

# 皮肤恶性黑色素瘤手册

## 诊疗指南

**Handbook of Cutaneous Melanoma**  
A Guide to Diagnosis and Treatment

〔德〕德克·斯卡登道夫

主编 〔德〕科琳娜·科赫

〔德〕伊丽莎白·利文斯通

主译 杨 蕴 任秀宝

天津出版传媒集团

 天津科技翻译出版有限公司

Handbook of Cutaneous Melanoma

A Guide to Diagnosis and Treatment

# 皮肤恶性黑色素瘤手册

诊疗指南

主 编 〔德〕德克·斯卡登道夫  
〔德〕科琳娜·科赫

天津出版传媒集团



天津科技翻译出版有限公司

著作权合同登记号：图字02-2014-434

---

图书在版编目 (CIP) 数据

皮肤恶性黑色素瘤手册：诊疗指南 / (德) 斯卡登道夫 (Schadendorf, D.) ,  
(德) 科赫 (Kochs, C.) , (德) 利文斯通 (Livingstone, E.) 主编; 杨蕴等译.  
天津: 天津科技翻译出版有限公司, 2014. 10

书名原文: Handbook of Cutaneous Melanoma: A Guide to Diagnosis and Treatment  
ISBN 978-7-5433-3463-2

I. ①皮… II. ①斯… ②科… ③利… ④杨… III. ①黑色素瘤—诊疗—  
手册 IV. ①R739.5-62

中国版本图书馆CIP数据核字 (2014) 第250137号

---

Translation from English language edition:

*Handbook of Cutaneous Melanoma: A Guide to Diagnosis and Treatment*

by Dirk Schadendorf, Corinna Kochs and Elisabeth Livingstone.

Copyright © 2013 Springer Healthcare Ltd.

Springer Healthcare Ltd. is a part of Springer Science+Business Media.

All Rights Reserved.

---

中文简体字版权属天津科技翻译出版有限公司。

授权单位: Springer-Verlag GmbH

出版: 天津科技翻译出版有限公司

出版人: 刘庆

地址: 天津市南开区白堤路244号

邮政编码: 300192

电话: (022)87894896

传真: (022)87895650

网址: www.tsstpc.com

印刷: 唐山新苑印务有限公司

发行: 全国新华书店

版本记录: 889×1194 32开本 4印张 100千字

2014年10月第1版 2014年10月第1次印刷

定价: 35.00元

(如发现印装问题, 可与出版社调换)

## 译者名单

主 译：杨 蕴 任秀宝

译 者：杨 蕴（天津医科大学肿瘤医院骨与软组织肿瘤科）

任秀宝（天津医科大学肿瘤医院生物治疗科）

杨吉龙（天津医科大学肿瘤医院骨与软组织肿瘤科）

张新伟（天津医科大学肿瘤医院生物治疗科）

赵 军（天津医科大学肿瘤医院骨与软组织肿瘤科）

廖智超（天津医科大学肿瘤医院骨与软组织肿瘤科）

马晓飞（天津医科大学肿瘤医院生物治疗科）

苏月颖（天津医科大学肿瘤医院生物治疗科）

周 莉（天津医科大学肿瘤医院生物治疗科）

任志午（天津医科大学肿瘤医院骨与软组织肿瘤科）

## 作者简介

Dirk Schadendorf医生，德国埃森大学医院皮肤科主任。

Dirk Schadendorf医生毕业于德国汉堡大学医院，1986年从医，1987年到美国纽约斯隆-凯特琳纪念肿瘤中心进行2年的博士后研究，进行肿瘤免疫方面的研究。他在德国柏林鲁道夫魏尔啸医院皮肤科工作6年，获得皮肤病及性病学执照并晋升为皮肤病学助理教授。1995年起他陆续获得变态反应疾病、质量管理、肿瘤化学药物治疗、姑息医学的执照。在1997年获得海森堡奖后，他成为慕尼黑大学医院皮肤肿瘤科的副教授、海森堡大学医学职员及位于德国海森堡的德国肿瘤中心的皮肤肿瘤科主任。作为德国埃森大学医院皮肤科主任，他参与了31项临床实验。同时他还是德国DeCOG（皮肤肿瘤合作组织）的主席，也是著名的欧洲癌症治疗研究组织EORTC中恶性黑色素瘤组的当值主席。他专注于转化研究且发表300余篇文章。

## 共同作者

Corinna Kochs医生，德国埃森大学医院皮肤科住院医师。

Corinna Kochs医生毕业于比利时布鲁塞尔的天主教鲁汶大学和德国蒙斯特的威斯特法伦·威廉姆斯大学医学院。2011—2013年她参与《德国恶性黑色素瘤指南》的编撰。这部指南是第一部基于GCP结果及循证医学基础上推荐的关于皮肤恶性黑色素瘤诊断、治疗和随访的德国恶性黑色素瘤指南。

Elisabeth Livingstone医生，德国埃森大学医院皮肤科主治医师。

Elisabeth Livingstone医生在德国基尔的克瑞斯汀-阿尔勃特兹大学学医，也在那里进行皮肤病学培训。她的主要研究领域是皮肤肿瘤学及致肿瘤物的皮肤不良反应。她参与多个II、III期的基底细胞癌和黑色素瘤的临床实验。

## 译者前言

近几十年来，全球恶性黑色素瘤的发病率呈明显增高趋势。恶性黑色素瘤极易发生扩散和转移，先前晚期恶性黑色素瘤缺乏治疗手段，预后极差。近期研究发现，遗传和免疫因素与恶性黑色素瘤的发生和发展密切相关，这项研究为恶性黑色素瘤的诊断和治疗的进步奠定了基础，使疗效不断提高，预后明显改善。

由天津医科大学肿瘤医院骨与软组织肿瘤科和生物治疗科的临床医师翻译了2013年德国埃森大学医院皮肤科主任Dirk Schadendorf 主编的《皮肤恶性黑色素瘤手册：诊疗指南》一书。该指南基本反映了目前国际上对恶性黑色素瘤诊断和治疗的最新共识，可为国内恶性黑色素瘤临床规范诊治提供重要的参考和依据。

鉴于时间仓促和水平有限，翻译的内容和文字难免有误，恳望读者不吝赐教。

杨蕴 任秀宝

## 缩略词表

AJCC	美国癌症联合会
APC	抗原递呈细胞
CGH	比较基因组杂交
CT	计算机断层扫描
CTLA-4	细胞毒性T淋巴细胞抗原4
EMA	欧洲药学机构
FDA	美国药品食品管理局
GM-CSF	粒细胞—单核细胞集落刺激因子
HDAC	组蛋白去乙酰化酶
ICD-0-3	国际疾病分类—肿瘤—第三版
IFN	干扰素
IHC	免疫组织化学
IL-2	白介素-2
LDH	乳酸脱氢酶
MHC	主要组织相容性复合体
MRI	核磁共振成像
NICE	国立健康及护理院
NOS	非特指的
PD-1	程序性细胞死亡-1
PET	正电子发射断层显像
RNAKL	受体活化的NF-kappa B配体
SCREEN	德国北方的皮肤肿瘤研究为有效筛选提供证据

SPECT	单电子发射计算机断层成像
T-VEC Talimogene	
Laherparepvec	可注射的溶瘤细胞的免疫疗法
TA-99	酪氨酸酶相关蛋白抗体
TCR T	细胞受体
TNF-a	肿瘤坏死因子
TNM	肿瘤/淋巴结/转移
TRP-1	酪氨酸酶相关蛋白-1
UV	紫外线
wb(whole body)	全身
WHO	世界卫生组织

24A  
 24B  
 24C  
 24D  
 24E  
 24F  
 24G  
 24H  
 24I  
 24J  
 24K  
 24L  
 24M  
 24N  
 24O  
 24P  
 24Q  
 24R  
 24S  
 24T  
 24U  
 24V  
 24W  
 24X  
 24Y  
 24Z  
 25A  
 25B  
 25C  
 25D  
 25E  
 25F  
 25G  
 25H  
 25I  
 25J  
 25K  
 25L  
 25M  
 25N  
 25O  
 25P  
 25Q  
 25R  
 25S  
 25T  
 25U  
 25V  
 25W  
 25X  
 25Y  
 25Z  
 26A  
 26B  
 26C  
 26D  
 26E  
 26F  
 26G  
 26H  
 26I  
 26J  
 26K  
 26L  
 26M  
 26N  
 26O  
 26P  
 26Q  
 26R  
 26S  
 26T  
 26U  
 26V  
 26W  
 26X  
 26Y  
 26Z  
 27A  
 27B  
 27C  
 27D  
 27E  
 27F  
 27G  
 27H  
 27I  
 27J  
 27K  
 27L  
 27M  
 27N  
 27O  
 27P  
 27Q  
 27R  
 27S  
 27T  
 27U  
 27V  
 27W  
 27X  
 27Y  
 27Z  
 28A  
 28B  
 28C  
 28D  
 28E  
 28F  
 28G  
 28H  
 28I  
 28J  
 28K  
 28L  
 28M  
 28N  
 28O  
 28P  
 28Q  
 28R  
 28S  
 28T  
 28U  
 28V  
 28W  
 28X  
 28Y  
 28Z  
 29A  
 29B  
 29C  
 29D  
 29E  
 29F  
 29G  
 29H  
 29I  
 29J  
 29K  
 29L  
 29M  
 29N  
 29O  
 29P  
 29Q  
 29R  
 29S  
 29T  
 29U  
 29V  
 29W  
 29X  
 29Y  
 29Z  
 30A  
 30B  
 30C  
 30D  
 30E  
 30F  
 30G  
 30H  
 30I  
 30J  
 30K  
 30L  
 30M  
 30N  
 30O  
 30P  
 30Q  
 30R  
 30S  
 30T  
 30U  
 30V  
 30W  
 30X  
 30Y  
 30Z  
 31A  
 31B  
 31C  
 31D  
 31E  
 31F  
 31G  
 31H  
 31I  
 31J  
 31K  
 31L  
 31M  
 31N  
 31O  
 31P  
 31Q  
 31R  
 31S  
 31T  
 31U  
 31V  
 31W  
 31X  
 31Y  
 31Z  
 32A  
 32B  
 32C  
 32D  
 32E  
 32F  
 32G  
 32H  
 32I  
 32J  
 32K  
 32L  
 32M  
 32N  
 32O  
 32P  
 32Q  
 32R  
 32S  
 32T  
 32U  
 32V  
 32W  
 32X  
 32Y  
 32Z  
 33A  
 33B  
 33C  
 33D  
 33E  
 33F  
 33G  
 33H  
 33I  
 33J  
 33K  
 33L  
 33M  
 33N  
 33O  
 33P  
 33Q  
 33R  
 33S  
 33T  
 33U  
 33V  
 33W  
 33X  
 33Y  
 33Z  
 34A  
 34B  
 34C  
 34D  
 34E  
 34F  
 34G  
 34H  
 34I  
 34J  
 34K  
 34L  
 34M  
 34N  
 34O  
 34P  
 34Q  
 34R  
 34S  
 34T  
 34U  
 34V  
 34W  
 34X  
 34Y  
 34Z  
 35A  
 35B  
 35C  
 35D  
 35E  
 35F  
 35G  
 35H  
 35I  
 35J  
 35K  
 35L  
 35M  
 35N  
 35O  
 35P  
 35Q  
 35R  
 35S  
 35T  
 35U  
 35V  
 35W  
 35X  
 35Y  
 35Z  
 36A  
 36B  
 36C  
 36D  
 36E  
 36F  
 36G  
 36H  
 36I  
 36J  
 36K  
 36L  
 36M  
 36N  
 36O  
 36P  
 36Q  
 36R  
 36S  
 36T  
 36U  
 36V  
 36W  
 36X  
 36Y  
 36Z  
 37A  
 37B  
 37C  
 37D  
 37E  
 37F  
 37G  
 37H  
 37I  
 37J  
 37K  
 37L  
 37M  
 37N  
 37O  
 37P  
 37Q  
 37R  
 37S  
 37T  
 37U  
 37V  
 37W  
 37X  
 37Y  
 37Z  
 38A  
 38B  
 38C  
 38D  
 38E  
 38F  
 38G  
 38H  
 38I  
 38J  
 38K  
 38L  
 38M  
 38N  
 38O  
 38P  
 38Q  
 38R  
 38S  
 38T  
 38U  
 38V  
 38W  
 38X  
 38Y  
 38Z  
 39A  
 39B  
 39C  
 39D  
 39E  
 39F  
 39G  
 39H  
 39I  
 39J  
 39K  
 39L  
 39M  
 39N  
 39O  
 39P  
 39Q  
 39R  
 39S  
 39T  
 39U  
 39V  
 39W  
 39X  
 39Y  
 39Z  
 40A  
 40B  
 40C  
 40D  
 40E  
 40F  
 40G  
 40H  
 40I  
 40J  
 40K  
 40L  
 40M  
 40N  
 40O  
 40P  
 40Q  
 40R  
 40S  
 40T  
 40U  
 40V  
 40W  
 40X  
 40Y  
 40Z  
 41A  
 41B  
 41C  
 41D  
 41E  
 41F  
 41G  
 41H  
 41I  
 41J  
 41K  
 41L  
 41M  
 41N  
 41O  
 41P  
 41Q  
 41R  
 41S  
 41T  
 41U  
 41V  
 41W  
 41X  
 41Y  
 41Z  
 42A  
 42B  
 42C  
 42D  
 42E  
 42F  
 42G  
 42H  
 42I  
 42J  
 42K  
 42L  
 42M  
 42N  
 42O  
 42P  
 42Q  
 42R  
 42S  
 42T  
 42U  
 42V  
 42W  
 42X  
 42Y  
 42Z  
 43A  
 43B  
 43C  
 43D  
 43E  
 43F  
 43G  
 43H  
 43I  
 43J  
 43K  
 43L  
 43M  
 43N  
 43O  
 43P  
 43Q  
 43R  
 43S  
 43T  
 43U  
 43V  
 43W  
 43X  
 43Y  
 43Z  
 44A  
 44B  
 44C  
 44D  
 44E  
 44F  
 44G  
 44H  
 44I  
 44J  
 44K  
 44L  
 44M  
 44N  
 44O  
 44P  
 44Q  
 44R  
 44S  
 44T  
 44U  
 44V  
 44W  
 44X  
 44Y  
 44Z  
 45A  
 45B  
 45C  
 45D  
 45E  
 45F  
 45G  
 45H  
 45I  
 45J  
 45K  
 45L  
 45M  
 45N  
 45O  
 45P  
 45Q  
 45R  
 45S  
 45T  
 45U  
 45V  
 45W  
 45X  
 45Y  
 45Z  
 46A  
 46B  
 46C  
 46D  
 46E  
 46F  
 46G  
 46H  
 46I  
 46J  
 46K  
 46L  
 46M  
 46N  
 46O  
 46P  
 46Q  
 46R  
 46S  
 46T  
 46U  
 46V  
 46W  
 46X  
 46Y  
 46Z  
 47A  
 47B  
 47C  
 47D  
 47E  
 47F  
 47G  
 47H  
 47I  
 47J  
 47K  
 47L  
 47M  
 47N  
 47O  
 47P  
 47Q  
 47R  
 47S  
 47T  
 47U  
 47V  
 47W  
 47X  
 47Y  
 47Z  
 48A  
 48B  
 48C  
 48D  
 48E  
 48F  
 48G  
 48H  
 48I  
 48J  
 48K  
 48L  
 48M  
 48N  
 48O  
 48P  
 48Q  
 48R  
 48S  
 48T  
 48U  
 48V  
 48W  
 48X  
 48Y  
 48Z  
 49A  
 49B  
 49C  
 49D  
 49E  
 49F  
 49G  
 49H  
 49I  
 49J  
 49K  
 49L  
 49M  
 49N  
 49O  
 49P  
 49Q  
 49R  
 49S  
 49T  
 49U  
 49V  
 49W  
 49X  
 49Y  
 49Z  
 50A  
 50B  
 50C  
 50D  
 50E  
 50F  
 50G  
 50H  
 50I  
 50J  
 50K  
 50L  
 50M  
 50N  
 50O  
 50P  
 50Q  
 50R  
 50S  
 50T  
 50U  
 50V  
 50W  
 50X  
 50Y  
 50Z  
 51A  
 51B  
 51C  
 51D  
 51E  
 51F  
 51G  
 51H  
 51I  
 51J  
 51K  
 51L  
 51M  
 51N  
 51O  
 51P  
 51Q  
 51R  
 51S  
 51T  
 51U  
 51V  
 51W  
 51X  
 51Y  
 51Z  
 52A  
 52B  
 52C  
 52D  
 52E  
 52F  
 52G  
 52H  
 52I  
 52J  
 52K  
 52L  
 52M  
 52N  
 52O  
 52P  
 52Q  
 52R  
 52S  
 52T  
 52U  
 52V  
 52W  
 52X  
 52Y  
 52Z  
 53A  
 53B  
 53C  
 53D  
 53E  
 53F  
 53G  
 53H  
 53I  
 53J  
 53K  
 53L  
 53M  
 53N  
 53O  
 53P  
 53Q  
 53R  
 53S  
 53T  
 53U  
 53V  
 53W  
 53X  
 53Y  
 53Z  
 54A  
 54B  
 54C  
 54D  
 54E  
 54F  
 54G  
 54H  
 54I  
 54J  
 54K  
 54L  
 54M  
 54N  
 54O  
 54P  
 54Q  
 54R  
 54S  
 54T  
 54U  
 54V  
 54W  
 54X  
 54Y  
 54Z  
 55A  
 55B  
 55C  
 55D  
 55E  
 55F  
 55G  
 55H  
 55I  
 55J  
 55K  
 55L  
 55M  
 55N  
 55O  
 55P  
 55Q  
 55R  
 55S  
 55T  
 55U  
 55V  
 55W  
 55X  
 55Y  
 55Z  
 56A  
 56B  
 56C  
 56D  
 56E  
 56F  
 56G  
 56H  
 56I  
 56J  
 56K  
 56L  
 56M  
 56N  
 56O  
 56P  
 56Q  
 56R  
 56S  
 56T  
 56U  
 56V  
 56W  
 56X  
 56Y  
 56Z  
 57A  
 57B  
 57C  
 57D  
 57E  
 57F  
 57G  
 57H  
 57I  
 57J  
 57K  
 57L  
 57M  
 57N  
 57O  
 57P  
 57Q  
 57R  
 57S  
 57T  
 57U  
 57V  
 57W  
 57X  
 57Y  
 57Z  
 58A  
 58B  
 58C  
 58D  
 58E  
 58F  
 58G  
 58H  
 58I  
 58J  
 58K  
 58L  
 58M  
 58N  
 58O  
 58P  
 58Q  
 58R  
 58S  
 58T  
 58U  
 58V  
 58W  
 58X  
 58Y  
 58Z  
 59A  
 59B  
 59C  
 59D  
 59E  
 59F  
 59G  
 59H  
 59I  
 59J  
 59K  
 59L  
 59M  
 59N  
 59O  
 59P  
 59Q  
 59R  
 59S  
 59T  
 59U  
 59V  
 59W  
 59X  
 59Y  
 59Z  
 60A  
 60B  
 60C  
 60D  
 60E  
 60F  
 60G  
 60H  
 60I  
 60J  
 60K  
 60L  
 60M  
 60N  
 60O  
 60P  
 60Q  
 60R  
 60S  
 60T  
 60U  
 60V  
 60W  
 60X  
 60Y  
 60Z  
 61A  
 61B  
 61C  
 61D  
 61E  
 61F  
 61G  
 61H  
 61I  
 61J  
 61K  
 61L  
 61M  
 61N  
 61O  
 61P  
 61Q  
 61R  
 61S  
 61T  
 61U  
 61V  
 61W  
 61X  
 61Y  
 61Z  
 62A  
 62B  
 62C  
 62D  
 62E  
 62F  
 62G  
 62H  
 62I  
 62J  
 62K  
 62L  
 62M  
 62N  
 62O  
 62P  
 62Q  
 62R  
 62S  
 62T  
 62U  
 62V  
 62W  
 62X  
 62Y  
 62Z  
 63A  
 63B  
 63C  
 63D  
 63E  
 63F  
 63G  
 63H  
 63I  
 63J  
 63K  
 63L  
 63M  
 63N  
 63O  
 63P  
 63Q  
 63R  
 63S  
 63T  
 63U  
 63V  
 63W  
 63X  
 63Y  
 63Z  
 64A  
 64B  
 64C  
 64D  
 64E  
 64F  
 64G  
 64H  
 64I  
 64J  
 64K  
 64L  
 64M  
 64N  
 64O  
 64P  
 64Q  
 64R  
 64S  
 64T  
 64U  
 64V  
 64W  
 64X  
 64Y  
 64Z  
 65A  
 65B  
 65C  
 65D  
 65E  
 65F  
 65G  
 65H  
 65I  
 65J  
 65K  
 65L  
 65M  
 65N  
 65O  
 65P  
 65Q  
 65R  
 65S  
 65T  
 65U  
 65V  
 65W  
 65X  
 65Y  
 65Z  
 66A  
 66B  
 66C  
 66D  
 66E  
 66F  
 66G  
 66H  
 66I  
 66J  
 66K  
 66L  
 66M  
 66N  
 66O  
 66P  
 66Q  
 66R  
 66S  
 66T  
 66U  
 66V  
 66W  
 66X  
 66Y  
 66Z  
 67A  
 67B  
 67C  
 67D  
 67E  
 67F  
 67G  
 67H  
 67I  
 67J  
 67K  
 67L  
 67M  
 67N  
 67O  
 67P  
 67Q  
 67R  
 67S  
 67T  
 67U  
 67V  
 67W  
 67X  
 67Y  
 67Z  
 68A  
 68B  
 68C  
 68D  
 68E  
 68F  
 68G  
 68H  
 68I  
 68J  
 68K  
 68L  
 68M  
 68N  
 68O  
 68P  
 68Q  
 68R  
 68S  
 68T  
 68U  
 68V  
 68W  
 68X  
 68Y  
 68Z  
 69A  
 69B  
 69C  
 69D  
 69E  
 69F  
 69G  
 69H  
 69I  
 69J  
 69K  
 69L  
 69M  
 69N  
 69O  
 69P  
 69Q  
 69R  
 69S  
 69T  
 69U  
 69V  
 69W  
 69X  
 69Y  
 69Z  
 70A  
 70B  
 70C  
 70D  
 70E  
 70F  
 70G  
 70H  
 70I  
 70J  
 70K  
 70L  
 70M  
 70N  
 70O  
 70P  
 70Q  
 70R  
 70S  
 70T  
 70U  
 70V  
 70W  
 70X  
 70Y  
 70Z  
 71A  
 71B  
 71C  
 71D  
 71E  
 71F  
 71G  
 71H  
 71I  
 71J  
 71K  
 71L  
 71M  
 71N  
 71O  
 71P  
 71Q  
 71R  
 71S  
 71T  
 71U  
 71V  
 71W  
 71X  
 71Y  
 71Z  
 72A  
 72B  
 72C  
 72D  
 72E  
 72F  
 72G  
 72H  
 72I  
 72J  
 72K  
 72L  
 72M  
 72N  
 72O  
 72P  
 72Q  
 72R  
 72S  
 72T  
 72U  
 72V  
 72W  
 72X  
 72Y  
 72Z  
 73A  
 73B  
 73C  
 73D  
 73E  
 73F  
 73G  
 73H  
 73I  
 73J  
 73K  
 73L  
 73M  
 73N  
 73O  
 73P  
 73Q  
 73R  
 73S  
 73T  
 73U  
 73V  
 73W  
 73X  
 73Y  
 73Z  
 74A  
 74B  
 74C  
 74D  
 74E  
 74F  
 74G  
 74H  
 74I  
 74J  
 74K  
 74L  
 74M  
 74N  
 74O  
 74P  
 74Q  
 74R  
 74S  
 74T  
 74U  
 74V  
 74W  
 74X  
 74Y  
 74Z  
 75A  
 75B  
 75C  
 75D  
 75E  
 75F  
 75G  
 75H  
 75I  
 75J  
 75K  
 75L  
 75M  
 75N  
 75O  
 75P  
 75Q  
 75R  
 75S  
 75T  
 75U  
 75V  
 75W  
 75X  
 75Y  
 75Z  
 76A  
 76B  
 76C  
 76D  
 76E  
 76F  
 76G  
 76H  
 76I  
 76J  
 76K  
 76L  
 76M  
 76N  
 76O  
 76P  
 76Q  
 76R  
 76S  
 76T  
 76U  
 76V  
 76W  
 76X  
 76Y  
 76Z  
 77A  
 77B  
 77C  
 77D  
 77E  
 77F  
 77G  
 77H  
 77I  
 77J  
 77K  
 77L  
 77M  
 77N  
 77O  
 77P  
 77Q  
 77R  
 77S  
 77T  
 77U  
 77V  
 77W  
 77X  
 77Y  
 77Z  
 78A  
 78B  
 78C  
 78D  
 78E  
 78F  
 78G  
 78H  
 78I  
 78J  
 78K  
 78L  
 78M  
 78N  
 78O  
 78P  
 78Q  
 78R  
 78S  
 78T  
 78U  
 78V  
 78W  
 78X  
 78Y  
 78Z  
 79A  
 79B  
 79C  
 79D  
 79E  
 79F  
 79G  
 79H  
 79I  
 79J  
 79K  
 79L  
 79M  
 79N  
 79O  
 79P  
 79Q  
 79R  
 79S  
 79T  
 79U  
 79V  
 79W  
 79X  
 79Y  
 79Z  
 80A  
 80B  
 80C  
 80D  
 80E  
 80F  
 80G  
 80H  
 80I  
 80J  
 80K  
 80L  
 80M  
 80N  
 80O  
 80P  
 80Q  
 80R  
 80S  
 80T  
 80U  
 80V  
 80W  
 80X  
 80Y  
 80Z  
 81A  
 81B  
 81C  
 81D  
 81E  
 81F  
 81G  
 81H  
 81I  
 81J  
 81K  
 81L  
 81M  
 81N  
 81O  
 81P  
 81Q

# 目 录

第一章 皮肤恶性黑色素瘤简介 .....	1
流行病学：发病率和死亡率 .....	1
发病机制 .....	3
预防和筛查 .....	9
第二章 皮肤恶性黑色素瘤的临床特征及分期 .....	13
黑色素瘤分型 .....	13
AJCC临床分期 .....	17
预后因素及疾病进程 .....	20
第三章 皮肤恶性黑色素瘤的诊断、分期和随访 .....	29
初始诊断 .....	29
前哨淋巴结活检 .....	36
诊断性检查 .....	41
随访 .....	46

第四章 原发病变及局部区域病变的治疗 .....	51
原发肿瘤的局部治疗 .....	51
原发肿瘤切除术后的辅助治疗 .....	56
局部区域转移性恶性黑色素瘤的治疗 .....	60
第五章 转移性和不可切除转移性病变的治疗 .....	75
转移病灶的外科治疗 .....	75
远处转移病灶的放疗 .....	78
特别区域的转移瘤治疗 .....	80
系统治疗 .....	83
第六章 新兴药物与联合治疗 .....	99
MEK抑制剂 .....	99
BRAF与MEK抑制剂联合用药 .....	100
伊匹单抗与威罗非尼联合用药 .....	100
PD-1和PD-L1抗体 .....	100
其他临床试验 .....	102

## 第一章 皮肤恶性黑色素瘤简介

恶性黑色素瘤在全世界范围内发病率日益增高，易于远处转移和扩散，是目前恶性程度最高的皮肤肿瘤。由于晚期恶性黑色素瘤的治疗手段有限，预后极差。当前恶性黑色素瘤的病因尚不完全清楚，但发现了一些与恶性黑色素瘤的发生有关的危险因素<sup>[1-3]</sup>。过去，晚期恶性黑色素瘤的治疗方法非常有限，而且有效率较低。近年来，恶性黑色素瘤相关的研究进展迅速，已经发现遗传和免疫因素与恶性黑色素瘤的发生、发展密切相关，这为恶性黑色素瘤的靶向和免疫治疗奠定了基础。

恶性黑色素瘤和黑色素瘤是同义词，文中采用后者。

### 流行病学：发病率和死亡率

过去数十年，黑色素瘤在全球白人（尤其是年轻人和女性）的发病率明显升高，已经成为白人增长最快的恶性肿瘤之一<sup>[1,4,5]</sup>。对比其他常见的恶性肿瘤，黑色素瘤的发病率和死亡率见图1.1<sup>[6]</sup>。

全球每年有约132 000例黑色素瘤病例，其中澳大利亚和新西兰最为多见。2013年，预计有76 690名新发病例和9480名死亡病例。此外，2013年大概有61 300名患者初诊为原位黑色素瘤。

在西欧和北美，多数黑色素瘤患者在早期（T1）被确诊，这些患者中女性的5年生存率超过90%，男性为87%<sup>[9]</sup>。然而，老年患者以及晚期患者的预后不佳<sup>[10]</sup>。一旦黑色素瘤播散和远处转移，总生存率极差。非转移患者的5年生存率为98%，而转移患者仅为15%<sup>[4]</sup>。

第四章 原发性癌及局部区域病变的治疗 ..... 51

第五章 转移性黑色素瘤 ..... 51

第六章 黑色素瘤的预防 ..... 56

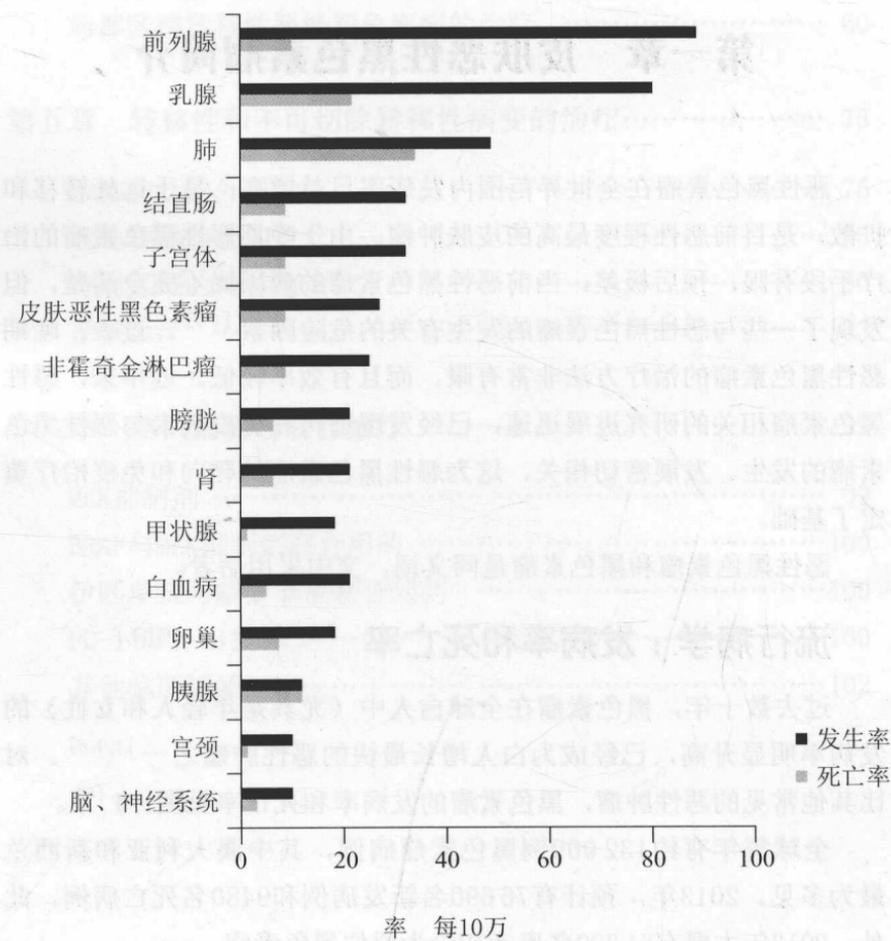


图1.1 预计的年龄标化的发病率和死亡率：两种性别（2008）。经由Ferlay, J Shin HR, Bray F, Forman D, Mathers C和Parkin DM同意转载<sup>[6]</sup>。（见彩插）

## 发病机制

黑色素瘤是来源于黑色素细胞的恶性肿瘤，黑色素细胞位于皮肤表皮中，负责生产黑色素（图1.2）。根据特征分两类：红黄黑色素主要在浅肤色的人种（灰、蓝或者绿色眼睛；金色或者红色的头发；雀斑人群）中占优势，深色黑色素出现在深肤色的人种中（棕色的眼睛；深色的头发）<sup>[11, 12]</sup>。

黑色素瘤可以来源于先前存在的痣，如先天性或后天性的痣，或者非典型的痣，但是一半以上的黑色素瘤来源于新生的痣<sup>[9, 13]</sup>。已经发现了一些与黑色素瘤的发生相关的危险因素，将在以下部分讨论。过去10年，已经发现多种免疫过程和基因变化与黑色素瘤的发病相关，本章节也将涉及。

### 危险因素

#### 环境危险因素

1991年，阳光、紫外线和皮肤三者中已确认紫外线（UV）是黑色素瘤发病的主要危险因素之一<sup>[14]</sup>。后来的研究进一步证实紫外线（UV）照射是主要的环境因素，尤其在那些间断暴露于紫外线下的人们<sup>[2]</sup>。

晒伤史也是一个重要的危险因素。相对于成年人，儿童晒伤导致患病的风险稍高<sup>[2, 7]</sup>。晒伤和黑色素瘤之间的关系在高原地区尤其明显，在低海拔地区也有一定的相关性<sup>[2]</sup>。

紫外线照射致细胞和DNA损伤的主要危害在于增加了突变风险<sup>[15, 16]</sup>。有皮肤光化学损伤的人群，如日光性色斑、弹性组织增生症、日光性角化症和非黑色素皮肤肿瘤[如鳞状细胞癌和（或）基底细胞癌]，更易患黑色素瘤<sup>[3]</sup>。

#### 获得性和遗传性危险因素

先天性或获得性普通和非典型痣的数量是黑色素瘤发病的重要的独立危险因素<sup>[1, 17]</sup>。非典型痣主要指那些临床疑似发育不良的痣<sup>[1]</sup>。已经证实那些至少有5个非典型痣的人群，黑色素瘤的发病率是无非典

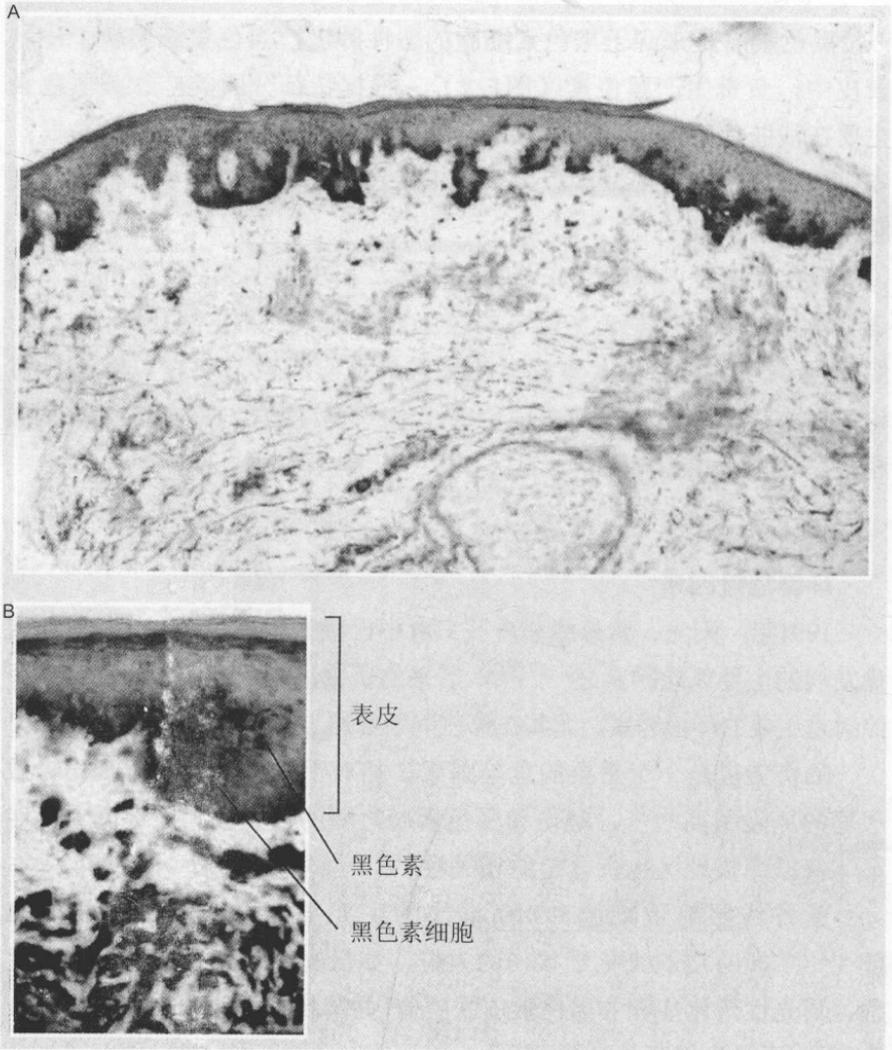


图1.2 表皮基底层中的黑色素细胞。使用酪氨酸酶相关蛋白-1 (TRP-1)特异性抗体，TA-99抗体的免疫组化染色。(A) 10倍镜下。(B) 40倍镜下。(见彩插)

型痣人群的6倍<sup>[1]</sup>。多痣有发生黑色素瘤的遗传性倾向。紫外线照射的增加不仅能引起多发痣，还易增加向黑色素瘤转化的风险<sup>[1,17]</sup>。

Fitzpatrick标准分级是根据皮肤和眼睛的颜色、患者对阳光照射的反应，将皮肤分类（表1.1）<sup>[18,19]</sup>。相较于深肤色人群，光敏感在浅肤色人群和雀斑人群中更加常见，且已经发现光敏感与黑色素瘤相关<sup>[3]</sup>。需要注意的是，先天性紫外线敏感不仅与黑色素瘤的发生有关，也与其他皮肤肿瘤有关，如白人的皮肤鳞状细胞癌和（或）基底细胞癌<sup>[3,7]</sup>。

个人既往黑色素瘤病史和家族黑色素瘤病史（一名或多名一级亲属有黑色素瘤病史）是黑色素瘤发病的高危因素<sup>[3, 5, 20]</sup>。黑色素瘤家族史更多的信息可以在Melanoma Genetics Consortium中查阅<sup>[21]</sup>。

表1.1 依据表型和日晒反应分类的Fitzpatrick皮肤类型

Fitzpatrick 皮肤分类	表 型	日晒反应
I	白或浅肤色；雀斑；红色或浅色头发；蓝色眼睛	经常晒伤，晒不黑
II	白肤色，金黄色或者浅色头发；蓝色、淡褐色或绿色眼睛	经常晒伤，不易晒黑
III	白色或者淡褐色皮肤；浅色头发或眼睛	经常晒伤，不易晒黑
IV	褐色皮肤（典型地中海高加索人皮肤）	不易晒伤，易晒黑
V	深褐色皮肤（中东皮肤类型）	很少晒伤，易晒黑
VI	黑色皮肤	从不晒伤，极易晒黑

来源于Freedberg等<sup>[18]</sup>和 the international classification of diseases for oncology<sup>[19]</sup>。

## 要点

黑色素瘤风险如下：

- 日晒、紫外线照射
- 痣的数量
- 皮肤表型（浅肤色、雀斑）和对阳光的敏感
- 黑色素瘤病史
- 黑色素瘤家族史

## 免疫因素

免疫系统分两个部分，体液免疫和细胞免疫，是人体最重要的抗肿瘤免疫<sup>[22]</sup>，其中重要的机制之一是CD8+细胞毒性T淋巴细胞的肿瘤细胞杀伤作用。然而肿瘤细胞能够调节免疫和相互作用，从而获益和存活<sup>[22]</sup>。肿瘤逃逸的机制有：抗原递呈的下调或缺失、肿瘤微环境的免疫障碍、T细胞的负调节途径及T细胞功能障碍<sup>[23, 24]</sup>。

例如，T淋巴细胞上的细胞毒性T淋巴细胞相关抗原-4（CTLA-4）与抗原递呈细胞上的配体（B7-1和B7-2）相互作用是一个重要的抑制信号（图1.3）<sup>[25, 26]</sup>。CTLA-4在初始T细胞上低表达，而在活化的T细胞上快速诱导，通过自我反馈下调T细胞活化，阻止自身免疫，建立自身免疫耐受。但是，黑色素瘤通过这种机制能够抑制正常T淋巴细胞的功能，降低抗肿瘤效应。

随着对黑色素瘤免疫认识的深入，已经出现通过调节免疫应答来提高机体的抗肿瘤能力的多种方法（如干扰素/疫苗）。近年来，伊匹单抗等选择性CTLA-4抗体已经有效地用于治疗黑色素瘤（详见第五章）。

## 黑色素瘤发展相关的信号异常

目前已经深入到研究黑色素瘤发病的分子机制。已经发现多个先天性或获得性遗传改变可能是黑色素瘤发展的潜在促进因素，如可能通过某些癌基因活化或抑癌基因失活。

BRAF-MEK-ERK传导通路的上调是一个重要的发现。该级联通路能够将黑色素细胞表面的受体信号传递给细胞核中的DNA。这一通路调

T细胞表面的CD28受体与抗原递呈细胞表面的B7分子结合而启动活化。

表达于T细胞表面的CTLA-4可与CD28竞争结合B7分子，从而导致T细胞抑制。

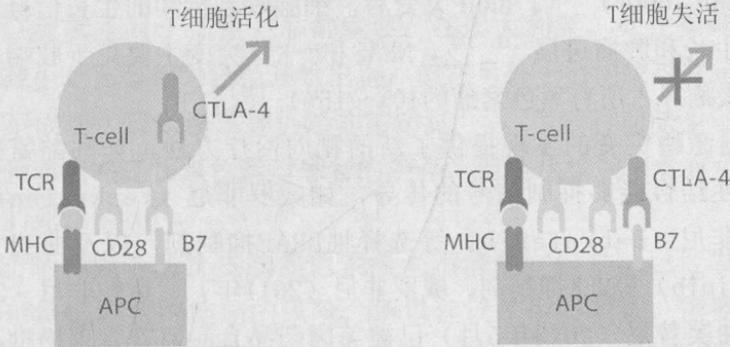


图1.3 正常和受抑制的T细胞功能。APC，抗原递呈细胞；CTLA-4，细胞毒T淋巴细胞相关抗原-4；TCR，T细胞受体；MHC，主要组织相容复合物。Tahini等同意转载<sup>[20]</sup>。（见彩插）

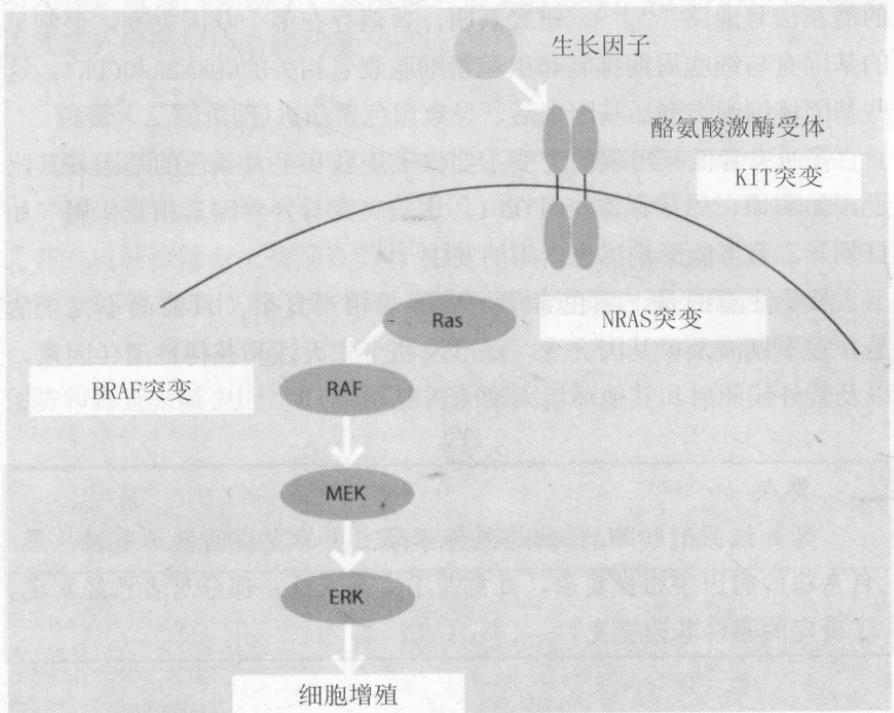


图1.4 概述：突变（BRAF，NRAS，KIT）导致信号失常和肿瘤发生。（见彩插）