晓宇 (北京大学肿瘤医院) | 鄢谢桥 (北京大学肿瘤医院) |
| 李永恒 (北京大学肿瘤医院) | 杨 跃 (北京大学肿瘤医院) |
| 李忠武 (北京大学肿瘤医院) | 杨 志 (北京大学肿瘤医院) |
| 连 斌 (北京大学肿瘤医院) | 张晓鹏 (北京大学肿瘤医院) |
| 梁 军 (青岛大学附属医院) | 张晓实 (中山大学肿瘤防治中心) |
| 林桐榆 (中山大学肿瘤防治中心) | 赵 军 (北京大学肿瘤医院) |
| 刘基巍 (大连医科大学附属第一医院) | 周 莉 (北京大学肿瘤医院) |
| 刘启勇 (空军总医院) | 周乔丹 (四川省人民医院) |
| 刘巍峰 (北京积水潭医院) | 朱 旭 (北京大学肿瘤医院) |
| 刘跃华 (北京协和医院) | 朱海滨 (北京大学肿瘤医院) |
| 卢 漫 (四川省人民医院) | 朱蕙燕 (复旦大学附属肿瘤医院) |

主编介绍



郭军, 1966 年 11 月出生, 现任北京大学肿瘤医院医疗副院长、北京市肿瘤防治研究所副所长、肾癌黑色素瘤内科主任、生物与诊断治疗中心主任, 医学博士、主任医师、教授、博士生导师。

担任社会职务: 现任中国临床肿瘤协会 (CSCO) 学委会委员、中国临床肿瘤协会 (CSCO) 黑色素瘤专家委员会主任委员、中国临床肿瘤协会 (CSCO) 肾癌专家委员会主任委员、中国老年肿瘤协会执委会委员、中国抗癌协会泌尿肿瘤分会常务委员、中国晚期肾癌治疗专家委员会成员。担任全球黑色素瘤专家工作组 (Global Melanoma Task Force) 常务委员 (全球 13 位黑色素瘤学者中唯一的亚洲学者)、国际黑色素瘤研究联盟 (Society for Melanoma Research) 亚太地区主席、国际黑色素瘤基金会 (MIF) 海外咨询顾问、中国抗癌协会泌尿肿瘤分会常务委员、《NCCN 肾癌诊治指南中国版》与《中国肾癌治疗指南》执笔人、《中国黑色素瘤诊治指南》编写组组长。国家教育部“新世纪优秀人才支持计划”入选者、北京市“十百千”卫生优秀人才基金获得者。《Melanoma Research》、《Journal of Cancer Research and Clinical Oncology》、《The Chinese Journal of Cancer Research》、《中国肿瘤临床》等杂志特约审稿专家,《临床肿瘤学》和《癌症》杂志编委, 国家自然科学基金评审专家。

郭军教授是国内著名的肿瘤内科学专家, 研究方向为泌尿系肿瘤和皮肤恶性肿瘤, 特别是对亚洲黑色素瘤的流行病学、分子遗传学、辅助治疗和分子靶向治疗进行了系统研究, 明确了亚洲黑色素瘤与欧美黑色素瘤流行病学及遗传学特点的区别, 提出了亚洲最为常见的肢端黑色素瘤和黏膜黑色素瘤的辅助治疗模式, 对于进展期转移性亚洲黑

色素瘤的治疗,提出并初步建立了“个体化靶向治疗”的亚洲治疗模式,使治疗有效率明显提高,生存期明显延长。多年来致力于推动中国黑色素瘤的规范化治疗,使我国的黑色素瘤诊治同步甚至领先于国际水平。

发表论文及获奖情况:在国际知名医学杂志上(*JCO*,*CCR*,*Blood*,*Gene Ther*,*EJC*,*Int J Cancer* 等)发表论著数篇,近 10 年发表 SCI 文章影响因子合计达 147 分。关于黏膜黑色素瘤辅助研究的结果被 2012 年 3 万余名全球肿瘤学家参与的 ASCO 肿瘤年会遴选为口头发言,是 9 个黑色素瘤大会报告中唯一来自亚洲的研究,也是中国黑色素瘤学者首次登上全球学术舞台。近 5 年来作为主要研究者(PI),领导了 12 项多中心临床研究,其中 1 项为国际多中心临床研究,相关试验结果更改写了美国 NCCN 肾癌、黑色素瘤治疗指南。作为项目负责人,参与了 973 项目、北大 985 工程、教育部 985 工程、国家自然科学基金面上项目、北京市科委重大项目、吴阶平医学基金会等多项基金课题。曾获国家专利 1 项、省级科技进步二等奖 2 项、军队科技进步三等奖 2 项、四等奖 1 项、国家癌症中心优秀论文特等奖和二等奖各 1 项。



黑色素瘤在我国发病率虽不高,但每年仍有 2 万多名新发患者。而在欧美国家黑色素瘤是最常见的肿瘤之一。因而,在黑色素瘤的临床规范化治疗与研究方面,欧美国家有许多值得我们学习的地方。在相当长的一段时期内,我国肿瘤界同仁很少有人能够关注这个发病率低,但治疗难度却很大的肿瘤,黑色素瘤的诊治长期处于一种不规范的、落后的状态,更不可能与国际最新诊治理念接轨。

认识郭军教授大概在十余年前,他带领的团队在全国率先把黑色素瘤作为主要临床研究对象,当时就感觉这个年轻人充满热情和干劲,有股子不服输的劲头。十年磨一剑,今天我终于欣喜地看到他和我国一批中青年肿瘤学家,把中国的黑色素瘤事业推到了国际瞩目的地位。他们不仅通过 CSCO 等组织使我国黑色素瘤的规范化诊断和治疗得到普及和推广,而且还完成了大量临床科研的开创性的工作,使中国黑色素瘤跻身国际大舞台。印象较深的是郭军教授是第一个能够在 ASCO 等国际顶级学术会议上发言的亚洲黑色素瘤专家,其研究成果得到国际同道的认同和称道。其中,*C-kit* 基因突变患者靶向治疗为美国 NCCN 指南所采用,黏膜黑色素瘤辅助治疗也写入多国黑色素瘤诊治指南,皮肤黑色素瘤辅助治疗等研究成果也为国际同道所认可。

因此,我在多次会议上肯定了郭军教授及其团队对中国肿瘤事业做出的贡献,希望他们将中国黑色素瘤诊断与治疗积累的经验,以及近年来国际黑色素瘤诊治取得的新进展、新观念向全国的肿瘤科医生,尤其是黑色素瘤专科医师和广大的基层医生介绍和推广。

有鉴于此,在郭军教授的组织 and 推动下,2009 年我国开始出版中国黑色素瘤诊治指

南,并在全国各地举办了多场黑色素瘤诊治巡讲。而本次由郭军教授组织国内外多位专家编著的《黑色素瘤》一书,则是中国第一本黑色素瘤百科全书式的专业论著。该书就黑色素瘤做了极为全面的介绍,尤其是收集了国内外近年来在黑色素瘤诊断与治疗方面的新进展、新技术、新方法、新药物以及新的诊治观念,详细论述了中国黑色素瘤相对于欧美所不同的特点,对欧美少见的肢端黑色素瘤、黏膜黑色素瘤的流行病学、病理、分期、治疗、预后、随访等做了全面精辟的总结。除此之外,该书还介绍了大量中国黑色素瘤治疗多年来积累的宝贵经验,如前哨淋巴结活检、隔离肢体热灌注等。这是一本简洁、实用,不可多得的好书。

该书的出版为我国的黑色素瘤专业医生、肿瘤科医生、外科医生、放疗科医生、病理科医生、广大基层医生和医学生提供了一本极有价值的参考书籍,对于其他专业的同道也颇有参考价值。同时,也使我国黑色素瘤患者得到规范化的、涵盖国内外最新研究成果的、科学的个体化治疗成为了可能。在此,我对编著者的辛勤劳动表示衷心的感谢。在祝贺该书出版之际,我诚挚地向广大的肿瘤专业工作者推荐该书,相信该书能为大家的临床工作提供有益的指导和帮助。希望广大读者对本书提出建设性意见,以便将来再版时参考。



2014年1月

前言

20年前,我还是肿瘤科的一名住院医师,那时针对黑色素瘤的治疗手段实在乏善可陈。面对患者们快速进展的疾病和转瞬即逝的死亡,医生们错愕,却束手无策。黑色素瘤患者在我国虽然相对少见,但每年也有2万多新发病人,他们不应该属于被遗忘的人群。医者的同情和科学的精神驱策着我,踏入了这一艰难的领域。

彼时,因了解而同情;后来,因同情而专注,到如今,因专注而坚持。

时光荏苒,二十余年的医学发展,使得黑色素瘤诊治水平已不同于往日。尤其是近几年来,黑色素瘤的治疗取得了实质性的突破,新型靶向药物层出不穷,近期疗效和长期生存都获得了明显的改善。自2006年初国内首个黑色素瘤诊治中心在北京大学肿瘤医院落地生根,国内已经有多个黑色素瘤中心相继开诊,中国的黑色素瘤规范化的科学诊治与研究的春天终于到来。

此时,撰写属于中国人自己的黑色素瘤书籍,正是最佳的时机。来自全国各地黑色素瘤相关领域的数十位专家不辞辛劳,历时一年余,终于完成了数十万字的《黑色素瘤》一书。

这是国内第一本针对黑色素瘤临床诊断治疗的实用百科全书。本书总结了国内外黑色素瘤诊治的临床研究结果和最新循证医学证据,全面地阐述了黑色素瘤的流行病学、诊断、分期、手术、放疗、全身治疗及未来发展趋势等等。内容全面详尽,又不失先进性和实用性,真正实现了著者们“拿来即用”的初衷。本书还提出了中国黑色素瘤规范化治疗的理念,倡导多学科协作的诊治模式。针对外科关注的扩大切除、前哨淋巴结活检等,进行了详细的阐述。尤其对于一些特殊治疗方式,如隔离肢体灌注,在本书中也进行了专门的解析。

同时,这也是一本专门献给亚洲黑色素瘤患者的礼物。与欧美人群的黑色素瘤亚型不同,亚洲人的黑色素瘤主要是肢端和黏膜黑色素瘤。亚洲患者的基因突变、不良反应均与西方人群存在差异,本书总结近年来我国黑色素瘤人群的研究结果,提出针对亚洲患者的治疗建议。从而避免在临床诊治中盲从、照搬欧美的经验。

这本书能够出版,凝聚了无数国内外黑色素瘤专家学者的心血,他们本着医学救助与人文关怀的奉献精神,无私地与大家分享他们的知识和技术,使得战胜黑色素瘤的知识和技术得以推广。我相信这本书生动的文字和形象的图片,将会帮助那些战斗在抗击肿瘤一线的医务工作者们,即时、准确掌握黑色素瘤诊治最全面的信息;我相信本书能够成为真正实用的工具书,并且能够从实质上起到促进我国黑色素瘤患者的规范化治疗与研究的作用。

北京的冬日寒意萧瑟,书案上崭新的书稿却令人心生暖意。想着有一天,会有更多的医生、患者得益于此书,便不枉这一年余的编撰和十年余的钻研。撰写本书的过程中,著者们虽力求尽善尽美,最新最全,但总难免有不足之处,望大家不吝指正。



2014年1月

目 录

1	流行病学	1
1.1	世界范围内的流行病学现状	1
1.2	亚洲及中国黑色素瘤流行病学现状	2
1.3	黑色素瘤发病相关的危险因素	3
1.4	分子流行病学	5
2	发病机制研究及预防	9
2.1	皮肤免疫与黑色素瘤	9
2.2	黑色素瘤发病机制研究及预防	18
2.3	预防策略、早期诊断及患者教育计划	30
3	诊断与分期	36
3.1	黑色素瘤的组织病理学诊断与分类	36
3.2	黑色素瘤的免疫组化与特殊诊断技术	44
3.3	黑色素瘤病理学评估及诊断模板	57
3.4	黑色素瘤的癌前病变认识与管理	67
3.5	原发性黑色素瘤的临床诊断体系	87
3.6	恶性黑色素瘤的分期	95
3.7	黑色素瘤的预后因素	108
3.8	皮肤黑色素瘤的前哨淋巴结活检技术	125
3.9	超声在黑色素瘤分期中的应用	137
3.10	CT 在黑色素瘤中的应用	148
3.11	磁共振成像在黑色素瘤中的应用	156
3.12	正电子发射断层扫描(PET)与皮肤黑色素瘤	172
3.13	皮肤黑色素瘤的临床表现及鉴别诊断	186
4	治疗	199
4.1	皮肤黑色素瘤的活检与手术治疗	199
4.2	黑色素瘤淋巴结清扫概论	212
4.3	原发皮肤黑色素瘤的辅助治疗方式	226
4.4	皮肤黑色素瘤局部复发的治疗	250

4.5	淋巴结清扫术后区域淋巴结复发的诊疗	256
4.6	黑色素瘤的隔离肢体灌注化疗	258
4.7	转移性黑色素瘤的治疗原则	266
4.8	黑色素瘤肝转移的治疗	267
4.9	进展期黑色素瘤的化疗	276
4.10	进展期黑色素瘤的免疫治疗	287
4.11	阻断 PD-1 /PD-L1 通路的免疫靶向治疗	299
4.12	过继性细胞免疫治疗与黑色素瘤	308
4.13	肿瘤抗原特异性过继细胞免疫治疗	313
4.14	进展期黑色素瘤的靶向治疗	317
4.15	放疗在黑色素瘤治疗中的地位与作用	324
4.16	局部晚期黑色素瘤的放疗	330
4.17	黑色素瘤脑转移的立体定向放射治疗	337
5	其他特殊黑色素瘤	347
5.1	黏膜黑色素瘤	347
5.2	肢端黑色素瘤	377
5.3	眼部黑色素瘤	382
6	随访	396
6.1	患者的随访复查及随访的目标	396
6.2	黑色素瘤复发的类型及复发时间	396
6.3	黑色素瘤随访策略	397
6.4	患者教育	400

从全球范围看,黑色素瘤并不是一种常见的恶性肿瘤,但近年来却成为发病率增长最快的恶性肿瘤之一,年增长率约为3%~5%。据统计,2010年全球黑色素瘤预计新发病例数为199 627例,死亡例数为46 372例。黑色素瘤发病数约占全球癌症新发病例数的1.6%,死亡数约占全球的0.6%。本章将从世界范围内的黑色素瘤发病和死亡现状、国内流行病学现状、黑色素瘤发病的相关风险因素以及分子流行病学等几个方面进行概述。

1.1 世界范围内的流行病学现状

在发达国家,黑色素瘤是一种常见的恶性肿瘤,其年龄标化的年发病率预计在9/10万,而这一数字在欠发达地区仅为0.6/10万。相应的死亡率则分别为1.4/10万和0.3/10万。两者的死亡/发病比例分别为0.16和0.50,提示欠发达地区患者确诊黑色素瘤后的生存预后明显不如发达地区黑色素瘤患者。

从地域分布上看,全世界黑色素瘤发病率最高的地区是澳大利亚和新西兰。根据世界卫生组织(WHO)的统计,2008年该地区的黑色素瘤预计年发病率(年龄标化率)在36.6/10万。其中,澳大利亚的Queensland地区是全球黑色素瘤的最高发地区,男女发病率分别为55.8/10万和41.1/10万。黑色素瘤位于前列腺癌、乳腺癌和结直肠癌之后,是澳大利亚第四大常见的恶性肿瘤,发病率甚至明显高于位于第五位的肺癌。

黑色素瘤年发病率紧随澳大利亚和新西兰之后的依次为(年龄标化率):北美洲(13.9/10万)、北欧(12.7/10万)、西欧(11.2/10万)、南欧(6.5/10万)、非洲南部(5.6/10万)、中欧和东欧(4.3/10万)等。在美国,黑色素瘤是男性第5大常见恶性肿瘤,女性第6大常见恶性肿瘤,分别占美国新发癌症患者总数的5%和4%。2012年美国预计新发黑色素瘤人数为76 250,预计黑色素瘤死亡人数为9180。根据美国SEER统计的17个地区2004—2008年数据,年龄调整后黑色素瘤年发病率为20.8/10万,其中1975—1985年间发病率上升4.6%,1985—2008年间上升2.6%。

不同地区的黑色素瘤死亡率呈现这样一种趋势,即发病率高的地区其死亡率也相对更高。所不同的是,各地区之间死亡率的差异(0.1/10万~4.0/10万)明显不如发病率差异(0.25/10万~33.6/10万)那么显著。也就是说,随着发病率的升高,死亡/发病比例在下降。因此,在发病率高的地区,其确诊黑色素瘤后的预计生存也会更好。

1.2 亚洲及中国黑色素瘤流行病学现状

亚洲国家的黑色素瘤发病率与欧美国家相比明显降低,但发病率增长较快。来自WHO的数据显示,以色列是黑色素瘤发病率最高的亚洲国家,其男女黑色素瘤年龄标化发病率分别为 11.8/10 万和 8.7/10 万,达到甚至超过了北欧、西欧水平;同时其黑色素瘤年龄标化的总死亡率为 1.8/10 万,与黎巴嫩、不丹两国一起排在亚洲的前三位。

东亚国家黑色素瘤发病率相对更低。在亚洲黑色素瘤发病率排名前 20 位的国家和地区中,只有韩国和中国台北地区来自于东亚。中国的黑色素瘤发病率仅位列东亚国家的第 5 位。

来自中国肿瘤防治办公室的数据显示,2007 年国内黑色素瘤总发病率为 0.47/10 万,死亡率为 0.26/10 万;按中国人口标化发病率为 0.25/10 万,死亡率为 0.13/10 万。其中城市人口发病率为 0.27/10 万,死亡率为 0.14/10 万;农村人口发病率为 0.17/10 万,死亡率为 0.10/10 万;城市人口发病率高于农村人口。按年龄分段可见,20 岁至 85 岁的患者,其发病率随着年龄的增长基本呈上升趋势(男性:0.04/10 万~4.13/10 万;女性:0.04/10 万~2.88/10 万),见图 1-1。根据国内最新的一项研究显示,我国黑色素瘤发病男女比例约为 1.12 : 1,中位诊断年龄为 50~55 岁,大于 65 岁的老年患者占 17.8%。

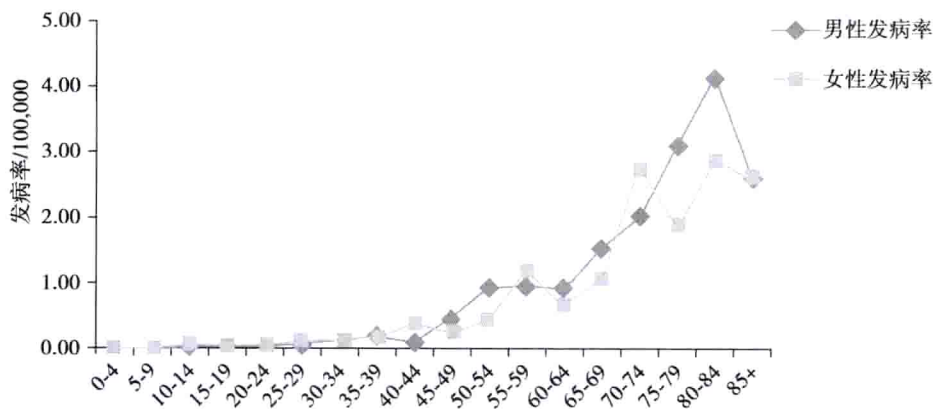


图 1-1 国内黑色素瘤发病年龄分布(来自全国肿瘤防治研究办公室/全国肿瘤登记中心的数据)

虽然我国的黑色素瘤总体发病率不高,但是中国人口约占世界人口的 20%,这一庞大的人口基数,使得我国黑色素瘤发病人数的绝对值一直居高不下,随着诊断技术和方法的不断提高,我国黑色素瘤的发病也呈逐年升高的趋势,这一特点在国内大型城市中体现得尤为显著。上海市统计数据显示,1995 年上海市黑色素瘤男性发病率为 0.2/10 万,女性为 0.3/10 万;而 2005 年则分别达到 0.5/10 万和 0.4/10 万。北京市数据显示,1998 年北京市黑色素瘤男性和女性发病率分别为 0.3/10 万和 0.2/10 万,而 2004 年则上升至 0.8/10 万和 0.5/10 万。

1.3 黑色素瘤发病相关的危险因素

1.3.1 紫外线照射

黑色素瘤最主要的危险因素就是紫外线照射(UV radiation)。紫外线中的 UVA 和 UVB 两个波段均有可能对人体造成伤害,诱导黑色素瘤的发生,但具体的机制并不明确。UVB 可以被 DNA 吸收,造成 DNA 的损伤,导致 UVB 突变。而 DNA 对于 UVA 的直接吸收相对较少,因此多认为是 UVB 在紫外线照射所致黑色素瘤的发生中起主要作用,但也有研究认为 UVA 是诱导黑色素瘤发生的主要致癌物。尽管何种波段的 UV 是导致黑色素瘤发生的主要原因还存在争议,但紫外线照射能够导致黑色素瘤的发生却是不争的事实。

日光照射

黑色素瘤的发病率随着与北极和南极之间距离的增加而增加。移居到阳光充足地区的成人比当地出生的成人的黑色素瘤的发病率要低,这点表明紫外线下的持续暴露在黑色素瘤的发生过程中起重要作用。阳光照射导致的雀斑和痣是黑色素瘤发展的危险因素。这些流行病学观察资料表明:紫外线在皮肤黑色素瘤的发生中起着重要的作用,同时在过去几十年中阳光暴露方式的改变已经潜在促进了黑色素瘤发病率的增长。

Elwood JM 等针对皮肤黑色素瘤危险因素的相关文献进行总结,发现间歇性日光照射和晒伤史与黑色素瘤的发病呈正相关($OR=1.71$),而高度持续性日光照射与黑色素瘤发病呈负相关($OR=0.86$);提示急性日光照射所致皮肤晒伤对于黑色素瘤发病的作用比慢性累积性日光照射更为重要。Gandini S 等对相关的 57 篇文献做了一项 Meta 分析,得出了相同的结论。多项报道指出儿童和青少年时期接受慢性累积性日光照射对于黑色素瘤发病的影响较成人重。间歇性紫外线照射部位发生的黑色素瘤如躯干、肢体末端,高发年龄大约 55 岁,但持续性紫外线照射部位如面部等的黑色素瘤发病率却随着年龄的增长而持续上升。这种间歇性紫外线照射的黑色素瘤发病率下降表明:对紫外线照射易受伤害的时期在青春期,这点和流行病研究结果是一致的,即那些在青春期前移居到紫外线高剂量暴露地区的人群是主要的危险人群。

人工紫外线照射

UV 暴露不仅仅包括日光照射,也包括室内设备所致的人工照射。室内 UV 照射在发达国家越来越流行,尤其是在北欧和美国。这种人工 UV 照射与黑色素瘤发病之间关系的最有力证据就是,室内紫外线床的应用可能增加了黑色素瘤的发生率,30 岁以前接受室内照射的人群发生黑色素瘤的风险比未接受室内照射的人群高出 75%。国际癌症协会关于人工紫外线和皮肤癌的研究表明,首次使用的年龄小于 35 岁和黑色素瘤的发病率相关,相对危险度 $RR=1.75(1.35\sim 2.26)$ 。

1.3.2 表观因素

从表观因素上看,浅肤色的人(尤其是那些具有红色或金黄色等浅色头发、蓝色或绿色等浅色眼睛以及经常容易晒伤的人)、具有多发黑素细胞痣的人、具有黑素细胞发育异常痣和不典型痣综合征的人、有家庭成员患过黑色素瘤的人也都是黑色素瘤的高危人群。1978

年,Clark 等报道家族中具有多发黑色素损害的人,其黑色素瘤发病明显升高。Gandini S 等的 Meta 分析结果显示,普通痣的数目在 101~120 个之间的人比痣数目<15 个的人发病风险明显增高($RR:6.89, 95\%CI:4.63\sim10.25$);而具有不典型痣的数目为 5 个的人发病风险也显著高于没有不典型痣的人($RR:6.36, 95\%CI:3.80\sim10.33$);其他因素如浅色眼睛(不同颜色的浅色眼睛 RR 值在 1.52 到 1.61 之间)、大量雀斑($RR:2.10, 95\%CI:1.80\sim2.45$)、浅色皮肤($RR:2.29, 95\%CI:1.61\sim3.27$)、容易晒伤者($RR:2.67, 95\%CI:1.88\sim3.79$)、浅色头发(不同颜色的浅色眼睛 RR 在 1.62 到 3.64 之间)者发病风险也明显升高。

1.3.3 家族遗传性黑色素瘤

大约有 10% 的黑色瘤患者有家族性黑色素瘤病史;一级亲属患有黑色素瘤者,其本人的黑色素瘤发病率较常人高出 1 倍。这种黑色素瘤发病风险的增高可能与家族亲属间具有相同的浅肤色、生活(日照)习惯等有关,但另一个重要因素就是遗传性的基因改变。这种家族性的基因突变发生率在 10%~40% 之间。研究显示,黑色素瘤属于常染色体显性遗传或者具有更复杂的遗传机制。

家族性黑色素瘤的发病机制中存在明确基因改变。*CDKN2A* 和 *CDK4* 基因的突变均有可能导致黑色素瘤发病风险的增加,是目前已经明确的两个黑色素瘤易感基因。*CDKN2A* 定位于染色体 9p21,可以编码两种蛋白,一是 p16INK4A 蛋白,能够抑制 cyclin-D1 (*CCND1*)与 *CDK4* 复合物的活性,阻止细胞周期进程,抑制肿瘤细胞生长;另一个是 p16ARF 蛋白,能够通过 p53 通路抑制细胞周期俘获或凋亡。大多数 *CDKN2A* 基因突变影响的是 p16INK4A 蛋白,在黑色素瘤易感家族中,这类突变的发生率在 20% 左右(从<5%到>50%不等)。而另有少数家族性黑色素瘤患者是由于染色体 12p14 上的 *CDK4* 基因发生突变。除 *CDKN2A* 和 *CDK4* 基因以外,还可在高危家族中发现有 *MC1R* 基因的突变。*MC1R* 基因的作用在于影响人皮肤的色素沉着,存在 *MC1R* 基因突变者也具有一定的黑色素瘤发病风险。

1.3.4 其他因素

年龄和性别

在欧美人群中,男性和女性的发病率在中年左右几乎呈平行升高趋势,但是随着年龄的增加,男女性黑色素瘤发病率的差异逐渐增大,到老年时,男性的发病率已经显著高于女性。但实际上,这种趋势在黑色素瘤高发地区和人群中表现得更为明显;而在包括我国在内的亚洲国家,这种差异似乎并不明显(图 1-5)。而且总体上说,全球的男女性年龄标化发病率的比值总体接近于 1.0。因此这种基于年龄和性别的黑色素瘤发病差异的原因尚不明确,可能也与紫外线暴露有关。

社会经济状态

那些具有更高社会经济地位如职业、受教育程度、收入以及居住环境等背景更好的人,其黑色素瘤发病率往往更高。但是在发达国家这种差异似乎更小。

种族

相比于南美洲、非洲、中东、亚洲人种,欧洲人种黑色素瘤的发病率要高得多。研究表明,即使这些带有种族差异背景的人群生活在同一个城市,这种发病率差异仍然存在。这表

明,上述发病率差异是由遗传特点而不是环境差异所决定。

1.4 分子流行病学

与白种人常见的间歇性高强度紫外线照射所致黑色素瘤发病不同的是,黄色人种和黑色人种黑色素瘤患者的原发病灶多位于足跟、掌趾、甲下等极少暴露于紫外线照射的地方,这也提示后者的黑色素瘤发病可能与紫外线照射的关系不大,其具体病因尚不明确,但多项研究指出:这种掌趾、黏膜的黑色素瘤与其他部位的黑色素瘤相比有着截然不同的基因突变。

目前发现可能在黑色素瘤中起作用的一个特定的基因改变是 *BRAF* 基因的突变。*RAF* 蛋白是丝氨酸/苏氨酸特异蛋白激酶家族,是 RAS-*RAF*-MAPK 信号通路的组成部分,可以调节细胞增殖、分化和生存。研究发现在较大比例(60%~70%)的黑色素瘤中有同工型 *BRAF* 发生基因突变。多数 *BRAF* 基因突变是体细胞的突变,推测是因为环境因素诱发导致的。V600E 位点的突变(即谷氨酸代替缬氨酸)在黑色素瘤 *BRAF* 基因突变中所占的比例大于 90%。这种突变使有丝分裂原激活蛋白激酶,通过信号级联扩大将下游效应物激活,进而导致黑色素瘤的进展,但具体机制不清楚。

Bastian 等建立了两种由于紫外线诱发的黑色素瘤模型,通过对黑色素瘤周围皮肤日光性弹力组织变性程度的量化,用来区分起源于慢性阳光损伤(chronic sun-induced damage, CSD)的皮肤黑色素瘤和非慢性阳光损伤(non-CSD)的皮肤黑色素瘤。在 non-CSD 中常见有 *BRAF* 基因突变(大约 70%),而在 CSD 中 *BRAF* 基因突变频率较低(仅约 15%)。除 *BRAF* 基因以外,在慢性阳光损伤和非慢性阳光损伤型黑色素瘤中还存在其他的基因突变:大约 30%的 CSD 黑色素瘤患者有 *KIT* 基因突变或者 DNA 拷贝数的增加;与之明显不同的是,non-CSD 黑色素瘤患者无 *KIT* 基因突变。Curtin JA 还发现,在野生型 *BRAF* 和野生型 *NRAS* 的黑色素瘤中常常会有 *CDK4* 和 *CCND1* 基因拷贝数的增加,而 *CDK4* 和 *CCND1* 正是 RAS-*RAF* 通路下游组成部分,这也提示在没有 *BRAF* 和 *NRAS* 突变的黑色素瘤患者中,*CDK4* 和 *CCND1* 可能是起主要作用的癌基因。目前,其他的基因突变包括 *NRAS*、*c-KIT*、*AKT* 及最近的 *GANQ* 等,都已经在黑色素瘤患者体内发现。

基于这种基因变异与临床组织学特点之间关系的研究不断深入,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、慢性阳光损伤型、非慢性阳光损伤型。我国 502 例原发黑色素瘤标本 *KIT* 基因检测结果显示:总体突变率为 10.8%,基因扩增率为 7.4%;其中肢端、黏膜、CSD、non-CSD 和原灶不明黑色素瘤的突变率和基因扩增率分别为:11.9%和 7.3%、9.6%和 10.2%、20.7%和 3.4%、8.1%和 3.2%、7.8%和 5.9%。另 468 例标本 *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%)。多因素研究同时发现,*KIT* 基因和 *BRAF* 基因突变均为黑色素瘤患者的独立预后因素,危险系数分别为 1.989(95%CI:1.263~3.131; $P=0.003$)和 1.536(95%CI:1.110~2.124; $P=0.01$);此外,*KIT* 突变也是黏膜黑色素瘤的独立预后因子,危险系数为 2.696(95%CI:1.204~6.038; $P=0.016$)。这些数据建立了对我国黑色素瘤基因突变谱的初步认识,也为今后针对性的靶向治疗提供了理论依据。

(李思明)