

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.tsttpc.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-kapa 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

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^[1-3]。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^[1,4,5]。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^[6]。

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%^[9]。然而，老年患者以及晚期患者的预后不佳^[10]。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%^[4]。

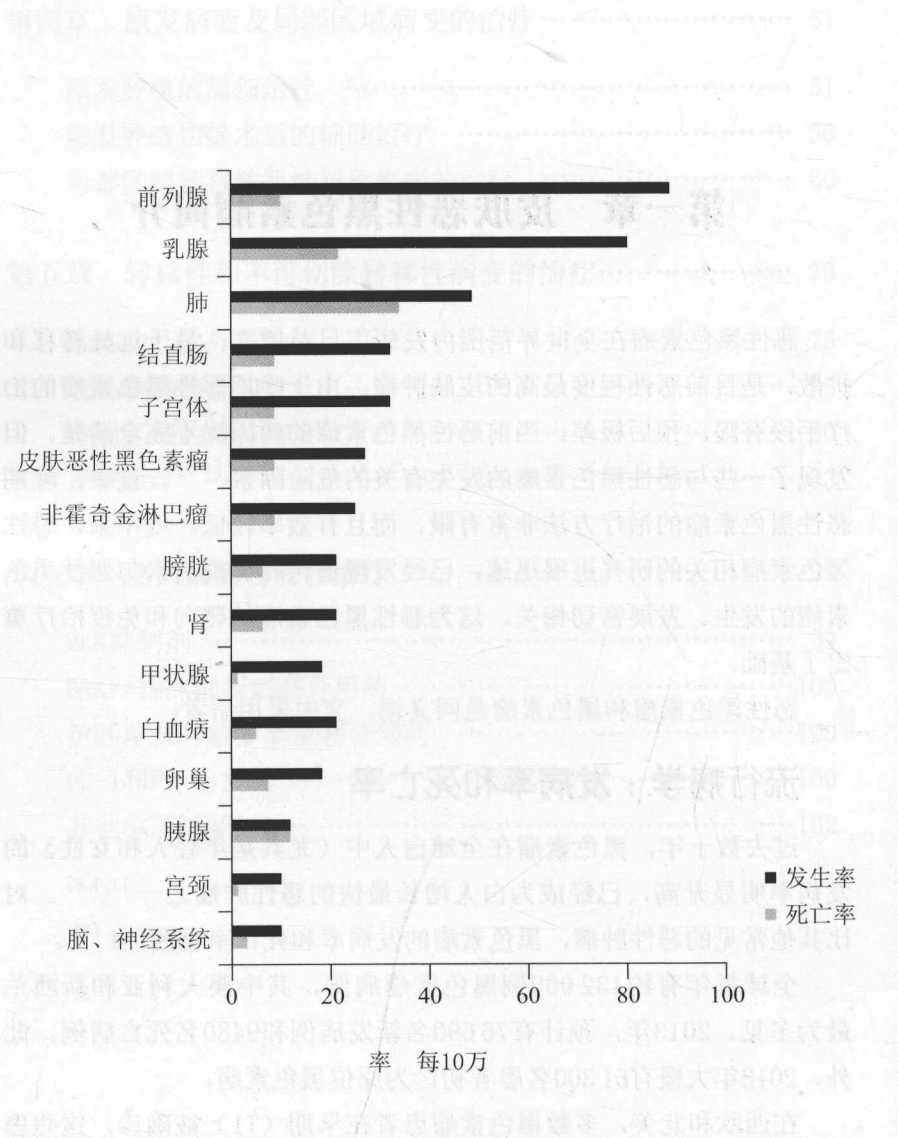


图1.1 预计的年龄标准化的发病率和死亡率：两种性别（2008）。经由Ferlay、J Shin HR、Bray F、Forman D、Mathers C和Parkin DM同意转载^[6]。（见彩插）

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）^[11, 12]。

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^[9, 13]。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^[14]。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^[2]。

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^[2, 7]。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^[2]。

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^[15, 16]。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^[3]。

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^[1, 17]。非典型痣主要指那些临床疑似发育不良的痣^[1]。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

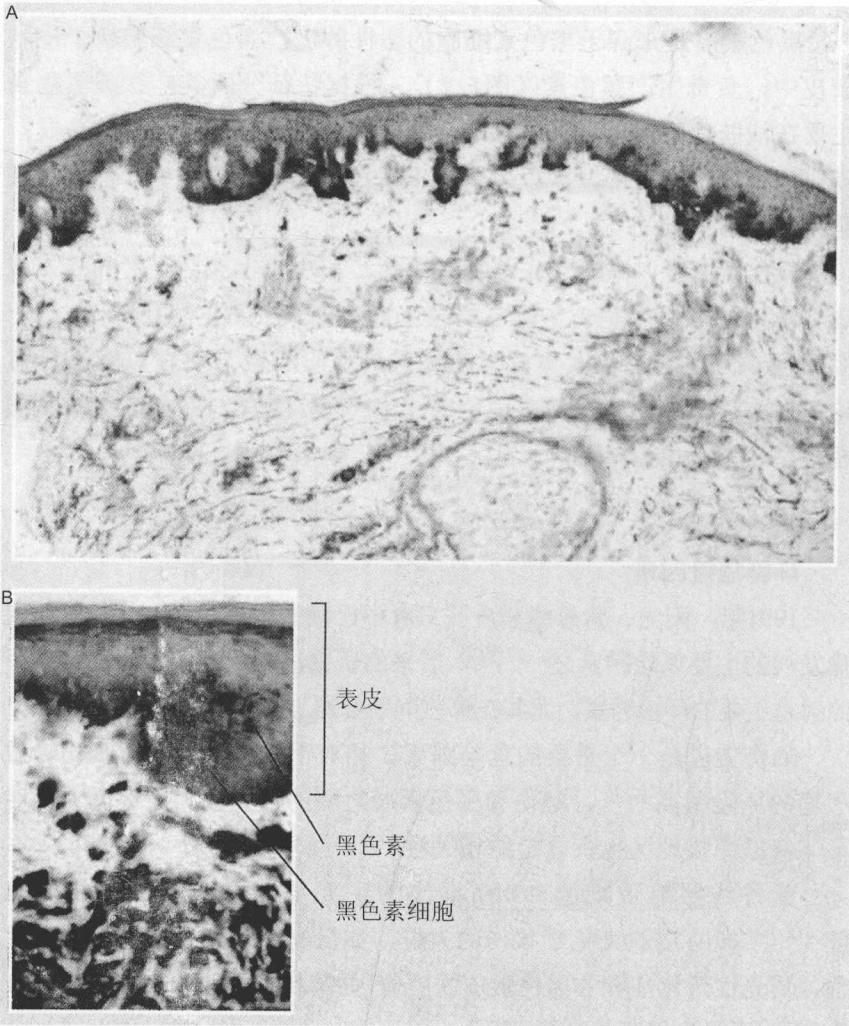


图1.2 表皮基底层中的黑色素细胞。使用酪氨酸酶相关蛋白-1 (TRP-1) 特异性抗体，TA-99抗体的免疫组化染色。(A) 10倍镜下。(B) 40倍镜下。(见彩插)

型痣人群的6倍^[1]。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^[1,17]。

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）^[18,19]。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^[3]。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^[3,7]。

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^[3, 5, 20]。黑色素瘤家族史更多的信息可以在Melanoma Genetics Consortium中查阅^[21]。

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^[18]和 the international classification of diseases for oncology^[19]。

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^[22]，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^[22]。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^[23, 24]。

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）^[25, 26]。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。

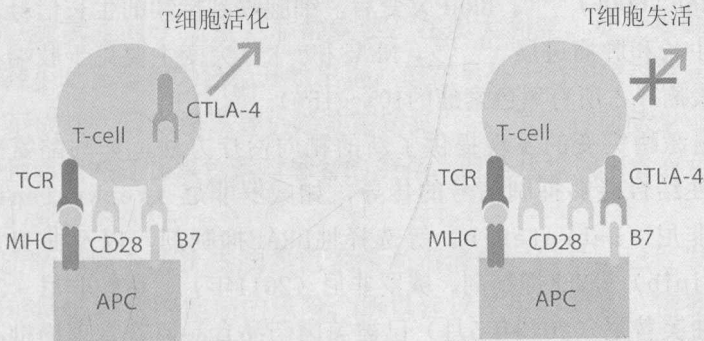


图1.3 正常和受抑制的T细胞功能。APC，抗原递呈细胞；CTLA-4，细胞毒淋巴细胞相关抗原-4；TCR，T细胞受体；MHC，主要组织相容复合物。Tahirini等同意转载^[20]。（见彩插）

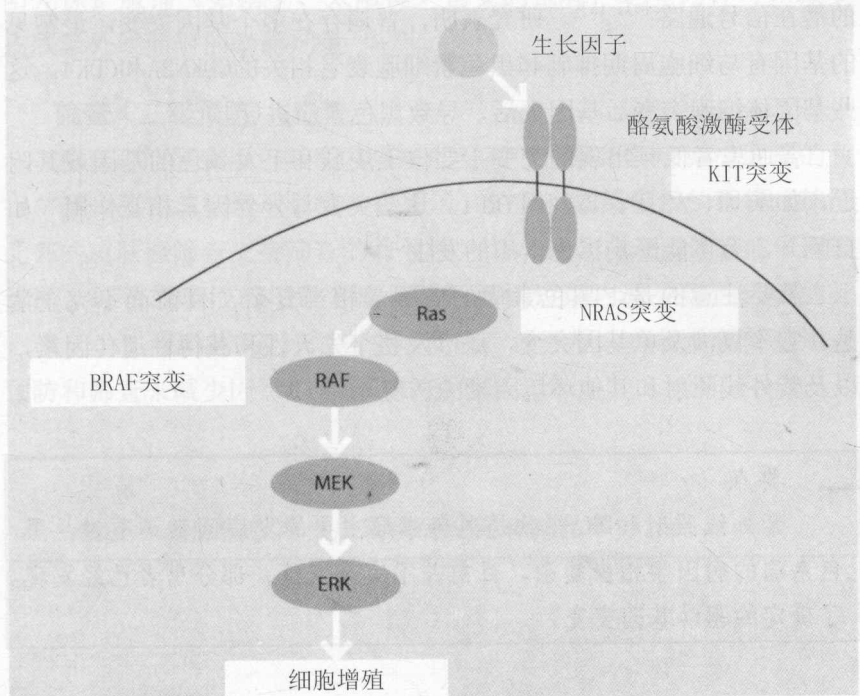


图1.4 概述：突变（BRAF，NRAS，KIT）导致信号失常和肿瘤发生。（见彩插）