

指南进展总结（2013 年第 1 版本与 2012 年第 1 版的主要区别）

第 5 页

- 病理报告：需注明是否存在“溃疡情况”和“微卫星灶”
- 临床分期：分期表格被修订

第 6 页

- 对于 I 期及 II 期病人的分层标准的修改：
 - IA 期（厚度 $\leq 0.75\text{mm}$ ，无溃疡，有丝分裂率 < 1 每平方毫米）
 - IB 期（厚度 $\leq 0.75\text{mm}$ 伴溃疡，或/且有丝分裂率 ≥ 1 每平方毫米）
 - IA 期（厚度在 0.76mm 到 1mm 之间，无溃疡，有丝分裂率 < 1 每平方毫米）
 - IB 期，II 期（厚度在 0.76mm 到 1mm 之间伴溃疡或有丝分裂率 ≥ 1 每平方毫米或厚度大于 1mm）
- 对于 IA 期病人的检查（厚度在 0.76mm 到 1mm 之间，无溃疡，有丝分裂率 < 1 每平方毫米）
 - 新增“影像学检查（CT/PET-CT/MRI）仅推荐用于评价特殊症状及体征”
 - 推荐中将“考虑行前哨淋巴结活检”修改为“讨论并考虑行前哨淋巴结活检”
- 脚注 e：新增“除非在显微镜微分期下有着足够的不确定性，通常并不推荐对原发病灶厚度 $\leq 0.75\text{mm}$ 的患者行前哨淋巴结活检。对于病灶厚度为 0.76-1.0mm 的黑色素瘤患者，结合临床可考虑行前哨淋巴结活检。对于浸润深度较薄的黑色素瘤患者，除了瘤灶厚度外，其他提示需积极行前哨淋巴结活检的高危因素尚未确立。通常的危险因子例如溃疡，高有丝分裂率及淋巴血管侵犯在这部分黑色素瘤患者中区别很大。这些危险因子一旦出现，是否行前哨淋巴结活检需考虑患者的个人意愿。”

第 7 页

- 检查：
 - “胸片（可选）”被删除。
 - “如有临床症状，可进行进一步影像学检查”改为“对特殊的症状和体征进行影像学检查。”

- 脚注 J: 如果在扩大切除术或活检标本中发现微卫星灶, 说明至少达到 N2c 期即 III B 期。前哨淋巴结活检对判断这部分病人的预后有着重要意义。前哨淋巴结阳性的病人分期被定为 N3, III C 期。但是前哨淋巴结活检对这部分病人的转归及治疗的意义尚未明确。无论前哨淋巴结活检的结果如何。这部分病人应当被定为 III 期, 并依据此性检查, 辅助治疗和随访。

第 8 页

- 检查:

无论是前哨淋巴结阳性还是临床发现淋巴结转移的 III 期患者, “胸片”检查均被删除。

III 期 (临床发现淋巴结转移):

“考虑影像学基线检查”更改为“推荐基线影像学检查”

“如果腹股沟淋巴结阳性, 行盆腔 CT”被删除

- III 期 (临床发现淋巴结转移) 的辅助治疗: “如果 III C 期合并多个淋巴结受累或肉眼结外侵犯, 考虑病灶基底部放疗”更改为“如果多个淋巴结受累或肉眼结外侵犯, 考虑病灶基底部放疗”

第 8 页

对于 III 期移行转移的患者初始治疗建议和安排修改如下:

优先外科完全切除至切缘阴性 (证据级别有 2B 提升至 2A)

增加了对放疗的说明“考虑对不可行手术切除的病人行姑息放疗”

将“高温灌注/输注马法兰”改为“隔离肢体热灌注/输注”, 这项推荐的证据级别由 2B 提升至 2A

第 9 页

对 IV 期转移病人的检查: 将“优先细针穿刺 (如果可以) 或淋巴结活检”, 改为“如果原始标本不能行基因检测, 相比细针穿刺更加推荐活检”。

脚注 q 修改如下: 初次复发应尽量经病理证实, 如果患者考虑靶向治疗并倾向于参加临床试验的话, 建议对所获取的组织进行基因检测 (无论对于原发灶还是转移灶)

第 10 页

对于 IIB-IV 期的患者, 建议第三项: 将胸片删除, 并将“每 6-12 个月行 CT 或者 PET-CT 等筛查是否复发或转移”改为“每 3-12 个月....”

脚注 r 最后一项, 将“患者的焦虑”改为“患者/主管医生的考虑”

脚注 s 新增：对高危患者应进行更加频繁的检查

第 11 页

对于局部、卫星灶，和/或 移行复发患者的检查将：“细针穿刺（优先）或活检”改为“细针穿刺或活检”

第 12 页

淋巴结复发，既往切除过者：治疗选择新增“最佳支持治疗”，“观察”被删减。

第 13 页

远处转移的检查：“推荐胸/腹/盆腔 CT...”改为“建议胸/腹/盆腔 CT...”

对于不可切除病灶的治疗：在“合并脑转移”一栏，在参考 NCCN 中枢系统肿瘤指南之前新增对脑转移病人考虑切除/放疗。

“不合并脑转移”患者的治疗原则改为与“合并脑转移”患者的治疗原则一致。

关于对症姑息治疗的脚注被删除

第 14 页 病理及活检原则

第二项及第三项新增“有或无”

第 15 页 外科切缘原则

对于肿瘤厚度>4mm 者，临床推荐切除边缘为 2cm 的证据级别由 2A 改为 1 级

第 17 页 放疗原则被广泛修订

第 20 页 进展期或转移性黑色素瘤的全身治疗原则

治疗原则被分为“优先选择的治疗方案”和“其他可选择的治疗方案”

在“其他可选择的治疗方案”中，新增对“C-kit 突变患者可选择伊马替尼”，“紫杉醇/顺铂”被删除。

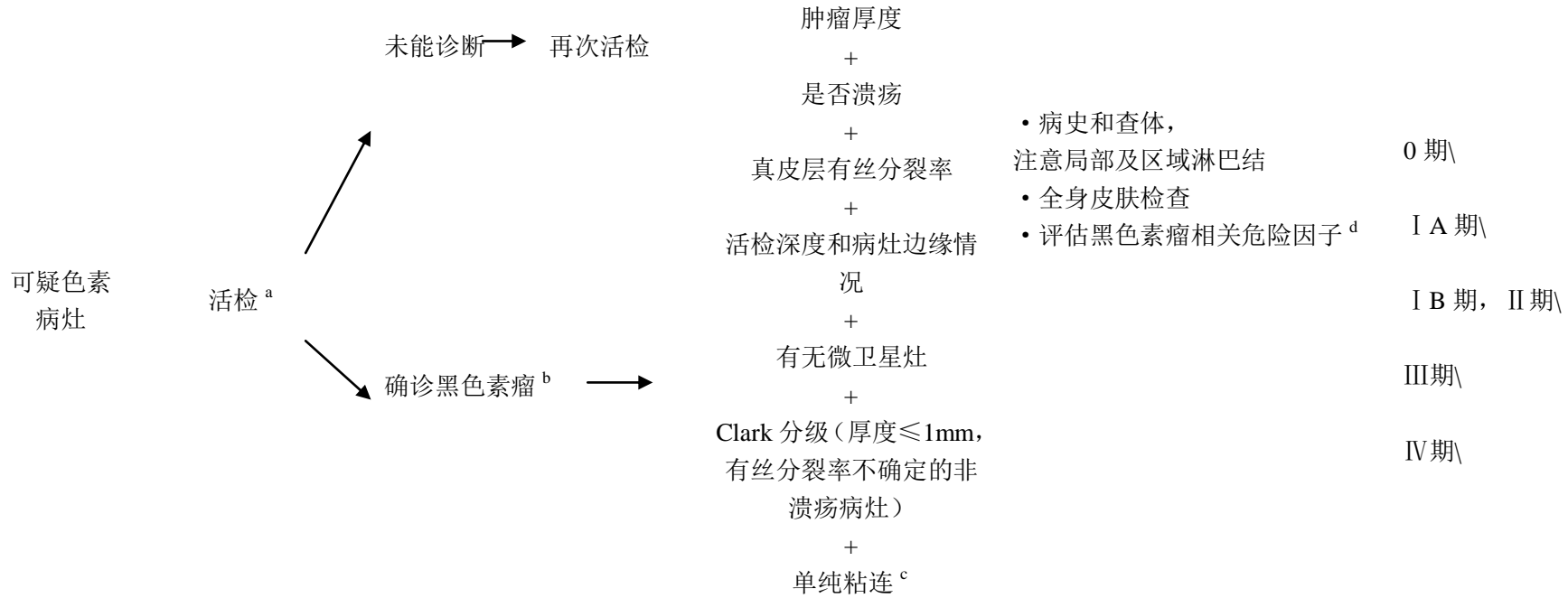
脚注 4：第 2 句话修改为“推荐皮肤科专家进行常规的皮肤学评价”，脚注中对于初始治疗进展患者的相关说明被删除。

临床表现

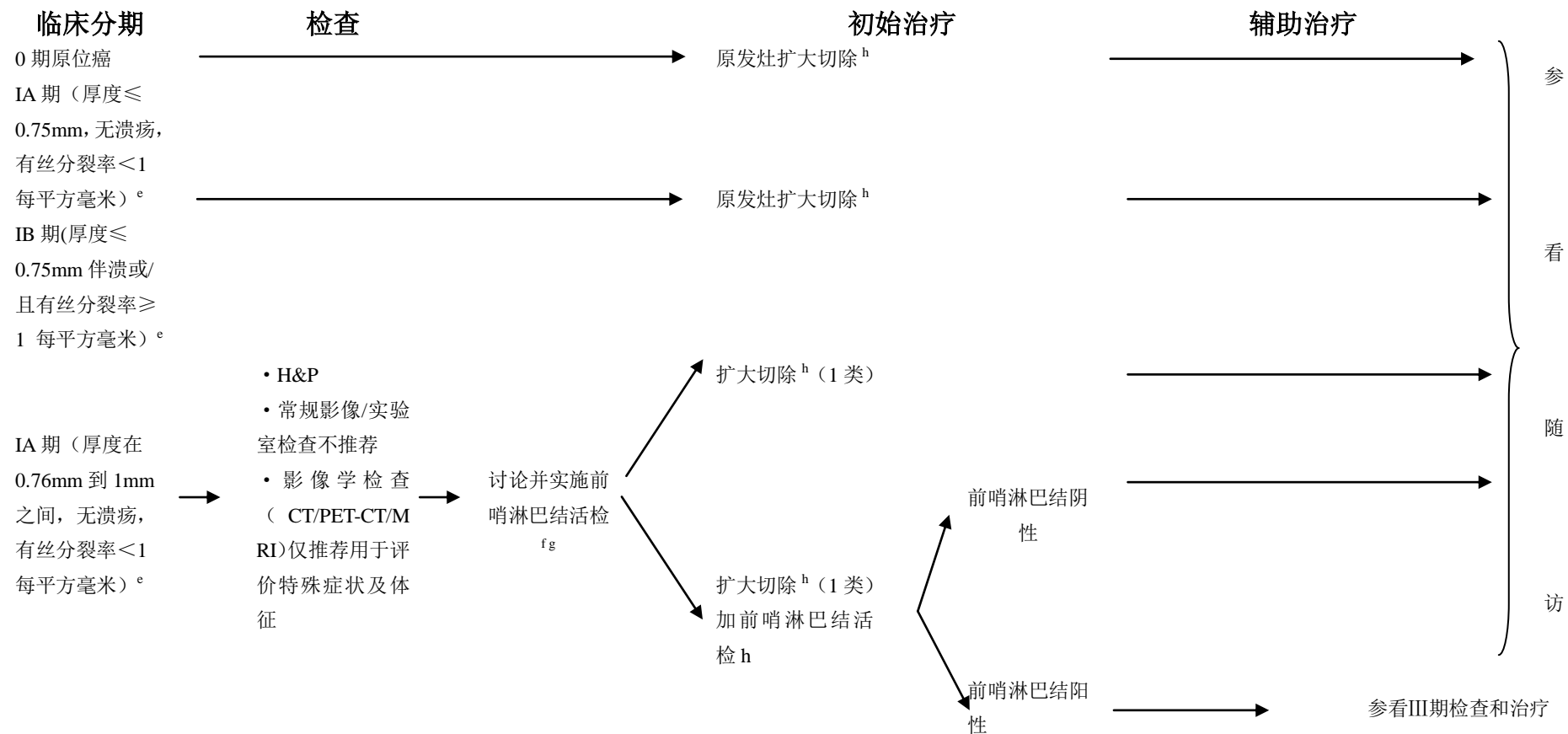
病理报告

初始检查

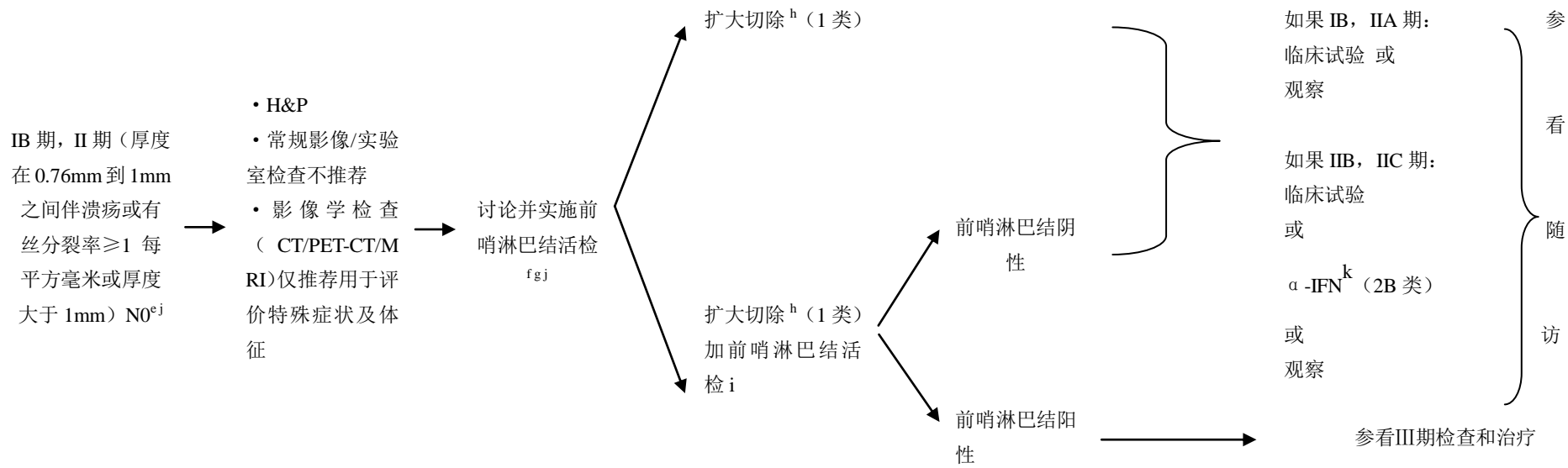
临床分期



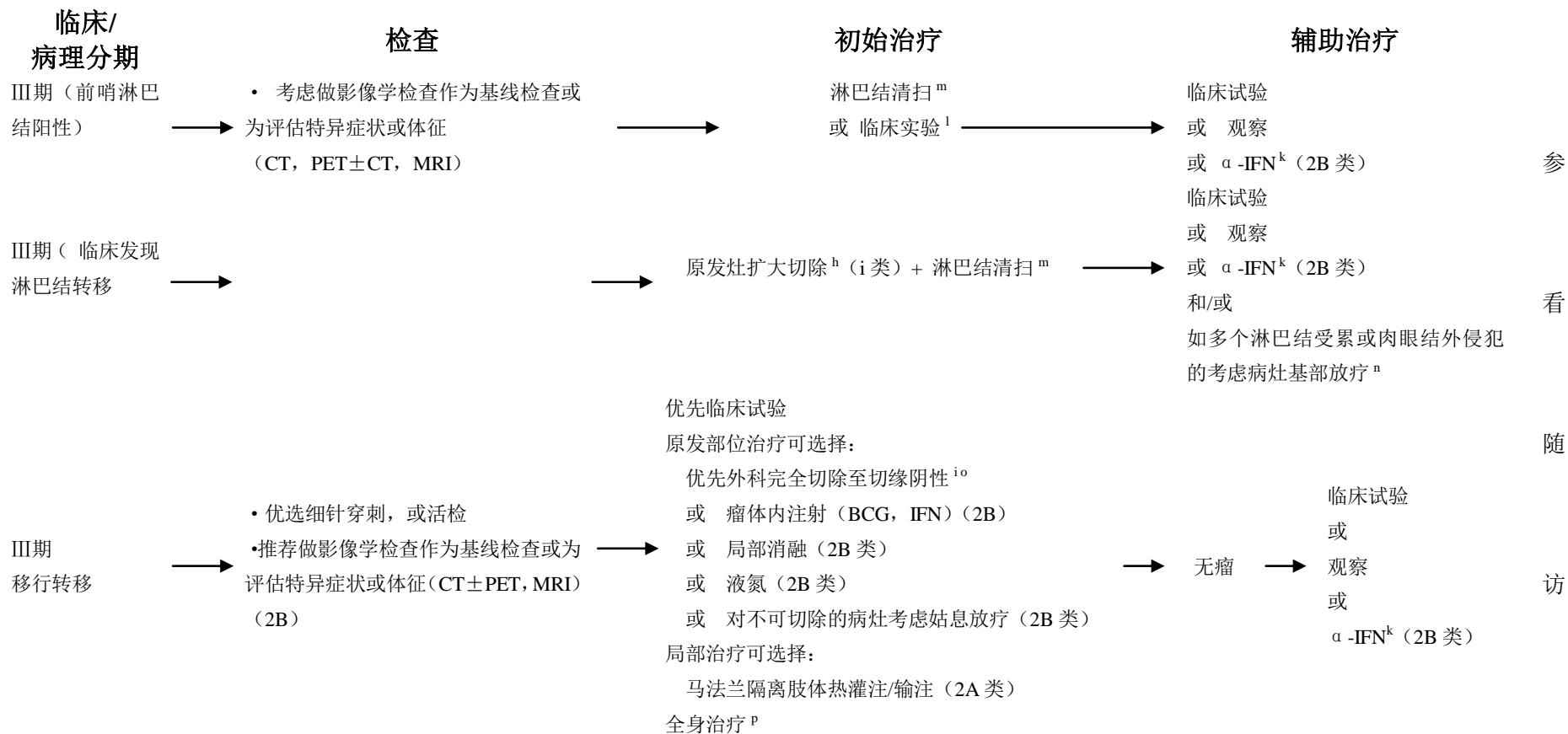
a 参照“活检” b 如果诊断性活检未能诊断，宜再次活检；c.单纯粘连的黑色素瘤患者前哨淋巴结阳性率很低，当怀疑单纯粘连并打算行前哨淋巴结活检之前，应请经验丰富的皮肤病理学家对病灶进行细致的病理学检查 d. 危险因素：黑色素瘤家族史，黑色素瘤既往史，非典型痣或发育不良痣；



e: 除非在显微镜微分期下有着足够的不确定性, 通常并不推荐对原发病灶厚度≤0.75mm 的患者行前哨淋巴结活检。对于病灶厚度为 0.76-1.0mm 的黑色素瘤患者, 结合临床可考虑行前哨淋巴结活检。对于浸润深度较薄的黑色素瘤患者, 除了瘤灶厚度外, 其他提示需积极行前哨淋巴结活检的高危因素尚未确立。通常的危险因子例如溃疡, 高有丝分裂率及淋巴血管侵犯在这部分黑色素瘤患者中区别很大。这些危险因子一旦出现, 是否行前哨淋巴结活检需考虑患者的个人意愿。f 是否前哨淋巴结活检应考虑患者意愿、并发症和其它因素。g.前哨淋巴结活检是一项重要的分期工具, 但其对总生存期的影响尚不明确。h.参照切缘的外科手术原则。i.前哨淋巴结应进行连续切片并行免疫组化检查。



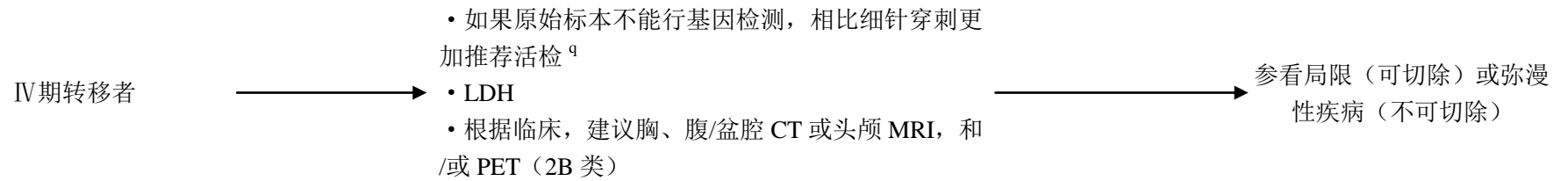
e: 除非在显微镜微分期下有着足够的不确定性, 通常并不推荐对原发病灶厚度 ≤0.75mm 的患者行前哨淋巴结活检。对于病灶厚度为 0.76-1.0mm 的黑色素瘤患者, 结合临床可考虑行前哨淋巴结活检。对于浸润深度较薄的黑色素瘤患者, 除了瘤灶厚度外, 其他提示需积极行前哨淋巴结活检的高危因素尚未确立。通常的危险因子例如溃疡, 高有丝分裂率及淋巴血管侵犯在这部分黑色素瘤患者中区别很大。这些危险因子一旦出现, 是否行前哨淋巴结活检需考虑患者的个人意愿。J: 如果在扩大切除术或活检标本中发现微卫星灶, 说明着至少达到 N2c 期及 IIIB 期。前哨淋巴结活检对判断这部分病人的预后有着重要意义。前哨淋巴结阳性的病人分期被定为 N3, IIIC 期。但是前哨淋巴结活检对这部分病人的转归及治疗的意义尚未明确。无论前哨淋巴结活检的结果如何。这部分病人应当被定为 III 期, 并依据此性检查, 辅助治疗和随访。f 是否前哨淋巴结活检应考虑患者意愿、并发症和其它因素。g.前哨淋巴结活检是一项重要的分期工具, 但其对总生存期的影响尚不明确。h.参照切缘的外科手术原则。i.前哨淋巴结应进行连续切片并行免疫组化检查。k.大剂量的 α 干扰素应当用满 1 年或聚乙二醇化干扰素用到 5 年。辅助治疗被认为与无进展生存期相关, 但其对总生存期的影响尚不明确。



h.参照切缘的外科手术原则；i.前哨淋巴结应进行连续切片并行免疫组化检查；k.大剂量的α干扰素应当用满1年或聚乙二醇化干扰素用到5年。辅助治疗被认为与无进展生存期相关，但其对总生存期的影响尚不明确；m:参照淋巴结清扫原则；n:参照放疗原则；p:参照晚期或转移黑色素瘤全身治疗原则；o:考虑对移行转移行前哨淋巴结切除活检。

临床/
病理分期

检查



q.初次复发应尽量经病理证实，如果患者考虑靶向治疗并倾向于参加临床试验的话，建议对所获取的组织进行基因检测（无论对于原发灶还是转移灶）

临床/ 病理分期

0 期（原位癌） →

随访

- 参照常规随访建议，适用于所有患者，见下 r

I A-IIA 期 →

- 参照常规随访建议，适用于所有患者，见下 r
- 病史和查体(强调皮肤和淋巴结)

头 5 年每 3-12 月一次，以后根据临床每年一次

- 不推荐为无症状复发或转移做常规影像学检查筛查

IIB 期-IV 期 →

- 参照常规随访建议，适用于所有患者，见下 r
- 病史和查体(强调皮肤和淋巴结)

> 头 2 年每 3-6 月一次

> 以后 2 年每 3-12 月一次，以后根据临床一年一次

- 考虑**每 3-12 个月**行 CT 和/或 PET-CT 等筛查是否复发或转移 (2B)
- 考虑每年做一次脑 MRI (2B 类)
- 5 年后，不推荐再为无症状复发或转移做筛查

常规实验室/影像学检查

复发 t

顽固性疾病或真正的
局部瘢痕复发 t → 转第 11 页

局部，卫星灶，和/或
移行复发 q u → 转第 11 页

淋巴结复发 q → 转第 12 页

远处转移 q → 转第 13 页

r: 适用所有患者的常规随访建议:

至少每年做皮肤检查 (终生)

教育患者每月做皮肤自查 (IA 和 IV 期患者每月淋巴结自查)

有某些症状或体征时可行实验室和/或影像学检查

不推荐做常规血液学检查

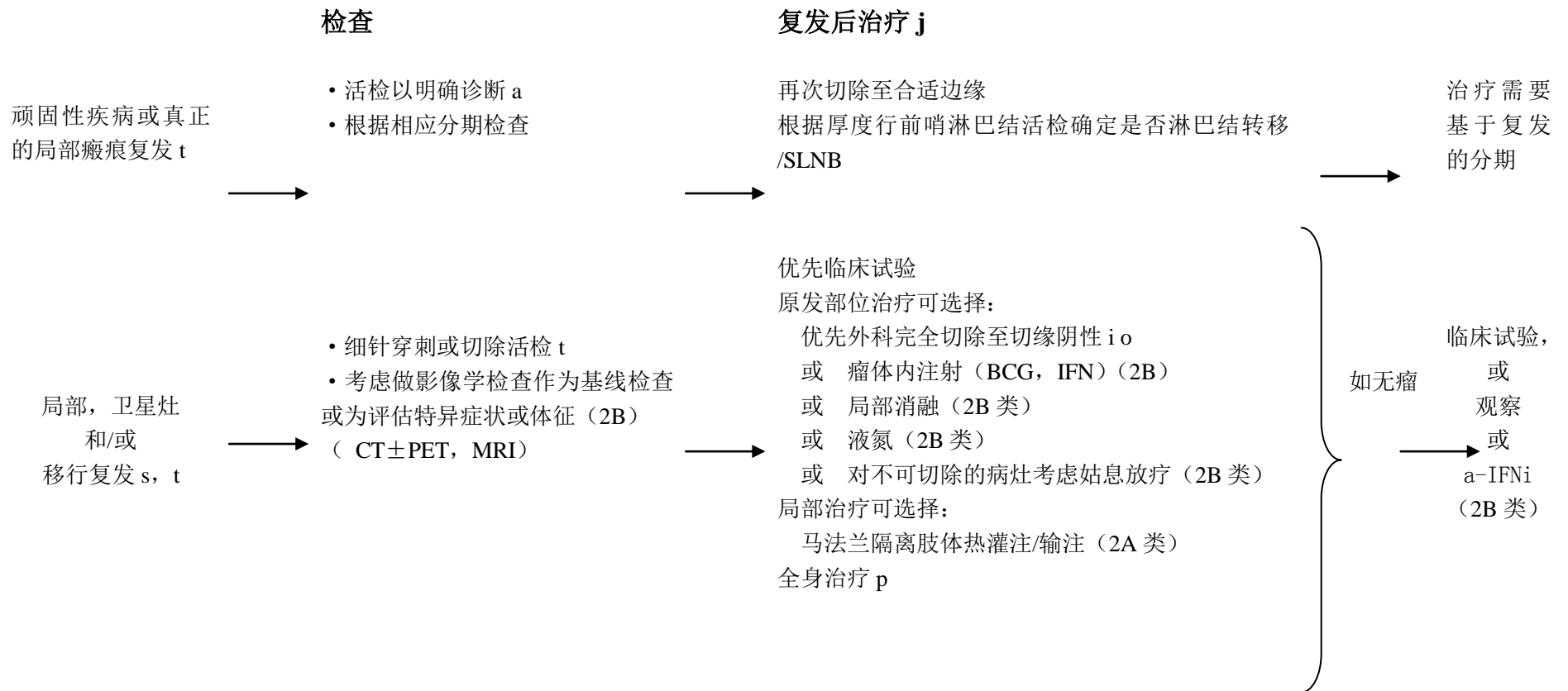
随访安排受复发风险, 原发灶情况, 黑色素瘤家族史和其他因素影响, 如不典型痣, 发育不良痣或者患者/主管医生的考虑

q: 初次临床复发: 如果可能需要病理确认, 应当对原始标本或者转移灶所取的活检组织进行基因检测

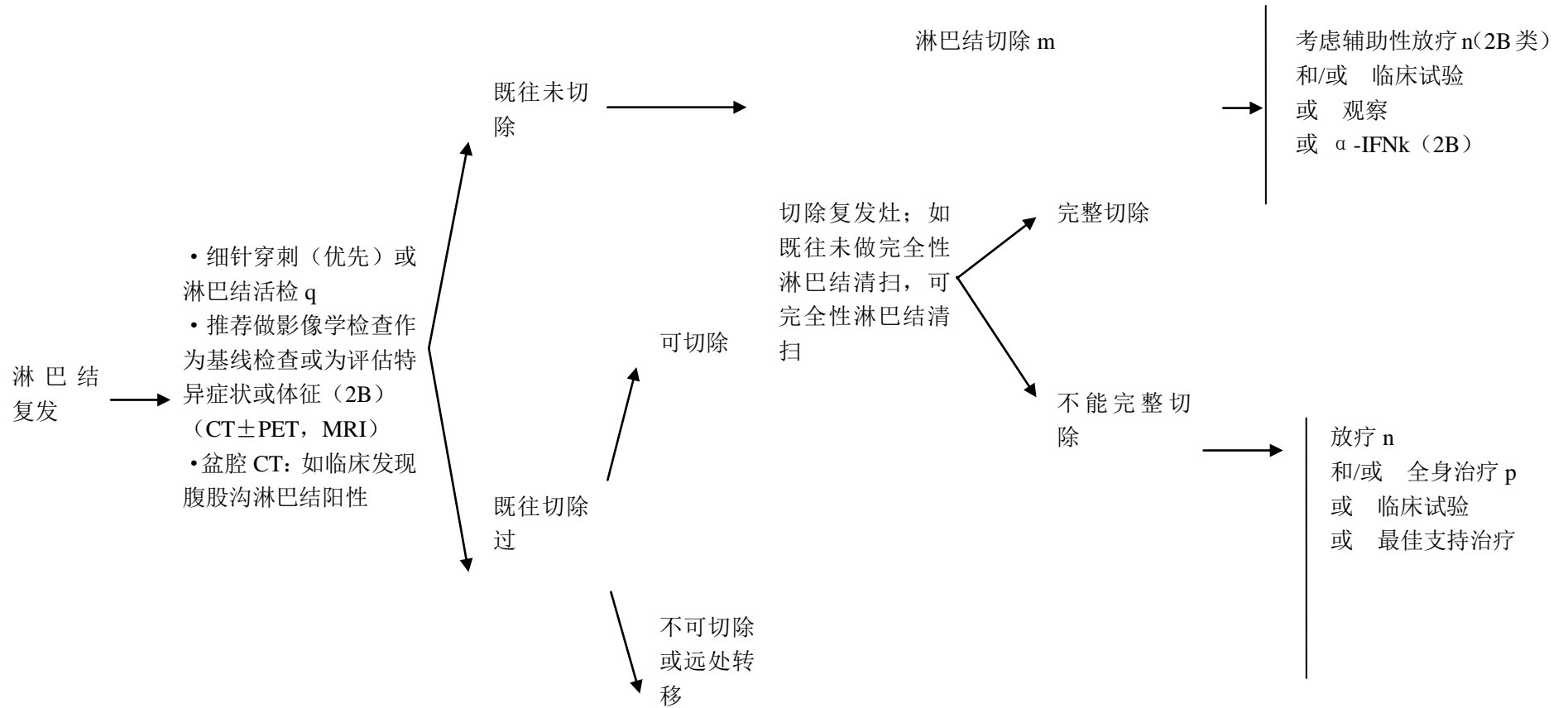
s: 对于高危患者考虑行更加频繁的影像学检查

t: 顽固性疾病或真正的局部瘢痕复发: 指出现原位复发和/或垂直生长期病灶

u: 局部, 卫星复发 (非原位或垂直生长), 在原发灶术后瘢痕内部出现的浸润真皮深部或皮下脂肪; 或邻近瘢痕部位出现卫星灶

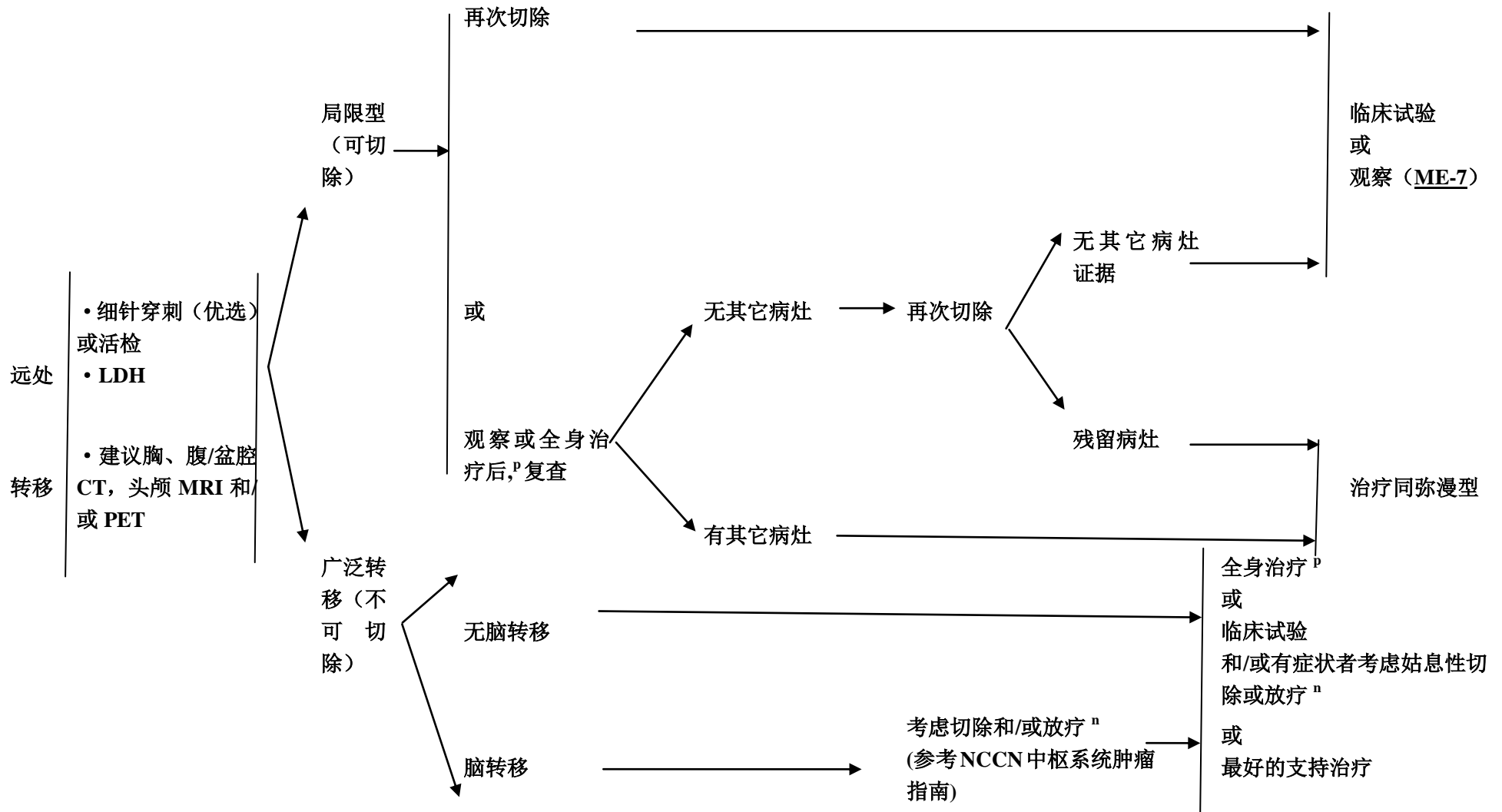


检查



检查

转移后治疗



n: 参考放疗原则 (ME-D)
 P: 参考进展或转移性黑色素瘤全身治疗 (ME-E)
 q: 首次复发尽可能行病理诊断; 如果考虑行靶向治疗或进入临床试验, 对留档标本或活检行基因分析

活 检

- 切除性活检（圆形，钻孔或削取）最好切除病灶边缘1-3mm。避免边缘切除太宽以保证随后准确的淋巴结扫描（SLNB）。
- 活检应制定一个确切的切除宽度。
- 病灶应沿深度全部切开，或取临床病灶最厚的部位活检，尤其特殊解剖部位的病灶（如手掌、足底、指趾、脸或耳朵）或巨大病灶。
- 当黑色素瘤可能性低时，应行深切活检。

病理

- 须经验丰富的病理专家诊断。
 - 病理报告应包括病变厚度（mm），有无溃疡，真皮层有丝分裂，Clark 分级（ $\leq 1\text{mm}$ 者推荐， $>1\text{mm}$ 者最优），和活检边缘及深度（阳性或阴性）。
 - 有无微卫星灶。
 - 其它应写入报告的因素（与美国皮肤学学会推荐的一致）：
 - > 位置
 - > 分化程度
 - > 有无淋巴细胞浸润（TIL）
 - > 垂直生长期（VGP）
 - > 有无脉管侵犯
 - > 有无神经侵犯
 - > 组织类型亚型
 - > 单纯粘连形成（单纯的，混合的）
- 使用对比基因组杂交技术（CGH）或荧光原位杂交技术（FISH）检测组织学不明病变

- 1、切开活检微分期不明确，可行窄切缘切除。
- 2、雀斑性原位黑色素瘤通过深广切活检可优化诊断取样。
- 3、真皮层有丝分裂应该通过“热点”技术测定，记录每平方毫米的数量。
- 4、首发于皮肤的黑色素瘤的治疗指南。
- 5、CGH 比 FISH 更加准确地识别相关基因突变情况。

原发黑色素瘤广泛切除外科切缘原则

<u>肿瘤厚度</u>	<u>临床推荐切除边缘²</u>
原位	0.5cm
≤1.0mm	1.0cm (1类)
1.01-2mm	1-2cm (1类)
2.01-4mm	2.0cm (1类)
>4mm	2.0cm (1类)

• 切除边缘须根据解剖部位及功能需求调整

1. 黑色素瘤原位癌，如位于肢端型的较大病灶，外科切缘>5mm 才能达到病理切缘净；建议应用详尽的病理技术来评估切缘；术后切缘阳性的患者考虑局部应用咪喹莫特（原位癌）或放疗（2B类）。
2. 临床外科切缘并不一定要与最终的病理切缘一致（1类）。

淋巴结清扫原则

区域淋巴结充分切除：

- 受累淋巴结基部须在解剖学上¹完全切除。
- 在腹股沟区，如临床发现浅表淋巴结或阳性浅表淋巴结 ≥ 3 个，选择性行髂骨和闭孔肌淋巴结切除（2B类）。
- 如果盆腔 CT 提示（2A类）或 Cloquet 淋巴结阳性（2B类）行髂骨和闭孔肌淋巴结切除。

1 需在手术报告中描述切除淋巴结的解剖边界

放射治疗原则

从以下情况考虑放射治疗：

原发疾病：

对于切缘窄的促纤维增生性黑色素瘤、复发病变及广泛亲神经性黑色素瘤行辅助治疗。

区域疾病：

辅助：

- 淋巴结外受累
- ≥ 4 受累淋巴结
- 受累淋巴结大小 $\geq 3\text{cm}$
- 颈部>腋窝>腹股沟淋巴结基底部
- 复发淋巴结切除术后

姑息

- 不可切除的淋巴结、卫星灶或移行病变。

转移性疾病：

脑转移（见中枢神经系统肿瘤 NCCN 指南）

- 立体定位放射手术和/或全脑放疗既可作为辅助治疗，也可作为一线治疗。

其他有症状或潜在症状的软组织和/或骨转移。

1、放疗和全身治疗之间的相关关系应仔细考虑。

- 2、放疗剂量/分割模式的宽泛范围是有效的。大剂量分割放疗可能会增加长期并发症的风险。
- 3、在颈部区域，如果受累淋巴结 ≥ 2 个和/或受累淋巴结直径 $\geq 2\text{cm}$ ，在行淋巴结清扫术后，考虑行辅助放疗。

黑色素瘤放疗相关文献

原发病

- Chen JY, Hruby G, Scolyer RA, et al. Desmoplastic neurotropic melanoma: a clinicopathologic analysis of 128 cases. *Cancer*. Nov 15 2008;113:2770-2778.
- Farshad A, Burg G, Panizzon R, et al.. A retrospective study of 150 patients with lentigo maligna and lentigo maligna melanoma and the efficacy of radiotherapy using Grenz or soft X-rays. *Br J Dermatol*. Jun 2002;146:1042-1046.
- Harwood AR. Conventional fractionated radiotherapy for 51 patients with lentigo maligna and lentigo maligna melanoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 1983;9:1019-21.
- Johanson CR, Harwood AR, Cummings BJ, Quirt I. 0-7-21 radiotherapy in nodular melanoma. *Cancer*. Jan 15 1983;51(2):226-232.

区域淋巴结

- Burmeister BH, Henderson MA, Ainslie J, et al. Adjuvant radiotherapy versus observation alone for patients at risk of lymph-node field relapse after therapeutic lymphadenectomy for melanoma: a randomized trial. *Lancet Oncology* 2012;13:589-597.
- Ang KK, Garden AS. *Radiotherapy for Head & Neck Cancers: Indications and Techniques*. 3rd ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins;2005.
- Ballo MT, Ang KK. Radiotherapy for cutaneous malignant melanoma: rationale and indications. *Oncology (Williston Park)*. Jan 2004;18:99-107; discussion 107-110, 113-104.
- Beadle BM, Guadagnolo BA, Ballo MT, et al. Radiation therapy field extent for adjuvant treatment of axillary metastases from malignant melanoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*.2009;73:1376-1382.
- Burmeister B, Henderson M, Thompson J, et al. Adjuvant Radiotherapy Improves Regional (Lymph Node Field) Control in Melanoma Patients after Lymphadenectomy: Results of an Intergroup Randomized Trial(TROG 02.01/ANSMTG 01.02). *Int J Radiat Oncol Biol Phys*.2009;75(3(S)):S2.
- Chang DT, Amdur RJ, Morris CG, Mendenhall WM. Adjuvant radiotherapy for cutaneous melanoma: comparing hypofractionation to conventional fractionation. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*.2006;66:1051-1055.
- Lee RJ, Gibbs JF, Proulx GM, Kollmorgen DR, et al. Nodal basin recurrence following lymph node dissection for melanoma: implications for adjuvant radiotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. Jan 15 2000;46:467-474.
- Sause WT, Cooper JS, Rush S, et al. Fraction size in external beam radiation therapy in the treatment of melanoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 1991;20:429-432.

转移

- Konefal JB, Emami B, Pilepich MV. Analysis of dose fractionation in the palliation of metastases from malignant melanoma. *Cancer*. 1988;61:243-246.
- Olivier KR, Schild SE, Morris CG, et al. A higher radiotherapy dose is associated with more durable palliation and longer survival in patients with metastatic melanoma. *Cancer* 2007;110:1791-1795.
- Overgaard J, von der Maase H, Overgaard M. A randomized study comparing two high-dose per fraction radiation schedules in recurrent or metastatic malignant melanoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1985;11:1837-1839.
- Samlowski WE, Wstson GA, Wang M, et al. Multimodality treatment of melanoma brain metastases incorporating stereotacitc radiosurgery (SRS). *Cancer* 2007;109:1855-1862.
- Seegenschmiedt MH, Keilholz L, Altendorf-Hofmann A, et al. Palliative radiotherapy for recurrent and metastatic malignant melanoma: prognostic factors for tumor response and long-term outcome: a 20-year experience. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1999;44:607-618.n

进展期或转移性黑色素瘤的全身治疗原则

优先方案:

- Ipilimumab(1类)^{1,2}
- Vemurafenib(1类)^{3,4}
- 伊马替尼
 - 临床试验
- 高剂量 IL-2^{5,6}

其他方案:

- DTIC
- 替莫佐胺
- DTIC 或替莫佐胺为基础的联合化疗/生物化疗, (包括顺铂和春花碱加或不加 IL-2, α -IFN) (2B类)⁶
- 紫杉醇 (2B)

¹Ipilimumab 可缓解免疫介导的并发症。参与风险评估和缓解措施 (REMS) 计划和/或药物作用、密切随访很重要。应用 Ipilimumab 需警惕潜在的严重的自身免疫失调。

²应用 Ipilimumab 未出现严重系统毒性以及临床应答后复发或 SD 大于 3 月后 PD 的患者可再次使用 Ipilimumab。

³Vemurafenib 推荐应用于 B-RAF 基因 V600 突变的患者 (FDA 或 CLIA 认证的设备检测)。

⁴Vemurafenib 可引起严重的皮肤并发症包括皮肤鳞癌和严重的光敏。推荐定期转诊至皮肤科医师行皮肤学评估。患者需警惕其他副作用如关节疼痛及肿胀的进展。

⁵高剂量 IL-2 不应用于脏器功能贮备不足、PS 较低、未治疗或有症状的脑转移患者。对于脑转移灶较小或没有瘤周水肿的患者, IL-2 治疗可以考虑 (2B)。

⁶多药联合以及高剂量 IL-2 的应用十分复杂, 可引起严重的毒性反应, 需要在有经验的临床医师指导下进行治疗。

注意: 除非特殊说明, 所有推荐均为 2A 类。

临床试验：NCCN 认为对任何患者来说最好的治疗在临床试验，鼓励参与临床试验。

进展期或转移性黑色素瘤的全身治疗原则的参考文献

优选方案：

Ipilimumab

- Margolin K, Ernstoff MS, Hamid O, et al. Ipilimumab in patients with melanoma and brain metastases:an open-label, phase 2 trial. Lancet Oncol 2012;13:459-465.
- Weber JS, Kahler KC, Hauschild A.Management of Immune-Related Adverse Events and Kinetics of Response With Ipilimumab. J Clin Oncol 2012.
- Hodi FS, O'Day SJ, McDermott DF, Weber RW,et al. Improved survival with ipilimumab in patients with metastatic melanoma.N Eng J MEd 2010;363:711-723.
- Robert C, Thomas L, Bondarenko I,et al. Ipilimumab plus dacarbazine for previously untreated metastatic melanoma. N Engl J Med 2011;364:2517-2526.

Vemurafenib

- Sosman JA, Kim KB, Schuchter L, et al. Survival in BRAF V600-mutant advanced melanoma treated with vemurafenib.N Engl J Med 2012;366:707-714.
- Chapman PB, Hauschild A, Robert C ,et al. Improved survival with vemurafenib in melanoma with BRAF V600E mutation. N Engl J Med 2011;2507-2516.

高剂量 IL-2

- Rosenberg SA, Yang JC, Topalian SL, et al. Treatment of 283 consecutive patients with metastatic melanoma or renal cell cancer using high-dose bolus interleukin 2.JAMA. 1994;271:907-913.
- Atkins MB, Lotze MT, Dutcher JP, et al. High-dose recombinant interleukin 2 therapy for patients with metastatic melanoma: analysis of 270 patients treated between 1985 and 1993. J Clin Oncol 1999;17:2105-2116.
- Atkins MB, Kunkel L, Sznol M, Rosenberg SA. High-dose recombinant interleukin-2 therapy in patients with metastatic melanoma:long-term survival update. Cancer J Sci Am.2000;6 Suppl 1:S11-14.
- Smith FO, Downey SG, Klapper JA,et al. Treatment of metastatic melanoma using interleukin-2 alone or in conjunction with vaccines. Clin Cancer Res 2008;14(17):5610-5618.

进展期或转移性黑色素瘤的全身治疗原则的参考文献

其他方案

DTIC

- Serrone L, Zeuli M, Sega FM, et al. Dacarbazine-based chemotherapy for metastatic melanoma:thirty-year experience overview. J Exp Clin Cancer Res 2000;19:21-34.

替莫佐胺

- Middleton MR, Grob JJ, Aaronson N, et al. Randomized phase III study of temozolomide versus dacarbazine in the treatment of patients with advanced metastatic malignant melanoma. J Clin Oncol 2000;18:158-166.

伊马替尼

- Carvajal RD, Antonescu CR, Wolchok, JD, et al. KIT as a therapeutic target in metastatic melanoma.JAMA 2011;395:2327-2334.

DTIC 或替莫佐胺为基础的联合化疗/生物化疗，包括顺铂和春花碱加或不加 IL-2， α -IFN

- Legha SS, Ring S, Eton O, et al. Development of a biochemotherapy regimen with concurrent administration of cisplatin, vinblastine, dacarbazine, interferon alfa, and interleukin-2 for patients with metastatic melanoma. J Clin Oncol 1998;16:1752-1759.
- Eton O, Legha SS, Bedikian AY, et al. Sequential biochemotherapy versus chemotherapy for metastatic melanoma: results from a phase III randomized trial. J Clin Oncol 2002;20:2045-2052.
- O'Day SJ, Boasberg PD, Piro L, Kristedja TS, et al. Maintenance biotherapy for metastatic melanoma with interleukin-2 and granulocyte macrophage-colony stimulating factor improves survival for patients responding to induction concurrent biotherapy. Clin Cancer Res.2002(9):2775-2781.
- Ives NJ, Stowe RL, Lorigan P, Wheatley K. Chemotherapy compared with biochemotherapy for the treatment of metastatic melanoma:a meta-analysis of 18 trials involving 2,621 patients. J Clin Oncol.2007 25(34):5426-5434.
- Atkins MB, Hsu J, Lee S, et al. Phase III trial comparing concurrent biochemotherapy with cisplatin, vinblastine, dacarbazine, interleukin-2, and interferon alfa-2b with

cisplatin, vinblastine, and dacarbazine alone in patients with metastatic malignant melanoma(E3695):a trial coordinated by the eastern cooperative oncology group. J Clin Oncol 2008 Dec 10;26(35):5746-5754.

紫杉醇

•Wiernik PH and Einzig AI. Taxol in malignant melanoma. J Natl Cancer Inst Monogr. 15:185-187, 1993.

紫杉醇/卡铂

• Rao RD, Holtan SG, Ingle JN, et al. Combination of paclitaxel and carboplatin as second-line therapy for patients with metastatic melanoma. Cancer. 2006;106(2):375-382.

• Agarwala SS, Keilholz U, Hogg D, et al. Randomized phase III study of paclitaxel plus carboplatin with or without sorafenib as second line treatment in patients with advanced melanoma. J Clin Oncol (Meeting Abstracts). 2007;25(18_suppl):8510.

• Hauschild A, Agarwala SS, Trefzer U, et al. Results of a phase III, randomized, placebo-controlled study of sorafenib in combination with carboplatin and paclitaxel as second-line treatment in patients with unresectable stage III or stage IV melanoma. J Clin Oncol 2009;27:2823-2830.

• Flaherty KT, Lee SJ, Schuchter LM, et al. Final results of E2603: A double-blind, randomized phase III trial comparing carboplatin(C)/paclitaxel(P) with or without sorafenib(S) in metastatic melanoma. J Clin Oncol(ASCO Meeting Abstracts) 2010.28:(suppl; abstr):8511.

分期

表1

2002年恶性黑色素瘤AJCC分期

原发肿瘤 (T)

T_x 原发灶无法评价 (如黑色素瘤退化或薄片活检)

T₀ 无肿瘤证据

T_{is} 原位癌

T₁ 厚度≤1.0mm 伴或不伴溃疡

T_{1a} 厚度≤1.0mm, II-III级, 不伴溃疡

T_{1b} 厚度≤1.0mm, IV或V级, 伴溃疡

T₂ 厚度 1.01-2.0mm 伴或不伴溃疡

T_{2a} 1.01-2.0mm 不伴溃疡

T_{2b} 1.01-2.0mm 伴溃疡

T₃ 厚度 2.01-4.0mm 伴或不伴溃疡

T_{3a} 2.01-4.0mm 不伴溃疡

T_{3b} 2.01-4.0mm 伴溃疡

T₄ 厚度≥4.0mm 伴或不伴溃疡

T_{4a} >4.0mm 不伴溃疡

T_{4b} >4.0mm 伴溃疡

区域淋巴结 (N)

N_x 区域淋巴结无法评价

N₀ 无淋巴结转移

N₁ 一个淋巴结转移

N_{1a} 隐性转移 (病理检查发现转移)

N_{1b} 显性转移 (影像学或查体可明确判断的转移)

N₂ 2-3个淋巴结转移或移行转移 (经淋巴道转移) 但无淋巴结转移

N_{2a} 隐性转移 (病理检查发现转移)

N_{2b} 显性转移 (影像学或查体可明确判断的转移)

N_{2c} 卫星灶或移行转移无淋巴结转移

N₃ 4个或更多淋巴结转移, 或簇样转移结节, 或移行转移合并区域淋巴结转移, 或卫星灶合并区域淋巴结转移

远处转移 (M)

M_x 远处转移无法评价

M₀ 无远处转移

M₁ 远处转移

M_{1a} 皮肤、皮下组织, 或远处淋巴结转移

M_{1b} 肺转移

M_{1c} 其它内脏转移或任何远处转移伴 LDH 升高

分期（续）

临床分期

0 期	Tis	N0	M0
I A 期	T1a	N0	M0
I B 期	T1b	N0	M0
	T2a	N0	M0
II A 期	T2b	N0	M0
	T3a	N0	M0
II B 期	T3b	N0	M0
	T4a	N0	M0
II C 期	T4b	N0	M0
III 期	anyT	N1	M0
	anyT	N2	M0
	anyT	N3	M0
IV 期	anyT	anyN	M1

注意：临床分期包括原发灶病理分期和临床/影像学所确认的转移灶。常规来说，应在原发灶切除和分期检查完成后确定分期。

病理组织类型

原位癌	恶性黑色素瘤，NOS	浅表扩散型黑色素瘤
结节性黑色素瘤	恶性雀斑样痣黑色素瘤	肢端雀斑样痣性黑色素瘤
上皮样黑色素瘤	促纤维增生性黑色素瘤	梭形细胞黑色素瘤
恶性无色素痣	气球样细胞黑色素瘤	巨大色素痣恶性黑色素瘤

注：登陆 www.cancerstaging.net 可获更多信息。

病理分期

0 期	Tis	N0	M0
I A 期	T1a	N0	M0
I B 期	T1b	N0	M0
	T2a	N0	M0
II A 期	T2b	N0	M0
	T3a	N0	M0
II B 期	T3b	N0	M0
	T4a	N0	M0
II C 期	T4b	N0	M0
III A 期	T1-4a	N1a	M0
	T1-4a	N2a	M0
III B 期	T1-4b	N1a	M0
	T1-4b	N2a	M0
III C 期	T1-4a	N1b	M0
	T1-4a	N2b	M0
	T1-4a/b	N2c	M0
	T1-4b	N1b	M0
IV 期	T1-4b	N2b	M0
	anyT	N3	M0
IV 期	anyT	anyN	M1

注意：病理分期包括原发灶，部分或全部区域淋巴结切除的病理情况。病理分期除 0 或 I A 期患者，不需要淋巴结病理学评价。

正文

NCCN 分类准则

1 类证据: NCCN 一致认可, 基于高级别证据得出 (多中心、大规模、随机试验);

2A 类证据: NCCN 一致认可, 较低级别证据包括临床经验;

2B 类证据: NCCN 不全认可 (少数不赞同), 基于更低级别的证据包括临床经验;

3 类证据: NCCN 大部分专家不赞同。

除非特别标明, 所有推荐均为 2A 类证据。

回顾

2010 年, 估算美国新增病例数 68130 例, 死亡例数 8700 例。然而这些数字还过于保守, 因为很多表浅和原位癌的门诊患者未统计在内。黑色素瘤发病率仍持续增加。恶性黑色素瘤在男性恶性疾病中增长最快, 在女性次于肺癌。2005 年出生人口中发生恶性黑色素瘤的几率为 1/55 人。黑色素瘤根据死亡风险来说仅次于成人白血病。中位发病年龄为 59 岁。发生恶性黑色素瘤的高危因素包括明确的家族史, 黑色素瘤病史, 多发非典型痣或发育不良痣和先天基因突变。除外内因, 阳光暴晒也可能对黑色素瘤的发生发展起推动作用。皮肤容易被晒伤且皮肤白皙的个体的患病风险更高。然而黑色素瘤也发生于任何人种和未接受过大量阳光暴晒的人群。

与其他恶性肿瘤一样, 黑色素瘤的预后依赖于与初始诊断时的分期。约 82-85% 的黑色瘤患者表现为局限性疾病 (AJCC I 或 II 期), 10-13% 患者表现为区域转移 (AJCC III 期), 2-5% 发生远处转移 (AJCC IV 期)。通常而言, 预后好者为局限性病变, 原发肿瘤厚度 $\leq 1.0\text{mm}$, 90% 的患者获得长期生存。肿瘤厚度 $> 1\text{mm}$ 的长期生存为 50-90% 不等。

肿瘤厚度越厚, 淋巴结受累的可能性越高。区域淋巴结受累, 生存率几乎减半。III 期患者 5 年生存率为 20-70% 不等, 取决于瘤负荷等因素。远处转移患者的长期生存总体不超过 10%, 但也有部分患者生物学特性独特而进展缓慢。

当然，NCCN 临床指南很难符合所有的临床类型，无法替代好的临床判断和个体化治疗。后面也将讨论某些特殊情况和约 5% 的临床少见情况。NCCN 强烈建议对黑色素瘤进行早期的诊断和治疗，包括适当的参加临床试验。

临床表现和分期检查

活检

可疑色素病灶患者应行切除活检是最佳的，切缘 1-3mm。应有计划地注意切除活检的方向（如四肢取长轴方向）。随着前哨淋巴结活检的开展日益增多，因此初始诊断取活检时，切缘不宜过大，以免干扰后续治疗。

对于面部、手掌面、足底、耳、指端、甲下及较大的病灶不建议行切除活检。在这些情况下，全层切除或者穿刺活检也许是更好的选择，这些活检更加有助于判断病灶确切的分期，如果取材不佳，可以考虑靠近切缘重新取材。

根据AJCC分期修订版，黑色素瘤被分为下列3类：局限性疾病，无转移证据（I-II期），区域疾病（III期）和远处转移（IV期）。对局限期患者来说，Breslow 厚度、溃疡及有丝分裂率（原发灶厚度 $\leq 1\text{mm}$ 的黑色素瘤）是3个最重要预后的特征。

有丝分裂比例（MR）是肿瘤增值的指标，记为每平方毫米的有丝分裂的细胞数。最新的 AJCC 分期指南建议运用“热点”技术推算有丝分裂率。Barnhill 等比较了 MR 与溃疡作为局限黑色素瘤预后的重要性。一项多因素分析包括 MR 和溃疡、肿瘤厚度、MR(<1 , 1-6, >6)均为独立预后因素。另外还有很多研究也证实了 MR 作为原发性皮肤黑色素瘤的预后因子的重要性。根据 2010 年的 AJCC 分期系统，MR ≥ 1 独立地与疾病不良生存率相关，尤其是在浸润厚度 $\leq 1\text{mm}$ 的患者中。同时，MR 值也代替了 Clark 分级作为将浸润厚度 $\leq 1\text{mm}$ 的肿瘤分为 IA 及 IB 期的依据。多因素分析显示前哨淋巴结阳性的患者，除了 Breslow 厚度，MR 和年轻也是独立的预后因子。

美国皮肤协会推荐病理报告中应包含 MR，是否垂直生长期（VGP），TIL（肿瘤浸润淋巴细胞）和退行性变。如有微转移卫星灶，也应记录，因为卫星灶的出现预示着局部或全身转移的风险极高。预后与 III 期患者相仿。

临床医生应注意单纯促纤维增生性黑色素瘤（相对于混有梭形细胞和/或上皮样细胞的混合促纤维增生性黑色素瘤），该类黑色素瘤很少累及淋巴结，因此不需要常规进行 SLNB 检查。而混合促纤维增生性黑色素瘤淋巴结转移率与传统黑色素瘤相似。当怀疑单纯促纤维增生性黑色素瘤时，需由经验丰富的皮肤病理学家检查整块病变；当确诊单纯促纤维增生性黑色素瘤时，不需进行 SLNB 检查。

一些黑色素细胞增生在诊断方面存在困难。例如不典型黑色素细胞增生（AMP），恶性潜能不明黑色素细胞肿瘤（MELTUMP），性质未明浅表黑色素细胞肿瘤（SAMPUS），不典型 Spitz 瘤，以及不典型细胞性蓝痣。上述病变常见于青年患者，当怀疑上述病变时，建议向专长于不典型黑色素细胞病变的

病理学家咨询。对于黑色素瘤属于鉴别诊断的病例，病理报告需包括黑色素瘤的预后因素。对于组织学难以诊断的病变，如果技术条件允许，需考虑应用比较基因组杂交技术（CGH）或荧光原位杂交技术（FISH）检测特定的基因突变。近期一项不典型 Spitz 肿瘤的小样本研究提示，CGH 比 FISH 更加全面，在确定相关染色体拷贝数变化方面敏感性及特异性更高。

对于做 SLNB 的局限性病变患者，前哨淋巴结性质是最重要的预后因素。对于淋巴结转移（III期）患者，转移的淋巴结数目以及淋巴结临床性质（不可触及或可触及）是预测生存期的最重要因素，其次是原发肿瘤有无溃疡。其它预后相关因素包括淋巴结外肿瘤侵犯，前哨淋巴结阳性患者中转移黑色素瘤在前哨淋巴结中的大小及位置。

对于远处转移（IV期）患者，远处转移部位是判断预后最重要的因素。LDH 升高也被认为是IV期患者预后差的一项独立预后因素，并且已经被纳入 AJCC 分期系统。

NCCN 推荐

NCCN 黑色素瘤专家组推荐在病理报告中写入 Breslow 厚度，溃疡，有丝分裂比例，深部及边缘情况（阳性或阴性）；如果存在，需写入卫星灶；对于有丝分裂比例未定的小于等于 1.0mm 的非溃疡病灶，需写入 Clark 分级。理想条件下，所有病变的病理报告均需写入有丝分裂比例，因为有丝分裂比例被认为是一项独立预后因素。专家组达成共识，记录由 ADD Task Force 确定的诸多因素有所帮助，但并非必须。

对于III期患者，专家组推荐转移淋巴结个数，清扫淋巴结个数，是否有囊外侵犯，另外专家组还推荐前哨淋巴结阳性的患者中肿瘤的大小和位置也很重要。

对于IV期的患者，专家组推荐在诊断时记录所有转移灶的位置和血清LDH。

初始检查（分期检查）

确诊黑色素瘤后，应完善病史和查体(H&P)和全身皮肤检查。有发育不良痣的患者，应该详细询问个人或家族史（既往是否切除过发育不良痣）。对于侵袭性黑色素瘤患者，查体时需特别注意区域淋巴结及相关引流区域。

临床分期

病理、H&P（包括局部及引流淋巴结）和皮肤检查后可以决定患者的临床分期。根据AJCC分期系统，NCCN指南将患者分为如下几组：

0 期（原位癌）

IA期(厚度≤1mm，有丝分裂率小于1，无溃疡，有或无潜在不良特征，如厚度大于0.75mm，切缘阳性，广泛浸润，Clark 分级IV)

I B- II期(厚度≤1mm，有溃疡，有丝分裂率大于等于1；或厚度大于1mm，淋巴结阴性)

III期临床发现淋巴结阳性

III期 移行转移

IV期 远处转移

病理分期

临床诊断为I-II期的患者应做SLNB明确病理分期，约5-30%的患者行SLNB后被发现SLB转移，重新诊断为III期。但这些患者的预后好于临床发现淋巴结转移的患者。AJCC分期中也明确了这两类患者的预后差异。

检查

有很多理由支持黑色素瘤患者进行广泛的分期检查，其中一个就是为高危或者复发患者建立一系列基线的资料以备将来作对比。另一个理由上述检查可以发现临床隐性疾病，这将影响治疗抉择。第3个理由是这些检查可以确定入组临床试验患者分期的一致性。

虽然阴性的影像学结果很有价值，但是医生应该谨慎的理解这些结果，要意识到所有检查的分辨率都有相对不敏感的低限。最后，任何检查都有可能发现与黑色素瘤无关的异常，发现需要进行有创性的活检或至少能发现因等待随访结果而焦虑的患者。

常规血液检查及影像学筛查临床分期为I-II期恶性黑色素瘤，无症状远处转移很少。血液检查的筛查非常不敏感，有代表性影像学检查的发现通常是非特异的，经常发现与黑色素瘤无关的假阳性证据。

影像学研究收益更广泛用于评价III期患者，前哨淋巴结阳性的患者，有代表性影像学检查发现临床隐性转移的受益为0.5-3.7%。所有的报告都显示具有较高的假阳性发现。真正阳性的证据通常在患者身上发现，比如有溃疡的较厚的原发性肿瘤伴有前哨淋巴结的巨大转移。在临床发现阳性淋巴结但无症状的患者，常规有代表性的影像学检查受益更高，为4-16%。

这些回顾性研究报告，很难确定一个真正纯影像学分期为III期的研究人群，在这些III期的患者当中，很有可能在临床试验启动前被确定为IV期，因此，随着大部分III期患者最终出现远处转移，那么CT用来预测未来事件是个相对较差的方法。

PET是一种更易发现亚临床转移灶的检查方法。大多数检查者认为对于临床局限的黑色素瘤，用PET发现转移病灶并不敏感，受益率低。对于III期患者，PET扫描更有用，可以帮助发现CT不能发现的特征性病变（比如四肢）。

NCCN推荐

NCCN专家组认为合适的分期检查是非常重要的。虽然上面提到了很多检查手段，在多数情况下，临床医师来决定检查项目。合理应用全面的分期检查可以直接做出治疗决定，确定合适的临床试验人群以及基线检查资料。

常规影像学检查如CT,PET,MRI,对于I/II期患者并不推荐。这些检查应在需特别情况下使用。IIB期和IIC期患者，作为基线检查的胸片可以选做。常规血液学检查对于I到II期患者并不推荐。

大多数专家成员认为对于III期患者PET, CT检查受益率低, 对于III期患者无用，因为缺乏数据需要临床医生自行把握。对于III期临床判断淋巴结阳性的患者，专家组认为有必要证实可疑转移灶，可细针穿刺活检(优先)或切除肿大淋巴结活检。很明显，对于既往无明确黑色素瘤病史的患者，也可通过活检得到确诊。推荐腹股沟淋巴结转移的患者做盆腔CT，排除有无盆腔淋巴结转移及后腹膜的淋巴结转移。针对这部分病人，大部分专家组成员也建议行胸腹部CT, PET/CT, 和（或）头颅核磁。对于小部分表现为移行转移的III期患者，检查项目与其他III期患者相同，包括活检病理证实转移。

所有专家认为IV期远处转移患者需经细针活检(优先)或切除活检可疑转移灶以明确诊断。对考虑行靶向药物治疗或参加靶向药物临床试验的患者，推荐对其活检样本行基因检测（BRAF或C-kit突变情况）。IV期病人推荐检查胸/腹/盆CT加或不加PET-CT。

转移性黑色素瘤发生脑转移几率高，当提示有中枢神经系统轻微症状或查体阳性，应该做头部增强MRI 或CT，如果结果阳性将影响治疗。

尽管LDH对于预测是否转移不是敏感指标，但能指导预后。推荐诊断为IV期的患者进行血清LDH检测。其它血液学检查可由临床医生自行掌握。

原发灶治疗

外科手术切除是黑色素瘤的治疗原则。手术切缘应该考虑病灶位置和美观效果。许多的前瞻性随机临床试验都围绕原发性黑色素瘤的最佳手术切缘来开展。

WHO 组织的一个国际前瞻性临床研究，共入组 612 名原发性恶性黑色素瘤（厚度 $\leq 2.0\text{mm}$ ），接受扩大切除术，随机入组，一组手术切缘为 1cm，一组手术切缘为 3cm。中位随访 90 个月，两组局部复发率，无病生存和总生存相似。

另一个研究，入组 468 例厚度 1.0-4.0mm 恶性黑色素瘤接受扩大切除术，一组手术切缘为 2cm，一组手术切缘为 4cm。中位随访 10 年，两组局部复发率，无病生存和总生存无差异。瑞典的一项前瞻性随机试验证实满意的局部控制率和黑色素瘤相关生存并不因为更近距离的手术切缘而改变。

最近一个前瞻性随机临床试验对于厚度 $\geq 2.0\text{mm}$ 的黑色素瘤，比较 1cm 和 3cm 的手术切缘，结果显示，切缘距离越远与局部/淋巴结复发率轻微下降有关，但是没有改善局部复发率及黑色素瘤相关生存。系统回顾和 meta 分析也报道外科手术切缘 2cm 已经足够，原发肿瘤周围手术切缘不少于 1cm。

肢端恶性黑色素瘤由于它特有的特征，管理上产生特殊问题，无法预见的，不典型的交界性黑色素细胞增生的亚临床转移，可以延伸至肿瘤可见边缘几厘米以外的地方。多种方法目标是完成一个有精确切缘控制的外科切除，显示高局部控制率，虽未被大家普遍接受，但被应用于一些 NCCN 中心。

NCCN 推荐

以下提到的切除范围是指手术肉眼所视的切缘范围，并不一定要与病理学或组织学切缘相一致。

由于原位癌在可视病变周围可测量 0.5cm 边缘。所以较大的原位雀斑型恶性黑色素瘤手术要想取得组织学阴性的切缘，手术切缘必须超过 0.5cm。这项建议只是专家组达成的共识，并没有大规模的临床试验支持。

对于 IA 期（ $\leq 1.0\text{mm}$ ），推荐手术切缘为 1cm(1 类)。对于厚度为 1.01-2.0mm 的患者，推荐切除边缘为 1-2cm（1 类）。对肿瘤厚度超过 2.0mm 的患者（ $\leq 4\text{mm}$ 为 1 类证据， $\geq 4\text{mm}$ 为 2A 类证据），推荐手术切缘 2.0cm。外科切缘应当考虑病灶的解剖位置和患者的美容要求。专家们认为，如果解剖因素难以达到 2cm 切缘的，1-2cm 也能接受。

尽管外科切除是原位黑色素瘤的标准治疗，但对于解剖和美容需要的部位难以达到。尤其对于肢端黑色素瘤，表面使用咪喹莫特（治疗尖锐湿疣药物）也可以考虑，但需要对照研究来证实。专家组们尚不推荐这种治疗。放疗已经被用于恶性雀斑样癌的治疗中。在 Farshad 的一项回顾性研究中，精确放疗约有 5% 的失败率，平均复发时间为 45.6 个月。其中 4/5 的病例在放疗照射野的边缘复发，作者建议将照射范围扩大到距离病灶边缘 $\geq 10\text{mm}$ 的区域。

前哨淋巴结活检

前哨淋巴结活检（SLNB）是一种微创操作，可以明确是否有淋巴结转移，是否需要做淋巴结清扫。MSLT-I，是一项国际多中心 III 期临床研究，其目的在于评价 SLNB 对于早期黑色素瘤患者分期的安全性和准确性。该研究早期总结中，Morton 等人报告前哨淋巴结的准确率达 95%，假阴性率低并发症发生率低。Morton 近期总结（原发病灶厚度均为 1.2-3.5mm），这些患者进行了扩大切除及前哨淋巴结活检（如果淋巴结阳性则全部切除），这组患者与那些只做扩大切除，定期观察淋巴结变化必要时予以切除的患者相比较相关生存率没有明显提高。报告了 SLNB 组 5 年无病生存为 78%，观察组为 73%（ $P=0.0009$ ），这种差别至少要部分归因于观察组有较高的淋巴结复发率。在那些进行前哨淋巴结活检的病人中，前哨淋巴结的状态对于疾病相关生存是最重要的预后因子。然而，发现前哨淋巴结有转移的患者，如果立即行淋巴结清扫的患者的 5 年生存率明显高于延迟清扫的患者（72% VS 52%）。这种差别是因为前哨淋巴结活检阳性的肿瘤负荷要低于临床发现淋巴结的肿大。这个结果更加确定了 SLNB 的预后价值，并且通过 SLNB 可以证实那些淋巴结转移低肿瘤负荷的患者的生存由于临床发现淋巴结转移的患者。

在 MSLT-I 试验中 SLNB 对于厚度 $\leq 1.0\text{mm}$ 及 $\geq 4.0\text{mm}$ 黑色素瘤的意义没有特别提到。由于厚度越薄的黑色素瘤有个普遍较好的预后，那么 SLNB 所扮演的角色尚不明确。最近研究证实厚度小于 0.75mm 的黑色素瘤病人前哨淋巴结活检阳性率约为 2.7%；厚度于 0.75mm 到 1mm 的病人中，前哨淋巴结活检阳性率为 6.2%。预示前哨淋巴结阳性可能性增加的因子包括 Breslow 厚度和 Clark 分级，高有丝分裂率以及患病年龄较小。仅有一个中心证实前哨淋巴结可以预测低危患者的预后，但是随访期非常短。仍需要一系列大量而且长期的随访来评价 SLNB 对于厚度较薄的恶性黑色素瘤的预后价值。

厚度 $\geq 4.0\text{mm}$ 的前哨淋巴结阳性率为 30-40%，几乎每一个回顾性研究都显示前哨淋巴结状态对于较厚的黑色素瘤为一个较强的独立预后因素。因此对于这些高危患者，前哨淋巴结活检是合理的，同时可以帮助确定预后的人群参加辅助治疗的临床试验。肿瘤消退的意义是有争议的，越来越多的研究表明肿瘤消退与前哨淋巴结活检的阳性率无关。对前哨淋巴结行切除及免疫组化检查是必须的，由于前哨淋巴结所含有的散在成簇的肿瘤细胞与临床关联密切，AJCC 并不能因其瘤符合低而不把它看做转移灶，对于良性的黑色素细胞也要小心，因为结节痣也可能是黑色素瘤转移灶的一种表现形式，无论何时请一位经验丰富的皮肤病理学专家重复阅片是非常值得推荐的。

NCCN 推荐

SLNB 既可看做黑色素瘤的标准治疗也可作为临床试验的内容。NCCN 恶性黑色素瘤专家组不推荐期 0 或者 IA 期（ $\leq 1.0\text{mm}$ ）且无不良预后因素的患者进行 SLNB。对于 IA 期（ $\leq 1.0\text{mm}$ ）伴有不良预后因素，比如厚度超过 0.75mm，高有丝分裂率，年轻患者，是否进行 SLNB 值得讨论。其他不良预后因素比如阳性切缘，脉管侵犯也可以考虑 SLNB（2B）。肿瘤退变的意义还有争论，目前越来越多的研究发现肿瘤退变并不增加前哨淋巴结转移。IA 期前哨淋巴结活检的临床意义尚不明确，任何关于这组人群的讨论都反映出这样一个事实。对于 IB 或者 II 期的黑色素瘤（ $\leq 1.0\text{mm}$ 伴有溃疡，Clark IV,V

或者病变 $\geq 1.0\text{mm}$ 的黑色素瘤，专家组推荐 SLNB。对于建议行 SLNB 的患者，是否进行 SLNB 要根据患者是否有明显的伴随疾病及患者的意愿来决定。

前哨淋巴结将进行一系列的切割和免疫组化检查，对于扩大切除术后已经准确分期的患者，前哨淋巴结活检的有效性还是未知数。因此尽管患者可能需要前哨淋巴结活检，但是并不鼓励在计划进行前哨淋巴结活检之前进行扩大切除术。专家组对于那些有局部转移风险而临床未发现腋窝淋巴结转移的患者，如何进行正确的管理进行了大量的讨论。鉴于3个前瞻性的随机临床试验的结果，专家组并不推荐上述人群进行常规的选择性淋巴结切除术。对于扩大切除术后的患者可选择推荐其到可行淋巴结影像学检查的医院就诊。专家组认为对于高危的IA期黑色素瘤患者应考虑前哨淋巴结活检，对于IB-IIIC期黑色素瘤患者进行讨论并提议行前哨淋巴结活检。对于低危的IA和IB期患者（除了一些特殊情况）不建议行前哨淋巴结活检。由于缺乏可靠的数据支持，对于这组病人是否行前哨淋巴结活检的选择权应留给病人及主管大夫。

淋巴结清扫

研究表明在前哨淋巴结阳性且进行了完全淋巴结清扫的病人中，约有15%-20%病人的非前哨淋巴结也是阳性的。但完全淋巴结清扫术对于病人的局部控制率及总生存率的影响尚未明确。MSLT-II是一项正在进行中的研究，选取了前哨淋巴结转移的患者，一组进行观察，另一组进行完全淋巴结清扫，这项研究将为我们阐明完全淋巴结清扫对于预后的影响。

淋巴结清扫必须将基底部也完全切除。治疗性淋巴结切除的程度根据淋巴结受累区域的解剖结构来调整。通常，送检淋巴结数反映了局部淋巴结清扫的程度和病理评价的准确性。如盆腔CT显示髂骨和/或闭孔淋巴结转移或术中发现Cloquet淋巴结转移,推荐行腹股沟淋巴结深切除。

NCCN 推荐

如果前哨淋巴结阴性，不需要行局部淋巴结清扫。III期同时 SLN 阳性的患者应尽可能进行包括淋巴结基底部彻底的淋巴结清扫术（无论是作为治疗标准还是作为临床试验的对照组），而加入 MSLT-II 研究，对这些阳性的前哨淋巴结进行观察也是值得推荐的。对这些病人进行淋巴结基底部的观察可是否能够作为一种可选择的标准尚未明确。

这种方法作为一种标准治疗或者临床试验的内容。但是完全切除局部淋巴结对于对于局部控制率及远期生存的影响尚不清楚。

III 期伴有淋巴结巨大转移，影像学提示未见其他器官转移的患者，应当进行原发病灶的扩大切除及彻底的淋巴结清扫包括淋巴结基底部。如果 PET/CT 及盆腔 CT 提示髂骨和/或闭孔淋巴结转移或者术中发现 Cloquet 淋巴结转移，临床发现的阳性淋巴结转移或者有大于等于 3 个浅表淋巴结阳性，推荐行盆腔淋巴结清扫。

完成局部淋巴结清扫的其中一个措施是检查淋巴结的数量。但是 NCCN 专家认为目前回顾性研究的证据不充足，无法确定应清扫多少个淋巴结才充分。为确保淋巴结清扫的质量，专家组推荐手术记录中应详细描述淋巴结清除的解剖边界

辅助治疗

低剂量及中等剂量干扰素

WHO 进行的第一个主要的随机临床试验，干扰素组与观察组相比较总生存上无明显提高。(35% VS 37%)。法国合作组的临床试验显示，中位随访 5 年，术后辅助干扰素治疗组无复发生存及总生存上有明显升高的趋势。另一个前瞻性随机研究显示中位随访 41 个月，对于所有患者辅助干扰素治疗可延长无病生存。

另外 2 个随机临床试验 (EORTC 18952 和 AIM HIGH Study) 是期 IIB 和 III 期黑色素瘤切除术后，干扰素术后辅助治疗及观察组的对照研究。在 AIM HIGH Study 中，低剂量干扰素 a-2a 并不能提高无复发生存及总生存。在 EORTC 18952 试验中，中剂量干扰素对于无进展生存也无明显提高。

大剂量干扰素

有 3 个随机临床试验评价高剂量干扰素的效果。ECOG1864 比较 IIB 期 ($\geq 4.0\text{mm}$ 无淋巴结受累) 和 III 期伴有移行转移或者局域淋巴结受累患者术后大剂量干扰素 a-2b 治疗和观察组的对照研究。中位随访 6.9 年，干扰素辅助治疗组总生存明显提高。在 12.6 年的随访时，尽管在无复发生存上干扰素辅助治疗组明显受益，但是生存总生存两组没有明显差异。另一个更长的随访试验 ECOG1690 也显示出大剂量干扰素 a-2b 辅助治疗组在无复发生存上的优势，但是没有总生存上的优势。E1694 试验比较高剂量 a-2b 干扰素与疫苗 GM2-KLH21 的辅助治疗效果，在近 2 年的中位随访中，前者的无复发生存及总生存优于后者，但是有些专家认为选用疫苗作为对照组有争议。随机 III 期临床试验 EORTC 18961 (1314 名 II 期黑色素瘤患者接受 GM2-KLH21 疫苗治疗) 因生存数据

较差而被提前关组。

近期的一项回顾性研究（包括 IIB, IIC or III 期患者）显示应用大剂量干扰素 α -2b 后产生自身抗体及临床出现自身免疫反应的患者和没有出现自身免疫反应的患者相比，生存获益更多（无论是无复发生存还是总生存）。

回顾随机对照试验发现，干扰素 α 辅助治疗不能延长那些具有高危复发风险的黑色素瘤患者的总生存时间。E1684, E1690 及 E1694 综合分析正式对于黑色素瘤切除术后的患者，大剂量干扰素治疗可延长无复发生存，但并没有提高总生存。

ECOG 研究讨论了关于 IIB ($\geq 4.0\text{mm}$ 无淋巴结受累) 和 III 期半侧转移或者区域淋巴结受累患者的治疗。最近的系统性回顾研究，尽管高剂量干扰素 α 治疗可延长高危原发的黑色素瘤的无病生存期，但是对于中高危的患者，辅助干扰素治疗的角色仍未确定。高剂量干扰素辅助治疗具有毒性，在大多数机构已逐渐减少使用，但专家组仍认为它在社区医疗活动中起到了一定的作用。

EORTC18991 临床研究入组了 1256 例 III 期术后患者，随机进入观察组或长效 α 干扰素组（拟治疗 5 年），治疗组的四年无复发生存明显好于观察组（45.6% vs 38.9%），但总生存无差别。基于这些数据，2011 年，FDA 将长效干扰素 α 作为黑色素瘤淋巴结受累患者辅助治疗用药。NCCN 专家组将长效干扰素作为淋巴结清扫术后患者的辅助治疗用药。

近期对两个大型 III 期随机研究（EORTC1892 和 EORTC18991）提示原发灶溃疡患者的复发率和死亡率明显减低，但是其临床或生物学原因尚不明确。

辅助放射治疗

辅助放射治疗很少用于已切除的局部黑色素瘤。唯一例外的是可用于具有局部侵袭性的促纤维增生性黑色素瘤（DNM）。一项包括 128 例 DNM 患者的回顾性研究表明，尽管行辅助放疗的患者预计愈后更差（肿瘤厚度更厚，Clark 分级更高，切除边缘更窄），然而接受辅助放疗和未行辅助放疗的患者的局部复发率是相似的（7% vs 6%）。专家组推荐放射治疗适用于那些切缘不充分，尤其是病灶主要分布在头颈部区域的患者。

放疗对于存在危险因素的患者，在控制淋巴结复发方面具有一定的作用。Agrawal 等人进行了一项关于放射治疗作用的最大型的回顾性研究。研究对 615 名患者从淋巴结数量、大小、位置、和结外转移这些具体标准进行评估，进而评价出区域淋巴结复发的高危患者。中位随访 5 年，接受放射治疗的患者中仅有 10.2% 的患者局部复发，而未行放疗的患者中有 40.6%。多因素分析，辅助放疗可以提高局部控制率 ($P < 0.0001$)。值得注意的是，治疗相关性疾病，特别是淋巴性水肿的发病率随着放疗也是显著上升的（5 年发病率 20% vs 13%， $P = 0.004$ ）。在澳大利亚，一项关于对淋巴结基底部进行放疗和具有淋巴结复发危险因素的观察组的回顾性随机试验已经完成。初步结果已经以摘要的形式发表。这项 III 期试验中，250 名曾行根治术的而现在有孤立淋巴结复发的患者要么对淋巴结基底部行放射治疗，要么进入观察组。符合条件的患者包括那些腮腺淋巴结 ≥ 1 个，颈部或腋窝淋巴结 ≥ 2 个，腹股沟淋巴结 ≥ 3 ，颈部或腋窝淋巴结最大直径 $\geq 3\text{cm}$ ，腹股沟淋巴结最大直径 $\geq 4\text{cm}$ ，或淋巴结外转移辅助放疗组的淋巴结区域复发率明显减少 ($HR = 1.77; 95\% \text{ CI}, 1.02-3.08; P < .041$)，但是对于总生存期没有明显延长。在其他临床研究中，有各种各样的分割放疗模式的手术后放疗方案。

预计试验结果不久将会发布。大剂量分割放疗和常规放疗几乎是等效的。虽然在使用高剂量分割放疗时，特别关注它的毒副作用，但所有的研究均表明是可以很好耐受的。

NCCN 推荐

大多数原位或早期黑色素瘤原发灶切除即可治愈。然而，促纤维增生性黑色素瘤患者，尤其是切缘未达标准的患者具有局部复发高危因素。手术后辅助放疗可以提高局部控制率。手术后切缘阳性的患者，可以选择性外用咪喹莫特（原位癌）或行放射治疗（证据级别 2B 级）。有高危复发风险的淋巴结阴性的早期恶性黑色素瘤（IB 或 II 期， $\leq 1.0\text{mm}$ 伴有溃疡或有丝分裂 $\geq 1/\text{mm}^2$ ，病变厚度 $\geq 1.0\text{mm}$ ），辅助治疗的选择包括加入临床试验或者观察。淋巴结阴性的 IIB 或 IIC 期患者，辅助治疗的选择包括临床试验、观察或者干扰素 α 。III 期患者，辅助治疗选择包括临床试验（首选），观察或干扰素 α 。长效干扰素 α 可用于病灶全切除的伴有前哨淋巴结阳性或其余淋巴结受累的 III 期患者，但不适用于伴有移行转移的 III 期患者。对于淋巴结受累的高危患者可以对淋巴结基底行辅助放疗：淋巴结受累数目多，且直径大，或有肉眼可见的结外软组织受累，都可以在颈部淋巴结区行放射治疗。

高剂量或长效干扰素 α 辅助治疗现在的证据级别为 2B 的原因是它的低获益风险率。是否行干扰素治疗需考虑患者个人情况，向患者充分解释干扰素的利弊后再决定。

对于所有术后或经过初试治疗，目前处于无瘤状态的病人，应考虑辅助治疗。值得注意的是，没有证据支持对完全切除病灶的 IV 期患者使用干扰素 α 辅助治疗，并且专家组也不推荐这一做法。就这一点而言，这种辅助治疗的选择目前仍处于临床试验阶段。详见“转移性黑色素瘤的治疗”和“复发的治疗”部分。

转移性黑色素瘤的治疗

移行转移的局部治疗

III 期移行转移的患者有多种参考的治疗方法（大多数局部的）供选择。治疗方法的选择基于肿瘤沉积的大小、部位和数量，但是证据是有限的，并且关于最佳疗效没有达成共识。对于数量较少且可切除的转移灶，切缘阴性是非常重要的。虽然移行转移淋巴结受累的隐性很高，而且移行转移合并前哨淋巴结阳性预后不佳，但前哨淋巴结对预后的作用尚未证实。

现在使用的还有一些非手术区域疗法。隔离肢体热灌注或输注疗法是对受侵的肢体进行高剂量的化疗，从而避免了全身用药。马法兰是这一技术的常用药物。Thompson 等人报道了隔离肢体热输注化疗和灌注化疗有效率相当。最近一项关于隔离肢体输注疗法的研究，128 名受试者中，CR 达 31%。另一方面，对 38% 的患者进行 5 年生存观察，使用改进后的超高温隔离肢体灌注的 CR 可高达 63%。

其他一些方法包括病灶内注射卡介苗、干扰素 α 、激光切除或局部咪喹莫特。咪喹莫特对小的浅表的真皮病变有效，而不适用于皮下病变。有时候放

疗也可使用，但在放射部位有卫星灶的患者有复发的风险。在接受辅助放疗的高危患者中，唯一与放射部位局部复发相关的危险因素是卫星灶。

系统治疗

传统化疗

转移性黑色素瘤的预后差。现在常用的药物包括达卡巴嗪、替莫唑胺、高剂量 IL-2、单用紫杉醇或联合使用顺铂或卡铂。这些药物作为一线或二线方案的中位反应率低于 20%。对于转移性黑色素瘤没有统一的标准化疗方案，这也反应了 FDA 批准的传统化疗药物的有效率低。然而，随着新型药物的发展，转移性黑色素瘤的治疗前景也在快速地发生变化。

新型治疗

Ipilimumab，是一种能阻滞细胞毒性 T 细胞抗原-4 (CTLA-4) 的单克隆抗体，2011 年 3 月 FDA 批准其用于转移性黑色素瘤的治疗。获得批准是基于一项关于 676 名经过全身治疗病变仍然进展的不可切除的转移性黑色素瘤患者的随机的 III 期试验。受试者按照 3: 1: 1 的比例分别接受 Ipilimumab 联合糖蛋白 100 多肽疫苗 (gp100)，Ipilimumab 和 gp100 治疗。相对于单独使用 gp100 的患者 (6.4 月)，接受联合治疗 (10.0 月;HR=0.68 和 gp100 组相比; P<0.001) 或单独使用 Ipilimumab(10.1 月; HR=0.66 和 gp100 组相比; P=0.003) 的患者的总生存期显著延长了。值得注意的是 15/23 的患者在重复给药之后达到了 PR 或 SD。

Ipilimumab 激活 T 细胞，具有极大的免疫反应风险。潜在自身免疫失调的患者容易受到严重反应的影响。在这项试验中，约 60% 的接受治疗的患者出现了免疫相关不良反应。10-15% 的受试者达到了 3-4 级不良反应。腹泻是最常见的免疫相关不良反应，很多例子都是使用大剂量激素治疗。在整个试验过程中，有 7 例患者死于免疫相关性毒性。

另一个三期试验是在 502 名未经治疗的转移性黑色素瘤患者中开展的。受试者被随机分在两组，Ipilimumab 联合达卡巴嗪或达卡巴嗪联合安慰剂。主要终点是 Ipilimumab 组的总生存期较对照组更长 (11.2 月 vs 9.1 月)。Ipilimumab 组和对照组的 3 年生存率分别为 20.8% 和 12.2% (HR=0.72;P<.001)。Ipilimumab 组约 56% 的患者发生 3-4 级不良反应，但是没有药物相关性死亡。

约 45% 的转移性黑色素瘤具有细胞内 BRAF 基因突变。Vemurafenib 是一种特定的 BRAF 基因突变的抑制剂。一项 III 期随机临床试验通过 675 名未经治疗，伴有 BRAF 基因 V600 突变的转移性黑色素瘤比较 Vemurafenib 与达卡巴嗪。Vemurafenib 可延长总生存期及无进展生存期 (PFS) (死亡 RR=0.37; 死亡或进展 RR=0.26; P<.001)。6 个月，Vemurafenib 组和达卡巴嗪组的存活率分别为 84%，64%。Vemurafenib 组 38% 的患者因为不良反应调整药物剂量。皮肤并发症是常见的不良反应。使用 Vemurafenib 的患者中 18% 发展为皮肤鳞状细胞癌或角化棘皮病，需要行切除术，12% 发生 2-3 级的皮肤光敏反应。关节疼痛是最常见的皮肤外的不良反应 (21%)。基于这项随机研究的结果，2011 年 8 月，FDA 批准 Vemurafenib 可用于治疗 BRAF 基因突变的转移

性或不可切除的黑色素瘤。Cobas 4800 BRAF V600 突变试验，这个判断肿瘤突变状态的伴随性诊断试验也得到了 FDA 的认可。NCCN 专家组将 Vemurafenib 列为可用于 BRAF 基因 V600E 或 K 突变的黑色素瘤患者的全身治疗。突变情况需经过 FDA 认可的试验或由 CLIA 认可的设备测试。

虽然 Ipilimumab 和 Vemurafenib 的获准大大改善了 IV 期黑色素瘤患者的初级控制，然而，每种药物都有它特有的局限性。Ipilimumab 有潜在的严重的自身免疫毒性，在服药数月之后，临床不良反应才会显现出来，总的反应率低于 20%。然而，一旦出现不良反应，便会持续存在。另一方面，Vemurafenib 对 40-50% 的 BRAF 基因 V600 突变的患者有效，服药数天至数周后开始起效。不幸的是，中位反应持续时间是 5-6 月。

这两种药物的成功引发了一系列新的问题：它们在辅助治疗中的使用，关于它们与细胞毒性化疗的反应的争论，定义了耐药性的机制。

这一变化强调了尽可能参加临床试验的重要性，在 NCCN 指南中，对于不可切除的转移性黑色素瘤的患者，这仍然是优先选择。

生物化疗

生物化疗是将化疗与生物制剂联合使用。一项单中心 II 期试验中，对转移性黑色素瘤患者使用生物治疗（顺铂、长春花碱、达卡巴嗪、干扰素 α 和白介素-2）的总的反应率达 27-64%，CR 达 15-21%。一项小型的 III 期随机试验将序贯生物化疗（按顺序使用达卡巴嗪、顺铂、长春花碱、IL-2 和干扰素 α ）同达卡巴嗪、顺铂联合长春花碱（CVD）作对比，有效率（RR）：生物化疗组 48%，CVD 组 25%，中位生存期：生物化疗组 11.9 月，CVD 组 9.2 月。在一项三期随机分组试验（E3695）中，生物化疗（顺铂、长春花碱、达卡巴嗪、IL-2 和干扰素 α ）的有效率和无进展生存期略高于 CVD 组，但是不能延长反应效率和总生存期。生物化疗的毒性远远大于 CVD。试图通过皮下注射 IL-2 来降低生物化疗的毒性，然而同单用化疗相比，这并没有表现出生物化疗的实质获益。最近一项荟萃分析也表明，生物化疗可以延长总的有效率，但是对于转移性黑色素瘤患者并没有生存获益。

姑息放疗

大多数人认为黑色素瘤对放疗不敏感，与之相反的是，放疗可以有效缓解系统性转移性疾病。有研究表明，侵及中枢神经系统和未侵及中枢神经系统的远处转移的症状缓解率分别为 39% 和 68% 到 84%。报道称，临床完全有效率为 17% 到 69%，而部分有效或完全有效率为 49% 到 97%。一项单中心的回顾性研究表明，在 121 名接受姑息放疗的 IV 期患者中，总的有效率为 49%，完全有效率为 54%。对于淋巴转移或移行转移的患者，总的有效率为 77%，其中完全有效率为 44%。

NCCN 推荐

III 期：移行转移

移行转移灶小且数目有限的优先选择手术完全切除（切缘须阴性）。切除孤立移行转移灶时可考虑行前哨淋巴结活检。如果移行转移灶数目有限，特别是皮肤病灶，不易完全切除的可以病灶内注射卡介苗或 IFN- α 或局部咪喹莫特。激光消除和放疗对部分患者有效。如移行转移灶数目较多，局部热灌注或输注化疗是个选择。上述所有推荐治疗都是 IIB 级证据。其他治如全身治疗和加入临床试验也可选择，尤其是在局部或区域治疗失败以后。

远处转移（IV 期）

IV 期患者的治疗取决于病灶是局限的（可切除）还是弥散的（不可切除），如后面所述。

局限转移灶推荐手术切除。部分内脏孤立转移者，可考虑短期观察后复查，如果出现新转移灶，可考虑手术，术后接受辅助治疗或临床试验。专家组一致认为，已切除的 IV 期患者不适合接受临床试验以外的干扰素 α 辅助治疗。另外，局限性转移也可全身治疗，作为标准治疗或贯穿整个临床过程（优选）。局限转移切除后的残留病灶可照下面播散性病变来处理。

播散性病变的处理根据有无脑转移而不同。无脑转移患者的系统治疗包括：1、临床试验（优选）。2、Ipilimumab（I 级证据）。3、BRAF 基因突变的患者可选用 Vemurafenib。4、达卡巴嗪、替莫唑胺或高剂量 IL-2。5、联合化疗或生物治疗（达卡巴嗪或替莫唑胺为基础的包括顺铂，长春花碱±IL-2,IFN- α ）（II 级证据）。6、紫杉醇为基础的化疗（单药或联合顺铂或卡铂）（II 级证据）。

接受 Ipilimumab 治疗期间，严密监测潜在致死性免疫介导不良反应是必须的，专家组强烈推荐在使用 Ipilimumab 过程中加入危险评估和降低风险策略（REMS）项目。接受 Ipilimumab 治疗的患者，在给药 12 周以后，持续了 3 个月 SD 或 PR 或 CR，之后病情进展，可以再按 3mg/kg 的剂量，每 3 周给 1 次药，重复 4 个周期。专家组推荐使用 Vemurafenib 的患者，定期前往推荐的皮肤病学专家处进行皮肤评估，以监测皮肤不良反应的发生。

需要注意的是高剂量 IL-2 或其他生物化疗的毒副作用大。一些患者可能会尝试生物化疗来姑息治疗或是起效后能使用其他一些治疗。无论如何，NCCN 专家组推荐患者在有相关经验的中心接受治疗。使用 IL-2 的禁忌症包括：器官衰竭、体力状况评分低、不能治疗的或活动性的脑转移。

黑色素瘤一线治疗的推荐是基于很多因素，包括 BRAF 基因突变情况，疾病发展速度，伴或不伴肿瘤相关症状。肿瘤负荷小，无症状的转移性黑色素瘤患者适合免疫治疗（Ipilimumab 或 IL-2），因为有时间等待抗肿瘤免疫反应的出现。有症状的 BRAF 基因突变的患者或使用免疫治疗病情仍然进展的患者可以考虑使用 Vemurafenib。临床试验的目的在于回答关于这些药物使用的最佳顺序或是联合用药的问题。

无法耐受一线治疗或一线治疗后复发的患者，如果 ECOG 评分在 0-2 分或 KPS 评分 ≥ 60 分，可以选择其他全身治疗。二线治疗方案包括临床试验（优选）或前述一线治疗中的其他药物。

脑转移患者通常优先处理中枢神经系统病变，目的是延缓或阻止瘤内出血、癫痫或神经功能异常。脑转移的治疗依据有无症状，病灶数量以及病灶部位，参见 NCCN 中枢神经系统指南。立体定位放射手术(SRS)和/或全脑放疗可以作为首选治疗或是切除病灶后的辅助治疗。除了全身治疗，有症状的患者可以通过姑息手术或放疗来达到缓解症状的目的，如胃肠道出血或梗阻、溃疡性皮肤病转移或淋巴结肿大等。最佳支持治疗也是一种选择。

脑和颅外均有转移的患者的治疗，正如前面章节列出的那样，在处理中枢神经系统病变的同时或之后开始。需要注意的是避免使用高剂量 IL-2，因为它对未经治疗的脑转移患者的疗效差，并且可能加重脑转移病灶周围水肿。对于癌周无明显水肿的小脑转移的患者，IL-2 仍可考虑使用。

随访

如果缺少明确的资料，治疗可以根据黑色素瘤患者恰当的随访来选择。随访程序受复发风险，是否初治以及家族史影响；也包括其它因素，如交界痣或患者焦虑状态等。最佳的随访时间尚存争议。虽然大部分患者的复发风险在5年之内，但是晚期复发（超过10年）也是存在的。转移性疾病患者5-10年后可能没有必要进行严密的随访（根据转移的相对风险）。然而，因为第二原发黑色素瘤的风险为4-8%，专家组推荐对黑色素瘤患者的皮肤进行终生监测。

Romano及其同事近期进行了一项关于III期复发患者的回顾性研究。IIIA期患者3年内出现首次局部区域复发或淋巴结复发的风险低于5%；IIIB期患者出现上述复发的风险2年内低于5%；IIIC期患者出现上述复发的风险7个月内低于5%。以上提示在上述时间点之后多次体检可能也不会发现复发。另外，患者亚分期越晚，全身或脑部复发风险越高。如IIIC期患者出现脑外复发风险为48%，出现脑复发风险为13%。作者认为对于有中枢神经系统复发的IIIC期患者，连续3年定期进行中枢神经系统影像学检查可能会降低其患病率。

很难证明频繁监测对患者预后的作用。应该组织一项随访计划能早期检测疾病复发从而有机会手术切除。这种随访尤其适于区域淋巴结高危复发者（未行前哨淋巴结活检或选择性淋巴结切除）。另外该随访对检测第二原发黑色素瘤、确认家族史、筛查第二原发癌，患者教育和治疗效果等有意义。影像学检查的获益比低，假阳性率高，并且有射线累积的风险。因此，并不推荐对于病人行频繁的影像学检查用于随诊。

应向患者及家属做皮肤癌预防教育包括防晒等措施。合理的应用防晒霜可以减少黑色素瘤的发病率。应告知患者从何处可以获得皮肤预防的知识，以下列出了一些：

www.aafp.org/afp/20000715/375ph.html(美国家庭医生分会-防晒指南)

www.acpm.org/skinpro.htm（如何防护紫外线）

www.cdc.gov/mmwr/preview/mmwrhtml/rr5215a1.htm（预防皮肤肿瘤）

NCCN推荐

推荐对包含0期和原位癌患者在内的所有黑色素瘤病人进行至少每年一次的皮肤检查。临床医生应教育病人何时该如何自检皮肤及淋巴结。如发现阳性体征应及时行影像学检查。

IA-IIA期恶性黑色素瘤患者，经治疗达到无瘤状态后，应根据临床情况每3-12个月询问病史和查体（重点检查区域淋巴结和皮肤），共5年，此后每年1次。影像学检查和血液筛查必要性不大。

IIB-IV期患者，头2年每3-6个月询问病史和查体（重点检查区域淋巴结和皮肤），共2年；后3年每3-12月一次；以后至少每年一次。CT，MRI和/或PET扫描也可以用来随访特殊的症状和体征或监测复发或转移（2B）。血液筛查必要性不大。因为大部分患者复发出现于前5年，不推荐对5年以上没有复发的患者行常规影像学检查。

复发的治疗

初次临床复发应经 FNA（细针穿刺活检）细胞学或活检病理证实。如果病人有意愿行靶向治疗或者参加临床试验，应对标本进行基因检测。

NCCN 推荐

局部瘢痕复发

局部瘢痕复发（原发灶切除不足），常表现为局部持续病变；局部复发（原发灶已切净）通常表现为皮肤淋巴疾病与扩大切除的瘢痕接近。前者经再次切除后预后较好，后者预后与区域复发者相似。

对原发灶切除不足而局部复发者，其检查应该和原发灶相似（根据病灶厚度）。推荐行扩大切除，加或不加前哨淋巴结活检。原发灶切除完全后复发的检查（包括病史和查体以及实验室检查）。如果没有远处病灶，局部复发和局限性移行转移者推荐外科切除且切缘阴性。根据病灶厚度和个人情况可考虑行前哨淋巴结活检。原发灶完全切除局部复发行再次切除后的辅助治疗可选临床试验、高剂量 α -2b 干扰素或观察。

移行复发的临床诊断需经活检证实。移行转移的检查与移行性疾病的相似。外科切除须做到切缘阴性，还应结合病人个人意愿考虑前哨淋巴结活检。

对于不能切除疾病，可选择1) 瘤体内注射注射（BCG或IL-2）；2) CO₂激光切除；3) 隔离肢体高温灌注马法兰；4) 临床试验；或 5) 全身治疗。少数情况下，放疗可加强局部控制（2B）。

如果应用以上方法达完全缓解，可行临床试验、高剂量 α -2b 干扰素或观察等辅助治疗。

区域淋巴结复发

如果患者表现有淋巴结转移，最好经FNA活检证实。检查包括FNA（优先）和/或淋巴结活检，胸片和/或胸部CT，LDH，盆腔CT（腹股沟淋巴结阳性），和腹/盆腔CT，脑MRI和PET。

以往未行淋巴结切除或未完全切除者须行淋巴结完全切除（第11页）。如果患者既往已行完全性淋巴结切除，应切除复发灶并达到切缘阴性。术后辅助性治疗（包括参加临床试验、随诊观察、放疗及大剂量干扰素治疗）可减少局部复发可能。对于仅能切除部分复发淋巴结的患者，可选择术后放疗、参加临床试验、系统治疗及随诊观察。对于无法切除病灶的患者可选择参加临床试验、系统治疗或放疗。

全身性复发

全身性复发者（不管是局限还是弥漫复发）的检查和治疗同原发IV期转移者相似。

总结

NCCN 黑色素瘤指南融合、提炼并简化了多方面的知识和经验，以图表的形式表示出来。通常来说，对原发灶治疗的推荐有更多更准确的数据为依据，故好于对复发的治疗推荐。所有的建议仅作为一个基础，具体的个体化治疗需要临床医师和其他因素综合决定，比如当地医疗条件、专业水平，患者的需求、愿望和期望等。