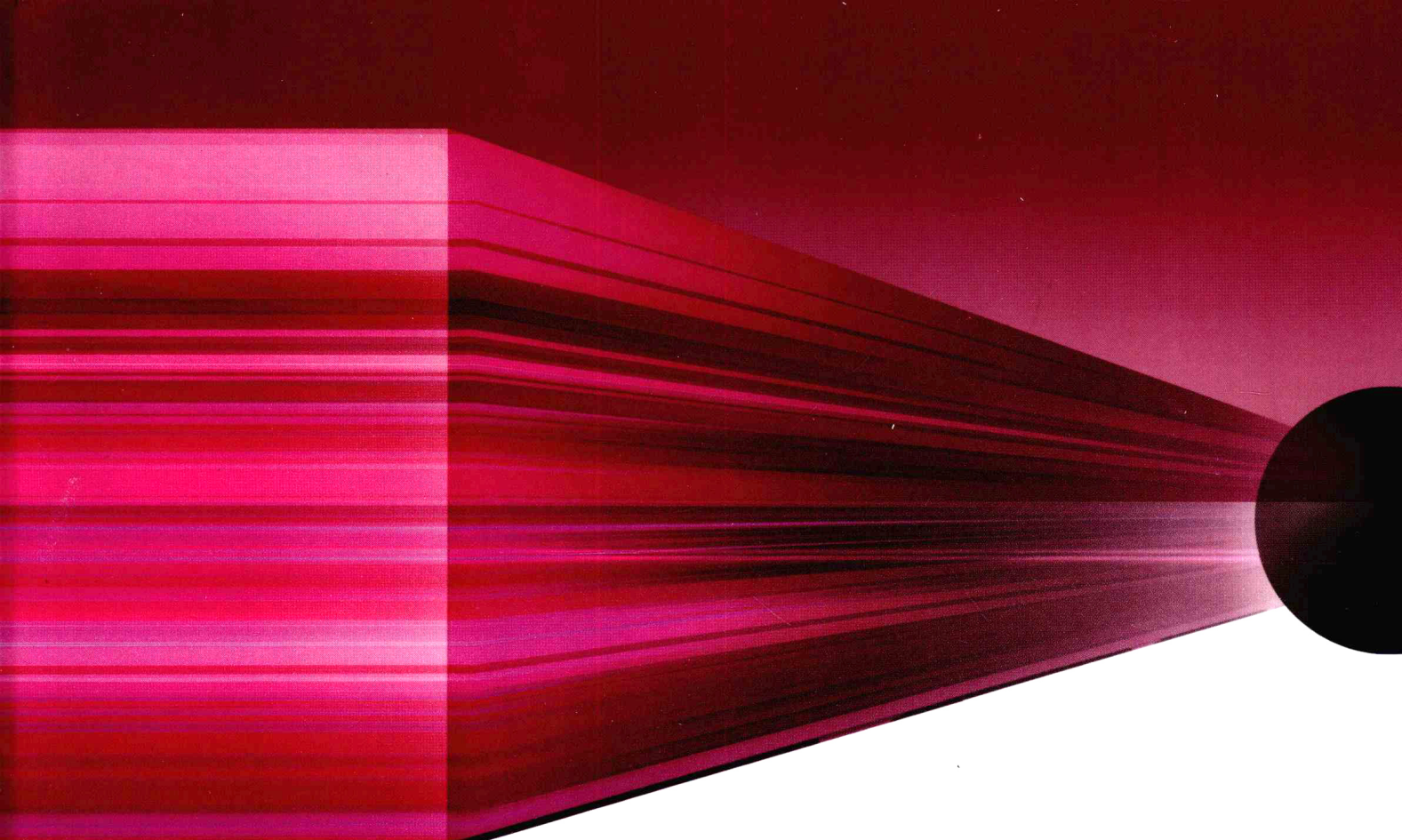




黑色素瘤 基础与临床

MELANOMA

BASIS AND CLINICAL



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

黑色素瘤 基础与临床

MELANOMA BASIS AND CLINICAL

主 编 张晓实 陈映波 黄文林

人 民 卫 生 出 版 社

图书在版编目 (CIP) 数据

黑色素瘤基础与临床/张晓实等主编. —北京:
人民卫生出版社, 2010. 11

ISBN 978 - 7 - 117 - 13287 - 9

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

中国版本图书馆 CIP 数据核字(2010)第 173299 号

门户网: www.pmph.com	出版物查询、网上书店
卫人网: www.ipmph.com	护士、医师、药师、中医师、卫生资格考试培训

版权所有, 侵权必究!

黑色素瘤基础与临床

主 编: 张晓实 等

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 - 67605754 010 - 65264830

010 - 59787586 010 - 59787592

印 刷: 三河市宏达印刷有限公司

经 销: 新华书店

开 本: 889 × 1194 1/16 印张: 23

字 数: 731 千字

版 次: 2010 年 11 月第 1 版 2010 年 11 月第 1 版第 1 次印刷

标准书号: ISBN 978 - 7 - 117 - 13287 - 9/R · 13288

定 价: 70.00 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销售中心联系退换)

黑色素瘤
基础与临床

编委名单

主 编 张晓实 陈映波 黄文林

副主编 刘继彦 刘 强 张 星 朱孝峰

编 委 (以姓氏笔画为序)

丁 娅 中山大学肿瘤防治中心
王 尧 中山大学肿瘤防治中心
王 岩 中山大学肿瘤防治中心
王丽辉 中山大学肿瘤防治中心
龙梓洁 中山大学肿瘤防治中心
朱孝峰 中山大学肿瘤防治中心
刘 强 中山大学肿瘤防治中心
刘继彦 四川大学华西医院
关远祥 中山大学肿瘤防治中心
安 欣 中山大学肿瘤防治中心
李 焱 中山大学肿瘤防治中心
李 疆 中山大学肿瘤防治中心
李丹丹 中山大学肿瘤防治中心
李春燕 重庆医科大学附属第一医院
宋立兵 中山大学肿瘤防治中心
张 星 中山大学肿瘤防治中心
张 超 中国科学院微生物研究所
张念华 广东省第二中医院
张晓实 中山大学肿瘤防治中心
张福君 中山大学肿瘤防治中心
陈 实 中山大学肿瘤防治中心
陈映波 中山大学肿瘤防治中心
岳彩峰 中山大学肿瘤防治中心
周 强 中山大学肿瘤防治中心
周启明 中山大学肿瘤防治中心
贾卫华 中山大学肿瘤防治中心
夏 青 中山大学肿瘤防治中心
夏云飞 中山大学肿瘤防治中心
黄文林 中山大学肿瘤防治中心
曹素梅 中山大学肿瘤防治中心
彭星辰 四川大学华西医院
彭瑞清 中山大学肿瘤防治中心

学术秘书 夏 青

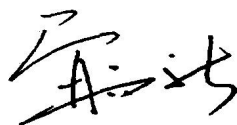
制 图 吴晓奇

序

随着中国人疾病谱的变化,一些原来较为少见的疾病逐渐为人们熟知,黑色素瘤就是其中一例。多年来,黑色素瘤一直是西方人的常见病,中国人较为陌生。现在,中国黑色素瘤患者不断增多,并且呈现自身的特点,如肢端皮肤黑色素瘤和黏膜来源黑色素瘤较多,由于国外经验的参考价值有限,加上公众缺乏对黑色素瘤的警惕性和医师缺乏黑色素瘤的诊治经验,常常延误医治。因此,出版黑色素瘤方面的专著显得弥足珍贵。

欣闻中山大学肿瘤防治中心的张晓实、陈映波和黄文林教授集合一批有志于黑色素瘤研究的中青年专家,合力编著了《黑色素瘤基础与临床》一书。全书共22章和1个附录,约80万字,包含了黑色素瘤病因、发病机制、诊断和治疗等方面的内容,可供临床医师们参考。相信临床工作者在阅读本书后能受到启发,及时应用黑色素瘤的最新研究成果来治疗患者,从而提高疗效,有益于黑色素瘤患者的康复。

为此,我非常高兴地向广大临床肿瘤学的同道们推荐此书,并乐意为此书作序。



中国科学院院士、教授
中山大学肿瘤防治中心主任、院长
2010年6月

前言

黑色素瘤是中国低发肿瘤,年发病率不足1/10万,但中国人口基数巨大,黑色素瘤患者的数量并不少,全国每年黑色素瘤新增患者超过1万例,广东省新增患者数超过1000人。随着全世界黑色素瘤发病率攀升,中国黑色素瘤患者数也在不断增加。

与西方人黑色素瘤相比,中国人以肢端皮肤黑色素瘤和黏膜来源黑色素瘤为主,其发病与损伤和慢性炎症有关,而西方人黑色素瘤以头颈躯干皮肤黑色素瘤为主,主要病因是阳光暴露。大多数黑色素瘤起源于皮肤,容易发现,临床经验已证明早期黑色素瘤是可治愈的。中国人对黑色素瘤缺乏警惕性,就诊时多为中晚期病变,预后差。

由于黑色素瘤是少见病,我国缺乏黑色素瘤专科和专家队伍。随着我国黑色素瘤患者的增多,亟待加强我国黑色素瘤专科和专家队伍的建设。中山大学肿瘤防治中心于2007年底成立黑色素瘤研究小组,2009年11月成立黑色素瘤内科和外科病区,组织了一支有志于黑色素瘤研究的中青年专家队伍,对中国人黑色素瘤开展全方位研究,相关工作展现出蓬勃发展的势头。

《黑色素瘤基础与临床》一书受到国家“973计划”(2010CB529904)和中国科学院重点项目(KSCK1-YW-R-10)基金支持,是中山大学肿瘤防治中心从事黑色素瘤研究的相关专家参考国内外经验,结合自身研究成果而成的力作,全书共22章和1个附录,约80万字,涵盖了从病因、发病机制、诊断和治疗等方面的黑色素瘤最新研究成果,适合于肿瘤科研究生、住院医师和主治医师参考。鉴于作者自身水平的限制,本书难免存在不足之处,望广大读者见谅,并在使用过程中提出宝贵意见。

张晓实 陈映波 黄文林

2010年6月于广州

目录

第一章 黑色素瘤的流行病学与预防策略	1
第一节 发病状况与流行特征	1
一、全球范围内的发病状况	1
二、流行特征	1
三、危险因素	3
第二节 预防策略	6
一、预防策略	6
二、早期诊断	7
第三节 黑色素瘤的人群筛查	9
一、黑色素瘤的深度分布	10
二、早期诊断方法的选择	10
三、筛检效果	11
四、筛查评价	11
五、经济学问题	12
六、筛查范围	12
七、随机对照的筛查试验	12
第二章 黑色素细胞恶性转化机制	16
第一节 细胞周期与肿瘤起源学说	16
一、基因突变学说	16
二、非整倍体学说	17
第二节 细胞分裂与基因组稳定性	18
一、G1 期与细胞增殖的调节	18
二、S 期与 DNA 复制	19
三、G2 期与有丝分裂的进入	20
四、有丝分裂	20
第三节 细胞周期调控蛋白与肿瘤发生	22
一、细胞周期机制的核心——CDK 调控机制	22
二、细胞周期主要依赖性蛋白激酶和周期蛋白的调控与肿瘤	23
第四节 细胞周期监控机制的破坏与基因组紊乱	26
一、生长因子与细胞过度增殖	26
二、DNA 损伤监测点与基因突变	27
三、纺锤体组装监测点与染色体异常分离	28
第五节 黑色素细胞恶性转化的分子机制	31
一、黑色素瘤演变的 Clark 模型	31

二、黑色素瘤发生发展的重要信号通路	31
第三章 黑色素瘤的侵袭和转移	36
第一节 肿瘤浸润及转移学说	36
一、经典转移学说	36
二、其他学说	37
第二节 肿瘤转移过程	38
一、肿瘤细胞增殖和极性的改变及细胞迁移	39
二、肿瘤细胞脱落	40
三、血管侵袭及管内循环	40
四、继发性肿瘤生长	41
第三节 肿瘤转移微环境	41
一、微环境组成	41
二、肿瘤转移的器官特异性	41
第四节 肿瘤转移的分子机制	43
一、迁移蛋白信号通路及其调节机制	43
二、基质蛋白裂解通路及调节	47
三、细胞间黏附作用及其调节	48
四、肿瘤血管生成相关蛋白在肿瘤转移中的作用机制	49
五、可能在肿瘤转移过程中发挥调节作用的分子	50
第五节 黑色素瘤侵袭转移的特殊性	52
一、黑色素瘤转移灶的分布特点	52
二、黑色素瘤卫星结节来源	52
三、黑色素瘤区域淋巴结转移机制	52
四、黑色素瘤远处转移机制	53
第四章 黑色素瘤与免疫系统的相互作用	56
第一节 免疫系统的基本组成和功能	56
一、免疫细胞	56
二、细胞因子	58
三、主要组织相容性复合体和抗原递呈	58
四、免疫调节机制	59
五、抗肿瘤免疫应答过程	60
第二节 肿瘤免疫逃逸机制	63
一、肿瘤细胞“漏逸”	63
二、肿瘤细胞免疫原性降低	63
三、肿瘤细胞表达膜型免疫抑制分子和诱导淋巴细胞凋亡	65
四、肿瘤细胞诱导抑制性免疫反应	65
五、肿瘤血管内皮细胞与免疫逃逸	68
第三节 肿瘤免疫学理论的演变	68
一、免疫监视学说	68
二、人类肿瘤的免疫监视现象	69
三、免疫雕刻在肿瘤发生过程中的作用	70
四、肿瘤免疫编辑	71

五、肿瘤免疫赦免	73
第四节 免疫系统在黑色素瘤发病过程中的作用	74
一、黑色素瘤抗原	74
二、先天性免疫在黑色素瘤发病中的作用	75
三、获得性免疫在黑色素瘤发病中的作用	76
四、免疫调节及免疫抑制在黑色素瘤发病中的作用	78
五、黑色素瘤微环境	80
第五章 黑色素瘤干细胞	83
第一节 干细胞研究现状	83
一、干细胞基本知识	83
二、干细胞研究历史	84
三、干细胞的应用研究现状	85
四、干细胞的应用基础研究现状	85
五、干细胞研究存在问题及发展趋势	86
第二节 干细胞与恶性肿瘤	87
一、肿瘤干细胞研究的临床意义	87
二、肿瘤干细胞的形成机制	87
三、肿瘤干细胞在恶性肿瘤发生发展中的作用	87
第三节 干细胞与黑色素瘤	91
一、黑色素干细胞	91
二、黑色素瘤干细胞	92
三、黑色素干细胞和黑色素瘤干细胞的生物学特性	92
第四节 黑色素瘤干细胞的分离鉴定	93
一、黑色素瘤干细胞的分离	93
二、黑色素瘤干细胞的验证	94
第五节 黑色素瘤干细胞的靶向治疗	94
一、肿瘤靶向治疗	94
二、肿瘤干细胞的靶向治疗	96
三、黑色素瘤干细胞的靶向治疗	97
第六章 皮肤黑色素瘤的诊断和分期	101
第一节 皮肤黑色素瘤的临床表现	101
一、浅表扩散型恶性黑色素瘤	101
二、结节型黑色素瘤	101
三、恶性雀斑样黑色素瘤	101
四、肢端雀斑样黑色素瘤	102
第二节 皮肤黑色素瘤的影像诊断	103
一、胸部 X 线照片	103
二、超声检查	103
三、计算机断层扫描	104
四、磁共振成像	105
五、正电子发射体层显像	106
六、PET/CT	107

七、骨显像	107
八、前哨淋巴结活检	107
第三节 皮肤黑色素瘤的鉴别诊断	108
一、皮肤良性疾病	109
二、其他类型的皮肤恶性肿瘤	110
第四节 皮肤黑色素瘤的分期	111
一、第6版TNM分期系统	111
二、第6版TNM临床分期与预后的关系	114
三、复发危险程度评估	115
四、第6版AJCC皮肤黑色素瘤分期系统的不足之处	115
五、第7版AJCC皮肤黑色素瘤分期系统	117
第七章 黑色素瘤的外科治疗	122
第一节 原发灶的外科治疗	122
一、诊断性活检	122
二、外科切缘	122
三、显微镜外科技术与黑色素瘤	123
第二节 前哨淋巴结活检术	124
一、前哨淋巴结活检的概念	124
二、前哨淋巴结活检技术	124
三、前哨淋巴结活检的意义	125
四、前哨淋巴结活检存在的问题	125
第三节 腹股沟淋巴结清扫术	126
一、腹股沟区的应用解剖	126
二、腹股沟淋巴结清扫术	127
三、腹股沟淋巴结清扫术后护理	128
四、腹股沟淋巴结清扫术并发症	129
第四节 腋窝淋巴结清扫术	129
一、腋窝的应用解剖	129
二、腋窝淋巴结清扫术	130
三、腋窝淋巴结清扫术后护理	131
四、腋窝淋巴结清扫术并发症	131
第五节 黑色素瘤肺转移的外科治疗	131
一、黑色素瘤肺转移的临床诊断	131
二、黑色素瘤肺转移的全身治疗	132
三、肺转移瘤手术发展史	132
四、黑色素瘤肺转移的手术指征及禁忌证	132
五、影响手术疗效的相关因素	132
六、黑色素瘤肺转移的手术方法	133
七、黑色素瘤肺转移手术后的预后分析	133
第六节 黑色素瘤肝转移的外科治疗	134
一、肝转移瘤的手术切除	134
二、黑色素瘤肝转移手术的预后影响因素	134
三、肝转移灶的消融治疗	135

四、不可切除病灶转化为可切除病灶的治疗方法	135
五、黑色素瘤肝转移的其他治疗方法	135
第七节 黑色素瘤胃肠道及腹腔内转移的外科治疗	136
一、黑色素瘤胃肠道转移的临床诊断	136
二、黑色素瘤胃肠道转移的治疗	136
三、黑色素瘤胃肠道转移的预后	136
四、黑色素瘤腹腔内转移的诊断和治疗	137
第八章 组织修复技术在肢体黑色素瘤治疗中的应用	139
第一节 皮瓣修复的一般知识	139
一、皮肤的解剖生理特点	139
二、皮瓣类型	139
三、黑色素瘤术后创面修复的皮瓣设计	141
第二节 常见带蒂皮瓣在黑色素瘤治疗中的应用	141
一、肩背胸部腋窝创面修复	141
二、前臂腕手部缺损修复	142
三、下肢缺损修复	143
四、腹股沟会阴及下腹部缺损修复	143
第三节 足跟皮肤黑色素瘤的切除与修复	144
一、足底内侧岛状皮瓣	144
二、足底外侧皮瓣	146
三、其他类型的皮瓣	146
第九章 黑色素瘤化疗治疗原理	148
第一节 细胞死亡形式	148
一、细胞坏死	148
二、程序性细胞死亡	148
第二节 DNA 损伤修复原理	153
一、DNA 损伤修复途径	153
二、DNA 损伤检查点	154
三、DNA 修复与肿瘤	155
第三节 黑色素瘤的耐药机制	156
一、化疗药物剂量与疗效的关系	156
二、黑色素瘤的基本耐药机制	156
三、达卡巴嗪(氮烯咪胺)和替莫唑胺的耐药机制	158
四、铂类药物的耐药机制	159
五、微管动力学不稳定抑制剂的耐药机制	159
第十章 化疗药物对免疫系统的调节作用	163
第一节 化学治疗对免疫系统的影响	163
一、肿瘤细胞死亡对免疫系统的影响	163
二、化疗对免疫系统的直接影响	164
第二节 免疫原性细胞死亡	167
一、热休克蛋白	167

二、MFG-E8	168
三、钙网蛋白	168
四、HMGB1	169
五、NKG2D 配体	169
六、单克隆抗体	169
第三节 调节免疫反应的化疗药物	171
一、吉西他滨	171
二、多柔比星	173
三、奥沙利铂	174
第十一章 黑色素瘤化学治疗的临床实践	178
第一节 化学治疗现状	178
第二节 黑色素瘤常用化疗药物的药理特点	178
一、烷化剂类	178
二、铂类	180
三、微管蛋白抑制剂	181
第三节 黑色素瘤常用化疗方案	183
一、单药治疗	183
二、联合化疗方案	187
第十二章 黑色素瘤的细胞因子治疗	193
第一节 干扰素	193
一、IFN- α 辅助治疗	193
二、IFN- α 姑息治疗	196
三、IFN- α 作用机制	196
四、自身免疫反应与 IFN- α 治疗	197
第二节 白细胞介素-2	197
第三节 其他细胞因子治疗	198
一、粒细胞-巨噬细胞集落刺激因子	198
二、胸腺肽- $\alpha 1$	199
三、细胞因子联合治疗方案	199
第四节 生物化疗	199
一、IFN- α 联合化疗	200
二、含 IL-2 的生物化疗方案	200
第十三章 黑色素瘤的抗体治疗	204
第一节 抗体结构与功能	204
一、抗体生成的免疫学原理	204
二、抗体分子结构	205
三、抗体的生物学功能	207
四、抗肿瘤抗体的分类	209
第二节 抗体治疗在黑色素瘤中的应用	210
一、非结合型抗体	210
二、结合型单克隆抗体	211

三、影响抗体疗效的因素	213
四、单克隆抗体治疗黑色素瘤的临床研究	214
第十四章 黑色素瘤的主动免疫治疗	222
第一节 肿瘤疫苗的理论基础	222
一、肿瘤抗原	222
二、黑色素瘤抗原	224
三、肿瘤抗原的加工、处理与递呈	226
四、肿瘤疫苗的设计	226
第二节 黑色素瘤疫苗的临床研究	226
一、全细胞肿瘤疫苗	226
二、蛋白/多肽疫苗	227
三、肽-热休克蛋白疫苗	228
四、核酸疫苗	233
五、抗独特型抗体疫苗	235
六、树突细胞为基础的肿瘤疫苗	237
七、异种疫苗	239
第十五章 黑色素瘤的过继性免疫治疗	244
第一节 CTL 和 NK 杀伤靶细胞的机制	244
一、NK 和 CTL 杀伤靶细胞的分子机制	244
二、NK 活化机制	245
三、CTL 活化机制	245
第二节 过继性免疫细胞治疗的临床研究	246
一、淋巴因子活化的杀伤细胞	246
二、细胞因子活化的杀伤细胞	246
三、肿瘤浸润淋巴细胞	247
四、供体淋巴细胞输注	247
第三节 改进过继性免疫细胞治疗的常用策略	247
一、免疫删除联合 TIL 过继性治疗	247
二、抗原特异性 CD8 ⁺ CTL 过继性治疗	247
三、抗原特异性 CD4 ⁺ T 细胞过继性治疗	247
四、T 细胞过继性治疗联合肿瘤疫苗	248
五、NK 与 NKT 过继性治疗	248
六、基因工程重组 T 细胞过继性治疗	248
第四节 发展过继性免疫细胞治疗技术亟待解决的问题	249
一、终产品的细胞表型	250
二、淋巴细胞来源	252
三、肿瘤抗原的选择	252
四、抗原递呈方式	253
五、T 细胞寿命	253
六、过继性免疫细胞输注方案	254
七、其他增强过继性免疫细胞效率的辅助措施	254
八、毒性反应	254

第十六章 黑色素瘤的基因治疗	258
第一节 黑色素瘤基因治疗导入系统	258
一、病毒载体系统.....	258
二、非病毒载体基因转导技术.....	261
三、物理方法介导的基因转导技术.....	262
第二节 黑色素瘤癌基因与抑癌基因	262
一、家族性黑色素瘤易感基因.....	262
二、黑色素细胞谱系基因.....	263
三、抑癌基因.....	264
四、凋亡调节因子.....	266
五、黑色素瘤的新治疗靶标.....	266
第三节 非编码 RNA 与黑色素瘤	267
一、黑色素瘤的 miRNA 表达谱	267
二、RNAi 肿瘤靶标的确认和治疗	269
第四节 黑色素瘤的自杀基因治疗	269
第五节 黑色素瘤的抗血管生成基因治疗	270
一、用于基因治疗的血管生成抑制剂.....	270
二、黑色素瘤抗血管生成疗法.....	271
第六节 黑色素瘤的基因疫苗	272
一、DNA 疫苗和病毒载体疫苗	272
二、细胞因子修饰的肿瘤细胞疫苗.....	273
 第十七章 黑色素瘤的小分子靶向药物治疗	275
第一节 BRAF 基因突变与黑色素瘤	277
一、BRAF 基因的结构和功能	277
二、BRAF 在黑色素瘤发病过程中的作用	277
三、靶向 BRAF 的小分子药物.....	278
第二节 NRas 基因突变与黑色素瘤	280
一、Ras 基因的结构和功能	280
二、NRas 基因突变在黑色素瘤发病过程中的作用	280
三、靶向 Ras 的小分子药物.....	281
第三节 c-kit 基因突变与黑色素瘤	282
一、c-kit 基因的结构和功能	282
二、c-kit 信号的调控途径	283
三、靶向 c-kit 的小分子药物	283
第四节 针对 PI3K/AKT 途径的小分子靶向药物	284
一、PI3K/AKT/mTOR 途径与黑色素瘤	284
二、靶向 PI3K/AKT/mTOR 小分子抑制剂.....	284
第五节 作用于其他信号通路的小分子靶向药物	286
一、沙利度胺.....	286
二、Axitinib	286
三、Bcl-2 反义核酸	287
四、靶向氧化应激反应药物.....	287

第十八章 黑色素瘤的放射治疗	290
第一节 黑色素瘤放射治疗原则	290
一、黑色素瘤的放射生物学特性.....	290
二、放射治疗的适应证.....	291
三、放射治疗原则.....	291
四、放射治疗技术.....	292
第二节 黑色素瘤放射治疗的临床实践	293
一、局域的放射治疗.....	293
二、远处转移灶的放射治疗.....	295
第十九章 黑色素瘤的微创治疗	298
第一节 区域化疗	298
一、隔离肢体热灌注化疗.....	298
二、隔离肢体热输注化疗.....	299
第二节 热消融	300
一、射频消融.....	300
二、微波消融.....	303
三、激光消融.....	303
第三节 放射性粒子植入	303
一、放射性粒子植入治疗的生物学特性.....	303
二、放射性粒子的物理学特点.....	304
三、放射性粒子植入方式.....	305
四、放射性粒子植入治疗的可行性分析.....	305
五、放射性粒子植入治疗的适应证.....	306
六、放射性粒子植入治疗的禁忌证.....	306
七、放射性粒子植入治疗的操作规程及方法.....	306
八、放射性粒子植入治疗的临床疗效评价.....	307
第二十章 黑色素瘤的个体化治疗和多学科综合治疗	310
第一节 肿瘤个体化治疗的理论基础	310
第二节 肿瘤标志物的临床分析技术	311
一、荧光原位杂交技术.....	311
二、比较基因组杂交技术.....	312
三、DNA 序列分析技术.....	312
四、PCR 和荧光定量 PCR 技术.....	313
五、基因芯片和蛋白质芯片技术.....	314
第三节 黑色素瘤的分子分型和个体化治疗	315
一、黑色素瘤分子分型与分子靶向药物治疗.....	315
二、分子标志指导下的黑色素瘤化疗和免疫治疗.....	317
第四节 黑色素瘤多学科综合治疗的思考	319
一、当代肿瘤治疗技术的进步.....	319
二、治疗技术进步带来治疗模式的演变.....	319
三、发展治疗新模式的关键是提高治疗的准确度.....	321

第二十一章 特殊部位黑色素瘤	324
第一节 眼睛黑色素瘤	324
一、流行病学.....	324
二、临床特征.....	324
三、组织学特征.....	325
四、诊断及预后.....	325
五、治疗.....	325
六、结膜黑色素瘤.....	326
七、眼周皮肤黑色素瘤.....	327
第二节 黏膜来源黑色素瘤	327
一、消化道黏膜来源的恶性黑色素瘤.....	327
二、呼吸道黏膜来源的恶性黑色素瘤.....	329
三、泌尿生殖系统来源的恶性黑色素瘤.....	330
第三节 结缔组织和神经组织来源的黑色素瘤	331
第二十二章 免疫监测技术在黑色素瘤治疗中的应用	335
第一节 体内抗原特异性免疫监测技术	335
第二节 体外免疫反应监测技术	335
一、传统 T 细胞免疫反应监测技术	335
二、单细胞水平的 T 淋巴细胞免疫反应检测技术	336
三、遗传学方法分析 T 淋巴细胞免疫反应的检测技术	338
四、体液免疫反应的检测技术.....	339
第三节 常用免疫监测技术的评估	339
一、以 T 淋巴细胞结构为基础的检测方法	339
二、以淋巴细胞功能为基础的检测方法.....	340
三、分析 CD8 ⁺ T 淋巴细胞功能的检测方法	341
第四节 免疫监测技术在肿瘤生物治疗临床试验中的应用及实例分析	341
一、免疫监测在肿瘤免疫治疗临床试验中的作用.....	341
二、C 疫苗临床试验的免疫监测及评估实例分析.....	341
三、肽疫苗免疫治疗临床试验的免疫监测.....	343
四、基因治疗临床试验的免疫监测.....	344
附录 2010 年 NCCN 黑色素瘤专家共识	346

第一章

黑色素瘤的流行病学与预防策略

恶性黑色素瘤 (malignant melanoma, MM) 在世界范围内并不常见。据 2002 年 IARC (International Agency for Research on Cancer) 的资料,黑色素瘤大约占全部肿瘤病例的 1%,但却是所有恶性肿瘤中发病率增长最快的,年增长率 3%~7%。尽管发病率的上升可能是由于筛查偏倚导致的,但是现在的研究结果还是提示黑色素瘤的发病率增长是真实的。白种人发病率高其他肤色人种,澳大利亚昆士兰和美国的南加利福尼亚州为高发地区,中国和日本等亚洲国家发病率低,但是增长同样迅猛。

大约 65% 黑色素瘤都可归因于一个单纯的、可控制的危险因素(日光暴露),而亚洲和非洲地区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(肢端型黑色素瘤),其病因尚不明确。黑色素瘤早期治疗的效果佳,如果黑色素瘤厚度在 $\leq 0.75\text{mm}$ 时被诊断,几乎不会对期望寿命造成损失。

随着黑色素瘤在许多国家都成为一个严重的公共卫生问题,促使了预防、早期诊断和教育项目的实施,有助于降低发病率和死亡率。

第一节 发病状况与流行特征

一、全球范围内的发病状况

在全球范围内黑色素瘤主要发生于经济发达国家的人群中,估计有 77% 的新发病例和 66% 的死亡病例是发生于这些地区的人群中。在相对发达的地区平均发病率为 7/10 万人年,而在较不发达的地区只有 0.6/10 万人年左右。根据 IARC 发布的 1998~2002 年五大洲肿瘤发病登记资料的数据,澳大利亚和新西兰为最高发地区,澳大利亚的昆士兰州的男性发病率可达 $55.8/10^5$,女性可达 $41.1/10^5$ 。新西兰次之,男性发病率为 $34.8/10^5$,女性为 $31.4/10^5$ 。以后依次是北美(男性 $19.4/10^5$ 、女性 $14.4/10^5$)、北欧(如挪威男性 $14.2/10^5$ 、女性 $14.6/10^5$)、西欧(男性 $14.2/10^5$ 、女性 $14.6/10^5$)、南非(男性 $14.2/10^5$ 、女性 $14.6/10^5$)、南欧(男性 $14.2/10^5$ 、女性 $14.6/10^5$)、南美和东欧($3.1/10^5$)。亚洲国家发病率最低,发病率均接近或低于 0.5/10 万人年(表 1-1)。

二、流行特征

(一) 年龄

黑色素瘤在年轻人及中年人中的发病率较高,50 岁前发病率一直稳步地上升。50 岁以后的发病情况随发病人群及性别不同而出现不同的变化趋势。

黑色素瘤的高发年龄还和肿瘤部位有关。发生于头颈部的黑色素瘤发病率随着年龄的升高呈指数级别的快速增长。发生于身体其他部位的黑色素瘤,在中年人中发病率最高,在更高年龄段人群的发病率相对处于稳定或者出现下降的趋势。

(二) 性别

不同地区黑色素瘤在男女性中的发病比率不同。欧洲人中女性发病率平均比男性要高出 1.0/10 万,如英国的数据显示在任何年龄段女性的发病率均超过男性。在北美和澳大利亚,虽然 50 岁以前女性的发