



中国临床肿瘤学会 (CSCO)

# 黑色素瘤诊疗指南 2021

GUIDELINES OF CHINESE SOCIETY OF CLINICAL ONCOLOGY (CSCO)  
MELANOMA

中国临床肿瘤学会指南工作委员会 组织编写

人民卫生出版社

·北京·

## 版权所有，侵权必究！

### 图书在版编目(CIP)数据

中国临床肿瘤学会(CSCO)黑色素瘤诊疗指南.2021/  
中国临床肿瘤学会指南工作委员会组织编写. —北京:  
人民卫生出版社, 2021.8  
ISBN 978-7-117-31848-8

I. ①中… II. ①中… III. ①黑色素瘤—诊疗—指南  
IV. ①R739.5-62

中国版本图书馆CIP数据核字(2021)第148156号

人卫智网 [www.ipmph.com](http://www.ipmph.com) 医学教育、学术、考试、健康, 购书智慧智能综合服务平台  
人卫官网 [www.pmph.com](http://www.pmph.com) 人卫官方资讯发布平台

中国临床肿瘤学会(CSCO)黑色素瘤诊疗指南 2021

Zhongguo Linchuang Zhongliu Xuehui(CSCO) Heisesu Liu Zhenliao Zhinan 2021

组织编写: 中国临床肿瘤学会指南工作委员会  
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](mailto:pmph@pmph.com)  
购书热线: 010-59787592 010-59787584 010-65264830  
印 刷: 北京盛通印刷股份有限公司

经 销: 新华书店  
开 本: 787×1092 1/32 印张: 5  
字 数: 124千字  
版 次: 2021年8月第1版  
印 次: 2021年8月第1次印刷  
标准书号: ISBN 978-7-117-31848-8  
定 价: 46.00元

打击盗版举报电话: 010-59787491 E-mail: [WQ@pmph.com](mailto:WQ@pmph.com)  
质量问题联系电话: 010-59787234 E-mail: [zhiliang@pmph.com](mailto:zhiliang@pmph.com)

基于循证医学证据、兼顾诊疗产品的可及性、吸收精准医学新进展，制定中国常见肿瘤的诊断和治疗指南，是中国临床肿瘤学会（CSCO）的基本任务之一。近年来，临床诊疗指南的制定出现新的趋向，即基于诊疗资源的可及性，这尤其适合于发展中国家，以及地区差异性显著的国家 and 地区。中国是幅员辽阔、地区经济和学术发展不平衡的发展中国家，CSCO 指南需要兼顾地区发展差异、药物和诊疗手段的可及性及肿瘤治疗的社会价值三个方面。因此，CSCO 指南的制定，要求每一个临床问题的诊疗意见根据循证医学证据和专家共识度形成证据类别，同时结合产品的可及性和效价比形成推荐等级。证据类别高、可及性好的方案，作为Ⅰ级推荐；证据类别较高、专家共识度稍低，或可及性较差的方案，作为Ⅱ级推荐；临床实用，但证据类别不高的，作为Ⅲ级推荐。CSCO 指南主要基于国内外临床研究成果和 CSCO 专家意见，确定推荐等级，以便于大家在临床实践中参考使用。CSCO 指南工作委员会相信，基于证据、兼顾可及、结合意见的指南，更适合我国的临床实际。我们期待得到大家宝贵的反馈意见，并将在指南更新时认真考虑、积极采纳合理建议，保持 CSCO 指南的科学性、公正性和时效性。

中国临床肿瘤学会指南工作委员会

## 目录

- CSCO 诊疗指南证据类别 / 1
- CSCO 诊疗指南推荐等级 / 2
- CSCO 黑色素瘤诊疗指南 2021 更新要点 / 3
- 1 黑色素瘤诊疗总则 / 5
- 2 黑色素瘤的诊断原则 / 9
  - 2.1 病理诊断原则 / 10
  - 2.2 影像诊断原则 / 16
  - 2.3 分期 / 18
- 3 皮肤黑色素瘤的治疗原则 / 25
  - 3.1 皮肤黑色素瘤的手术治疗原则 / 26
    - 3.1.1 0 期、Ⅰ A、Ⅰ B 期黑色素瘤的治疗 / 26
    - 3.1.2 Ⅱ A、Ⅱ B、Ⅱ C 期黑色素瘤的治疗 / 32
    - 3.1.3 Ⅲ 期黑色素瘤的外科治疗 / 33
    - 3.1.4 可完全切除的Ⅳ 期黑色素瘤的治疗 / 38
  - 附录 1 手术切缘 / 39
  - 3.2 皮肤黑色素瘤的辅助治疗原则 / 40

- 3.2.1 皮肤黑色素瘤的系统辅助治疗 / 40
- 3.2.2 淋巴结辅助放疗原则 / 44
- 附录 2 皮肤黑色素瘤常用的术后辅助治疗方案 / 49
- 3.3 皮肤黑色素瘤的晚期治疗原则 / 50
  - 3.3.1 无脑转移患者的治疗 / 50
  - 3.3.2 存在脑转移患者的治疗 / 56
  - 附录 3 皮肤黑色素瘤常用的晚期治疗方案 / 62
- 4 肢端黑色素瘤的治疗原则 / 65
  - 4.1 肢端黑色素瘤的手术治疗原则 / 66
    - 4.1.1 0期、ⅠA、ⅠB期黑色素瘤的治疗 / 66
    - 4.1.2 ⅡA、ⅡB、ⅡC期黑色素瘤的治疗 / 72
    - 4.1.3 Ⅲ期黑色素瘤的外科治疗 / 73
    - 4.1.4 可完全切除的Ⅳ期黑色素瘤的治疗 / 78
  - 4.2 肢端黑色素瘤的辅助治疗原则 / 79
    - 4.2.1 肢端黑色素瘤的系统辅助治疗 / 79
    - 4.2.2 淋巴结辅助放疗原则 / 84

## 目录

- 附录 4 肢端黑色素瘤常用的术后辅助治疗方案 / 84
- 4.3 肢端黑色素瘤的晚期治疗原则 / 90
  - 4.3.1 无脑转移患者的治疗 / 90
  - 4.3.2 存在脑转移患者的治疗 / 97
- 附录 5 肢端黑色素瘤常用的晚期治疗方案 / 103
- 5 黏膜黑色素瘤的治疗原则 / 105
- 6 眼部葡萄膜黑色素瘤的治疗原则 / 121
- 7 随访原则 / 129
  - 7.1 皮肤和肢端黑色素瘤的随访 / 130
  - 7.2 黏膜黑色素瘤的随访 / 134
  - 7.3 眼部黑色素瘤的随访 / 135
- 附录 6 AJCC 第 8 版脉络膜、睫状体黑色素瘤分期 / 141

## CSCO 诊疗指南证据类别

证据特征			CSCO 专家共识度
类别	水平	来源	
1A	高	严谨的 Meta 分析、大型随机对照研究	一致共识 (支持意见 $\geq 80\%$ )
1B	高	严谨的 Meta 分析、大型随机对照研究	基本一致共识, 争议小 (支持意见 60%~80%)
2A	稍低	一般质量的 Meta 分析、小型随机对照研究、设计良好的大型回顾性研究、病例-对照研究	一致共识 (支持意见 $\geq 80\%$ )
2B	稍低	一般质量的 Meta 分析、小型随机对照研究、设计良好的大型回顾性研究、病例-对照研究	基本一致共识, 争议小 (支持意见 60%~80%)
3	低	非对照的单臂临床研究、病例报告、专家观点	无共识, 且争议大 (支持意见 $<60\%$ )



## CSCO 诊疗指南推荐等级

推荐等级	标准
I 级推荐	<p><b>1A 类证据和部分 2A 类证据</b></p> <p>CSCO 指南将 1A 类证据，以及部分专家共识度高且在中国可及性好的 2A 类证据，作为 I 级推荐。具体为：适应证明确、可及性好、肿瘤治疗价值稳定，纳入《国家基本医疗保险、工伤保险和生育保险药品目录》的诊治措施</p>
II 级推荐	<p><b>1B 类证据和部分 2A 类证据</b></p> <p>CSCO 指南将 1B 类证据，以及部分在中国可及性欠佳，但专家共识度较高的 2A 类证据，作为 II 级推荐。具体为：国内外随机对照研究，提供高类别证据，但可及性差或者效价比不高；对于临床获益明显但价格较贵的措施，考虑患者可能获益，也可作为 II 级推荐</p>
III 级推荐	<p><b>2B 类证据和 3 类证据</b></p> <p>对于某些临床上习惯使用，或有探索价值的诊治措施，虽然循证医学证据相对不足，但专家组意见认为可以接受的，作为 III 级推荐</p>



## CSCO 黑色素瘤诊疗指南 2021 更新要点

### 3 皮肤黑色素瘤的治疗原则

#### 3.2.1 皮肤黑色素瘤的系统辅助治疗

针对Ⅲ期术后患者，对PD-1单抗1年的推荐等级进行了调整，在Ⅱ级推荐中增加了“帕博利珠单抗1年”，在Ⅲ级推荐中增加了“特瑞普利单抗1年”。针对Ⅳ期术后患者，将Ⅰ级推荐的“PD-1单抗1年”调整为Ⅲ级推荐“纳武利尤单抗1年”，并在Ⅲ级推荐中增加了“帕博利珠单抗1年”“特瑞普利单抗1年”。

#### 3.3.1 无脑转移患者的治疗

针对一线治疗，对PD-1单抗单药的推荐等级进行了调整，在Ⅱ级推荐中增加了“帕博利珠单抗、特瑞普利单抗”，“PD-1单抗+伊匹木单抗”由Ⅱ级改为Ⅲ级推荐。在Ⅲ级推荐中，增加了“如携带*BRAF V600*突变：维莫非尼/考比替尼+阿替利珠单抗或达拉非尼/曲美替尼+帕博利珠单抗”。针对二线治疗，Ⅱ级推荐中增加了“仑伐替尼+帕博利珠单抗”；福莫司汀由Ⅰ级推荐改为Ⅱ级推荐。

#### 3.3.2 存在脑转移患者的治疗

PS0~2中“全脑放疗”由Ⅰ级推荐改为Ⅲ级推荐。“PD-1单抗+伊匹木单抗”从Ⅱ级改为Ⅲ级推荐。对PD-1单抗的推荐等级进行了调整，在Ⅱ级推荐中增加了“帕博利珠单抗、特瑞普利单抗”。在Ⅲ级推荐中增加了“纳武利尤单抗鞘内注射”。

### 4 肢端黑色素瘤的治疗原则

#### 4.2.1 肢端黑色素瘤的系统辅助治疗

针对Ⅲ期术后患者，对 PD-1 单抗 1 年的推荐等级进行调整，在Ⅲ级推荐中增加了“帕博利珠单抗、特瑞普利单抗、纳武利尤单抗”。针对Ⅳ期术后患者，将“PD-1 单抗 1 年”从Ⅰ级推荐中删除。

增加了 4.3 肢端黑色素瘤的晚期治疗原则的具体内容。在既往版本中肢端黑色素瘤的晚期治疗原则参考皮肤黑色素瘤的晚期治疗原则。在此次更新中，针对一线治疗，增加了“阿帕替尼 + 卡瑞利珠单抗”的Ⅲ级推荐。针对二线治疗，增加了“仑伐替尼 + 帕博利珠单抗”的Ⅱ级推荐。

## 5 黏膜黑色素瘤的治疗原则

可手术切除黏膜黑色素瘤辅助治疗：“大剂量干扰素”从Ⅱ级调整为Ⅲ级推荐，“特瑞普利单抗”从Ⅱ级调整为Ⅲ级推荐，并备注“(PD-L1 阳性)”，增加“达拉非尼 + 曲美替尼 (*BRAF V600* 突变)”为Ⅲ级推荐。

不可手术切除或晚期黏膜黑色素瘤：“帕博利珠单抗”“特瑞普利单抗”均从Ⅱ级调整为Ⅲ级推荐。增加“阿替利珠单抗 + 贝伐珠单抗”为Ⅲ级推荐，“达拉非尼 + 曲美替尼”从Ⅱ级调整为Ⅰ级推荐。

## 7 随访原则

- (1) 合并了皮肤 / 肢端黑色素瘤随访原则并更新部分检查要求。
- (2) 增加黏膜黑色素瘤随访原则。
- (3) 增加眼部黑色素瘤随访原则。

# 1 黑色素瘤诊疗总则

黑色素瘤的 MDT 诊疗模式

内容	I 级推荐	II 级推荐	III 级推荐
MDT 学科构成 <sup>a, b</sup>	外科：骨与软组织肿瘤科，头颈外科，结直肠外科，妇瘤科 肿瘤内科 放射治疗科 影像科	介入治疗科 病理科 内镜科 超声科	其他相关学科
MDT 成员要求	高年资主治医师及以上	副主任医师及以上	
MDT 讨论内容 <sup>c, d</sup>	需要局部治疗的晚期患者 转移瘤潜在可切除的晚期患者	需要特殊辅助治疗决策的患者	主管医师认为需要 MDT 的患者（例如诊治有困难或争议）； 推荐进入临床研究的患者
MDT 日常活动	固定学科 / 固定专家 固定时间（建议每 1~2 周一次） 固定场所 固定设备（投影仪、信息系统）	根据具体情况设置	

## 【注释】

- a 黑色素瘤的诊治应重视多学科团队（multidisciplinary team, MDT）的作用，推荐有条件的单位将尽可能多的黑色素瘤患者的诊疗纳入 MDT 的管理。
- b MDT 的实施过程由多个学科的专家共同分析患者的临床表现、影像、病理和分子生物学资料，对患者的一般状况、疾病的诊断、分期 / 侵犯范围、发展趋向和预后做出全面的评估，并根据当前的国内外治疗规范 / 指南或循证医学依据，结合现有的治疗手段，为患者制订最适合的整体治疗策略。
- c MDT 原则应该贯穿每一位患者的治疗全程。
- d MDT 应根据治疗过程中患者机体状况的变化、肿瘤的反应而适时调整治疗方案，以期最大限度地延长患者的生存期、提高治愈率和改善生活质量。



## 2 黑色素瘤的诊断原则



## 2.1 病理诊断原则

目的	I 级推荐	II 级推荐	III 级推荐
获取组织技术	切除活检		
病理学诊断	Breslow 厚度，是否溃疡，有丝分裂率，Clark 分级，切缘，有无微卫星灶，相关免疫组化检测	有无脉管浸润，是否垂直生长期（VGP），肿瘤浸润淋巴细胞（TIL），慢性日光晒伤小体，退行性变，分子检测	-
分子分型	<i>BRAF</i> 、 <i>CKIT</i> 和 <i>NRAS</i> 基因突变检测	NGS 热点基因检测	-

除非特殊标注，上述证据类别均为 2A 类

### 【注释】

- a 送检标本处理：对于临床初步判断无远处转移的黑色素瘤患者，活检一般建议完整切除，不建议穿刺活检或局部切除，部分切取活检不利于组织学诊断和厚度测量，增加了误诊和错误分期

- 风险。如病灶面积过大或已有远处转移需要确诊的，可行局部切取活检。标本需完整送检，手术外科医师做好标记切缘，10% 甲醛溶液固定标本达 6~48h。
- b 专家组建议病理报告中必须包括的内容为肿瘤厚度、是否伴有溃疡，这两个指标与 T 分期直接相关，也是判断预后最重要的特征<sup>[1-4]</sup>。在第 8 版 AJCC 肿瘤分期中，对于 T1 期肿瘤进行了重新定义，T1a 为肿瘤厚度  $<0.8\text{mm}$ ，且不伴有溃疡。T1b 为肿瘤厚度  $0.8\sim 1.0\text{mm}$ ，无需考虑有无溃疡的形成，或肿瘤厚度  $<0.8\text{mm}$ ，伴有溃疡。另外，出于精确性和可操作性的目的，肿瘤厚度要求精确到小数点后一位即可<sup>[5]</sup>。
- c 有丝分裂率 (mitotic rate, MR) 是肿瘤增殖的指标，记为每平方毫米的有丝分裂细胞数。第 8 版 AJCC 分期指南继续沿用“热点”技术推算有丝分裂率<sup>[4, 6]</sup>，但不再影响肿瘤 T 分期。Barnhill 等比较了 MR 与溃疡作为局限期黑色素瘤预后的重要性，对 MR 和溃疡、肿瘤厚度进行多因素分析，发现 MR ( $<1$ 、 $1\sim 6$ 、 $>6$ ) 是最重要的独立预后因素。另外，还有很多研究也证实了 MR 是皮肤黑色素瘤的重要预后因子<sup>[7-10]</sup>。MR  $\geq 1$  的患者疾病特异生存期 (DSS 较差) 是预后的独立不良因素<sup>[11, 12]</sup>。
- d 切缘阳性的，需描述范围 (如是原位还是浸润性)；切缘阴性的，美国病理学家协会 (CAP) 指南要求以毫米为单位报告显微镜下测量的肿瘤与切缘的横向或纵向距离。
- e 微卫星灶指直径大于  $0.05\text{mm}$ ，距离原发灶至少  $0.3\text{mm}$  的真皮网状层、脂膜或脉管中的瘤巢，与区域淋巴结转移相关性高。初次活检或扩大切除标本中出现局部微卫星灶分期归为 N2c (III B 期)；出现微卫星灶的患者需要做前哨淋巴结活检，若前哨淋巴结阳性，则分期为 N3 (III C 期)<sup>[13, 14]</sup>。

- f 建议所有患者治疗前都做基因检测，目前成熟的靶点是 *BRAF*、*CKIT* 和 *NRAS*，基因检测结果与预后、分子分型和晚期治疗有关。黑色素瘤依基因变异可分为 4 种基本类型：①肢端型；②黏膜型；③慢性日光损伤型（CSD）；④非慢性日光损伤型（non-CSD，包括原发病灶不明型）。其中日光损伤型主要包括头颈部和四肢黑色素瘤，日光暴露较多，高倍镜下可观察到慢性日光晒伤小体，国外资料显示 28% 的黑色素瘤患者发生 *KIT* 基因变异（突变或拷贝数增多），10% 发生 *BRAF* 变异，5% 发生 *NRAS* 变异；肢端型和黏膜型发生 *KIT* 基因变异较多，其次为 *BRAF* 突变；非慢性日光损伤型，如躯干黑色素瘤，大部分发生 *BRAF V600E* 突变（60%）或 *NRAS* 突变（20%）<sup>[15-18]</sup>。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%；其中肢端型、黏膜型、慢性日光损伤型、非慢性日光损伤型和原发灶不明型分别为 11.9% 和 7.3%，9.6% 和 10.2%，20.7% 和 3.4%，8.1% 和 3.2% 及 7.8% 和 5.9%。我国 468 例原发黑色素瘤标本 *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 15 号外显子的 *V600E* 是最常见的突变位点（87.3%）。多因素分析显示 *KIT* 基因和 *BRAF* 基因突变均是黑色素瘤的独立预后因素，危险系数分别为 1.989（95% CI: 1.263~3.131）和 1.536（95% CI: 1.110~2.124），*P* 分别为 0.003 和 0.01<sup>[19]</sup>。
- g 针对皮肤切缘和早期黑色素瘤，不推荐冰冻病理。

## 参考文献

---

- [ 1 ] BALCH CM, GERSHENWALD JE, SOONG SJ, et al. Final version of 2009 AJCC melanoma staging and classification. *J Clin Oncol*, 2009, 27 (36): 6199-6206.
- [ 2 ] THOMPSON JF, SOONG SJ, BALCH CM, et al. Prognostic significance of mitotic rate in localized primary cutaneous melanoma: an analysis of patients in the multi-institutional American Joint Committee on Cancer melanoma staging database. *J Clin Oncol*, 2011, 29 (16): 2199-2205.
- [ 3 ] BALCH CM, GERSHENWALD JE, SOONG SJ, et al. Multivariate analysis of prognostic factors among 2313 patients with stage III melanoma: comparison of nodal micrometastases versus macrometastases. *J Clin Oncol*, 2010, 28 (14): 2452-2459.
- [ 4 ] EDGE SB, BYRD DR, COMPTON CC, et al. *AJCC Cancer Staging Manual*. 7th ed. New York, NY: Springer, 2010.
- [ 5 ] GERSHENWALD JE, SCOLYER RA, HESS KR, et al. *AJCC Cancer Staging Manual*. 8 ed. 2016.
- [ 6 ] PIRIS A, MIHM MC Jr, DUNCAN LM. AJCC melanoma staging update: impact on dermatopathology practice and patient management. *J Cutan Pathol*, 2011, 38 (5): 394-400.
- [ 7 ] AZZOLA MF, SHAW HM, THOMPSON JF, et al. Tumor mitotic rate is a more powerful prognostic indicator than ulceration in patients with primary cutaneous melanoma: an analysis of 3661 patients

from a single center. *Cancer*, 2003, 97 (6): 1488-1498.

- [ 8 ] FRANCKEN AB, SHAW HM, THOMPSON JF, et al. The prognostic importance of tumor mitotic rate confirmed in 1317 patients with primary cutaneous melanoma and long follow-up. *Ann Surg Oncol*, 2004, 11 (4): 426-433.
- [ 9 ] GIMOTTY PA, ELDER DE, FRAKER DL, et al. Identification of high-risk patients among those diagnosed with thin cutaneous melanomas. *J Clin Oncol*, 2007, 25 (9): 1129-1134.
- [ 10 ] THOMPSON JF, SOONG SJ, BALCH CM, et al. Prognostic significance of mitotic rate in localized primary cutaneous melanoma: an analysis of patients in the multi-institutional American Joint Committee on Cancer melanoma staging database. *J Clin Oncol*, 2011, 29 (16): 2199-2205.
- [ 11 ] PAEK SC, GRIFFITH KA, JOHNSON TM, et al. The impact of factors beyond Breslow depth on predicting sentinel lymph node positivity in melanoma. *Cancer*, 2007, 109 (1): 100-108.
- [ 12 ] SONDAK VK, TAYLOR JM, SABEL MS, et al. Mitotic rate and younger age are predictors of sentinel lymph node positivity: lessons learned from the generation of a probabilistic model. *Ann Surg Oncol*, 2004, 11 (3): 247-258.
- [ 13 ] HARRIST TJ, RIGEL DS, DAY CL, Jr., et al. "Microscopic satellites" are more highly associated with regional lymph node metastases than is primary melanoma thickness. *Cancer*, 1984, 53 (10): 2183-2187.
- [ 14 ] CANCER GENOME ATLAS NETWORK. Genomic Classification of Cutaneous Mela-



noma. *Cell*, 2015, 161 (7): 1681-1696.

- [ 15 ] HIGH WA, ROBINSON WA. Genetic mutations involved in melanoma: a summary of our current understanding. *Adv Dermatol*, 2007, 23: 61-79.
- [ 16 ] CURTIN JA, BUSAM K, PINKEL D, et al. Somatic activation of KIT in distinct subtypes of melanoma. *J Clin Oncol*, 2006, 24 (26): 4340-4346.
- [ 17 ] CURTIN JA, FRIDLYAND J, KAGESHITA T, et al. Distinct sets of genetic alterations in melanoma. *N Engl J Med*, 2005, 353 (20): 2135-2147.
- [ 18 ] KONG Y, SI L, ZHU Y, et al. Large-scale analysis of KIT aberrations in Chinese patients with melanoma. *Clin Cancer Res*, 2011, 17 (7): 1684-1691.
- [ 19 ] SI L, KONG Y, XU X, et al. Prevalence of BRAF V600E mutation in Chinese melanoma patients: large scale analysis of BRAF and NRAS mutations in a 432-case cohort. *Eur J Cancer*, 2012, 48 (1): 94-100.

## 2.2 影像诊断原则

目的	I 级推荐	II 级推荐	III 级推荐
筛查	全面的皮肤检查		
影像分期	区域淋巴结超声 胸部 CT 腹盆部超声、增强 CT 或 MRI 全身骨扫描 头颅增强 CT 或增强 MRI <sup>[1]</sup>	全身 PET/CT <sup>[2]</sup>	

除非特殊标注，上述证据类别均为 2A 类。

### 【注释】

影像学检查有助于判断患者有无远处转移，以及协助术前评估（包括 X 线、超声等）。

如原发灶侵犯较深，局部应行 CT、MRI 检查。

如临床怀疑区域淋巴结转移，建议首选淋巴结超声，淋巴结转移的超声表现特征：淋巴结呈类圆形，髓质消失，边缘型血流<sup>[3]</sup>。



## 参考文献

---

- [ 1 ] XING Y, BRONSTEIN Y, ROSS MI, et al. Contemporary diagnostic imaging modalities for the staging and surveillance of melanoma patients: a meta-analysis. *J Natl Cancer Inst*, 2011, 103 (2): 129-142.
- [ 2 ] CLARK PB, SOO V, KRAAS J, et al. Futility of fluorodeoxyglucose F 18 positron emission tomography in initial evaluation of patients with T2 to T4 melanoma. *Arch Surg*, 2006, 141 (3): 284-288.
- [ 3 ] VOIT C, VAN AKKOOI AC, SCHÄFER-HESTERBERG G, et al. Ultrasound morphology criteria predict metastatic disease of the sentinel nodes in patients with melanoma. *J Clin Oncol*, 2010, 28 (5): 847-852.

## 2.3 分期<sup>[1]</sup>

原发肿瘤 (T) 分期		区域淋巴结 (N) 分期		远处转移 (M) 分期	
TX	原发肿瘤厚度无法评估	NX	区域淋巴结无法评估	M0	无远处转移证据
T0	无原发肿瘤证据	N0	无区域淋巴结转移证据		
Tis	原位癌				
T1	厚度 ≤ 1.0mm	N1	1 个淋巴结或者无淋巴结转移但是出现以下转移：移行转移，卫星结节和 / 或微卫星转移	M1	有远处转移
T1a	厚度 < 0.8mm 且无溃疡	N1a	1 个临床隐匿淋巴结转移 (镜下转移，例如经前哨淋巴结活检诊断)	M1a	转移至皮肤、软组织 (包括肌肉) 和 / 或非区域淋巴结转移

分期 (续表)

原发肿瘤 (T) 分期		区域淋巴结 (N) 分期		远处转移 (M) 分期	
				M1a (0)	LDH 正常
				M1a (1)	LDH 升高
T1b	厚度 <0.8mm 且有溃疡 0.8~1.0mm	N1b	1 个临床显性淋巴结转移	M1b	转移至肺伴或不伴 M1a 转移
				M1b (0)	LDH 正常
				M1b (1)	LDH 升高
		N1c	无区域淋巴结转移, 但是 出现以下转移: 移行转移, 卫星转移和 / 或微卫星转移	M1c	非中枢神经系统的其 他内脏转移伴或不伴 M1a 或 M1b 转移
				M1c (0)	LDH 正常
				M1c (1)	LDH 升高

分期 (续表)

原发肿瘤 (T) 分期		区域淋巴结 (N) 分期		远处转移 (M) 分期	
				M1d	转移至中枢神经系统伴或不伴 M1a 或 M1b 或 M1c 转移
				M1d (0)	LDH 正常
				M1d (1)	LDH 升高
T2	厚度 >1.0~2.0mm	N2	2~3 个淋巴结或 1 个淋巴结伴有移行转移, 卫星转移和 / 或微卫星转移		
T2a	无溃疡	N2a	2~3 个临床隐匿淋巴结转移 (镜下转移, 例如经前哨淋巴结活检诊断)		
T2b	有溃疡	N2b	2~3 个淋巴结转移中至少 1 个临床显性淋巴结转移		

分期 (续表)

原发肿瘤 (T) 分期		区域淋巴结 (N) 分期		远处转移 (M) 分期	
		N2c	至少 1 个淋巴结转移 (临床显性或隐性) 伴有移行转移, 卫星转移和 / 或微卫星转移		
T3	厚度 >2.0~4.0mm	N3	4 个及以上淋巴结; 或 2 个以上淋巴结伴有移行转移, 卫星转移和 / 或微卫星转移; 融合淋巴结无论是否伴有移行转移, 卫星转移和 / 或微卫星转移		
T3a	无溃疡	N3a	4 个及以上临床隐匿淋巴结转移 (镜下转移, 例如经前哨淋巴结活检诊断)		

分期 (续表)

原发性肿瘤 (T) 分期		区域淋巴结 (N) 分期		远处转移 (M) 分期		
T3b	有溃疡	N3b	4个及以上淋巴结转移中至少1个临床显性淋巴结转移或可见融合淋巴结			
		N3c	2个及以上临床隐匿淋巴结转移或临床显性淋巴结转移伴/不伴融合淋巴结且伴有移行转移, 卫星转移和/或微卫星转移			
T4	厚度 >4.0mm					
T4a	无溃疡					
T4b	有溃疡					

AJCC 第 8 版病理分期

	N0	N1a	N1b	N1c	N2a	N2b	N2c	N3a	N3b	N3c
Tis	0	-	-		-	-		-		
T0	-	-	III B	III B	-	III C	III C	-	III C	III C
T1a	I A	III A	III B	III B	III A	III B	III C	III C	III C	III C
T1b	I A	III A	III B	III B	III A	III B	III C	III C	III C	III C
T2a	I B	III A	III B	III B	III A	III B	III C	III C	III C	III C
T2b	II A	III B	III B	III B	III B	III B	III C	III C	III C	III C
T3a	II A	III B	III B	III B	III B	III B	III C	III C	III C	III C
T3b	II B	III C	III C	III C	III C	III C	III C	III C	III C	III C
T4a	II B	III C	III C	III C	III C	III C	III C	III C	III C	III C
T4b	III C	III C	III C	III C	III C	III C	III C	III D	III D	III D
M1a	IV	IV	IV	IV	IV	IV	IV	IV	IV	IV
M1b	IV	IV	IV	IV	IV	IV	IV	IV	IV	IV
M1c	IV	IV	IV	IV	IV	IV	IV	IV	IV	IV



## 参考文献

---

- [ 1 ] Gershenwald JE, Scolyer RA, Hess KR, et al. Melanoma Staging: Evidence-Based Changes in the American Joint Committee on Cancer Eighth Edition Cancer Staging Manual. CA Cancer J Clin (2017) 67: 472-492.

### 3 皮肤黑色素瘤的治疗原则

## 3.1 皮肤黑色素瘤的手术治疗原则

### 3.1.1 0期、I A、I B期黑色素瘤的治疗

分期	分层	I级推荐	II级推荐	III级推荐
0期	原位癌	手术切除，无需辅助治疗，切缘0.5~1cm		慢 Mohs 显微描记手术
I A期	厚度 <0.8mm	手术切除，无需辅助治疗，切缘1cm (1类)		
I A期	0.8mm ≤ 厚度 <1mm，且合并危险因素	手术切除，无需辅助治疗，切缘1cm (1类)	原发灶手术 ± 前哨淋巴结活检	
I B期	T1b	原发灶手术前哨淋巴结活检，切缘1cm (1类)		
I B期	T2a	原发灶手术 + 前哨淋巴结活检，切缘1~2cm (1类)		

除非特殊标注，上述证据类别均为2A类。

如有合适的临床研究，仍推荐选用临床研究。

## 【注释】

- a 外科切缘是指外科医师进行手术时测量到的临床切缘，而不是病理医师测量的大体或病理切缘。可根据患者具体的原发病灶解剖结构和功能对切缘进行调整<sup>[1-7]</sup>。通常需要根据活检病理报告的厚度来决定进一步扩大切除的切缘。对于活检病理未能报告明确深度或病灶巨大的患者，可考虑直接扩大切除 2cm。
- b 对于面积较大的原位癌，如雀斑痣样黑色素瘤，可能需要大于 0.5cm 的切缘才能保证完整切除<sup>[8]</sup>。皮肤科的慢 Mohs 显微描记手术对于部分原位癌切除有帮助<sup>[9]</sup>。对于部分切缘阳性无法手术的患者，可行咪喹莫特外敷或局部放疗（2 类）。
- c 外科手术标准：皮肤黑色素瘤的切除要求完整切除皮肤以及深达肌筋膜的皮下组织。对于 T1 及部分 T2 病变，局部复发与 8mm 距离相关，1cm 切缘能降低复发率<sup>[10, 11]</sup>，厚度 >2mm 的肿瘤，1cm 的切缘是不够的，需要达到 2cm<sup>[9-12]</sup>。通常无需切除筋膜，但对浸润较深的原发灶（>4mm）可考虑切除筋膜<sup>[13]</sup>。
- d 危险因素包括溃疡、高有丝分裂率及淋巴与血管侵犯等<sup>[14, 15]</sup>。
- e 前哨淋巴结活检是病理分期评估区域淋巴结是否转移的手段。肿瘤厚度 >1mm 推荐行前哨淋巴结活检。通常不推荐对原发肿瘤厚度 ≤ 0.8mm 的患者行前哨淋巴结活检，传统的危险因素，例如溃疡、高有丝分裂率及淋巴与血管侵犯在这些患者前哨淋巴结活检中的指导意义有限。这些危险因素一旦出现，是否行前哨淋巴结活检需考虑患者的个人意愿。病灶厚度为 0.8~1.0mm 的

可结合临床考虑行前哨淋巴结活检<sup>[16-19]</sup>。鉴于我国皮肤黑色素瘤的溃疡发生率高达60%以上<sup>[20]</sup>，且伴有溃疡发生的皮肤黑色素瘤预后较差，故当活检技术或病理检测技术受限从而无法获得可靠的浸润深度时，合并溃疡的患者均推荐SLNB。SLNB有助于准确获得N分期，提高患者的无复发生存率，但对总生存期无影响<sup>[21]</sup>。前哨淋巴结内低肿瘤负荷（前哨淋巴结的转移灶直径 $<0.1\text{mm}$ ）的患者无需接受扩大淋巴结清扫<sup>[22]</sup>。

f 针对皮肤切缘有无肿瘤残留及早期色素性病变的良恶性判断，不推荐冰冻病理诊断。

## 参考文献

- [1] CASCINELLI N. Margin of resection in the management of primary melanoma. *Semin Surg Oncol*, 1998, 14 (4): 272-275.
- [2] COHN-CEDERMARK G, RUTQVIST LE, ANDERSSON R, et al. Long term results of a randomized study by the Swedish Melanoma Study Group on 2-cm versus 5-cm resection margins for patients with cutaneous melanoma with a tumor thickness of 0.8-2.0 mm. *Cancer*, 2000, 89 (7): 1495-1501.
- [3] KHAYAT D, RIXE O, MARTIN G, et al. Surgical margins in cutaneous melanoma (2cm versus 5cm for lesions measuring less than 2.1-mm thick). *Cancer*, 2003, 97 (8): 1941-1946.
- [4] BALCH CM, SOONG SJ, SMITH T, et al. Long-term results of a prospective surgical trial comparing 2 cm vs. 4 cm excision margins for 740 patients with 1-4 mm melanomas. *Ann Surg*

Oncol, 2001, 8 (2): 101-108.

- [ 5 ] THOMAS JM, NEWTON-BISHOP J, A'HERN R, et al. Excision margins in high-risk malignant melanoma. *N Engl J Med*, 2004, 350 (8): 757-766.
- [ 6 ] GILLGREN P, DRZEWIECKI KT, NIIN M, et al. 2-cm versus 4-cm surgical excision margins for primary cutaneous melanoma thicker than 2 mm: a randomised, multicentre trial. *Lancet*, 2011, 378 (9803): 1635-1642.
- [ 7 ] MONCRIEFF MD, GYORKI D, SAW R, et al. 1 versus 2-cm excision margins for pt2-pt4 primary cutaneous melanoma (MelMart): A feasibility study. *Ann Surg Oncol*, 2018, 25 (9): 2541-2549.
- [ 8 ] WELCH A, REID T, KNOX J, et al. Excision of melanoma in situ on nonchronically sun-exposed skin using 5-mm surgical margins. *J Am Acad Dermatol*, 2014, 71 (4): 834-835.
- [ 9 ] STIGALL LE, BRODLAND DG, ZITELLI JA. The use of mohs micrographic surgery (mms) for melanoma in situ (MIS) of the trunk and proximal extremities. *J Am Acad Dermatol*, 2016, 75 (5): 1015-1021.
- [ 10 ] MACKENZIE ROSS AD, HAYDU LE, QUINN MJ, et al. The association between excision margins and local recurrence in 11, 290 thin (T1) primary cutaneous melanomas: A case-control study. *Ann Surg Oncol*, 2016, 23 (4): 1082-1089.
- [ 11 ] HAYDU LE, STOLLMAN JT, SCOLYER RA, et al. Minimum safe pathologic excision margins for primary cutaneous melanomas (1-2 mm in thickness): Analysis of 2131 patients treated at a single

center. *Ann Surg Oncol*, 2016, 23 (4): 1071-1081.

- [ 12 ] HUNGER RE, ANGERMEIER S, SEYED JAFARI SM, et al. A retrospective study of 1-versus 2-cm excision margins for cutaneous malignant melanomas thicker than 2 mm. *J Am Acad Dermatol*, 2015, 72 (6): 1054-1059.
- [ 13 ] KIMBROUGH CW, MCMASTERS KM, DAVIS EG. Principles of surgical treatment of malignant melanoma. *Surg Clin North Am*, 2014, 94 (5): 973-988, vii.
- [ 14 ] MITTELDORF C, BERTSCH HP, JUNG K, et al. Sentinel node biopsy improves prognostic stratification in patients with thin (pT1) melanomas and an additional risk factor. *Ann Surg Oncol*, 2014, 21 (7): 2252-2258.
- [ 15 ] WONG SL, BRADY MS, BUSAM KJ, et al. Results of sentinel lymph node biopsy in patients with thin melanoma. *Ann Surg Oncol*, 2006, 13 (3): 302-309.
- [ 16 ] TESTORI A, MOZZIUO N. Surgical techniques of melanoma and sentinel node biopsy. *Semin Oncol*, 2002, 29 (4): 325-328.
- [ 17 ] MOCELLIN S, HOON DS, PILATI P, et al. Sentinel lymph node molecular ultrastaging in patients with melanoma: a systematic review and meta-analysis of prognosis. *J Clin Oncol*, 2007, 25 (12): 1588-1595.
- [ 18 ] MORTON DL, THOMPSON JF, COCHRAN AJ, et al. Sentinel-node biopsy or nodal observation in melanoma. *N Engl J Med*, 2006, 355 (13): 1307-1317.



- [ 19 ] MORTON DL, THOMPSON JF, COCHRAN AJ, et al. Final trial report of sentinel-node biopsy versus nodal observation in melanoma. *N Engl J Med*, 2014, 370 (7): 599-609.
- [ 20 ] CHI Z, LI S, SHENG X, et al. Clinical presentation, histology, and prognoses of malignant melanoma in ethnic Chinese: a study of 522 consecutive cases. *BMC Cancer*, 2011, 11: 85.
- [ 21 ] MORTON DL, THOMPSON JF, COCHRAN AJ, et al. Final trial report of sentinel-node biopsy versus nodal observation in melanoma. *N Engl J Med*, 2014, 370 (7): 599-609.
- [ 22 ] VAN DER PLOEG AP, VAN AKKOOI AC, RUTKOWSKI P, et al. Prognosis in patients with sentinel node-positive melanoma is accurately defined by the combined Rotterdam tumor load and Dewar topography criteria. *J Clin Oncol*, 2011, 29 (16): 2206-2214.

## 3.1.2 II A、II B、II C 期黑色素瘤的治疗

分期	分层	I 级推荐	II 级推荐	III 级推荐
II A 期	T2b	原发灶手术 + 前哨淋巴结活检, 无需辅助治疗, 切缘 1~2cm (1 类)		
II A 期	T3a	原发灶手术 + 前哨淋巴结活检, 无需辅助治疗, 切缘 2cm (1 类)		
II B、II C 期		原发灶手术 + 前哨淋巴结活检, 切缘 2cm (1 类)		

除非特殊标注, 上述证据类别均为 2A 类。

如有合适的临床研究, 仍推荐选用临床研究。

### 3.1.3 III 期黑色素瘤的外科治疗

临床分期	分层	I 级推荐	II 级推荐	III 级推荐
III A、III B、III C	经前哨淋巴结证实的淋巴结微转移	原发病灶扩大切除	区域淋巴结清扫或者区域淋巴结的密切监测	
III 期	淋巴结存在临床或影像学显性转移	原发病灶扩大切除 + 区域淋巴结清扫		
III 期	卫星结节 / 移行转移灶 (可切除)	原发病灶扩大切除 + 移行转移 / 卫星结节切除	前哨淋巴结活检	转移灶瘤内局部治疗
III 期	无法手术	参见IV期系统性治疗	区域淋巴结清扫 + 隔离肢体灌注或者隔离肢体输注或者溶瘤病毒瘤内注射	转移灶瘤内局部治疗

除非特殊标注, 上述证据类别均为 2A 类。

如有合适的临床研究, 仍推荐选用临床研究。

## 【注释】

### a 对于前哨淋巴结阳性的ⅢA~ⅢC患者的区域淋巴结处理

以往所有经前哨淋巴结活检（SLNB）证实区域淋巴结存在微转移的患者，都被推荐行即刻的区域淋巴结清扫术（CLND）。预测非前哨淋巴结存在转移风险的因素包括前哨淋巴结内的转移负荷、前哨淋巴结阳性的数目以及原发灶的浸润深度和溃疡情况。

但最新的两项Ⅲ期多中心随机对照临床研究，DeCOG-SLT研究和MSLT-II临床研究的结果显示，对于前哨淋巴结微转移的患者，即刻的CLND与观察组相比，并未能改善患者的总生存时间，在无复发生存时间方面的获益也存在争议<sup>[1, 2]</sup>。故目前对于经SLNB证实区域淋巴结微转移的Ⅲ期患者，可考虑行即刻清扫，亦可行区域淋巴结的密切监测。监测内容至少包括每3~6个月区域淋巴结超声检查，可具体根据预测淋巴结复发的风险而定。

中国患者的原发病灶Breslow平均浸润深度较深，故前哨淋巴结的阳性率及清扫后非前哨淋巴结的阳性率都较欧美的数据高，为28%~30%。故对于中国患者前哨淋巴结阳性后，是否可以摒弃区域淋巴结清扫尚存在争议，特别对于Breslow浸润深度厚和存在溃疡的患者，临床应谨慎处理。

### b 淋巴结清扫原则<sup>[3]</sup>

- (1) 区域淋巴结须充分清扫。
- (2) 受累淋巴结基部须完全切除。

- (3) 通常来说,各部位清扫的淋巴结个数应达到一定数目:腹股沟 $\geq 10$ 个,腋窝 $\geq 15$ 个,颈部 $\geq 15$ 个。
  - (4) 在腹股沟区,若临床发现有髂窝淋巴结转移迹象或腹股沟淋巴结转移数 $\geq 3$ 个,可考虑行预防性的髂窝和闭孔区淋巴结清扫。
  - (5) 如果盆腔 CT 检查证实存在转移或证实 Cloquet (股管) 淋巴结转移,推荐行髂窝和闭孔区淋巴结清扫。
  - (6) 对于头颈部原发皮肤黑色素瘤的患者,若存在腮腺淋巴结显性或微转移,都建议在颈部引流区域淋巴结清扫的同时,行浅表腮腺切除术。
  - (7) 如受客观条件所限仅行转移淋巴结切除,需采用淋巴结超声或 CT、MRI 严密监测淋巴结复发情况。
- c 对于存在临界可切除的区域淋巴结转移或术后具有高复发风险性的患者,可考虑推荐参加新辅助治疗研究。已有相关的 I 期和 II 期临床研究证实,免疫或靶向的新辅助研究能够使部分患者疾病降期,甚至出现病理完全缓解,期望能提高手术切除率和延长无病生存和总生存。<sup>[4, 5]</sup>
- d 移行转移 (in-transit metastasis) 指原发病灶 (周围直径 2cm 以外) 与区域淋巴结之间,通过淋巴管转移的皮肤、皮下或软组织转移结节。
- e 卫星灶 (satellite) 指在原发病灶周围直径 2cm 内发生的转移结节。
- f 对于孤立性的可切除的移行转移,若能根治性切除原发病灶和转移灶,且区域淋巴结无显性临床转移证据时,则同样推荐行前哨淋巴结活检。

- g 隔离热灌注化疗 (ILP) 和隔离热输注化疗 (ILI) 主要用于肢体移行转移的治疗。ILI 是一种无氧合、低流量输注化疗药物的局部治疗手段, 通过介入动静脉插管来建立化疗通路输注美法仑 (马法兰)。有研究称 III 期 MM 有效率约 80%, CR 率达 31%~63%<sup>[6-8]</sup>。
- h 瘤体内药物注射: 其作用机制为局部消融肿瘤和诱导全身抗肿瘤免疫。
- i T-VEC 溶瘤病毒瘤内注射治疗: T-VEC 为 HSV-1 衍生的溶瘤免疫治疗药物, 已被美国 FDA 批准用于治疗黑色素瘤, 并可诱导远处部位肿瘤细胞死亡。最新的研究报道, 对部分无法切除的转移性黑色素瘤, T-VEC 瘤内注射持续超过 6 个月的有效率约为 16%, 其有效性在 AJCC 第 7 版的 III B 和 III C 中被证实, 特别是对于初治的患者<sup>[9]</sup>。
- j 其他的转移灶的局部治疗还包括射频消融、PV-10、BCG、IFN 或 IL-2 的瘤内注射。
- k 系统性治疗参见 IV 期。
- l 原发灶切缘参见附录 1。

## 参考文献

- [1] LEITER U, STADLER R, MAUCH C, et al. Complete lymph node dissection versus no dissection in patients with sentinel lymph node biopsy positive melanoma (DeCOG-SLT): a multicentre, randomised, phase 3 trial. *Lancet Oncol*, 2016, 17 (6): 757-767.
- [2] FARIES MB, THOMPSON JF, COCHRAN AJ, et al. Completion dissection or observation for senti-



nel-node metastasis in melanoma. *N Engl J Med*, 2017, 376 (23): 2211-2222.

- [ 3 ] KIMBROUGH CW, MCMASTERS KM, DAVIS EG. Principles of surgical treatment of malignant melanoma. *Surg Clin North Am*, 2014, 94 (5): 973-988, vii.
- [ 4 ] AMARIA RN, PRIETO PA, TETZLAFF MT, et al. Neoadjuvant plus adjuvant dabrafenib and trametinib versus standard of care in patients with high-risk surgically resectable melanoma: a single-centre, open-label, randomised, phase 2 trial. *Lancet Oncol*, 2018, 19 (2): 181-193.
- [ 5 ] THOMPSON JF, HUNT JA, SHANNON KF, et al. Frequency and duration of remission after isolated limb perfusion for melanoma. *Arch Surg*, 1997, 132 (8): 903-907.
- [ 6 ] BLANK CU, ROZEMAN EA, FANCHI LF, et al. Neoadjuvant versus adjuvant ipilimumab plus nivolumab in macroscopic stage III melanoma. *Nat Med*, 2018, 24 (11): 1655-1661.
- [ 7 ] BEASLEY GM, CAUDLE A, PETERSEN RP, et al. A multi-institutional experience of isolated limb infusion: defining response and toxicity in the US. *J Am Coll Surg*, 2009, 208 (5): 706-715, discussion 715-717.
- [ 8 ] BOESCH CE, MEYER T, WASCHKE L, et al. Long-term outcome of hyperthermic isolated limb perfusion (HILP) in the treatment of locoregionally metastasized malignant melanoma of the extremities. *Int J Hyperthermia*, 2010, 26 (1): 16-20.
- [ 9 ] ANDTBACKA RH, KAUFMAN HL, COLLICHIO F, et al. Talimogene laherparepvec improves durable response rate in patients with advanced melanoma. *J Clin Oncol*, 2015, 33 (25): 2780-2788.

### 3.1.4 可完全切除的Ⅳ期黑色素瘤的治疗

分期	分层	I 级推荐	II 级推荐	III 级推荐
Ⅳ期	单个或多个转移病灶可完全切除	原发灶切除 + 转移灶完整切除		

除非特殊标注，上述证据类别均为 2A 类。  
如有合适的临床研究，仍推荐选用临床研究。

#### 【注释】

- a 转移灶切除应符合 R0 切除的原则<sup>[1, 2]</sup>。如有残余病灶，则应按不可切除的Ⅳ期对待。原发灶切缘参见附录 1。

#### 参考文献

- [ 1 ] KIMBROUGH CW, MCMASTERS KM, DAVIS EG. Principles of surgical treatment of malignant melanoma. Surg Clin North Am, 2014, 94 (5): 973-988, vii.



- [ 2 ] WEI IH, HEALY MA, WONG SL. Surgical treatment options for stage IV melanoma. Surg Clin North Am, 2014, 94 (5): 1075-1089, ix.

## 附录1 手术切缘

肿瘤厚度	临床推荐切除边缘
原位癌	0.5~1cm
≤ 1.00mm	1.0cm (1类)
1.01~2.00mm	1.0~2.0cm (1类)
2.01~4.00mm	2.0cm (1类)
>4.00mm	2.0cm (1类)

## 3.2 皮肤黑色素瘤的辅助治疗原则

### 3.2.1 皮肤黑色素瘤的系统辅助治疗

病理分期	分层	I级推荐	II级推荐	III级推荐
0期	原位癌	观察		
IA期	厚度 $\leq 0.8\text{mm}$	观察		
IA期	$0.8\text{mm} <$ 厚度 $< 1\text{mm}$ ，且合并危险因素	观察		
IB期	T1b	观察或临床试验		
IB期	T2a	观察或临床试验		
IIA期	T2b	观察或临床试验		
IIA期	T3a	观察或临床试验		

皮肤黑色素瘤的系统辅助治疗（续表）

病理分期	分层	I 级推荐	II 级推荐	III 级推荐
II B、 II C 期		高剂量干扰素 $\alpha$ -2b $\times$ 1 年 <sup>a</sup> 或观察 或临床试验	II C 期携带 <i>BRAF V600</i> 突变：维莫非尼 <sup>b</sup> 1 年	
III A、 III B、 III C、 III D 期	可切除的淋巴结 转移、移行转移 或卫星灶	III 期携带 <i>BRAF V600</i> 突变： 达拉非尼 + 曲美替尼（1 类） <sup>c</sup> 或 观察 或 临床试验	帕博利珠单抗 1 年 （1 类） <sup>e</sup> 高剂量干扰素 $\alpha$ -2b $\times$ 1 年 <sup>a</sup> III A、III B 期携带 <i>BRAF V600</i> 突变：维 莫非尼 <sup>b</sup> 1 年	特瑞普利单抗 1 年 伊匹木单抗 <sup>b3</sup> 年 淋巴结区辅助放疗
IV 期	单个转移病灶或 多个转移病灶可 完全切除			帕博利珠单抗 1 年 <sup>e</sup> 特瑞普利单抗 1 年 纳武利尤单抗 1 年 （1 类） <sup>d</sup>

除非特殊标注，上述证据类别均为 2A 类。

## 【注释】

- a 对于ⅡB~Ⅲ期的高危黑色素瘤患者，推荐大剂量干扰素辅助治疗。多项临床研究证实大剂量干扰素 $\alpha$ -2b能延长患者的无复发生存期，但并未显著改善总生存<sup>[1-3]</sup>。大型Meta分析同样证实上述观点<sup>[4]</sup>。而目前干扰素的给药剂型、最优剂量和给药时间仍在探讨中<sup>[5-11]</sup>，长期随访数据提示<sup>[12]</sup>，并不是所有患者获益，存在溃疡ⅡB~Ⅲ期的患者，大剂量干扰素辅助治疗能降低无复发生存和无远处转移风险。长效干扰素（PEG-IFN）方面，EORTC18991<sup>[13, 14]</sup>是迄今为止使用PEG-IFN辅助治疗Ⅲ期患者的最大型研究，该研究显示长效干扰素在RFS方面有明显优势（ $P=0.05$ ），但对于DMFS和OS无差别；亚组分析表明，显微镜下淋巴结转移患者以及原发肿瘤有溃疡的患者在RFS、OS和DMFS方面有最大的获益。美国食品药品监督管理局（FDA）于2011年批准了长效干扰素治疗高危Ⅲ期术后黑色素瘤。但由于长效干扰素国内并没有成熟的临床研究数据，所以本指南不做推荐。
- b BRIM8研究<sup>[15]</sup>是维莫非尼单药辅助治疗的随机、双盲、安慰剂对照Ⅲ期临床研究。入组患者为ⅡC~ⅢC期术后*BRAF V600*突变的黑色素瘤患者，结果显示在ⅡC~ⅢB期患者中，安慰剂组中位DFS为36.9个月，而维莫非尼组尚未达到，维莫非尼可降低46%的复发转移风险，但上述获益未在ⅢC期患者中观察到。
- c 基于COMBI-AD临床研究<sup>[16, 17]</sup>结果，2018年4月30日，美国FDA批准达拉非尼联合曲美替尼用于*BRAF V600*突变的Ⅲ期黑色素瘤患者的术后辅助治疗。该研究对比达拉非尼联合曲美

- 替尼和安慰剂在Ⅲ期黑色素瘤患者的术后辅助治疗的疗效。与安慰剂组相比，联合治疗组疾病复发或死亡风险显著降低 53%，安慰剂组中位 RFS 16.6 个月，而联合治疗组尚未达到；安慰剂组 3 年、4 年无复发生存率分别为 40% 和 38%，联合治疗组分别为 59% 和 54%。联合治疗在所有患者亚组均表现出了 RFS 治疗受益。
- d 2017 年 12 月，美国 FDA 批准 PD-1 抑制剂纳武利尤单抗（nivolumab）作为ⅢB、ⅢC 或者Ⅳ期完全切除的皮肤黑色素瘤患者术后的单药辅助治疗。该获批是基于 CheckMate 238 Ⅲ期随机对照研究<sup>[18]</sup>。该研究对比纳武利尤单抗（3mg/kg）与伊匹木单抗（10mg/kg）在ⅢB、ⅢC、Ⅳ期黑色素瘤患者的术后辅助治疗，12 个月 RFS 率分别为 70.5% 和 60.8%，纳武利尤单抗组复发或死亡风险较伊匹木单抗组下降 35%（HR 0.65,  $P < 0.001$ ）；而纳武利尤单抗组 3~4 级不良反应发生率只有 14.4%，显著低于伊匹木单抗组的 45.9%。
- e 2017 年 2 月 19 日，FDA 批准帕博利珠单抗（pembrolizumab）用于高风险Ⅲ期黑色素瘤手术完全切除患者的辅助治疗。这一获批是基于大型Ⅲ期临床研究 KEYNOTE-054 数据<sup>[19]</sup>。该研究纳入完全切除的Ⅲ期患者（包括ⅢA、ⅢB、ⅢC 淋巴结转移 1~3 个以及ⅢC 淋巴结转移超过 4 个），结果提示与安慰剂相比，帕博利珠单抗辅助治疗 1 年能显著延长患者的无复发生存期。帕博利珠单抗组 1 年无复发生存率为 75.4%，安慰剂组为 61%，无复发风险下降 43%。
- f 2015 年 10 月美国 FDA 批准 CTLA-4 单抗伊匹木单抗（ipilimumab）用于Ⅲ期黑色素瘤术后的辅助治疗，该Ⅲ期随机对照研究（NCT00636168）纳入Ⅲ期皮肤恶性黑色素瘤完全切除术后的患者<sup>[20]</sup>，随机分为伊匹木单抗组和安慰剂对照组，伊匹木单抗组 5 年的无复发生存率是

40.8%，安慰剂组是 30.3%。伊匹木单抗组 5 年的总生存率是 65.4%，安慰剂组是 54.4%。亚组分析显示，伊匹木单抗组可显著提高原发灶溃疡及淋巴结微小转移合并原发灶溃疡（相当于部分ⅢA 和ⅢB 期）患者或大于 3 个淋巴结受累的ⅢC 期患者的生存时间。但伊匹木单抗组免疫相关的 3/4 级不良事件的发生率是 41.6%，而在安慰剂对照组是 2.7%。伊匹木单抗组中 52% 的患者由于不良反应中断，5 例患者（1.1%）死于免疫相关的不良事件。目前该药物国内尚未上市，且缺乏与干扰素的直接对照。同时鉴于 10mg/kg 剂量的高毒性反应及副作用，2019 年 NCCN 并未将其纳入辅助治疗方案。

### 3.2.2 淋巴结辅助放疗原则

辅助放疗可提高局部控制率，但未能改善无复发生存时间或总生存时间，可能增加不良反应（水肿、皮肤、皮下组织纤维化、疼痛等）。仅推荐用于以控制局部复发为首要目的的患者，或在无法进行全身性辅助治疗的患者中作为备选。淋巴结区复发的高危因素包括：临床显性淋巴结转移的囊外侵犯（肉眼或镜下）；腮腺受累淋巴结  $\geq 1$  个；颈部或腋窝受累淋巴结  $\geq 2$  个，腹股沟受累淋巴结  $\geq 3$  个，颈部或腋窝淋巴结  $\geq 3\text{cm}$  和 / 或腹股沟淋巴结  $\geq 4\text{cm}$  <sup>[21, 22]</sup>（2B 类）。目前缺乏中国循证医学证据。

目前尚未建立统一的放疗剂量，常用剂量：

- ◆ 50~66Gy/25~33Fxs/5~7 周



- ◆ 48Gy/20Fxs/ 连续 4 周
- ◆ 30Gy/5Fxs/2 周（每周两次或隔天一次）

应由有经验的放射肿瘤医师来确定淋巴结辅助外照射治疗的最佳方案。较新的放射治疗方式，例如 IMRT 或容积调强技术（VMAT）可降低淋巴结辅助放疗的毒性风险，并应在适当可行时加以考虑。

## 参考文献

---

- [1] KIRKWOOD JM, IBRAHIM JG, SOSMAN JA, et al. High-dose interferon alfa-2b significantly prolongs relapse-free and overall survival compared with the GM2-KLH/QS-21 vaccine in patients with resected stage II B- III melanoma: results of intergroup trial E1694/S9512/C509801. J Clin Oncol, 2001, 19 (9): 2370-2380.
- [2] KIRKWOOD J M, IBRAHIM J G, SONDAK V K, et al. High-and low-dose interferon alfa-2b in high-risk melanoma: first analysis of intergroup trial E1690/S9111/C9190. J Clin Oncol, 2000, 18 (12): 2444-2458.
- [3] KIRKWOOD J M, STRAWDERMAN M H, ERNSTOFF M S, et al. Interferon alfa-2b adjuvant therapy of high-risk resected cutaneous melanoma: the Eastern Cooperative Oncology Group Trial EST 1684. J Clin Oncol, 1996, 14 (1): 7-17.
- [4] MOCELLIN S, PASQUALI S, ROSSI C R, et al. Interferon alpha adjuvant therapy in patients with

- high-risk melanoma: a systematic review and meta-analysis. *J Natl Cancer Inst*, 2010, 102 (7): 493-501.
- [ 5 ] PECTASIDES D, DAFNI U, BAFALOUKOS D, et al. Randomized phase III study of 1 month versus 1 year of adjuvant high-dose interferon alfa-2b in patients with resected high-risk melanoma. *J Clin Oncol*, 2009, 27 (6): 939-944.
- [ 6 ] CASCINELLI N, BUFALINO R, MORABITO A, et al. Results of adjuvant interferon study in WHO melanoma programme. *Lancet*, 1994, 343 (8902): 913-914.
- [ 7 ] HAUSCHILD A, WEICHENTHAL M, RASS K, et al. Efficacy of low-dose interferon {alpha}2a 18 versus 60 months of treatment in patients with primary melanoma of  $\geq 1.5$  mm tumor thickness: results of a randomized phase III DeCOG trial. *J Clin Oncol*, 2010, 28 (5): 841-846.
- [ 8 ] EGGERMONT A M, SUCIU S, MACKIE R, et al. Post-surgery adjuvant therapy with intermediate doses of interferon alfa 2b versus observation in patients with stage II b/ III melanoma (EORTC 18952): randomised controlled trial. *Lancet*, 2005, 366 (9492): 1189-1196.
- [ 9 ] EGGERMONT A M, SUCIU S, SANTINAMI M, et al. Adjuvant therapy with pegylated interferon  $\alpha$ -2b versus observation alone in resected stage III melanoma: final results of EORTC 18991, a randomised phase III trial. *Lancet*, 2008, 372 (9633): 117-126.
- [ 10 ] MAO L, SI L, CHI Z, et al. A randomised phase II trial of 1 month versus 1 year of adjuvant high-dose interferon alpha-2b in high-risk acral melanoma patients. *Eur J Cancer*, 2011, 47 (10): 1498-



1503.

- [ 11 ] AGARWALA S S, LEE S J, YIP W, et al. Phase III randomized study of 4 weeks of high-dose interferon- $\alpha$ -2b in stage T2bN0, T3a-bN0, T4a-bN0, and T1-4N1a-2a (microscopic) melanoma: A trial of the Eastern Cooperative Oncology Group-American College of Radiology Imaging Network Cancer Research Group (E1697). *J Clin Oncol*, 2017, 35 (8): 885-892.
- [ 12 ] EGGERMONT AM, SUCIU S, RUTKOWSKI P, et al. Long term follow up of the EORTC 18952 trial of adjuvant therapy in resected stage II B- III cutaneous melanoma patients comparing intermediate doses of interferon-alpha-2b (IFN) with observation: Ulceration of primary is key determinant for IFN-sensitivity. *Eur J Cancer*, 2016, 55: 111-121.
- [ 13 ] EGGERMONT A M, SUCIU S, SANTINAMI M, et al. Adjuvant therapy with pegylated interferon alfa-2b versus observation alone in resected stage III melanoma: final results of EORTC 18991, a randomised phase III trial. *Lancet*, 2008, 372 (9633): 117-126.
- [ 14 ] EGGERMONT A M, SUCIU S, TESTORI A, et al. Long-term results of the randomized phase III trial EORTC 18991 of adjuvant therapy with pegylated interferon alfa-2b versus observation in resected stage III melanoma. *J Clin Oncol*, 2012, 30 (31): 3810-3818.
- [ 15 ] MAIO M, LEWIS K, DEMIDOV L, et al. Adjuvant vemurafenib in resected, BRAF (V600) mutation-positive melanoma (BRIM8): a randomised, double-blind, placebo-controlled, multicentre, phase 3 trial. *Lancet Oncol*, 2018, 19 (4): 510-520.

- [ 16 ] HAUSCHILD A, DUMMER R, SCHADENDORF D, et al. Longer Follow-Up Confirms Relapse-Free Survival Benefit With Adjuvant Dabrafenib Plus Trametinib in Patients With Resected BRAF V600-Mutant Stage III Melanoma. *J Clin Oncol*, 2018, 36 (35): 3441-3449.
- [ 17 ] LONG G V, HAUSCHILD A, SANTINAMI M, et al. Adjuvant dabrafenib plus trametinib in stage III BRAF-mutated melanoma. *N Engl J Med*, 2017, 377 (19): 1813-1823.
- [ 18 ] WEBER J, MANDALA M, DEL VECCHIO M, et al. Adjuvant Nivolumab versus Ipilimumab in Resected Stage III or IV Melanoma. *N Engl J Med*, 2017, 377 (19): 1824-1835.
- [ 19 ] EGGERMONT A, BLANK C U, MANDALA M, et al. Adjuvant pembrolizumab versus placebo in resected stage III melanoma. *N Engl J Med*, 2018, 378 (19): 1789-1801.
- [ 20 ] EGGERMONT A M, CHIARION-SILENI V, GROB J J, et al. Prolonged survival in stage III melanoma with ipilimumab adjuvant therapy. *N Engl J Med*, 2016, 375 (19): 1845-1855.
- [ 21 ] 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 randomised trial. *Lancet Oncol*, 2012, 13 (6): 589-597.
- [ 22 ] HENDERSON MA, BURMEISTER BH, AINSLIE J, et al. Adjuvant lymph-node field radiotherapy versus observation only in patients with melanoma at high risk of further lymph-node field relapse after lymphadenectomy (ANZMTG 01. 02/TROG 02. 01): 6-year follow-up of a phase 3, randomised controlled trial. *Lancet Oncol*, 2015, 16 (9): 1049-1060.

## 附录 2 皮肤黑色素瘤常用的术后辅助治疗方案

大剂量干扰素  $\alpha$ -2b:

剂量 1 500 万 IU/ ( $m^2 \cdot d$ ), d1~5,  $\times 4$  周 +900 万 IU 每周 3 次  $\times 48$  周, 治疗 1 年。

因既往临床研究中采用的甘乐能停产, 国产干扰素建议等量应用。根据说明书给予皮下或肌内注射。

帕博利珠单抗的单药方案:

200mg 或 2mg/kg, 每 3 周一次, 治疗 1 年。

纳武利尤单抗的单药方案:

3mg/kg, 每 2 周一次, 治疗 1 年。

达拉非尼联合曲美替尼方案:

达拉非尼 (150mg, 每日 2 次), 曲美替尼 (2mg, 每日 1 次), 治疗 1 年。

维莫非尼的单药方案:

960mg, 每日 2 次, 治疗 1 年。

伊匹木单抗方案:

10mg/kg, 每 3 周一次  $\times 4$  次, 序贯 10mg/kg, 每 12 周一次, 治疗 3 年。

## 3.3 皮肤黑色素瘤的晚期治疗原则

### 3.3.1 无脑转移患者的治疗

分期	分层	I 级推荐	II 级推荐	III 级推荐
转移性或不可切除 III 或 IV 期患者的治疗	一线	如携带 <i>BRAF V600</i> 突变： 达拉非尼 + 曲美替尼 (1 类) 达卡巴嗪 / 替莫唑胺 ± 铂类 ± 恩度	帕博利珠单抗 特瑞普利单抗 如携带 <i>BRAF V600</i> 突变： 维莫非尼 如携带 <i>KIT</i> 突变：伊马替尼 如肿瘤负荷偏大或减瘤为首要目的： 紫杉醇 / 白蛋白紫杉醇 ± 铂类 ± 抗血管药物	纳武利尤单抗 PD-1 单抗 + 伊匹木单抗 一般状况较差的患者可考虑采用最佳支持治疗 如携带 <i>BRAF V600</i> 突变： 维莫非尼 / 考比替尼 + 阿替利珠单抗或达拉非尼 / 曲美替尼 + 帕博利珠单抗

无脑转移患者的治疗（续表）

分期	分层	I 级推荐	II 级推荐	III 级推荐
	二线	与一线治疗不同的药物治疗 如果一线未使用过 PD-1 单抗，二线推荐帕博利珠单抗（1A 类）或特瑞普利单抗 若急需减瘤，二线首选靶向药物或化疗联合方案 紫杉醇 / 白蛋白紫杉醇 ± 铂类 ± 抗血管药物	仑伐替尼 + 帕博利珠单抗 福莫司汀	伊匹木单抗 + 溶瘤病毒瘤内注射（2B 类）

除非特殊标注，上述证据类别均为 2A 类。  
如有合适的临床研究，仍推荐选用临床研究。

## 【注释】

应用于晚期黑色素瘤的化疗药物主要包括达卡巴嗪、替莫唑胺、紫杉醇、白蛋白紫杉醇、顺铂/卡铂、福莫司汀。国内一项多中心随机对照双盲研究证实了达卡巴嗪加恩度（重组人血管内皮抑制素）在晚期黑色素瘤一线治疗中的作用，达卡巴嗪单药组的 PFS 为 1.5 个月，联合恩度组 PFS 提高到 4.5 个月<sup>[11]</sup>。替莫唑胺也是烷化剂的一种，被证实可以通过血脑屏障<sup>[2]</sup>。紫杉醇 ± 卡铂在黑色素瘤开展了多项 II 期研究<sup>[3, 4]</sup>，显示出一定的抗肿瘤作用。一项 III 期研究显示与达卡巴嗪相比，白蛋白紫杉醇提高了患者的 PFS<sup>[5]</sup>。福莫司汀由于显著的骨髓毒性，通常应用于肝转移的局部治疗<sup>[6]</sup>。

中国黑色素瘤患者的 BRAF 突变率为 20%~25%，针对 BRAF V600 突变的患者，国内率先获批的 BRAF 抑制剂是维莫非尼<sup>[7]</sup>，此后，达拉非尼 + 曲美替尼亦被批准用于 BRAF V600 突变患者的治疗，有效率超 60%<sup>[8]</sup>。国外研究显示 BRAF 抑制剂 + MEK 抑制剂联合 PD-1/PD-L1 亦有较高的有效率，但是否优于单纯靶向治疗还需进一步探索<sup>[9, 10]</sup>。中国黑色素瘤患者的 KIT 突变率约为 10%，针对 KIT 突变的患者，已有研究证实伊马替尼<sup>[11]</sup>、尼洛替尼<sup>[12]</sup>具有一定疗效。

帕博利珠单抗是首个在国内获批黑色素瘤适应证的 PD-1 单抗，用于不可切除或转移性黑色素瘤的二线治疗<sup>[13]</sup>。2018 年，特瑞普利单抗亦被国家药品监督管理局批准上市，用于治疗既往接受全身系统治疗失败的不可切除或转移性黑色素瘤患者<sup>[14]</sup>。对 PD-1 失败的黑色素瘤患者，LEAP004 研究显示，仑伐替尼联合帕博利珠单抗的 ORR 为 21.4%，中位 OS 为 13.9 个月<sup>[15]</sup>。其他二线治疗选择包括纳武利尤单抗单药<sup>[16]</sup>、纳武利尤单抗联合伊匹木单抗<sup>[17]</sup>，但国内尚未获批黑色素瘤适应证，



需等待中国临床研究数据进一步证实。PD-1 单抗 + 伊匹木单抗联合治疗国外报道有效率高，但不良反应发生率较高<sup>[18, 19]</sup>，临床需谨慎使用。

一般状况较差（PS 评分 3~4 分）的患者应采用最佳支持治疗。

## 参考文献

---

- [ 1 ] CUI C, MAO L, CHI Z, et al. A phase II, randomized, double-blind, placebo-controlled multicenter trial of Endostar in patients with metastatic melanoma. *Mol Ther*, 2013, 21 (7): 1456-1463.
- [ 2 ] 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 (1): 158-166.
- [ 3 ] 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.
- [ 4 ] WALKER L, SCHALCH H, KING DM, et al. Phase II trial of weekly paclitaxel in patients with advanced melanoma. *Melanoma Res*, 2005, 15 (5): 453-9.
- [ 5 ] HERSH E, DEL VECCHIO M, BROWN M, et al. A randomized, controlled phase III trial of nab-Paclitaxel versus dacarbazine in chemotherapy-naive patients with metastatic melanoma. *Ann Oncol*. 2015, 26 (11): 2267-74.



- [ 6 ] AVRIL MF, AAMDAL S, GROB JJ, et al. Fotemustine compared with dacarbazine in patients with disseminated malignant melanoma: a phase III study. *J Clin Oncol*, 2004, 22 (6): 1118-1125.
- [ 7 ] SI L, ZHANG X, XU Z, et al. Vemurafenib in Chinese patients with BRAF V600 mutation-positive unresectable or metastatic melanoma: an open-label, multicenter phase I study. *BMC Cancer*, 2018, 18 (1): 520.
- [ 8 ] SI L, ZHANG X, SHIN SJ, et al. Open-label, phase II a study of dabrafenib plus trametinib in East Asian patients with advanced BRAF V600-mutant cutaneous melanoma. *Eur J Cancer*, 2020, 135: 31-38.
- [ 9 ] GUTZMER R, STROYAKOVSKIY D, GOGAS H, et al. Atezolizumab, vemurafenib, and cobimetinib as first-line treatment for unresectable advanced BRAF V600 mutation-positive melanoma (IMspire150): primary analysis of the randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet*, 2020, 395 (10240): 1835-1844.
- [ 10 ] FERRUCCI PF, DI GIACOMO AM, DEL VECCHIO M, et al. KEYNOTE-022 part 3: a randomized, double-blind, phase 2 study of pembrolizumab, dabrafenib, and trametinib in BRAF-mutant melanoma. *J Immunother Cancer*, 2020, 8 (2): e001806.
- [ 11 ] GUO J, SI L, KONG Y, et al. Phase II , open-label, single-arm trial of imatinib mesylate in patients with metastatic melanoma harboring c-Kit mutation or amplification. *J Clin Oncol*, 2011, 29: 2904-2909.
- [ 12 ] GUO J, CARVAJAL RD, DUMMER R, et al. Efficacy and safety of nilotinib in patients with KIT-

mutated metastatic or inoperable melanoma: final results from the global, single-arm, phase II TEAM trial. *Ann Oncol*, 2017, 28 (6): 1380-1387.

- [ 13 ] SI L, ZHANG X, SHU Y, et al. A phase I b study of pembrolizumab as second-line therapy for Chinese patients with advanced or metastatic melanoma (KEYNOTE-151). *Transl Oncol*, 2019, 12 (6): 828-835.
- [ 14 ] TANG B, YAN X, SHENG X, et al. Safety and clinical activity with an anti-PD-1 antibody JS001 in advanced melanoma or urologic cancer patients. *J Hematol Oncol*, 2019, 12 (1): 7.
- [ 15 ] ARANCE, ANA MARIA, ET AL. Lenvatinib (len) plus pembrolizumab (pembro) for patients (pts) with advanced melanoma and confirmed progression on a PD-1 or PD-L1 inhibitor: Updated findings of LEAP-004. *J Clin Oncol*, 39, no. 15\_suppl (May 20, 2021) 9504.
- [ 16 ] ROBERT C, LONG GV, BRADY B, et al. Nivolumab in previously untreated melanoma without BRAF mutation. *N Engl J Med*, 2015, 372 (4): 320-330.
- [ 17 ] LARKIN J, CHIARION-SILENI V, GONZALEZ R, et al. Combined Nivolumab and Ipilimumab or Monotherapy in Untreated Melanoma. *N Engl J Med*, 2015, 373 (1): 23-34.
- [ 18 ] LEBBÉ C, MEYER N, MORTIER L, et al. Evaluation of Two Dosing Regimens for Nivolumab in Combination With Ipilimumab in Patients With Advanced Melanoma: Results From the Phase III b/ IV CheckMate 511 Trial. *J Clin Oncol*, 2019, 37 (11): 867-875.
- [ 19 ] LONG GV, ATKINSON V, CEBON JS, et al. Standard-dose pembrolizumab in combination

with reduced-dose ipilimumab for patients with advanced melanoma (KEYNOTE-029): an open-label, phase 1b trial. *Lancet Oncol*, 2017, 18 (9): 1202-1210.

### 3.3.2 存在脑转移患者的治疗

分期	分层	I 级推荐	II 级推荐	III 级推荐
存在脑转移的播散性(不可切除)IV期患者	PS 0~2	局部治疗 <sup>*</sup> : 手术 立体定向放疗 全身治疗: 如携带 <i>BRAF V600</i> 突变: 达拉非尼 + 曲美替尼 替莫唑胺	全身治疗: 如携带 <i>BRAF V600</i> 突变: 维莫非尼 如携带 <i>KIT</i> 突变: 伊马替尼 帕博利珠单抗 特瑞普利单抗 达卡巴嗪 ± 铂类 ± 恩度 紫杉醇 / 白蛋白紫杉醇 ± 铂类 ± 抗血管药物	局部治疗 <sup>*</sup> : 全脑放疗 纳武利尤单抗 鞘内注射 全身治疗: 纳武利尤单抗 PD-1 单抗 + 伊匹木单抗
	PS 3~4	最佳支持 / 姑息治疗		

<sup>\*</sup> 见黑色素瘤放疗原则。

除非特殊标注, 上述证据类别均为 2A 类。

## 【注释】

### a 脑转移灶的治疗

对于存在脑转移的患者，应优先处理中枢神经系统（CNS）的病灶，以延迟或防止出现颅内出血、癫痫或神经相关功能障碍。黑色素瘤脑转移的局部治疗（手术或放疗）应基于症状、脑转移灶的数目和部位来综合考虑。如患者出现颅内占位效应，首先考虑有无手术切除脑转移灶的可能。在可行的情况下，放疗首选立体定向放疗（SRS）<sup>[1-3]</sup>，如患者存在软脑膜转移，可考虑行姑息性全脑放疗（WBRT）<sup>[4-6]</sup>。与 WBRT 相比，SRS 可能具有更好的长期安全性，能更早地使 CNS 病灶达到稳定，因此能使患者更早地接受全身系统性抗肿瘤治疗。待 CNS 病灶稳定后，应尽快给予药物抗肿瘤治疗，如患者存在 *BRAF V600* 突变，首选达拉非尼 + 曲美替尼<sup>[7]</sup>。对于非 *BRAF V600* 突变患者，药物选择包括可通过血脑屏障的化疗药物<sup>[8]</sup>，以及研究证实对脑转移有效的免疫检查点抑制剂<sup>[9-11]</sup>。

### b 晚期黑色素瘤的放疗原则<sup>[12-15]</sup>

对于脑转移灶而言，立体定向放疗可作为一线治疗或辅助治疗。全脑放疗可作为一线治疗，也可考虑作为辅助治疗（3类推荐），但作为辅助治疗时疗效不确切，需结合患者个体情况综合选择。

（1）立体定向放射外科治疗（SRS）和分次立体定向放射治疗（SRT）作为一线治疗方法

1）对于较小的脑转移瘤病灶，基于 RTOG90-05 剂量爬坡试验<sup>[16]</sup>所制的最大承受剂量的体积指南，建议单次照射最大剂量为 15~24Gy。病灶 >3cm 需谨慎推荐，病灶 >4cm 时，

单次 SRS 不作为常规推荐。

2) 对于较大的脑转移瘤病灶,可行分次立体定向放射治疗(SRT)

可选择的治疗方案:24~27Gy/3次或25~35Gy/5次<sup>[17,18]</sup>。

(2) 立体定向放射外科治疗(SRS)/分次立体定向放疗(SRT)作为辅助治疗方法

1) 对于较小的脑转移瘤病灶,根据 NCCTG N107C 试验<sup>[19]</sup>,建议单次 SRS 最大剂量为 12~20Gy。

2) 病灶 >5cm,一般不推荐单次 SRS 作为辅助治疗。

3) 对于更大的病灶,可行分次 SRT,可选择的方案:24~27Gy/3次或25~35Gy/5次。

4) 不建议黑色素瘤患者在切除术或立体定向放疗后进行辅助性全脑放疗<sup>[20]</sup>

(3) 全脑放射治疗(WBRT)作为一线治疗方法

1) WBRT 并非黑色素瘤脑转移的首选,SRS/SRT 通常是更优选的治疗方案。

2) 对于出现瘤负荷症状但无法行 SRS/SRT 的患者,可考虑行 WBRT。

3) 应充分考虑患者的个体倾向及治疗目标来衡量 WBRT 的利弊。

4) 临床症状、影像学或病理证实有脑膜转移,可考虑行 WBRT 治疗。

5) WBRT 推荐方案:30Gy/10次,2周内完成;37.5Gy/15次,3周内完成;20Gy/5次,1周内完成。

(4) 对于其他有症状或即将出现症状的软组织转移灶和/或骨转移灶而言,可选择放疗,具体剂量和分次没有统一规定,但低分次照射放疗方案可能会增加长期并发症的风险。



## 参考文献

---

- [ 1 ] FRAKES JM, FIGURA NB, AHMED KA, et al. Potential role for LINAC-based stereotactic radiosurgery for the treatment of 5 or more radioresistant melanoma brain metastases. *J Neurosurg*, 2015, 123 (5): 1261-1267.
- [ 2 ] SELEK U, CHANG EL, HASSENBUSCH SJ 3rd, et al. Stereotactic radiosurgical treatment in 103 patients for 153 cerebral melanoma metastases. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2004, 59 (4): 1097-1106.
- [ 3 ] RADES D, SEHMISCH L, HUTTENLOCHER S, et al. Radiosurgery alone for 1-3 newly-diagnosed brain metastases from melanoma: impact of dose on treatment outcomes. *Anticancer Res*, 2014, 34 (9): 5079-5082.
- [ 4 ] ATKINS MB, SOSMAN JA, AGARWALA S, et al. Temozolomide, thalidomide, and whole brain radiation therapy for patients with brain metastasis from metastatic melanoma: a phase II Cytokine Working Group study. *Cancer*, 2008, 113 (8): 2139-2145.
- [ 5 ] FOGARTY G, MORTON RL, VARDY J, et al. Whole brain radiotherapy after local treatment of brain metastases in melanoma patients—a randomised phase III trial. *BMC Cancer*, 2011, 11: 142.
- [ 6 ] CHANG EL, WEFEL JS, HESS KR, et al. Neurocognition in patients with brain metastases treated with radiosurgery or radiosurgery plus whole-brain irradiation: a randomised controlled trial. *Lancet*

- Oncol, 2009, 10 (11): 1037-1044.
- [ 7 ] DAVIES MA, SAIAG P, ROBERT C, et al. Dabrafenib plus trametinib in patients with BRAFV600-mutant melanoma brain metastases (COMBI-MB): a multicentre, multicohort, open-label, phase 2 trial. *Lancet Oncol*, 2017, 18 (7): 863-873.
- [ 8 ] AGARWALA SS, KIRKWOOD JM, GORE M, et al. Temozolomide for the treatment of brain metastases associated with metastatic melanoma: a phase II study. *J Clin Oncol*, 2004, 22 (11): 2101-2107.
- [ 9 ] TAWBI HA, FORSYTH PA, ALGAZI A, et al. Combined Nivolumab and Ipilimumab in Melanoma Metastatic to the Brain. *N Engl J Med*, 2018, 379 (8): 722-730.
- [ 10 ] LONG GV, ATKINSON V, LO S, et al. Combination nivolumab and ipilimumab or nivolumab alone in melanoma brain metastases: a multicentre randomised phase 2 study. *Lancet Oncol*, 2018, 19 (5): 672-681.
- [ 11 ] American Society of Clinical Oncology. 57th Annual Meeting, Proceedings. Chicago, IL, 2021, 9519.
- [ 12 ] 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 (3): 429-432.
- [ 13 ] ANKER CJ, RIBAS A, GROSSMANN AH, et al. Severe liver and skin toxicity after radiation and vemurafenib in metastatic melanoma. *J Clin Oncol*, 2013, 31 (17): e283-e287.
- [ 14 ] PEUVREL L, RUELLAN AL, THILLAYS F, et al. Severe radiotherapy-induced extracutaneous toxicity under vemurafenib. *Eur J Dermatol*, 2013, 23 (6): 879-881.



- [ 15 ] JAHANSHAHI P, NASR N, UNGER K, et al. Malignant melanoma and radiotherapy: past myths, excellent local control in 146 studied lesions at Georgetown University, and improving future management. *Front Oncol*, 2012, 2: 167.
- [ 16 ] SHAW E, SCOTT C, SOUHAMI L, et al. Single dose radiosurgical treatment of recurrent previously irradiated primary brain tumors and brain metastases: final report of RTOG protocol 90-05. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2000, 47 (2): 291-298.
- [ 17 ] MINNITI G, D'ANGELILLO RM, SCARINGI C, et al. Fractionated stereotactic radiosurgery for patients with brain metastases. *J Neurooncol*, 2014, 117 (2): 295-301.
- [ 18 ] RAJAKESARI S, ARVOLD ND, JIMENEZ RB, et al. Local control after fractionated stereotactic radiation therapy for brain metastases. *J Neurooncol*, 2014, 120 (2): 339-346.
- [ 19 ] BROWN PD, BALLMAN KV, CERHAN JH, et al. Postoperative stereotactic radiosurgery compared with whole brain radiotherapy for resected metastatic brain disease (NCCTG N107C/CEC · 3): a multicentre, randomised, controlled, phase 3 trial. *Lancet Oncol*, 2017, 18 (8): 1049-1060.
- [ 20 ] HONG AM, FOGARTY GB, DOLVEN-JACOBSEN K, et al. Adjuvant whole-brain radiation therapy compared with observation after local treatment of melanoma brain metastases: a multi-center, randomized phase III trial. *J Clin Oncol*, 2019, 37 (33): 3132-3141.

## 附录3 皮肤黑色素瘤常用的晚期治疗方案

### 化疗方案

达卡巴嗪单药：DTIC 250mg/m<sup>2</sup> d1~5，每3~4周一次或850mg/m<sup>2</sup> d1，每3~4周一次。

替莫唑胺单药：TMZ 200mg/m<sup>2</sup> d1~5，每4周一次。

达卡巴嗪 ± 铂类 ± 恩度：DTIC 250mg/m<sup>2</sup> d1~5 ± 铂类 ± 恩度 7.5mg/m<sup>2</sup> d1~14，每4周一次。

紫杉醇 ± 卡铂 ± 贝伐珠单抗：紫杉醇 175mg/m<sup>2</sup> d1 ± 卡铂 AUC=5，± 贝伐珠单抗 5mg/kg d1/15，每4周一次。

白蛋白结合型紫杉醇 ± 卡铂 ± 贝伐珠单抗：白蛋白结合型紫杉醇 260mg/m<sup>2</sup> d1 ± 卡铂 AUC=5，± 贝伐珠单抗 5mg/kg d1/15，每4周一次。

### 靶向治疗方案

达拉非尼（dabrafenib）联合曲美替尼（trametinib）方案：达拉非尼（150mg，每日2次）+ 曲美替尼（2mg，每日1次）直至进展或不能耐受。

维莫非尼的单药方案：960mg，每日2次，直至进展或不能耐受。

伊马替尼：400mg，每日1次，直至进展或不能耐受。

### 免疫治疗方案

帕博利珠单抗（pembrolizumab）：帕博利珠单抗 2mg/kg 或 200mg 静脉输注 30min 以上，每3周重复，直至进展或不能耐受或用满2年。

纳武利尤单抗 (nivolumab)：纳武利尤单抗 3mg/kg 静脉输注 30min 以上，每 2 周重复，直至进展或不能耐受或用满 2 年。

特瑞普利单抗：特瑞普利单抗 240mg 静脉输注 30min 以上，每 2 周重复，直至进展或不能耐受或用满 2 年。

PD-1 单抗 + 伊匹木单抗：纳武利尤单抗 1mg/kg+ 伊匹木单抗 3mg/kg，静脉输注 30min 以上，每 3 周一次 × 4 次 → 纳武利尤单抗 3mg/kg，每 2 周重复，直至进展或不能耐受或用满 2 年 (Checkmate067)；或纳武利尤单抗 3mg/kg+ 伊匹木单抗 1mg/kg，静脉输注 30min 以上，每 3 周重复 × 4 次 → 纳武利尤单抗 3mg/kg，每 2 周重复，直至进展或不能耐受或用满 2 年 (Checkmate511)；或帕博利珠单抗 2mg/kg+ 伊匹木单抗 1mg/kg，静脉输注 30min 以上，每 3 周重复 × 4 次 → 帕博利珠单抗 2mg/kg，每 3 周重复，直至进展或不能耐受或用满 2 年 (Keynote029)。

伊匹木单抗 +T-Vec 瘤内注射：伊匹木单抗 3mg/kg，静脉输注 30min 以上，每 3 周重复 × 4 次，T-Vec  $\leq 4\text{ml} \times 10^6\text{pfu/ml}$ ，第一剂 →  $\leq 4\text{ml} \times 10^8\text{pfu/ml}$  (第一剂后 3 周)，每 2 周重复，每个治疗疗程总量  $\leq 4\text{ml}$ ，瘤体内注射 (内脏病灶除外)。

联合方案：

仑伐替尼 + 帕博利珠单抗：仑伐替尼 20mg，每日一次，直至进展或不能耐受；帕博利珠单抗 2mg/kg 静脉输注 30min 以上，每 3 周重复，直至进展或不能耐受或用满 2 年。



## 4 肢端黑色素瘤的治疗原则

## 4.1 肢端黑色素瘤的手术治疗原则

### 4.1.1 0期、IA期、IB期黑色素瘤的治疗

分期	分层	I级推荐	II级推荐	III级推荐
0期	原位癌	手术切除，无需辅助治疗，切缘0.5~1cm		慢 Mohs 显微描记手术
IA期	厚度 <0.8mm	手术切除，无需辅助治疗，切缘1cm (1类)		
IA期	0.8mm ≤ 厚度 <1mm，且合并危险因素	手术切除，无需辅助治疗，切缘1cm (1类)	原发灶手术 ± 前哨淋巴结活检	
IB期	T1b	原发灶手术前哨淋巴结活检，切缘1cm (1类)		
IB期	T2a	原发灶手术 + 前哨淋巴结活检，切缘1~2cm (1类)		

除非特殊标注，上述证据类别均为2A类。

如有合适的临床研究，仍推荐选用临床研究。

## 【注释】

- a 肢端黑色素瘤分期目前参照 AJCC 皮肤黑色素瘤分期。外科切缘是指外科医师进行手术时测量到的临床切缘，而不是病理医师测量的大体或病理切缘。可根据患者具体的原发病灶解剖结构和功能对切缘进行调整<sup>[1-7]</sup>。通常需要根据活检病理报告的厚度来决定进一步扩大切除的切缘。对于活检病理未能报告明确深度或病灶巨大的患者，可考虑直接扩大切除 2cm。
- b 对于面积较大的原位癌，如雀斑痣样黑色素瘤，可能需要大于 0.5cm 的切缘才能保证完整切除<sup>[8]</sup>。皮肤科的慢 Mohs 显微描记手术对于部分原位癌切除有帮助<sup>[9]</sup>。对于部分切缘阳性无法手术的患者，可行咪喹莫特外敷或局部放疗。
- c 外科手术标准：皮肤黑色素瘤的切除要求完整切除皮肤及深达肌筋膜的皮下组织。对于 T1 及部分 T2 病变，局部复发与 8mm 距离相关，1cm 切缘能降低复发率<sup>[10, 11]</sup>，厚度 >2mm 的肿瘤，1cm 的切缘是不够的，需要达到 2cm<sup>[9-12]</sup>。通常无需切除筋膜，但对浸润较深的原发灶 (>4mm) 可考虑切除筋膜<sup>[13]</sup>。
- d 危险因素包括溃疡、高有丝分裂率、淋巴及血管侵犯等<sup>[14, 15]</sup>。
- e 厚度 >1mm 的患者可考虑进行 SLNB，可于完整切除的同时或分次进行。鉴于我国皮肤黑色素瘤的溃疡发生率高达 60% 以上<sup>[16]</sup>，且伴有溃疡发生的皮肤黑色素瘤预后较差，故当活检技术或病理检测技术受限，从而无法获得可靠的浸润深度时，合并溃疡的患者均推荐 SLNB。SLNB 有助于准确获得 N 分期，提高患者的无复发生存率，但对总生存期无影响<sup>[17]</sup>。如果发现前哨



淋巴结阳性，结合 MSLT- II 结果，对于肢端病灶和具有高危因素患者一般仍建议及时进行淋巴结清扫<sup>[18, 19]</sup>。前哨淋巴结内低肿瘤负荷（前哨淋巴结的转移灶直径  $<0.1\text{mm}$ ）的患者无需接受扩大淋巴结清扫<sup>[20]</sup>。

- f 针对皮肤切缘有无肿瘤残留及早期色素性病变的良恶性判断，不推荐冰冻病理诊断。
- g 肢端黑色素瘤与皮肤黑色素瘤切除和重建原则基本一致，肢端由于在手足部位而解剖位置相对复杂和精细。手足的皮肤和浅筋膜致密、坚韧，尤其以足跟、第一跖骨头和第五跖骨头这三处支持体重的三个支撑点更为明显，浅筋膜中结缔组织致密成束，纵横交错，连接皮肤和深筋膜，束间夹有大量脂肪，形成纤维脂肪垫，有利于耐受压力和横向剪力。这种结构在切除重建过程中造成了与皮肤切除后的差异：①切除后缺损面积难以横向牵拉缩小，也不会因切除后皮肤张力而使自然缺损面积扩大；②负重区或者骨面裸露的部分往往需要皮瓣覆盖，而不能单纯植皮。③手足肢端甲下黑色素瘤需要拔甲，切除和修复甲床，难以重建的病例需要进行截指/趾<sup>[21, 22]</sup>。

## 参考文献

- [1] CASCINELLI N. Margin of resection in the management of primary melanoma. *Semin Surg Oncol*, 1998, 14 (4): 272-275.
- [2] COHN-CEDERMARK G, RUTQVIST LE, ANDERSSON R, et al. Long term results of a randomized study by the Swedish Melanoma Study Group on 2-cm versus 5-cm resection margins for patients with

- cutaneous melanoma with a tumor thickness of 0.8-2.0 mm. *Cancer*, 2000, 89 (7): 1495-1501.
- [ 3 ] KHAYAT D, RIXE O, MARTIN G, et al. Surgical margins in cutaneous melanoma (2cm versus 5cm for lesions measuring less than 2.1-mm thick). *Cancer*, 2003, 97 (8): 1941-1946.
- [ 4 ] BALCH CM, SOONG SJ, SMITH T, et al. Long-term results of a prospective surgical trial comparing 2 cm vs. 4 cm excision margins for 740 patients with 1-4 mm melanomas. *Ann Surg Oncol*, 2001, 8 (2): 101-108.
- [ 5 ] THOMAS JM, NEWTON-BISHOP J, A'HERN R, et al. Excision margins in high-risk malignant melanoma. *N Engl J Med*, 2004, 350 (8): 757-766.
- [ 6 ] GILLGREN P, DRZEWIECKI KT, NIIN M, et al. 2-cm versus 4-cm surgical excision margins for primary cutaneous melanoma thicker than 2 mm: a randomised, multicentre trial. *Lancet*, 2011, 378 (9803): 1635-1642.
- [ 7 ] MONCRIEFF MD, GYORKI D, SAW R, et al. 1 versus 2-cm excision margins for pT2-pT4 primary cutaneous melanoma (MelMart): A feasibility study. *Ann Surg Oncol*, 2018, 25 (9): 2541-2549.
- [ 8 ] WELCH A, REID T, KNOX J, et al. Excision of melanoma in situ on nonchronically sun-exposed skin using 5-mm surgical margins. *J Am Acad Dermatol*, 2014, 71 (4): 834-835.
- [ 9 ] STIGALL LE, BRODLAND DG, ZITELLI JA. The use of mohs micrographic surgery (mms) for melanoma in situ (MIS) of the trunk and proximal extremities. *J Am Acad Dermatol*, 2016, 75 (5): 1015-1021.

- [ 10 ] MACKENZIE ROSS AD, HAYDU LE, QUINN MJ, et al. The association between excision margins and local recurrence in 11, 290 thin (T1) primary cutaneous melanomas: A case-control study. *Ann Surg Oncol*, 2016, 23 (4): 1082-1089.
- [ 11 ] HAYDU LE, STOLLMAN JT, SCOLYER RA, et al. Minimum safe pathologic excision margins for primary cutaneous melanomas (1-2 mm in thickness): Analysis of 2131 patients treated at a single center. *Ann Surg Oncol*, 2016, 23 (4): 1071-1081.
- [ 12 ] HUNGER RE, ANGERMEIER S, SEYED JAFARI SM, et al. A retrospective study of 1-versus 2-cm excision margins for cutaneous malignant melanomas thicker than 2 mm. *J Am Acad Dermatol*, 2015, 72 (6): 1054-1059.
- [ 13 ] KIMBROUGH CW, MCMASTERS KM, DAVIS EG. Principles of surgical treatment of malignant melanoma. *Surg Clin North Am*, 2014, 94 (5): 973-988, vii.
- [ 14 ] MITTELDORF C, BERTSCH HP, JUNG K, et al. Sentinel node biopsy improves prognostic stratification in patients with thin (pT1) melanomas and an additional risk factor. *Ann Surg Oncol*, 2014, 21 (7): 2252-2258.
- [ 15 ] WONG SL, BRADY MS, BUSAM KJ, et al. Results of sentinel lymph node biopsy in patients with thin melanoma. *Ann Surg Oncol*, 2006, 13 (3): 302-309.
- [ 16 ] TESTORI A, MOZZIUO N. Surgical techniques of melanoma and sentinel node biopsy. *Semin Oncol*, 2002, 29 (4): 325-328.

- [ 17 ] MOCELLIN S, HOON DS, PILATI P, et al. Sentinel lymph node molecular ultrastaging in patients with melanoma: a systematic review and meta-analysis of prognosis. *J Clin Oncol*, 2007, 25 (12): 1588-1595.
- [ 18 ] MORTON DL, THOMPSON JF, COCHRAN AJ, et al. Sentinel-node biopsy or nodal observation in melanoma. *N Engl J Med*, 2006, 355 (13): 1307-1317.
- [ 19 ] MORTON DL, THOMPSON JF, COCHRAN AJ, et al. Final trial report of sentinel-node biopsy versus nodal observation in melanoma. *N Engl J Med*, 2014, 370 (7): 599-609.
- [ 20 ] CHI Z, LI S, SHENG X, et al. Clinical presentation, histology, and prognoses of malignant melanoma in ethnic Chinese: a study of 522 consecutive cases. *BMC Cancer*, 2011, 11: 85.
- [ 21 ] MORTON DL, THOMPSON JF, COCHRAN AJ, et al. Final trial report of sentinel-node biopsy versus nodal observation in melanoma. *N Engl J Med*, 2014, 370 (7): 599-609.
- [ 22 ] VAN DER PLOEG AP, VAN AKKOOI AC, RUTKOWSKI P, et al. Prognosis in patients with sentinel node-positive melanoma is accurately defined by the combined Rotterdam tumor load and Dewar topography criteria. *J Clin Oncol*, 2011, 29 (16): 2206-2214.

## 4.1.2 II A、II B、II C 期黑色素瘤的治疗

分期	分层	I 级推荐	II 级推荐	III 级推荐
II A 期	T2b	原发灶手术 + 前哨淋巴结活检, 无需辅助治疗, 切缘 1~2cm (1 类)		
II A 期	T3a	原发灶手术 + 前哨淋巴结活检, 无需辅助治疗, 切缘 2cm (1 类)		
II B、II C 期		原发灶手术 + 前哨淋巴结活检, 切缘 2cm (1 类)		

除非特殊标注, 上述证据类别均为 2A 类。

如有合适的临床研究, 仍推荐选用临床研究。

### 4.1.3 III 期黑色素瘤的外科治疗

临床分期	分层	I 级推荐	II 级推荐	III 级推荐
III A、III B、 III C 期	经前哨淋巴结证实 的淋巴结微转移	原发病灶扩大切除	区域淋巴结清扫 或者 区域淋巴结的密切监测	
III 期	淋巴结存在临床或 影像学显性转移	原发病灶扩大切除 + 区域淋巴结清扫		
III 期	卫星结节 / 移行转 移灶 (可切除)	原发病灶扩大切除 + 移行转移 / 卫星结节 切除	前哨淋巴结活检	转移灶瘤内 局部治疗
III 期	无法手术	参见 IV 期系统性治疗	区域淋巴结清扫 + 隔离肢体灌注 或隔离肢体输注 或溶瘤病毒瘤内注射	转移灶瘤内 局部治疗

除非特殊标注, 上述证据类别均为 2A 类。  
如有合适的临床研究, 仍推荐选用临床研究。



## 【注释】

### a 对于前哨淋巴结阳性的ⅢA~ⅢC患者的区域淋巴结处理

以往所有经前哨淋巴结活检（SLNB）证实区域淋巴结存在微转移的患者，都被推荐行即刻的区域淋巴结清扫术（CLND）。预测非前哨淋巴结存在转移风险的因素包括前哨淋巴结内的转移负荷、前哨淋巴结阳性的数目及原发灶的浸润深度和溃疡情况。

但最新的两项Ⅲ期多中心随机对照临床研究——DeCOG-SLT研究和MSLT-II临床研究的结果显示，对于前哨淋巴结微转移的患者，即刻的CLND与观察组相比，并未能改善患者的总生存时间，在无复发生存时间方面的获益也存在争议<sup>[1, 2]</sup>。故目前对于经SLNB证实区域淋巴结微转移的Ⅲ期患者，可考虑行即刻清扫，亦可行区域淋巴结的密切监测。监测内容至少包括每3~6个月区域淋巴结超声检查，可具体根据预测淋巴结复发的风险而定。

中国患者的原发病灶Breslow平均浸润深度较深，故前哨淋巴结的阳性率及清扫后非前哨淋巴结的阳性率都较欧美的数据高，为28%~30%。故对于中国患者前哨淋巴结阳性后是否可以摒弃区域淋巴结清扫尚存在争议，特别对于Breslow浸润深度厚和存在溃疡的患者，临床应谨慎处理。

### b 淋巴结清扫原则<sup>[3]</sup>

- (1) 区域淋巴结须充分清扫。
- (2) 受累淋巴结基部须完全切除。

- (3) 通常来说,各部位清扫的淋巴结个数应达到一定数目:腹股沟 $\geq 10$ 个,腋窝 $\geq 15$ 个,颈部 $\geq 15$ 个。在腹股沟区,若临床发现有髂窝淋巴结转移迹象或腹股沟淋巴结转移数 $\geq 3$ 个,可考虑行预防性的髂窝和闭孔区淋巴结清扫。
  - (4) 如果盆腔 CT 检查证实存在转移,或证实 Cloquet (股管)淋巴结转移,推荐行髂窝和闭孔区淋巴结清扫。
  - (5) 对于头颈部原发的皮肤黑色素瘤的患者,若存在腮腺淋巴结显性或微转移,都建议在颈部引流区域淋巴结清扫的同时,行浅表腮腺切除术。
  - (6) 如受客观条件所限仅行转移淋巴结切除,需采用淋巴结超声或 CT、MRI 严密监测淋巴结复发情况。
- c 对于存在临界可切除的区域淋巴结转移,或术后具有高复发风险性的患者,可考虑推荐参加新辅助治疗研究。已有相关的 I 期和 II 期临床研究证实,免疫或靶向的新辅助研究能够使部分患者疾病降期,甚至出现病理完全缓解,期望能提高手术切除率和延长无病生存和总生存时间<sup>[4, 5]</sup>。
- d 移行转移 (in-transit metastasis) 指原发病灶 (周围直径 2cm 以外) 与区域淋巴结之间,通过淋巴管转移的皮肤、皮下或软组织转移结节。
- e 卫星灶 (satellite) 指在原发病灶周围直径 2cm 内发生的转移结节。
- f 临床显性淋巴结:指临床查体或影像学可明确的转移淋巴结。
- g 对于孤立性的可切除的移行转移,若能根治性切除原发病灶和转移灶,且区域淋巴结无临床显性转移证据时,则同样推荐行前哨淋巴结活检。

- h 隔离热灌注化疗（ILP）和隔离热输注化疗（ILI）主要用于肢体移行转移的治疗。ILI 是一种无氧合、低流量输注化疗药物的局部治疗手段，通过介入动静脉插管来建立化疗通路输注美法仑（马法兰）。有研究称，Ⅲ期 MM 有效率约 80%，CR 率达 31%~63%<sup>[6-8]</sup>。
- i 瘤体内药物注射作用机制为局部消融肿瘤和诱导全身抗肿瘤免疫。
- j T-VEC 溶瘤病毒瘤内注射治疗：T-VEC 为 HSV-1 衍生的溶瘤免疫治疗药物，已被美国 FDA 批准用于治疗黑色素瘤，并可诱导远处部位肿瘤细胞死亡。最新的研究报道，对部分无法切除的转移性黑色素瘤，T-VEC 瘤内注射持续超过 6 个月的有效率约为 16%，其有效性在 AJCC 第 7 版的ⅢB 和ⅢC 中被证实，特别是对于初治的患者<sup>[9]</sup>。
- k 其他转移灶的局部治疗还包括射频消融、PV-10、BCG、IFN 或 IL-2 的瘤内注射。
  - l 系统性治疗参见Ⅳ期。
  - m 原发灶切缘参见附录 1。

## 参考文献

- [1] LEITER U, STADLER R, MAUCH C, et al. Complete lymph node dissection versus no dissection in patients with sentinel lymph node biopsy positive melanoma (DeCOG-SLT): a multicentre, randomised, phase 3 trial. *Lancet Oncol*, 2016, 17 (6): 757-767.
- [2] FARIES MB, THOMPSON JF, COCHRAN AJ, et al. Completion dissection or observation for senti-

nel-node metastasis in melanoma. *N Engl J Med*, 2017, 376 (23): 2211-2222.

- [ 3 ] KIMBROUGH CW, MCMASTERS KM, DAVIS EG. Principles of surgical treatment of malignant melanoma. *Surg Clin North Am*, 2014, 94 (5): 973-988, vii.
- [ 4 ] AMARIA RN, PRIETO PA, TETZLAFF MT, et al. Neoadjuvant plus adjuvant dabrafenib and trametinib versus standard of care in patients with high-risk surgically resectable melanoma: a single-centre, open-label, randomised, phase 2 trial. *Lancet Oncol*, 2018, 19 (2): 181-193.
- [ 5 ] THOMPSON JF, HUNT JA, SHANNON KF, et al. Frequency and duration of remission after isolated limb perfusion for melanoma. *Arch Surg*, 1997, 132 (8): 903-907.
- [ 6 ] BLANK CU, ROZEMAN EA, FANCHI LF, et al. Neoadjuvant versus adjuvant ipilimumab plus nivolumab in macroscopic stage III melanoma. *Nat Med*, 2018, 24 (11): 1655-1661.
- [ 7 ] BEASLEY GM, CAUDLE A, PETERSEN RP, et al. A multi-institutional experience of isolated limb infusion: defining response and toxicity in the US. *J Am Coll Surg*, 2009, 208 (5): 706-715, discussion 715-717.
- [ 8 ] BOESCH CE, MEYER T, WASCHKE L, et al. Long-term outcome of hyperthermic isolated limb perfusion (HILP) in the treatment of locoregionally metastasized malignant melanoma of the extremities. *Int J Hyperthermia*, 2010, 26 (1): 16-20.
- [ 9 ] ANDTBACKA RH, KAUFMAN HL, COLLICHIO F, et al. Talimogene laherparepvec improves durable response rate in patients with advanced melanoma. *J Clin Oncol*, 2015, 33 (25): 2780-2788.

#### 4.1.4 可完全切除的Ⅳ期黑色素瘤的治疗

分期	分层	I级推荐	II级推荐	III级推荐
Ⅳ期	单个或多个转移病灶可完全切除	原发灶切除+转移灶完整切除		

除非特殊标注，上述证据类别均为 2A 类。

如有合适的临床研究，仍推荐选用临床研究。

#### 【注释】

- a 转移灶切除应符合 R0 切除的原则<sup>[1, 2]</sup>。如有残余病灶，则应按不可切除的Ⅳ期对待。原发灶切缘参见附录 1。

#### 参考文献

- [ 1 ] KIMBROUGH CW, MCMASTERS KM, DAVIS EG. Principles of surgical treatment of malignant melanoma. Surg Clin North Am, 2014, 94 (5): 973-988, vii.
- [ 2 ] WEI IH, HEALY MA, WONG SL. Surgical treatment options for stage IV melanoma. Surg Clin North Am, 2014, 94 (5): 1075-1089, ix.

## 4.2 肢端黑色素瘤的辅助治疗原则

### 4.2.1 肢端黑色素瘤的系统辅助治疗

病理分期	分层	I级推荐	II级推荐	III级推荐
0期	原位癌	观察		
IA期	厚度 $\leq 0.8\text{mm}$	观察		
IA期	$0.8\text{mm} < \text{厚度} < 1\text{mm}$ , 且合并危险因素	观察		
IB期	T1b	观察或临床试验		
IB期	T2a	观察或临床试验		
IIA期	T2b	观察或临床试验		
IIA期	T3a	观察或临床试验		



肢端黑色素瘤的系统辅助治疗（续表）

病理分期	分层	I 级推荐	II 级推荐	III 级推荐
II B、 II C 期		高剂量干扰素 $\alpha$ -2b 4 周或 1 年 <sup>a、b</sup> 或 临床试验	II C 期携带 <i>BRAF V600</i> 突变：维莫非尼 <sup>c</sup> 1 年	观察
III A、 III B、 III C、 III D 期	可切除的淋巴结转移、移行 转移或卫星灶	高剂量干扰素 $\alpha$ -2b $\times$ 4 周或 1 年 <sup>a、b</sup> 或 III 期携带 <i>BRAF V600</i> 突变： 达拉非尼 + 曲美替尼 <sup>d</sup> 1 年 或 临床试验	III A、III B 期携带 <i>BRAF V600</i> 突变： 维莫非尼 <sup>c</sup> 1 年	帕博利珠单抗 1 年 <sup>f</sup> 特瑞普利单抗 1 年 纳武利尤单抗 1 年 <sup>e</sup> 或 CTLA-4 单抗 3 年 <sup>g</sup> 或 观察
IV 期	单个转移病灶 或多个转移病灶可完全切除			观察

除非特殊标注，上述证据类别均为 2A 类。

## 【注释】

- a 对于ⅡB~Ⅲ期的高危黑色素瘤患者，推荐大剂量干扰素辅助治疗。多项临床研究证实大剂量干扰素 $\alpha$ -2b能延长患者的无复发生存期，但并未显著改善总生存<sup>[1-3]</sup>。大型Meta分析同样证实上述观点<sup>[4]</sup>。而目前干扰素的给药剂型、最优剂量和给药时间仍在探讨中<sup>[5-11]</sup>，长期随访数据提示<sup>[12]</sup>，并不是所有患者获益，存在溃疡的ⅡB~Ⅲ期患者，大剂量干扰素辅助治疗能降低局部复发和远处转移风险。长效干扰素（PEG-IFN）方面，EORTC18991<sup>[13, 14]</sup>是迄今为止使用PEG-IFN辅助治疗Ⅲ期患者的最大型研究，该研究显示长效干扰素在RFS方面有明显优势（ $P=0.05$ ），但对于DMFS和OS无差别，亚组分析表明，显微镜下淋巴结转移患者及原发肿瘤有溃疡的患者在RFS、OS和DMFS方面有最大的获益。FDA于2011年批准了长效干扰素治疗高危Ⅲ期术后黑色素瘤。但由于长效干扰素国内并没有成熟的临床研究数据，所以本指南不做推荐。
- b 有关肢端黑色素瘤（AM）术后辅助研究较少，2011年郭军教授团队一个专门针对肢端黑色素瘤Ⅱ期临床<sup>[10]</sup>研究显示，高危（ⅡB~ⅢC）术后AM患者随机分为高剂量干扰素辅助治疗4周（A组）和1年（B组），两组的中位RFS分别为17.9个月和22.5个月。分层分析显示，ⅢB~ⅢC期患者的RFS曲线在A组与B组有显著性差异（ $P=0.02$ ），淋巴结转移数 $\geq 3$ 的患者中，A组的中位RFS（3.3个月）明显短于B组（11.9个月），差异有统计学意义（ $P=0.004$ ）。大剂量干扰素辅助治疗诱导剂量为 $15 \times 10^6 \text{U/m}^2$ ，维持剂量为 $9 \times 10^6 \text{U}$ ，根据此研究结果，对

- 于ⅢB~ⅢC AM 或 $\geq 3$ 淋巴结转移患者, 1年方案可能更加获益, 针对ⅡB~ⅢA的患者或耐受性欠佳的患者, 4周方案亦可选择。
- c BRIM8研究<sup>[15]</sup>是维莫非尼单药辅助治疗的随机、双盲、安慰剂对照Ⅲ期临床研究。入组患者为ⅡC~ⅢC期术后 *BRAF V600* 突变的黑色素瘤患者, 结果显示在ⅡC~ⅢB期患者中, 安慰剂组中位 DFS 为 36.9个月, 而维莫非尼组尚未达到, 维莫非尼可降低 46% 的复发转移风险, 但上述获益未在ⅢC期患者中观察到。
- d 基于 COMBI-AD 临床研究<sup>[16, 17]</sup>结果, 2018年4月30日, 美国 FDA 批准 dabrafenib 联合 trametinib 用于 *BRAF V600* 突变的Ⅲ期黑色素瘤患者的术后辅助治疗。该研究对比 dabrafenib 联合 trametinib 和安慰剂在Ⅲ期黑色素瘤患者的术后辅助治疗的疗效, 与安慰剂组相比, 联合治疗组疾病复发或死亡风险显著降低 53%, 安慰剂组中位 RFS 16.6个月, 而联合治疗组尚未达到; 安慰剂组 3年、4年无复发生存率分别为 40% 和 38%, 联合治疗组分别为 59% 和 54%。联合治疗在所有患者亚组均表现出了 RFS 治疗受益。
- e 2017年12月, 美国 FDA 批准 PD-1 抑制剂纳武利尤单抗 (nivolumab) 作为ⅢB、ⅢC 或者Ⅳ期完全切除的皮肤黑色素瘤患者术后的单药辅助治疗。该获批是基于 CheckMate 238 Ⅲ期随机对照研究<sup>[18]</sup>, 该研究对比纳武利尤单抗 (3mg/kg) 与伊匹木单抗 (10mg/kg) 在ⅢB、ⅢC、Ⅳ期黑色素瘤患者的术后辅助治疗, 12个月 RFS 率分别为 70.5% 和 60.8%, 纳武利尤单抗组复发或死亡风险较伊匹木单抗组下降 35% (HR 0.65,  $P < 0.001$ ); 而纳武利尤单抗组 3~4 级不良反应发生率只有 14.4%, 显著低于伊匹木单抗组的 45.9%。

- f 2017年2月19日，FDA批准帕博利珠单抗（pembrolizumab）用于高风险Ⅲ期黑色素瘤手术完全切除患者的辅助治疗。这一获批是基于大型Ⅲ期临床研究KEYNOTE-054数据<sup>[19]</sup>。该研究纳入完全切除的Ⅲ期患者（包括ⅢA、ⅢB、ⅢC淋巴结转移1~3个及ⅢC淋巴结转移超过4个），结果提示与安慰剂相比，帕博利珠单抗辅助治疗1年能显著延长患者的无复发生存期。帕博利珠单抗组1年无复发生存率为75.4%，安慰剂组为61%，无复发风险下降43%。
- g 2015年10月美国FDA批准CTLA-4单抗伊匹木单抗（ipilimumab）用于Ⅲ期黑色素瘤术后的辅助治疗，该Ⅲ期随机对照研究（NCT00636168）纳入Ⅲ期皮肤恶性黑色素瘤完全切除术后的患者<sup>[20]</sup>，随机分为伊匹木单抗组和安慰剂对照组，伊匹木单抗组5年的无复发生存率是40.8%，安慰剂组是30.3%。伊匹木单抗组5年的总生存率是65.4%，安慰剂组是54.4%。亚组分析显示，伊匹木单抗组可显著提高原发灶溃疡及淋巴结微小转移合并原发灶溃疡（相当于部分ⅢA和ⅢB期）患者或大于3个淋巴结受累的ⅢC期患者的生存时间。但伊匹木单抗组免疫相关的3/4级不良事件的发生率是41.6%，而在安慰剂对照组是2.7%。伊匹木单抗组中52%的患者由于不良反应中断治疗，5名患者（1.1%）死于免疫相关的不良事件。目前该药物在国内尚未上市，且缺乏与干扰素的直接对照。同时鉴于10mg/kg剂量的高毒性反应及副作用，2019年NCCN并未将其纳入辅助治疗方案。

## 4.2.2 淋巴结辅助放疗原则

辅助放疗可提高局部控制率，但未能改善无复发生存时间或总生存时间，可能增加不良反应（水肿、皮肤、皮下组织纤维化、疼痛等）。仅推荐用于以控制局部复发为首要目的的患者，或在无法进行全身性辅助治疗的患者中作为备选。淋巴结区复发的高危因素包括：临床显性淋巴结转移的囊外侵犯（肉眼或镜下）；腮腺受累淋巴结 $\geq 1$ 个；颈部或腋窝受累淋巴结 $\geq 2$ 个，腹股沟受累淋巴结 $\geq 3$ 个，颈部或腋窝淋巴结 $\geq 3\text{cm}$ ，和/或腹股沟淋巴结 $\geq 4\text{cm}$ <sup>[21, 22]</sup>（2B类）。目前缺乏中国循证医学证据。

目前尚未建立统一的放疗剂量，常用剂量：

- ◆ 50~66Gy/25~33Fxs/5~7周
- ◆ 48Gy/20Fxs/连续4周
- ◆ 30Gy/5Fxs/2周（每周两次或隔天一次）

应由有经验的放射肿瘤医师来确定淋巴结辅助外照射治疗的最佳方案。较新的放射治疗方式，例如IMRT或容积调强技术（VMAT）可降低淋巴结辅助放疗的毒性风险，并应在适当可行时加以考虑。

## 附录4 肢端黑色素瘤常用的术后辅助治疗方案

大剂量干扰素 $\alpha$ -2b：

剂量1500万IU/m<sup>2</sup>d，d1~5， $\times 4$ 周+900万IU，每周3次 $\times 48$ 周，治疗1年



因既往临床研究中采用的甘乐能停产，国产干扰素建议等量应用。根据说明书给予皮下或肌肉注射

帕博利珠单抗的单药方案：

200mg 或 2mg/kg，每 3 周一次，治疗 1 年。

纳武利尤单抗的单药方案：

3mg/kg，每 2 周一次，治疗 1 年。

dabrafenib 联合 trametinib 方案：

dabrafenib (150mg，每日 2 次)，trametinib (2mg，每日 1 次)，治疗 1 年。

维莫非尼的单药方案：

960mg，每日 2 次，治疗 1 年。

伊匹木单抗方案：

10mg/kg，每 3 周一次 × 4 次，序贯 10mg/kg，每 12 周一次，治疗 3 年。

## 参考文献

- [1] KIRKWOOD J M, IBRAHIM J G, SOSMAN J A, et al. High-dose interferon alfa-2b significantly prolongs relapse-free and overall survival compared with the GM2-KLH/QS-21 vaccine in patients with resected stage II B-III melanoma: results of intergroup trial E1694/S9512/C509801. J Clin



- Oncol, 2001, 19 (9): 2370-2380.
- [ 2 ] KIRKWOOD J M, IBRAHIM J G, SONDAK V K, et al. High-and low-dose interferon alfa-2b in high-risk melanoma: first analysis of intergroup trial E1690/S9111/C9190. *J Clin Oncol*, 2000, 18 (12): 2444-2458.
- [ 3 ] KIRKWOOD J M, STRAWDERMAN M H, ERNSTOFF M S, et al. Interferon alfa-2b adjuvant therapy of high-risk resected cutaneous melanoma: the Eastern Cooperative Oncology Group Trial EST 1684. *J Clin Oncol*, 1996, 14 (1): 7-17.
- [ 4 ] MOCELLIN S, PASQUALI S, ROSSI C R, et al. Interferon alpha adjuvant therapy in patients with high-risk melanoma: a systematic review and meta-analysis. *J Natl Cancer Inst*, 2010, 102 (7): 493-501.
- [ 5 ] PECTASIDES D, DAFNI U, BAFALOUKOS D, et al. Randomized phase III study of 1 month versus 1 year of adjuvant high-dose interferon alfa-2b in patients with resected high-risk melanoma. *J Clin Oncol*, 2009, 27 (6): 939-944.
- [ 6 ] CASCINELLI N, BUFALINO R, MORABITO A, et al. Results of adjuvant interferon study in WHO melanoma programme. *Lancet*, 1994, 343 (8902): 913-914.
- [ 7 ] HAUSCHILD A, WEICHENTHAL M, RASS K, et al. Efficacy of low-dose interferon{alpha}2a 18 versus 60 months of treatment in patients with primary melanoma of  $\geq 1.5$  mm tumor thickness: results of a randomized phase III DeCOG trial. *J Clin Oncol*, 2010, 28 (5): 841-846.

- [ 8 ] EGGERMONT A M, SUCIU S, MACKIE R, et al. Post-surgery adjuvant therapy with intermediate doses of interferon alfa 2b versus observation in patients with stage II b/ III melanoma (EORTC 18952): randomised controlled trial. *Lancet*, 2005, 366 (9492): 1189-1196.
- [ 9 ] EGGERMONT A M, SUCIU S, SANTINAMI M, et al. Adjuvant therapy with pegylated interferon alfa-2b versus observation alone in resected stage III melanoma: final results of EORTC 18991, a randomised phase III trial. *Lancet*, 2008, 372 (9633): 117-126.
- [ 10 ] MAO L, SI L, CHI Z, et al. A randomised phase II trial of 1 month versus 1 year of adjuvant high-dose interferon alpha-2b in high-risk acral melanoma patients. *Eur J Cancer*, 2011, 47 (10): 1498-1503.
- [ 11 ] AGARWALA S S, LEE S J, YIP W, et al. Phase III randomized study of 4 weeks of high-dose interferon-alpha-2b in stage T2bN0, T3a-bN0, T4a-bN0, and T1-4N1a-2a (microscopic) melanoma: A trial of the Eastern Cooperative Oncology Group-American College of Radiology Imaging Network Cancer Research Group (E1697). *J Clin Oncol*, 2017, 35 (8): 885-892.
- [ 12 ] EGGERMONT A M, SUCIU S, RUTKOWSKI P, et al. Long term follow up of the EORTC 18952 trial of adjuvant therapy in resected stage II B-III cutaneous melanoma patients comparing intermediate doses of interferon-alpha-2b (IFN) with observation: Ulceration of primary is key determinant for IFN-sensitivity. *Eur J Cancer*, 2016, 55: 111-121.
- [ 13 ] EGGERMONT A M, SUCIU S, SANTINAMI M, et al. Adjuvant therapy with pegylated interferon

- alfa-2b versus observation alone in resected stage III melanoma: final results of EORTC 18991, a randomised phase III trial. *Lancet*, 2008, 372 (9633): 117-126.
- [ 14 ] EGGERMONT A M, SUCIU S, TESTORI A, et al. Long-term results of the randomized phase III trial EORTC 18991 of adjuvant therapy with pegylated interferon alfa-2b versus observation in resected stage III melanoma. *J Clin Oncol*, 2012, 30 (31): 3810-3818.
- [ 15 ] MAIO M, LEWIS K, DEMIDOV L, et al. Adjuvant vemurafenib in resected, BRAF (V600) mutation-positive melanoma (BRIM8): a randomised, double-blind, placebo-controlled, multicentre, phase 3 trial. *Lancet Oncol*, 2018, 19 (4): 510-520.
- [ 16 ] HAUSCHILD A, DUMMER R, SCHADENDORF D, et al. Longer Follow-Up Confirms Relapse-Free Survival Benefit With Adjuvant Dabrafenib Plus Trametinib in Patients With Resected BRAF V600-Mutant Stage III Melanoma. *J Clin Oncol*, 2018, 36 (35): 3441-3449.
- [ 17 ] LONG G V, HAUSCHILD A, SANTINAMI M, et al. Adjuvant dabrafenib plus trametinib in stage III BRAF-Mutated melanoma. *N Engl J Med*, 2017, 377 (19): 1813-1823.
- [ 18 ] WEBER J, MANDALA M, DEL VECCHIO M, et al. Adjuvant Nivolumab versus Ipilimumab in Resected Stage III or IV Melanoma. *N Engl J Med*, 2017, 377 (19): 1824-1835.
- [ 19 ] EGGERMONT A, BLANK C U, MANDALA M, et al. Adjuvant pembrolizumab versus placebo in resected stage III melanoma. *N Engl J Med*, 2018, 378 (19): 1789-1801.
- [ 20 ] EGGERMONT A M, CHIARION-SILENI V, GROB J J, et al. Prolonged survival in stage III mel-

noma with ipilimumab adjuvant therapy. *N Engl J Med*, 2016, 375 (19): 1845-1855.

- [ 21 ] 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 randomised trial. *Lancet Oncol*, 2012, 13 (6): 589-597.
- [ 22 ] HENDERSON MA, BURMEISTER BH, AINSLIE J, et al. Adjuvant lymph-node field radiotherapy versus observation only in patients with melanoma at high risk of further lymph-node field relapse after lymphadenectomy (ANZMTG 01. 02/TROG 02. 01): 6-year follow-up of a phase 3. Randomised controlled trial. *Lancet Oncol*, 2015, 16 (9): 1049-1060.

## 4.3 肢端黑色素瘤的晚期治疗原则

### 4.3.1 无脑转移患者的治疗

分期	分层	I 级推荐	II 级推荐	III 级推荐
转移性或不可切除 III 或 IV 期患者的治疗	一线	如携带 <i>BRAF V600</i> 突变： 达拉非尼 + 曲美替尼 (1 类) 达卡巴嗪 / 替莫唑胺 ± 铂类 ± 恩度	如携带 <i>BRAF V600</i> 突变： 维莫非尼 如携带 <i>KIT</i> 突变：伊马替尼 如肿瘤负荷偏大或减瘤为首要目的： 紫杉醇 / 白蛋白紫杉醇 ± 铂类 ± 抗血管药物	帕博利珠单抗 特瑞普利单抗 纳武利尤单抗 阿帕替尼 + 卡瑞利珠单抗 PD-1 单抗 + 伊匹木单抗 一般状况较差的患者可考虑采用最佳支持治疗 如携带 <i>BRAF V600</i> 突变：

无脑转移患者的治疗（续表）

分期	分层	I 级推荐	II 级推荐	III 级推荐
				维莫非尼/考比替尼+阿替利珠单抗或 达拉非尼/曲美替尼+帕博利珠单抗
	二线	与一线治疗不同的药物治疗 若急需减瘤，二线首选靶向药物或化疗联合方案 紫杉醇/白蛋白紫杉醇 ± 铂类 ± 抗血管药物	如果一线未使用过 PD-1 单抗 帕博利珠单抗（1A 类） 特瑞普利单抗 仑伐替尼 + 帕博利珠单抗 福莫司汀	伊匹木单抗 + 溶瘤病毒瘤内注射（2B 类）

除非特殊标注，上述证据类别均为 2A 类。

如有合适的临床研究，仍推荐选用临床研究。



## 【注释】

应用于晚期黑色素瘤的化疗药物主要包括达卡巴嗪、替莫唑胺、紫杉醇、白蛋白紫杉醇、顺铂/卡铂、福莫司汀。国内一项多中心随机对照双盲研究证实了达卡巴嗪加恩度（重组人血管内皮抑制素）在晚期黑色素瘤一线治疗中的作用，达卡巴嗪单药组的 PFS 为 1.5 个月，联合恩度组 PFS 提高到 4.5 个月<sup>[1]</sup>。替莫唑胺也是烷化剂的一种，被证实可以通过血脑屏障<sup>[2]</sup>。紫杉醇 ± 卡铂在黑色素瘤开展了多项 II 期研究<sup>[3, 4]</sup>，显示出一定的抗肿瘤作用。一项 III 期研究显示与达卡巴嗪相比，白蛋白紫杉醇提高了患者的 PFS<sup>[5]</sup>。福莫司汀由于显著的骨髓毒性，通常应用于肝转移的局部治疗<sup>[6]</sup>。

中国黑色素瘤患者的 *BRAF* 突变率为 20%~25%，针对 *BRAF V600* 突变的患者，国内率先获批的 *BRAF* 抑制剂是维莫非尼<sup>[7]</sup>，此后，达拉非尼 + 曲美替尼亦被批准用于 *BRAF V600* 突变患者的治疗，有效率超 60%<sup>[8]</sup>。国外研究显示 *BRAF* 抑制剂 + *MEK* 抑制剂联合 PD-1/PD-L1 亦有较高的有效率，但是否优于单纯靶向治疗还需进一步探索<sup>[9, 10]</sup>。中国黑色素瘤患者的 *KIT* 突变率约为 10%，针对 *KIT* 突变的患者，已有研究证实伊马替尼<sup>[11]</sup>、尼洛替尼<sup>[12]</sup> 具有一定的疗效。

2021 年 ASCO 会议上报道了一线阿帕替尼联合卡瑞利珠单抗针对肢端黑色素瘤一线治疗的研究，ORR 22.2%，PFS 8.0 个月<sup>[13]</sup>。

帕博利珠单抗是首个在国内获批黑色素瘤适应证的 PD-1 单抗，用于不可切除或转移性黑色素瘤的二线治疗<sup>[14]</sup>。2018 年，特瑞普利单抗亦被国家药品监督管理局批准上市，用于治疗既往接受全身系统治疗失败的不可切除或转移性黑色素瘤患者<sup>[15]</sup>。对 PD-1 失败的黑色素瘤患者，LEAP004

研究显示, 仑伐替尼联合帕博利珠单抗的 ORR 为 21.4%, 中位 OS 为 13.9 个月<sup>[16]</sup>。其他二线治疗选择包括纳武利尤单抗单药<sup>[17]</sup>、纳武利尤单抗联合伊匹木单抗<sup>[18]</sup>, 但国内尚未获批黑色素瘤适应证, 需等待中国临床研究数据进一步证实。PD-1 单抗 + 伊匹木单抗联合治疗国外报道有效率高, 但副反应发生率较高<sup>[19, 20]</sup>, 临床需谨慎使用。

一般状况较差 (PS 评分 3~4 分) 的患者应采用最佳支持治疗。

## 参考文献

- [1] CUI C, MAO L, CHI Z, et al. A phase II, randomized, double-blind, placebo-controlled multicenter trial of Endostar in patients with metastatic melanoma. *Mol Ther*, 2013, 21 (7): 1456-1463.
- [2] 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 (1): 158-166.
- [3] 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.
- [4] WALKER L, SCHALCH H, KING DM, et al. Phase II trial of weekly paclitaxel in patients with advanced melanoma. *Melanoma Res*, 2005, 15 (5): 453-459.
- [5] HERSH E, DEL VECCHIO M, BROWN M, et al. A randomized, controlled phase III trial of nab-

- Paclitaxel versus dacarbazine in chemotherapy-naïve patients with metastatic melanoma. *Ann Oncol.* 2015, 26 (11): 2267-2274.
- [ 6 ] AVRIL MF, AAMDAL S, GROB JJ, et al. Fotemustine compared with dacarbazine in patients with disseminated malignant melanoma: a phase III study. *J Clin Oncol*, 2004, 22 (6): 1118-1125.
- [ 7 ] SI L, ZHANG X, XU Z, et al. Vemurafenib in Chinese patients with BRAFV600 mutation-positive unresectable or metastatic melanoma: an open-label, multicenter phase I study. *BMC Cancer*, 2018, 18 (1): 520.
- [ 8 ] SI L, ZHANG X, SHIN SJ, et al. Open-label, phase IIa study of dabrafenib plus trametinib in East Asian patients with advanced BRAF V600-mutant cutaneous melanoma. *Eur J Cancer*, 2020, 135: 31-38.
- [ 9 ] GUTZMER R, STROYAKOVSKIY D, GOGAS H, et al. Atezolizumab, vemurafenib, and cobimetinib as first-line treatment for unresectable advanced BRAFV600 mutation-positive melanoma (IMspire150): primary analysis of the randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet*, 2020, 395 (10240): 1835-1844.
- [ 10 ] FERRUCCI PF, DI GIACOMO AM, DEL VECCHIO M, et al. KEYNOTE-022 part 3: a randomized, double-blind, phase 2 study of pembrolizumab, dabrafenib, and trametinib in BRAF-mutant melanoma. *J Immunother Cancer*, 2020, 8 (2): e001806.
- [ 11 ] GUO J, SI L, KONG Y, et al. Phase II , open-label, single-arm trial of imatinib mesylate in patients

with metastatic melanoma harboring c-Kit mutation or amplification. *J Clin Oncol*, 2011, 29: 2904-2909.

- [ 12 ] GUO J, CARVAJAL RD, DUMMER R, et al. Efficacy and safety of nilotinib in patients with KIT-mutated metastatic or inoperable melanoma: final results from the global, single-arm, phase II TEAM trial. *Ann Oncol*, 2017, 28 (6): 1380-1387.
- [ 13 ] WANG X, CUI C, LIAN B, et al. Apatinib in combination with camrelizumab, a humanized immunoglobulin G4 monoclonal antibody against programmed cell death-1, in patients with metastatic acral melanoma. *J Clin Oncol*, 2021, 39 (15\_suppl): 9539-9539.
- [ 14 ] SI L, ZHANG X, SHU Y, et al. A phase I b study of pembrolizumab as second-line therapy for Chinese patients with advanced or metastatic melanoma (KEYNOTE-151). *Transl Oncol*, 2019, 12 (6): 828-835.
- [ 15 ] TANG B, YAN X, SHENG X, et al. Safety and clinical activity with an anti-PD-1 antibody JS001 in advanced melanoma or urologic cancer patients. *J Hematol Oncol*, 2019, 12 (1): 7.
- [ 16 ] ARANCE, ANA MARIA, ET AL. Lenvatinib (len) plus pembrolizumab (pembro) for patients (pts) with advanced melanoma and confirmed progression on a PD-1 or PD-L1 inhibitor: Updated findings of LEAP-004. *J Clin Oncol*, 39, no. 15\_suppl (May 20, 2021) 9504.
- [ 17 ] ROBERT C, LONG GV, BRADY B, et al. Nivolumab in previously untreated melanoma without BRAF mutation. *N Engl J Med*, 2015, 372 (4): 320-330.
- [ 18 ] LARKIN J, CHIARION-SILENI V, GONZALEZ R, et al. Combined Nivolumab and Ipilimumab or

Monotherapy in Untreated Melanoma. *N Engl J Med*, 2015, 373 (1): 23-34.

- [ 19 ] LEBBÉ C, MEYER N, MORTIER L, et al. Evaluation of Two Dosing Regimens for Nivolumab in Combination With Ipilimumab in Patients With Advanced Melanoma: Results From the Phase III b/ IV CheckMate 511 Trial. *J Clin Oncol*, 2019, 37 (11): 867-875.
- [ 20 ] LONG GV, ATKINSON V, CEBON JS, et al. Standard-dose pembrolizumab in combination with reduced-dose ipilimumab for patients with advanced melanoma (KEYNOTE-029): an open-label, phase 1b trial. *Lancet Oncol*, 2017, 18 (9): 1202-1210.



### 4.3.2 存在脑转移患者的治疗

分期	分层	I 级推荐	II 级推荐	III 级推荐
存在脑转移的播散性(不可切除)IV期患者	PS 0-2	局部治疗*： 手术 立体定向放疗 全身治疗： 如携带 <i>BRAF V600</i> 突变： 达拉非尼 + 曲美替尼 替莫唑胺	全身治疗： 如携带 <i>BRAF V600</i> 突变： 维莫非尼 如携带 <i>KIT</i> 突变：伊马替尼 达卡巴嗪 ± 铂类 ± 恩度 紫杉醇 / 白蛋白紫杉醇 ± 铂类 ± 抗血管药物	局部治疗*： 全脑放疗 纳武利尤单抗 鞘内注射 全身治疗： 帕博利珠单抗 特瑞普利单抗 纳武利尤单抗 阿帕替尼 + 卡瑞利珠单抗 PD-1 单抗 + 伊匹木单抗
	PS 3-4	最佳支持 / 姑息治疗		

\* 见黑色素瘤放疗原则。

除非特殊标注，上述证据类别均为 2A 类。



## 【注释】

### a 脑转移灶的治疗

对于存在脑转移的患者，应优先处理中枢神经系统（CNS）的病灶，以延迟或防止出现颅内出血、癫痫或神经相关功能障碍。黑色素瘤脑转移的局部治疗（手术或放疗）应基于症状、脑转移灶的数目和部位来综合考虑。如患者出现颅内占位效应，首先考虑有无手术切除脑转移灶的可能。在可行的情况下，放疗首选立体定向放疗（SRS）<sup>[1-3]</sup>，如患者存在软脑膜转移，可考虑行姑息性全脑放疗（WBRT）<sup>[4-6]</sup>。与 WBRT 相比，SRS 可能具有更好的长期安全性，能更早地使 CNS 病灶达到稳定，因此能使患者更早地接受全身系统性抗肿瘤治疗。待 CNS 病灶稳定后，应尽快给予药物抗肿瘤治疗，如患者存在 BRAF V600 突变，首选达拉非尼 + 曲美替尼<sup>[7]</sup>。对于非 BRAF V600 突变患者，药物选择包括可通过血脑屏障的化疗药物<sup>[8]</sup>，以及研究证实对脑转移有效的免疫检查点抑制剂<sup>[9-11]</sup>。

### b 晚期黑色素瘤的放疗原则<sup>[12-15]</sup>

对于脑转移灶而言，立体定向放疗可作为一线治疗或辅助治疗。全脑放疗可作为一线治疗，也可考虑作为辅助治疗（3类推荐），但作为辅助治疗时疗效不确切，需结合患者个体情况综合选择。

#### （1）立体定向放射外科治疗（SRS）和分次立体定向放射治疗（SRT）作为一线治疗方法

- 1）对于较小的脑转移瘤病灶，基于 RTOG90-05 剂量爬坡试验<sup>[16]</sup>所制定的最大承受剂量的体积指南，建议单次照射最大剂量为 15~24Gy。病灶 >3cm 需谨慎推荐，病灶 >4cm

时，单次 SRS 不作为常规推荐。

- 2) 对于较大的脑转移瘤病灶，可行分次立体定向放射治疗（SRT）  
可选择的治疗方案：24~27Gy/3 次或 25~35Gy/5 次<sup>[17, 18]</sup>。
- (2) 立体定向放射外科治疗（SRS）/分次立体定向放疗（SRT）作为辅助治疗方法
  - 1) 对于较小的脑转移瘤病灶，根据 NCCTG N107C 试验<sup>[19]</sup>，建议单次 SRS 最大剂量为 12~20Gy。
  - 2) 病灶 >5cm，一般不推荐单次 SRS 作为辅助治疗。
  - 3) 对于更大的病灶，可行分次 SRT，可选择的方案：24~27Gy/3 次或 25~35Gy/5 次。
  - 4) 不建议黑色素瘤患者在切除术后或立体定向放疗后进行辅助性全脑放疗<sup>[20]</sup>
- (3) 全脑放射治疗（WBRT）作为一线治疗方法
  - 1) WBRT 并非黑色素瘤脑转移的首选，SRS/SRT 通常是更优选的治疗方案。
  - 2) 对于出现瘤负荷症状但无法行 SRS/SRT 的患者，可考虑行 WBRT。
  - 3) 应充分考虑患者的个体倾向及治疗目标来衡量 WBRT 的利弊。
  - 4) 临床症状、影像学或病理证实有脑膜转移，可考虑行 WBRT 治疗。
  - 5) WBRT 推荐方案：30Gy/10 次，2 周内完成；37.5Gy/15 次，3 周内完成；20Gy/5 次，1 周内完成。
- (4) 对于其他有症状或即将出现症状的软组织转移灶和 / 或骨转移灶而言，可选择放疗，具体剂量和分次没有统一规定，但低分次照射放疗方案可能会增加长期并发症的风险。

## 参考文献

---

- [ 1 ] FRAKES JM, FIGURA NB, AHMED KA, et al. Potential role for LINAC-based stereotactic radiosurgery for the treatment of 5 or more radioresistant melanoma brain metastases. *J Neurosurg*, 2015, 123 (5): 1261-1267.
- [ 2 ] SELEK U, CHANG EL, HASSENBUSCH SJ 3rd, et al. Stereotactic radiosurgical treatment in 103 patients for 153 cerebral melanoma metastases. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2004, 59 (4): 1097-1106.
- [ 3 ] RADES D, SEHMISCH L, HUTTENLOCHER S, et al. Radiosurgery alone for 1-3 newly-diagnosed brain metastases from melanoma: impact of dose on treatment outcomes. *Anticancer Res*, 2014, 34 (9): 5079-5082.
- [ 4 ] ATKINS MB, SOSMAN JA, AGARWALA S, et al. Temozolomide, thalidomide, and whole brain radiation therapy for patients with brain metastasis from metastatic melanoma: a phase II Cytokine Working Group study. *Cancer*, 2008, 113 (8): 2139-2145.
- [ 5 ] FOGARTY G, MORTON RL, VARDY J, et al. Whole brain radiotherapy after local treatment of brain metastases in melanoma patients--a randomised phase III trial. *BMC Cancer*, 2011, 11: 142.
- [ 6 ] CHANG EL, WEFEL JS, HESS KR, et al. Neurocognition in patients with brain metastases treated with radiosurgery or radiosurgery plus whole-brain irradiation: a randomised controlled trial. *Lancet*

Oncol, 2009, 10 (11): 1037-1044.

- [ 7 ] DAVIES MA, SAIAG P, ROBERT C, et al. Dabrafenib plus trametinib in patients with BRAFV600-mutant melanoma brain metastases (COMBI-MB): a multicentre, multicohort, open-label, phase 2 trial. *Lancet Oncol*, 2017, 18 (7): 863-873.
- [ 8 ] AGARWALA SS, KIRKWOOD JM, GORE M, et al. Temozolomide for the treatment of brain metastases associated with metastatic melanoma: a phase II study. *J Clin Oncol*, 2004, 22 (11): 2101-2107.
- [ 9 ] TAWBI HA, FORSYTH PA, ALGAZI A, et al. Combined Nivolumab and Ipilimumab in Melanoma Metastatic to the Brain. *N Engl J Med*, 2018, 379 (8): 722-730.
- [ 10 ] LONG GV, ATKINSON V, LO S, et al. Combination nivolumab and ipilimumab or nivolumab alone in melanoma brain metastases: a multicentre randomised phase 2 study. *Lancet Oncol*, 2018, 19 (5): 672-681.
- [ 11 ] American Society of Clinical Oncology. 57th Annual Meeting, Proceedings. Chicago, IL, 2021, 9519.
- [ 12 ] 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 (3): 429-432.
- [ 13 ] ANKER CJ, RIBAS A, GROSSMANN AH, et al. Severe liver and skin toxicity after radiation and vemurafenib in metastatic melanoma. *J Clin Oncol*, 2013, 31 (17): e283-e287.
- [ 14 ] PEUVREL L, RUELLAN AL, THILLAYS F, et al. Severe radiotherapy-induced extracutaneous toxicity under vemurafenib. *Eur J Dermatol*, 2013, 23 (6): 879-881.

- [ 15 ] JAHANSHAHI P, NASR N, UNGER K, et al. Malignant melanoma and radiotherapy: past myths, excellent local control in 146 studied lesions at Georgetown University, and improving future management. *Front Oncol*, 2012, 2: 167.
- [ 16 ] SHAW E, SCOTT C, SOUHAMI L, et al. Single dose radiosurgical treatment of recurrent previously irradiated primary brain tumors and brain metastases: final report of RTOG protocol 90-05. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2000, 47 (2): 291-298.
- [ 17 ] MINNITI G, D'ANGELILLO RM, SCARINGI C, et al. Fractionated stereotactic radiosurgery for patients with brain metastases. *J Neurooncol*, 2014, 117 (2): 295-301.
- [ 18 ] RAJAKESARI S, ARVOLD ND, JIMENEZ RB, et al. Local control after fractionated stereotactic radiation therapy for brain metastases. *J Neurooncol*, 2014, 120 (2): 339-346.
- [ 19 ] BROWN PD, BALLMAN KV, CERHAN JH, et al. Postoperative stereotactic radiosurgery compared with whole brain radiotherapy for resected metastatic brain disease (NCCTG N107C/CEC · 3): a multicentre, randomised, controlled, phase 3 trial. *Lancet Oncol*, 2017, 18 (8): 1049-1060.
- [ 20 ] HONG AM, FOGARTY GB, DOLVEN-JACOBSEN K, et al. Adjuvant whole-brain radiation therapy compared with observation after local treatment of melanoma brain metastases: a multi-center, randomized phase III trial. *J Clin Oncol*, 2019, 37 (33): 3132-3141.



## 附录 5 肢端黑色素瘤常用的晚期治疗方案

### 化疗方案

达卡巴嗪单药：DTIC 250mg/m<sup>2</sup> d1~5，每 3~4 周一次或 850mg/m<sup>2</sup> d1，每 3~4 周一次。

替莫唑胺单药：TMZ 200mg/m<sup>2</sup> d1~5，每 4 周一次。

达卡巴嗪 ± 铂类 ± 恩度：DTIC 250mg/m<sup>2</sup> d1~5 ± 铂类 ± 恩度 7.5mg/m<sup>2</sup> d1~14，每 4 周一次。

紫杉醇 ± 卡铂 ± 贝伐珠单抗：紫杉醇 175mg/m<sup>2</sup> d1 ± 卡铂 AUC=5，± 贝伐珠单抗 5mg/kg d1/15，每 4 周一次。

白蛋白结合型紫杉醇 ± 卡铂 ± 贝伐珠单抗：白蛋白结合型紫杉醇 260mg/m<sup>2</sup> d1 ± 卡铂 AUC=5，± 贝伐珠单抗 5mg/kg d1/15，每 4 周一次。

### 靶向治疗方案

达拉非尼（dabrafenib）联合曲美替尼（trametinib）方案：达拉非尼（150mg，每日 2 次）+ 曲美替尼（2mg，每日 1 次）直至进展或不能耐受。

维莫非尼的单药方案：960mg，每日 2 次，直至进展或不能耐受。

伊马替尼：400mg，每日 1 次，直至进展或不能耐受。

### 免疫治疗方案

帕博利珠单抗（pembrolizumab）：帕博利珠单抗 2mg/kg 或 200mg 静脉输注 30min 以上，每 3 周重复，直至进展或不能耐受或用满 2 年。



纳武利尤单抗 (nivolumab): 纳武利尤单抗 3mg/kg 静脉输注 30min 以上, 每 2 周重复, 直至进展或不能耐受或用满 2 年。

特瑞普利单抗: 特瑞普利单抗 240mg 静脉输注 30min 以上, 每 2 周重复, 直至进展或不能耐受或用满 2 年。

PD-1 单抗 + 伊匹木单抗: 纳武利尤单抗 1mg/kg+ 伊匹木单抗 3mg/kg, 静脉输注 30min 以上, 每 3 周重复 × 4 次→纳武利尤单抗 3mg/kg, 每 2 周重复, 直至进展或不能耐受或用满 2 年 (Checkmate067); 或纳武利尤单抗 3mg/kg+ 伊匹木单抗 1mg/kg, 静脉输注 30min 以上, 每 3 周重复 × 4 次→纳武利尤单抗 3mg/kg, 每 2 周重复, 直至进展或不能耐受或用满 2 年 (Checkmate511); 或帕博利珠单抗 2mg/kg+ 伊匹木单抗 1mg/kg, 静脉输注 30min 以上, 每 3 周重复 × 4 次→帕博利珠单抗 2mg/kg, 每 3 周重复, 直至进展或不能耐受或用满 2 年 (Keynote029)。

伊匹木单抗 +T-Vec 瘤内注射: 伊匹木单抗 3mg/kg, 静脉输注 30min 以上, 每 3 周重复 × 4 次, T-Vec  $\leq 4\text{ml} \times 10^6\text{pfu/ml}$ , 第一剂→ $\leq 4\text{ml} \times 10^8\text{pfu/ml}$  (第一剂后 3 周), 每 2 周重复, 每个治疗疗程总量  $\leq 4\text{ml}$ , 瘤体内注射 (内脏病灶除外)。

#### 联合方案

仑伐替尼 + 帕博利珠单抗: 仑伐替尼 20mg, 每日一次, 直至进展或不能耐受; 帕博利珠单抗 2mg/kg 静脉输注 30min 以上, 每 3 周重复, 直至进展或不能耐受或用满 2 年。

阿帕替尼 + 卡瑞利珠单抗: 阿帕替尼 250mg, 每日一次, 直至进展或不能耐受; 卡瑞利珠单抗 200mg 静脉输注 30min 以上, 每 3 周重复, 直至进展或不能耐受或用满 2 年。

## 5 黏膜黑色素瘤的治疗原则

## 可手术切除黏膜黑色素瘤

分期 <sup>a</sup>	分层	I级推荐	II级推荐	III级推荐
可手术切除的 I、II、III期 (头颈部); III期、 IVA期、 IVB期)	手术方式	原发灶完整切除术(若临床或影像学可见区域淋巴结转移;同时行区域淋巴结清扫术) <sup>b, c, d, e</sup>		
	术后辅助治疗	辅助化疗 <sup>f</sup> ± 局部放疗 <sup>g</sup> (头颈部)		大剂量干扰素 <sup>h</sup> 特瑞普利单抗 <sup>i</sup> (PD-L1阳性) 达拉非尼+曲美替尼 <sup>j</sup> ( <i>BRAF V600</i> 突变)

## 不可手术切除或晚期黏膜黑色素瘤

分期 <sup>a</sup>	分层	I级推荐	II级推荐	III级推荐
不可切除 或者IV期	不可手术切 除局部晚期	化疗 + 抗血管生成 药物 <sup>k</sup> 维莫非尼 <sup>l</sup> ( BRAF V600 突变 ) 达拉非尼 + 曲美替尼 <sup>m</sup> ( BRAF V600 突变 )	特瑞普利单抗 + 阿昔替尼 <sup>n</sup> 伊马替尼 <sup>o</sup> ( CKIT 突变 ) ± 局部放疗 <sup>g</sup> ( 头颈部 )	帕博利珠单抗 <sup>p</sup> 特瑞普利单抗 <sup>p</sup> 阿替利珠单抗 + 贝伐珠单抗 <sup>m</sup>
	任何 T, 任 何 N, M1			

除非特殊标注, 上述证据类别均为 2A 类。

如有合适的临床研究, 仍推荐入组临床研究。

## 【注释】

- a 黏膜黑色素瘤 ( mucosal melanoma, MM ) 为亚洲人群黑色素瘤第二大亚型 ( 占 22.6% ), 包括鼻腔 / 鼻窦 / 鼻咽、口腔、直肠及肛管、生殖道、食管、泌尿道等部位来源的黑色素瘤。一项黏膜黑色素瘤全球最大队列研究 ( 706 例、前瞻设计、回顾随访 ) 比较了不同原发部位黏膜黑色素瘤自然病程、转移模式。研究结果提示头颈部、消化道、泌尿生殖道等部位来源黑色素

瘤的 1/2/5 年生存率相似，提示不同部位来源的黏膜黑色素瘤具有类似的生物学行为、自然病程、转移模式<sup>[1, 2]</sup>。目前黏膜黑色素瘤的 TNM 分期正在建立中。头颈部来源（鼻腔/鼻窦/鼻咽、口腔）的黏膜黑色素瘤分期暂可参考 AJCC 分期。直肠及肛管、生殖道来源可暂按照有无肌层侵犯分为 I 期和 II 期，出现区域淋巴结转移的为 III 期，远处转移的为 IV 期。

- b 可切除的鼻腔、鼻窦及鼻咽黏膜黑色素瘤：手术方法包括鼻侧切开入路和内镜手术，具体要根据肿瘤范围和外科医师的内镜技术水平。总体的治疗原则为尽量整块切除，禁忌局部挤压和力求切缘阴性。病灶的黏膜切除范围包括肿瘤边界外 1.5~2cm 外观正常黏膜（包括卫星灶）。部分黏膜黑色素瘤患者伴有色素沉着斑，如沉着斑局限则一并切除；无法切除者，需要密切随访局部变化。病灶的深部切除范围根据病灶不同而各异，一般对深部切缘进行术中冰冻来确定是否切净；对于鼻腔、鼻窦及鼻咽黑色素瘤，瘤床多为骨质，无法在术中经冰冻了解切缘，切除到肿瘤组织周边影像正常毗邻解剖区的组织间隔即可。肿瘤累及上颌骨骨膜时，行上颌骨部分、水平或垂直切除，通常距肿瘤边缘的距离为 2cm 以上<sup>[3]</sup>。鼻腔、鼻窦及鼻咽黑色素瘤的颈部淋巴结转移率低，原则上不做预防性清扫<sup>[4-6]</sup>，建议密切随访。对于临床或影像学检查提示有转移的，常规进行区域性或根治性淋巴结清扫；由于头颈部黏膜淋巴引流复杂，特别是上颈部有咽淋巴环，淋巴结组织非常丰富，因此鼻腔、鼻窦和鼻咽黏膜黑色素前哨淋巴结的定位困难，前哨淋巴结活检不作为常规检查推荐<sup>[6, 7]</sup>。
- c 可切除的口腔黑色素瘤：总的原则是广泛切除并获取阴性切缘。切除的边界包括黏膜切缘和深部切缘。黏膜边界通常指包括肿瘤边界外 1.5~2cm 外观正常黏膜，深部边界根据肿瘤的原发部

- 位的变异要求不同，由于口腔内解剖空间有限，应考虑到邻近重要组织器官的保留，因此对切除的边界不必片面追求宽度和深度，此时可通过送检冰冻切片确定切除的安全性；肿瘤累及下颌骨骨膜时，通常切除骨质与肿瘤的距离为 2cm<sup>[8, 9]</sup>。由于头颈部淋巴循环解剖复杂，不建议以前哨淋巴结活检作为颈淋巴清扫的依据。对于 cN0 的患者是否采用同期淋巴清扫还有争议，通常建议观察或延期进行颈淋巴清扫<sup>[10]</sup>。
- d 可切除的直肠及肛管黑色素瘤：R0 切除是外科切除的主要目标。建议手术方法为经腹会阴直肠切除（APR）。APR 局部控制更好，可获得阴性切缘并清扫肠系膜淋巴结，但手术范围大、不保留肛门括约肌影响患者的生活质量。APR 也可用于梗阻患者及需要补救手术者。WLE 要求切缘  $\geq 10\text{mm}$ 。两种手术方式预后无显著差别。目前推荐以 APR 作为标准。对于外科切除方式的选择，需权衡能否获得 R0 切除、局部复发风险及患者生活质量等因素<sup>[11]</sup>。
- e 可切除的生殖道黑色素瘤：在保证阴性切缘的前提下，不推荐预防性全子宫和双附件切除，除非有明确受侵<sup>[12]</sup>。
- f 黏膜黑色素瘤的生物学行为有别于皮肤黑色素瘤，其更易侵及血管，更易出现复发转移，术后辅助治疗更为关键。黏膜黑色素瘤全球首个前瞻性辅助治疗研究由北京大学肿瘤医院 2012 年 ASCO 大会发布。该研究前瞻性随机对照比较了黏膜黑色素瘤术后接受观察、大剂量干扰素治疗、替莫唑胺 + 顺铂化疗的辅助治疗方案，研究初步提示替莫唑胺 + 顺铂化疗组延长了无复发生存时间<sup>[13, 14]</sup>。2018 年 ASCO 大会，一项国内多中心、前瞻性、随机对照 III 期黏膜黑色素瘤辅助治疗研究公布，研究共入组 204 例黏膜黑色素瘤术后无远处转移患者，按 1:1 随机至大



剂量干扰素组 [ 干扰素  $\alpha$ -2b, 静脉注射  $15 \times 10^6 \text{U} / (\text{m}^2 \cdot \text{d})$ , 第 1~5 天 / 周, 持续 4 周, 然后皮下注射  $9 \times 10^6 \text{U} / \text{d}$ , 每周 3 次, 持续 48 周 ] 和辅助化疗组 [ 口服替莫唑胺  $200 \text{mg} / (\text{m}^2 \cdot \text{d})$ , 第 1~5 天; 顺铂静脉滴注  $25 \text{mg} / (\text{m}^2 \cdot \text{d})$ , 第 1~3 天, 每 21 天重复, 持续 6 个周期 ]。研究结果显示: 干扰素组中位 RFS 时间为 9.47 个月, 化疗组为 15.53 个月, 化疗组复发风险降低 44% ( $P < 0.001$ )。干扰素组 DMFS 时间为 9.57 个月, 化疗组为 16.80 个月, 化疗组远处转移风险降低 47% ( $P < 0.001$ )<sup>[15]</sup>。研究结果进一步证实, 辅助化疗优于辅助干扰素治疗。

- g 对于鼻腔 / 鼻窦 / 鼻咽、口腔黏膜黑色素瘤, 术后辅助放疗能够改善肿瘤的局部控制率, 但尚无高级别循证医学证据提示术后放疗能延长生存期<sup>[16]</sup>。放疗时间建议在术后 6 周之内, 给予瘤床及颈部淋巴引流区域放疗, 口腔原发灶放疗仅限于局部极晚期或为了保护功能无法达到阴性切缘者, 颈部高危区域 (转移淋巴结数目  $\geq 2$  个, 直径  $\geq 3 \text{cm}$ , 淋巴结结外侵犯, 淋巴清扫后局部再次复发) 可辅助行颈部淋巴引流区域放疗<sup>[17, 18]</sup>。对于不可切除局部晚期, 原发灶放疗亦有助于局部肿瘤控制。
- h 辅助大剂量干扰素治疗可作为黏膜黑色素瘤患者的备选, 总体改善无复发生存时间不如辅助化疗, 但部分患者仍可从获益。具体用法: 干扰素  $\alpha$ -2b, 静脉注射  $15 \times 10^6 \text{U} / (\text{m}^2 \cdot \text{d})$ , 第 1~5 天 / 周, 持续 4 周, 然后皮下注射  $9 \times 10^6 \text{U} / \text{d}$ , 每周 3 次, 持续 48 周<sup>[13-15, 19]</sup>。因既往临床研究中采用的甘乐能停产, 国产干扰素建议等量应用。根据说明书给予皮下或肌肉注射。
- i 辅助 PD-1 单抗治疗目前已在皮肤黑色素瘤中得到疗效验证。黏膜黑色素瘤辅助 PD-1 单抗 vs. 大剂量干扰素的研究于 2021 年 ASCO 会议发布, 研究共入组 145 例黏膜黑色素瘤术后无转

移患者，按 1:1 随机至大剂量干扰素组和 PD-1 单抗（特瑞普利单抗）组，研究结果显示：干扰素组中位 RFS 为 13.9 个月，特瑞普利单抗组为 13.6 个月，干扰素组 DMFS 为 14.6 个月，特瑞普利单抗组为 14.4 个月；PD-L1 表达阳性亚组，干扰素组中位 RFS 为 11.1 个月，特瑞普利单抗组为 17.3 个月，干扰素组 DMFS 为 11.1 个月，特瑞普利单抗组为 17.8 个月。研究结果证实，辅助干扰素治疗和辅助 PD-1 单抗治疗均能延长黏膜黑色素瘤患者的 PFS，在 PD-L1 表达阳性（JS311 试剂盒）人群中，辅助 PD-1 单抗治疗可能更能获益<sup>[19]</sup>。目前具体用法：特瑞普利单抗 3mg/kg，每 2 周一次，治疗 1 年。

- j 基于 COMBI-AD 临床研究<sup>[20, 21]</sup>结果，2018 年 4 月 30 日，美国 FDA 批准 dabrafenib（达拉非尼）联合 trametinib（曲美替尼）用于 *BRAF V600* 突变的 III 期黑色素瘤患者的术后辅助治疗。该研究对比 dabrafenib 联合 trametinib 和安慰剂在 III 期黑色素瘤患者的术后辅助治疗的疗效，与安慰剂组相比，联合治疗组疾病复发或死亡风险显著降低 53%，安慰剂组中位 RFS 为 16.6 个月，而联合治疗组尚未达到；安慰剂组 3 年、4 年无复发生存率分别为 40% 和 38%，联合治疗组分别为 59% 和 54%。联合治疗在所有患者亚组均表现出了 RFS 治疗受益。
- k 黏膜黑色素瘤易侵及血管，可能是其对抗血管生成药物相对敏感的原因之一<sup>[22]</sup>。2018 年 ESMO 大会公布的中国回顾性研究分析提示，一线（DTIC+顺铂+恩度）方案的 PFS 时间为 4 个月，二线（紫杉醇+卡铂+贝伐珠单抗）的 PFS 时间为 2 个月，因此，化疗+抗血管生成药物可作为不可切除或者晚期黏膜黑色素瘤的方案备选<sup>[23]</sup>。常用化疗+抗血管生成药物方案：①达卡巴嗪+顺铂+恩度方案：DTIC 250mg/m<sup>2</sup> d1~5，顺铂 25mg/m<sup>2</sup> d1~3，恩度 7.5mg/m<sup>2</sup> d1~14，每

4 周一次。②替莫唑胺+顺铂+恩度方案：TMZ 200mg/m<sup>2</sup> d1~5，顺铂 25mg/m<sup>2</sup> d1~3，恩度 7.5mg/m<sup>2</sup> d1~14，每 4 周一次。③紫杉醇+卡铂 ± 贝伐珠单抗方案：紫杉醇 175mg/m<sup>2</sup> d1，卡铂 AUC=5，± 贝伐珠单抗 5mg/kg d1/15，每 4 周一次。④白蛋白结合型紫杉醇+卡铂 ± 贝伐珠单抗方案：白蛋白结合型紫杉醇 260mg/m<sup>2</sup> d1，卡铂 AUC=5，± 贝伐珠单抗 5mg/kg d1/15，每 4 周一次。

- l *BRAF* 突变黑色素瘤患者可从 *BRAF* 抑制剂维莫非尼治疗中获益，皮肤黑色素瘤相关研究均已证实，详见皮肤黑色素瘤部分。黏膜黑色素瘤中 *BRAF* 突变占 12% 左右，中国的维莫非尼研究及上市后回顾性研究中，同样可看到维莫非尼在 *BRAF* 突变黏膜黑色素瘤的类似疗效。具体用法：维莫非尼 960mg，每日 2 次<sup>[24, 25]</sup>。
- m 一项 III 期临床研究纳入了 423 例 *BRAF V600* 基因突变的晚期患者，评价联合治疗（*BRAF* 抑制剂+MEK 抑制剂）的安全性和疗效。该研究随机分为两组：dabrafenib（达拉非尼）单药与 dabrafenib 联合 trametinib（曲美替尼）。结果显示，联合用药组的无进展生存（11.0 个月 vs. 8.8 个月；HR 0.67，95% CI 0.53~0.84；*P* = 0.000 4）和 OS（25.1 个月 vs. 18.7 个月；HR 0.71，95% CI 0.55~0.92；*P* = 0.010 7）明显提高。2015 年 ASCO 会议报道了维莫非尼联合 MEK 抑制剂（cobimetinib）的 coBRIM 研究最新结果，截至 2015 年 1 月，中位随访时间 14 个月，维莫非尼+安慰剂组的中位随访时间为 7.2 个月，联合治疗组的为 12.3 个月，联合治疗组显著降低进展风险。常用方案具体用法：dabrafenib 150mg，每日 2 次+trametinib 2mg，每日 1 次<sup>[29-31]</sup>。
- n 血管内皮生长因子（VEGF）在黏膜黑色素瘤中起着重要的免疫抑制作用，VEGF 抑制剂与

PD-1 抑制剂的组合可能提供治疗机会。2019 年 8 月 12 日, J Clin Oncol (临床肿瘤学杂志) 在线发表了“特瑞普利单抗联合阿昔替尼一线治疗晚期黏膜黑色素瘤的 Ib 期临床研究”, 2020 年 ASCO 年会公布了该研究的患者总生存期等结果。该研究共计入组 33 例患者, 在 29 例初治黏膜黑色素瘤患者中, 14 例出现疾病部分缓解 (PR)、11 例疾病稳定 (SD), 客观有效率 (ORR) 为 48.3%, 疾病控制率 (DCR) 为 86.2%, 中位疾病缓解持续时间 (DOR) 为 13.7 个月。患者的中位无进展生存 (mPFS) 为 7.5 个月, 中位总生存 (mOS) 为 20.7 个月。安全性方面, 97% 的患者经历了与治疗相关的不良事件 (TRAEs), 最常见的 TRAEs 为轻度 (1 级或 2 级), 包括腹泻、蛋白尿、手足综合征、疲劳、AST 或 ALT 升高、高血压、甲减或甲亢及皮疹, 39.4% 的患者发生 3 级或 3 级以上 TRAEs<sup>[26, 27]</sup>。基于该研究, 特瑞普利单抗联合阿昔替尼方案获得美国 FDA 治疗黏膜黑色素瘤的孤儿药资格认定。目前具体用法: 特瑞普利单抗 3mg/kg, 每 2 周一次 + 阿昔替尼 5mg, 每日 2 次。

其他很多 VEGF 抑制剂与 PD-1 抑制剂联合治疗也进行了尝试。2021 年 ASCO 会议公布了阿替利珠单抗联合贝伐珠单抗在晚期黏膜黑色素瘤的中期研究结果, 研究第 1 部分入组 22 例患者, 经确认的最佳 ORR 为 36.4%, 中位 PFS 5.2 个月, 经确认的最佳 DCR 为 59.1%。安全性方面, 80% 的患者出现与治疗相关的不良事件 (TRAEs), 14.3% 的患者发生 3 级或 3 级以上 TRAEs<sup>[28]</sup>。

- o 黏膜黑色素瘤中 CKIT 突变占 10% 左右, C-KIT 抑制剂伊马替尼的 II 期临床研究显示, 存在 KIT 突变或者扩增的转移性黑色素瘤患者的总体有效率为 20%~30%, 疾病控制率为 35%~55%,



但是大部分有效的患者维持时间较短。这些Ⅱ期临床研究纳入了相当大比例皮肤亚型以外的黑色素瘤（46%~71%为黏膜型）。结果显示，黏膜型比肢端或阳光损伤型黑色素瘤具有更好的反应率，并且 *KIT* 突变患者比单纯扩增的患者显示出更好的疗效。中国的一项Ⅱ期单臂临床研究纳入了43例 *c-KIT* 突变的转移性黑色素瘤患者，结果显示伊马替尼对 *c-KIT* 突变患者的总体有效率53.5%，1年OS为51%。其中达到PR的10例患者中9例存在11或13外显子突变，疗效达到PR和SD的患者预后相差较大，PFS分别为9.0个月和1.5个月（ $P<0.001$ ），OS分别为15个月和9个月（ $P=0.036$ ）。具体用法：伊马替尼400mg qd<sup>[32-35]</sup>。

- p 对于不可切除的局部晚期黑色素瘤或者远处转移的黏膜黑色素瘤，PD-1单抗治疗效果欠佳。D'ANGELO SP等报道了5项关于黑色素瘤患者接受nivolumab单药或联合ipilimumab的临床试验数据，其中86例为黏膜型黑色素瘤，结果显示，nivolumab单药组中位PFS为3个月，ORR为23.3%，nivolumab联合ipilimumab组中位PFS为5.9个月，ORR为37.1%<sup>[36]</sup>。KEYNOTE-151研究报道了中国黑色素瘤患者接受帕博利珠单抗作为二线治疗的临床数据，该研究入组103例黑色素瘤患者，其中黏膜亚型15例，总人群客观缓解率（ORR）为16.7%，黏膜亚型ORR为13.3%<sup>[37]</sup>。POLARIS-01研究报道了中国黑色素瘤患者接受特瑞普利单抗作为二线治疗的临床数据，该研究入组128例黑色素瘤患者，其中黏膜亚型22例，总人群ORR为17.3%，黏膜亚型ORR为0%<sup>[38]</sup>。黏膜黑色素瘤患者接受PD-1单抗治疗疗效欠佳，对部分人群可能获益，可作为治疗选择。

## 参考文献

---

- [ 1 ] LIAN B, CUI CL, ZHOU L, et al. The natural history and patterns of metastases from mucosal melanoma: an analysis of 706 prospectively-followed patients. *Ann Oncol*, 2017, 28 (4): 868-873.
- [ 2 ] CUI C, LIAN B, ZHOU L, et al. Multifactorial analysis of prognostic factors and survival rates among 706 mucosal melanoma patients. *Ann Surg Oncol*, 2018, 25 (8): 2184-2192.
- [ 3 ] DE GRAEFF A, DE LEEUW JR, ROS WJ, et al. Pretreatment factors predicting quality of life after treatment for head and neck cancer. *Head Neck*, 2000, 22 (4): 398-407.
- [ 4 ] AMIT M, TAM S, ABDELMEGUID AS, et al. Approaches to regional lymph node metastasis in patients with head and neck mucosal melanoma. *Cancer*, 2018, 124 (3): 514-520.
- [ 5 ] 尹高菲, 郭伟, 陈晓红, 等. 头颈部黏膜恶性黑色素瘤淋巴结转移相关因素分析. *临床耳鼻咽喉头颈外科杂志*, 2017, 31 (23): 1789-1792.
- [ 6 ] STÁREK I, KORANDA P, BENES P. Sentinel lymph node biopsy: A new perspective in head and neck mucosal melanoma? *Melanoma Res*, 2006, 16 (5): 423-427.
- [ 7 ] PAOLO AA, REMO A, GERARDO B, et al. Mucosal Melanoma of the Head and Neck. *Crit Rev Oncol Hematol*. 2017 Apr; 112: 136-152.
- [ 8 ] ASCIERTO PA, ACCORONA R, BOTTI G, et al. Mucosal melanoma of the head and neck. *Crit Rev*



- Oncol Hematol, 2017, 112: 136-152.
- [ 9 ] WANG X, WU HM, REN GX, et al. Primary oral mucosal melanoma: advocate a wait-and-see policy in the clinically N0 patient. *J Oral Maxillofac Surg*, 2012, 70 (5): 1192-1198.
- [ 10 ] WU Y, ZHONG Y, LI C, et al. Neck dissection for oral mucosal melanoma: caution of nodular lesion. *Oral Oncol*, 2014, 50 (4): 319-324.
- [ 11 ] MATSUDA A, MIYASHITA M, MATSUMOTO S, et al. Abdominoperineal resection provides better local control but equivalent overall survival to local excision of anorectal malignant melanoma: a systematic review. *Ann Surg*, 2015, 261 (4): 670-677.
- [ 12 ] PIURA B. Management of primary melanoma of the female urogenital tract. *Lancet Oncol*, 2008, 9 (10): 973-981.
- [ 13 ] LIAN B, LU SI, CUI CL, et al. Phase II randomized trial comparing high-dose IFN- $\alpha$ 2b with temozolomide plus cisplatin as systemic adjuvant therapy for resected mucosal melanoma. 2012 ASCO Annual Meeting, Chicago, 2012.
- [ 14 ] BIN LIAN, LU SI, CHUANLIANG CUI, et al. Phase II randomized trial comparing high-dose IFN- $\alpha$  2b with temozolomide plus cisplatin as systemic adjuvant therapy for resected mucosal melanoma. *Clin Cancer Res*, 2013, 19 (16): 4488-4498.
- [ 15 ] LIAN B, CUI CL, SONG X, et al. Phase 3 randomized, multicenter trial comparing high-dose IFN- $\alpha$ 2b with temozolomide plus cisplatin as adjuvant therapy for resected mucosal melanoma. 2018

ASCO Annual Meeting, Chicago, 2018.

- [ 16 ] CHRISTOPHERSON K, MALYAPA RS, WERNING JW, et al. Radiation therapy for mucosal melanoma of the head and neck. *Am J Clin Oncol*, 2015, 38 (1): 87-89.
- [ 17 ] DIRIX P, VANSTRAELEN B, JORISSEN M, et al. Intensity-modulated radiotherapy for sinonasal cancer: improved outcome compared to conventional radiotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2010, 78 (4): 998-1004.
- [ 18 ] WU AJ, GOMEZ J, ZHUNG JE, et al. Radiotherapy after surgical resection for head and neck mucosal melanoma. *Am J Clin Oncol*, 2010, 33 (3): 281-285.
- [ 19 ] CUI CL, LIAN B, SI L, et al. Adjuvant anti-PD-1 ab (Toripalimab) versus high-dose IFN- $\alpha$ 2b in resected mucosal melanoma: A phase II randomized trial. American Society of Clinical Oncology. 57th Annual Meeting, Proceedings. Chicago, IL, 2021, 9573.
- [ 20 ] HAUSCHILD A, DUMMER R, SCHADENDORF D, et al. Longer Follow-Up Confirms Relapse-Free Survival Benefit With Adjuvant Dabrafenib Plus Trametinib in Patients With Resected BRAF V600-Mutant Stage III Melanoma. *J Clin Oncol*, 2018, 36 (35): 3441-3449.
- [ 21 ] LONG G V, HAUSCHILD A, SANTINAMI M, et al. Adjuvant dabrafenib plus trametinib in stage III BRAF-Mutated melanoma. *N Engl J Med*, 2017, 377 (19): 1813-1823.
- [ 22 ] CUI C, MAO L, CHI Z, et al. A phase II , randomized, double-blind, placebo-controlled multicenter trial of Endostar in patients with metastatic melanoma. *Mol Ther*, 2013, 21 (7): 1456-1463.

- [ 23 ] CUI C, YAN X, LIU S, et al. Real-world clinical outcomes of anticancer treatments in patients with advanced melanoma in China: retrospective, observational study. *I JS Oncology* 4: e 76, 2019.
- [ 24 ] SI L, ZHANG X, XU Z, et al. Vemurafenib in Chinese patients with BRAFV600 mutation-positive unresectable or metastatic melanoma: an open-label, multicenter phase I study. *BMC Cancer*, 2018, 18 (1): 520.
- [ 25 ] BAI X, MAO LL, CHI ZH, et al. BRAF inhibitors: efficacious and tolerable in BRAF-mutant acral and mucosal melanoma. *Neoplasma*, 2017, 64 (4): 626-632.
- [ 26 ] SHENG X, YAN X, CHI Z, et al. Axitinib in combination with toripalimab, a humanized immunoglobulin g4 monoclonal antibody against programmed cell death-1, in patients with metastatic mucosal melanoma: an open-label phase IB Trial. *J Clin Oncol*, 2019, 37 (32): 2987-2999.
- [ 27 ] SHENG XN, YAN XQ, CHI ZH, et al. Overall survival and biomarker analysis of a phase Ib combination study of toripalimab, a humanized IgG4 mAb against programmed death-1 (PD-1) with axitinib in patients with metastatic mucosal melanoma. 2020 ASCO Annual Meeting, Poster: 100007.
- [ 28 ] Si L, Fang MY, Chen Y, et al. Atezolizumab in combination with bevacizumab in patients with unresectable locally advanced or metastatic mucosal melanoma: Interim analysis of an open-label phase II trial. 2021 ASCO Annual Meeting, Poster: 9509.
- [ 29 ] FLAHERTY KT, ROBERT C, HERSEY P, et al. Improved survival with MEK inhibition in BRAF-mutated melanoma. *N Engl J Med*, 2012, 367 (2): 107-114.

- [ 30 ] KIM KB, KEFFORD R, PAVLICK AC, et al. Phase II study of the MEK1/MEK2 inhibitor trametinib in patients with metastatic BRAF mutant cutaneous melanoma previously treated with or without a BRAF inhibitor. *J Clin Oncol*, 2013, 31: 482-489.
- [ 31 ] LONG GV, STROYAKOVSKIY D, GOGAS H, et al. Dabrafenib and trametinib versus dabrafenib and placebo for Val600 BRAF-mutant melanoma: a multicentre, double-blind, phase 3 randomised controlled trial. *Lancet*, 2015, 386 (9992): 444-451.
- [ 32 ] GUO J, SI L, KONG Y, et al. Phase II, open-label, single-arm trial of imatinib mesylate in patients with metastatic melanoma harboring c-Kit mutation or amplification. *J Clin Oncol*, 2011, 29: 2904-2909.
- [ 33 ] CARVAJAL RD, ANTONESCU CR, WOLCHOK JD, et al. KIT as a therapeutic target in metastatic melanoma. *JAMA*, 2011, 305 (22): 2327-2334.
- [ 34 ] HODI FS, CORLESS CL, GIOBBIE-HURDER A, et al. Imatinib for melanomas harboring mutationally activated or amplified KIT arising on mucosal, acral, and chronically sun-damaged skin. *J Clin Oncol*, 2013, 31 (26): 3182-3190.
- [ 35 ] GUO J, CARVAJAL RD, DUMMER R, et al. Efficacy and safety of nilotinib in patients with KIT-mutated metastatic or inoperable melanoma: final results from the global, single-arm, phase II TEAM trial. *Ann Oncol*, 2017, 28 (6): 1380-1387.
- [ 36 ] D'ANGELO SP, LARKIN J, SOSMAN JA, et al. Efficacy and safety of nivolumab alone or

- in combination with ipilimumab in patients with mucosal melanoma: a pooled analysis. *J Clin Oncol*, 2017, 35 (2): 226-235.
- [ 37 ] SI L, ZHANG X, SHU Y, et al. A Phase Ib Study of Pembrolizumab as Second-Line Therapy for Chinese Patients With Advanced or Metastatic Melanoma (KEYNOTE-151). *Transl Oncol*, 2019, 12 (6): 828-835.
- [ 38 ] TANG B, CHI Z, CHEN Y, et al. Correction: Safety, Efficacy, and Biomarker Analysis of Toripalimab in Previously Treated Advanced Melanoma: Results of the POLARIS-01 Multicenter Phase II Trial. *Clin Cancer Res*, 2020, 26 (18): 5048.

## 6 眼部葡萄膜黑色素瘤的治疗原则



分期 <sup>a</sup>	分层	I级推荐	II级推荐	III级推荐
I、II、III期	手术方式	眼球摘除术 <sup>b</sup> 或巩膜表面敷贴 器放射治疗 <sup>c</sup>	肿瘤局部切除术 <sup>d</sup> 或眶内容剜除术 <sup>e</sup>	
	术后辅助治疗	临床研究	大剂量干扰素 <sup>f</sup>	
IV期	任何T, 任何N, M1	临床研究	化疗+抗血管生成药物 <sup>g</sup> 如有肝转移, 同时联合 肝动脉化疗栓塞 <sup>h</sup>	如有肝转移, 行肝 转移灶瘤体注射 <sup>i</sup> ipilimumab <sup>j</sup> MEK抑制剂 <sup>k</sup> PD-1单抗 <sup>l</sup>

以上III级推荐为2B类, 其余证据类别均为2A类。  
如有合适的临床研究, 仍推荐入组临床研究。

### 【注释】

- a 参见AJCC的眼部葡萄膜黑色素瘤 (uveal melanoma, UM) 分期 (见附录6)。  
b 眼球摘除术: 建议大型肿瘤、疼痛无视力的或无光感的眼球采用眼球摘除。

- c 巩膜表面敷贴器放射治疗：为国外部分眼科中心的首选疗法，属于一种近距离放疗。具体方法是在局部巩膜表面放置一个含  $^{125}\text{I}$  或  $^{106}\text{Ru}$  放射性粒子的金属盘。建议小型和中型肿瘤采用敷贴放射治疗<sup>[1]</sup>。
- d 局部切除术：位于虹膜、睫状体的肿瘤，或者位于周边脉络膜的小基底肿瘤，可考虑肿瘤局部切除术。
- e 眶内容剜除术：适宜于较大范围的肿瘤穿出眼球扩散至眼眶的病例。
- f 国内外部分研究证实大剂量干扰素可改善眼部黑色素瘤的无复发生存时间，另有一些联合细胞毒化疗和免疫治疗药物的研究在进行之中，对于经转移风险评估为高风险的患者，可考虑入组新的临床研究<sup>[2-6]</sup>。大剂量干扰素具体用法：干扰素 a-2b，静脉注射  $15 \times 10^6\text{U}/(\text{m}^2 \cdot \text{d})$ ，第 1~5 天/周，持续 4 周，然后皮下注射  $9 \times 10^6\text{U}/\text{d}$ ，每周 3 次，持续 48 周。
- g 目前研究报道，化疗+抗血管生成药物可改善晚期眼部黑色素瘤生存时间<sup>[7-9]</sup>，常用化疗+抗血管生成药物方案：①达卡巴嗪+顺铂+恩度方案：DTIC  $250\text{mg}/\text{m}^2$  d1~5，顺铂  $25\text{mg}/\text{m}^2$  d1~3，恩度  $7.5\text{mg}/\text{m}^2$  d1~14，每 4 周一次；②替莫唑胺+顺铂+恩度方案：TMZ  $200\text{mg}/\text{m}^2$  d1~5，顺铂  $25\text{mg}/\text{m}^2$  d1~3，恩度  $7.5\text{mg}/\text{m}^2$  d1~14，每 4 周一次；③紫杉醇+卡铂 ± 贝伐珠单抗方案：紫杉醇  $175\text{mg}/\text{m}^2$  d1，卡铂  $\text{AUC}=5$ ，± 贝伐珠单抗  $5\text{mg}/\text{kg}$  d1/15，每 4 周一次；④白蛋白结合型紫杉醇+卡铂 ± 贝伐珠单抗方案：白蛋白结合型紫杉醇  $260\text{mg}/\text{m}^2$  d1，卡铂  $\text{AUC}=5$ ，± 贝伐珠单抗  $5\text{mg}/\text{kg}$  d1/15，每 4 周一次。
- h UM 最常见转移部位为肝。对于肝转移患者，除了全身治疗，另需要行肝局部治疗，目前研究证实肝动脉化疗栓塞（顺铂、福莫司汀）可提高肝转移局控率，延长生存时间<sup>[10-14]</sup>。

- i 肝转移瘤体注射：目前国内单中心研究证实通过超声引导下肝转移灶溶瘤病毒瘤体注射可延长患者 PFS 时间，有效患者可长期获益<sup>[15]</sup>。
- j ipilimumab：2017 年一项 Meta 分析的结果显示：转移 UM 对 ipilimumab 的反应率较低，建议有必要进一步评估联合免疫检查点抑制剂（ICB）的作用。目前有两个主要的 II 期临床试验结果可参考。2015 年 DeCOG 报道的多中心 II 期临床试验中，中位 OS 为 6.8 个月（95% CI 3.7~8.1），中位 PFS 为 2.8 个月（95% CI 2.5~2.9）。1 年和 2 年 OS 率分别为 22% 和 7%。结论：ipilimumab 对于转移 UM 的临床疗效非常有限。2014 年 GEM 报道 OS 为 10 个月，1 年和 2 年 OS 率分别为 48% 和 25%。这两个研究的区别在于前者的剂量为 3mg/kg，85% 患者曾用过其他治疗，后者用了 10mg/kg 的更高剂量，所有患者均未经治疗。结论：ipilimumab 对 UM 的一线治疗效果与皮肤黑色素瘤相近。与前者相比该结论相对更为乐观<sup>[16, 17]</sup>。英国 UM 指南推荐 ipilimumab 治疗转移 UM。
- k MEK 抑制剂：2018 年一项 Meta 分析的结果显示，转移 UM 对 MEK 抑制剂的反应率很低，不推荐。尽管之前还是有些较为乐观的结果报道。2014 年 Carvajal 等报道一项随机、开放的多中心（美国和加拿大共 15 个临床肿瘤中心）II 期临床试验在 120 例转移的 UM 患者中比较了 selumetinib 与 dacarbazine 的治疗效果。结果显示：中位 PFS 在 dacarbazine 组为 7 周，在 selumetinib 组为 15.9 周。中位 OS 在 dacarbazine 组为 9.1 个月，在 selumetinib 组为 11.8 个月。dacarbazine 组无客观反应，selumetinib 组客观反应率为 49%。结论：selumetinib 与 dacarbazine 相比，在提高 PFS 和反应率方面有一定的作用，但并没有提高 OS。此后，进一步开展了评价

selumetinib 联合 dacarbazine 治疗转移 UM 的多中心、随机、双盲Ⅲ期临床试验 SUMIT, 试验组和对照组的 PFS 分别是 2.8 个月和 1.8 个月, OS 数据不成熟, ORR 从Ⅱ期临床试验的 49% 降至Ⅲ期临床试验的 3%。此外, 目前还有两个正在进行中的 selumetinib 的Ⅱ期临床试验<sup>[18-20]</sup>。

- 1 抗 PD-1 或抗 PD-L1 单抗: 有关临床报道尚少, 从小样本前瞻性的或者回顾性的研究报道看结果不甚乐观, 转移 UM 对抗 PD-1 或抗 PD-L1 单抗的反应率很低。目前还有一些正在进行的临床试验有待验证<sup>[21, 22]</sup>。

## 参考文献

- [1] DIENER-WEST M, EARLE JD, FINE SL, et al. Collaborative Ocular Melanoma Study Group. The COMS randomized trial of iodine 125 brachytherapy for choroidal melanoma, III: initial mortality findings. COMS Report No. 18. Arch Ophthalmol, 2001, 119 (7): 969-982.
- [2] NATHAN P, COHEN V, COUPLAND S, et al. United Kingdom Uveal Melanoma Guideline Development Working Group. Uveal Melanoma UK National Guidelines. Eur J Cancer, 2015, 51 (16): 2404-2412.
- [3] WEIS E, SALOPEK TG, MCKINNON JG, et al. Management of uveal melanoma: a consensus-based provincial clinical practice guideline. Curr Oncol, 2016, 23 (1): e57-e64.
- [4] CHOUDHARY MM, TRIOZZI PL, SINGH AD. Uveal melanoma: evidence for adjuvant therapy. Int

- Ophthalmol Clin, 2015, 55 (1): 45-51.
- [ 5 ] BLUM ES, YANG J, KOMATSUBARA KM, CARVAJAL RD. Clinical management of uveal and conjunctival melanoma. *Oncology (Williston Park)*, 2016, 30 (1): 29-32, 34-43, 48.
- [ 6 ] KRANTZ BA, DAVE N, KOMATSUBARA KM, et al. Uveal melanoma: epidemiology, etiology, and treatment of primary disease. *Clin Ophthalmol*, 2017, 11: 279-289.
- [ 7 ] CARVAJAL RD, SCHWARTZ GK, TEZEL T, et al. Metastatic disease from uveal melanoma: treatment options and future prospects. *Br J Ophthalmol*, 2017, 101 (1): 38-44.
- [ 8 ] NATHAN P, COHEN V, COUPLAND S, et al. United Kingdom Uveal Melanoma Guideline Development Working Group. Uveal Melanoma UK National Guidelines. *Eur J Cancer*, 2015, 51 (16): 2404-2412.
- [ 9 ] OLIVA M, RULLAN AJ, PIULATS JM. Uveal melanoma as a target for immune-therapy. *Ann Transl Med*, 2016, 4 (9): 172.
- [ 10 ] SATO T. Locoregional management of hepatic metastasis from primary uveal melanoma. *Semin Oncol*, 2010, 37 (2): 127-138.
- [ 11 ] SHIBAYAMA Y, NAMIKAWA K, SONE M, et al. Efficacy and toxicity of transarterial chemoembolization therapy using cisplatin and gelatin sponge in patients with liver metastases from uveal melanoma in an Asian population. *Int J Clin Oncol*, 2017, 22 (3): 577-584.
- [ 12 ] VALSECCHI ME, TERAJ M, ESCHELMAN DJ, et al. Double-blinded, randomized phase II study



- using embolization with or without granulocyte-macrophage colony-stimulating factor in uveal melanoma with hepatic metastases. *J Vasc Interv Radiol*, 2015, 26 (4): 523-32. e2.
- [ 13 ] EDELHAUSER G, SCHICHER N, BERZACZY D, et al. Fotemustine chemoembolization of hepatic metastases from uveal melanoma: a retrospective single-center analysis. *AJR Am J Roentgenol*, 2012, 199 (6): 1387-1392.
- [ 14 ] GONSALVES CF, ESCHELMAN DJ, SULLIVAN KL, et al. Radioembolization as salvage therapy for hepatic metastasis of uveal melanoma: a single-institution experience. *AJR Am J Roentgenol*, 2011, 196 (2): 468-473.
- [ 15 ] CHUANLIANG CUI, BIN LIAN, ZHIHONG CHI, et al. Phase Ie study of OrienX010 oncolytic viruses injected into hepatic lesions in melanoma patients with liver metastases. *J Clin Oncol*, 2018, 35 (suppl; abstr e21013).
- [ 16 ] ZIMMER L, VAUBEL J, MOHR P, et al. Phase II DeCOG study of ipilimumab in pretreated and treatment-naïve patients with metastatic uveal melanoma. *PLoS One*, 2015, 10: e0118564.
- [ 17 ] PIULATS RODRIGUEZ J, OCHOA DE OLZA M, CODES M, et al. Phase II study evaluating ipilimumab as a single agent in the first-line treatment of adult patients (Pts) with metastatic uveal melanoma (MUM): The GEM-1 trial. *J Clin Oncol*, 2014, 32: abstr 9033.
- [ 18 ] CARVAJAL RD, SOSMAN JA, QUEVEDO JF, et al. Effect of selumetinibvs chemotherapy on progression-free survival in uveal melanoma: a randomized clinical trial. *JAMA*, 2014, 311: 2397-2405.



- [ 19 ] CARVAJAL RD, SCHWARTZ GK, MANN H, et al. Study design and rationale for a randomised, placebo-controlled, double-blind study to assess the efficacy of selumetinib (AZD6244; ARRY-142886) in combination with dacarbazine in patients with metastatic uveal melanoma (SUMIT). *BMC Cancer*, 2015, 15: 467.
- [ 20 ] KOMATSUBARA KM, MANSON DK, CARVAJAL RD. Selumetinib for the treatment of metastatic uveal melanoma: past and future perspectives. *Future Oncol*, 2016, 12 (11): 1331-1344.
- [ 21 ] ALGAZI AP, TSAI KK, SHOUSHARI AN, et al. Clinical outcomes in metastatic uveal melanoma treated with PD-1 and PD-L1 antibodies. *Cancer*, 2016, 122 (21): 3344-3353.
- [ 22 ] KARYDIS I, CHAN PY, WHEATER M, et al. Clinical activity and safety of pembrolizumab in ipilimumab pre-treated patients with uveal melanoma. *Oncoimmunology*, 2016, 5 (5): e1143997.

## 7 随访原则

## 7.1 皮肤和肢端黑色素瘤的随访

目的	I 级推荐	II 级推荐	III 级推荐
0 期 (原位)	随访频率： 每年一次		
	随访内容： 常规随访； 病史和查体（重点检查皮肤）； 不推荐行常规影像学检查排除无症状的复发或转移		
I A~ II A 期 (NED)	随访频率： 前 5 年每 6~12 个月一次； 5 年后根据临床要求每年一次		
	随访内容 常规随访； 病史和查体（重点检查淋巴结和皮肤）； 不推荐行常规影像学检查排除无症状的复发或转移；有特殊症状或体征时行影像学检查		

皮肤和肢端黑色素瘤的随访（续表）

目的	I 级推荐	II 级推荐	III 级推荐
II B~ IV 期 (NED)	随访频率： 前 2 年每 3~6 个月一次； 3~5 年每 3~12 个月一次； 5 年后根据临床要求每年一次		
	随访内容： 常规随访； 病史和查体（重点检查淋巴结和皮肤）； 浅表淋巴结超声； 胸部 CT； 腹盆腔增强 CT 或 MRI； 头颅增强 MRI 或 CT； 骨扫描； 有特殊症状或体征时行影像学检查	PET/CT	
症状恶化或 新发症状者	随时随访		

## 【注释】

- a 目前没有明确的数据表明，何种监测手段及间隔时间是最合适的。
- b 随访的目的在于尽早发现肿瘤的复发及第二肿瘤的发生。但目前没有明确的证据表明，在出现症状前发现内脏转移，可以改善预后。因此需要权衡随访与生存获益、患者的生活质量、检查所带来的辐射之间的关系<sup>[1]</sup>。
- c 常规随访<sup>[2]</sup>
  - 终生每年至少行1次病史问诊和体格检查（重点检查淋巴结和皮肤）。
  - 通过对人工智能算法的分析，已经开发了几款用于智能手机的皮肤癌检测应用程序。为普通人群使用这些技术提供了可能。
  - 教育患者定期行皮肤和淋巴结自检。
  - 教育患者日光安全防护原则。
  - 体检时发现可疑淋巴结时，需行区域淋巴结超声检查。
  - 对建议行前哨淋巴结活检但没有进行的，或者无法行前哨淋巴结活检的，或者前哨淋巴结活检不成功的，或者前哨淋巴结活检阳性但未行淋巴结清扫术的患者，根据淋巴结复发的风险，在确诊后的前2~3年每3~12个月行区域淋巴结超声检查；对于前哨淋巴结活检阳性但未行淋巴结清扫术的患者，也可以参照MSLT-II和DeCOG研究进行体检和区域淋巴结超声检查：前2年每4个月一次，3~5年每6个月一次。

- 随访安排受以下因素影响：复发风险、新发黑色素瘤风险、黑色素瘤家族史及不典型痣、患者和医师的关注程度。
  - 对于同时存在3个及以上侵袭性黑色素瘤，或者侵袭性黑色素瘤、胰腺癌和/或星形细胞瘤同时发生的个人或家庭，可以考虑行遗传咨询，检测 *p16/CDKN2A* 突变；对于一级亲属患胰腺癌的黑色素瘤患者，建议行包含 *CDKN2A* 的多基因检测；也可考虑检测其他容易诱发黑色素瘤的基因，如 *CDK4*、*TERT*、*MITF*、*BAP1*、*MC1R*、*BRCA2* 和 *PTEN* 等。
- d 常规血液学检查作为可选项目，因为少数复发可以由 LDH 和 S-100 升高发现<sup>[3]</sup>。
- e 患者自查和医师的体检对于发现黑色素瘤局部复发和区域淋巴结转移非常重要。前者发现 17%~67% 的复发，后者发现 14%~55% 的复发<sup>[4-7]</sup>。
- f 影像学检查更容易发现远处转移，对于局部复发的阳性率较低。一项 Meta 分析显示，超声检查对于区域淋巴结转移的阳性发现率最高，PET/CT 对远处转移的阳性发现率最高<sup>[8]</sup>。
- g 分期越早，发生远处转移的风险越低。I~II 期复发患者，局部复发占 15%~20%，区域淋巴结转移占 50%，远处转移占 29%<sup>[9, 10]</sup>。III 期复发患者，远处转移可以占 50%<sup>[11]</sup>。
- h 初诊患者的分期与复发时间密切相关。I~II 期患者出现复发高峰期在 4.4 年以内<sup>[5]</sup>，III A~III B 期患者复发高峰期在 3 年以内，III C 期患者复发高峰在 2 年以内<sup>[11]</sup>。



## 7.2 黏膜黑色素瘤的随访

目前缺乏黏膜黑色素瘤患者最佳随访策略的数据，随访原则可参考皮肤黑色素瘤的随访原则。基于一项黏膜黑色素瘤全球最大队列研究（706例、前瞻设计、回顾随访）的结果，不同部位来源的黏膜黑色素瘤可以作为同一种疾病对待<sup>[12]</sup>。另一项回顾性研究分析了1012例华南地区行根治性切除的局限性黑色素瘤患者的复发模式<sup>[13]</sup>，其中纳入了298例黏膜黑色素瘤。总体而言，黏膜黑色素瘤的复发风险高于皮肤黑色素瘤，更需强调随访的重要性。黏膜黑色素瘤患者中位RFS为11个月，1年、2年、3年、5年和10年复发率分别为40%，34%，33%，18%和0%，与皮肤黑色素瘤推荐的随访时间相吻合。另外黏膜黑色素瘤患者局部复发和M1c转移的概率要高于皮肤黑色素瘤，因此建议定期根据原发灶部位行鼻内镜/口腔专科检查/胃镜/肠镜/妇科专科检查/泌尿外科专科检查等。

## 7.3 眼部黑色素瘤的随访

目的	I 级推荐	II 级推荐	III 级推荐
患眼的常规随访	<p>随访频率： 前 3~5 年每 3~6 个月一次； 随后每 6~12 个月一次</p> <p>随访内容： 眼科检查（包括眼底镜、裂隙灯、眼压等）； 彩色眼底照相； 眼部超声； 放疗相关视网膜病变及治疗相关并发症</p>		
<p>低危远转风险患者的随访检查：</p> <p>Class 1A 3 号染色体二倍体 6 号染色体短臂扩增 EIF1AX 突变 T1（AJCC）</p>	<p>随访频率： 每 12 个月一次</p> <p>随访内容： 肝功能检查； 肝脏增强 MRI 或超声； 胸部 / 腹部 / 盆腔增强 CT； 有特殊症状或体征时行影像学检查</p>	PET/CT	

目的	I 级推荐	II 级推荐	III 级推荐
中危远转风险患者的随访检查： Class 1B SF3B1 突变 T2 和 T3 (AJCC)	随访频率： 10 年内每 3~12 个月一次； 随后根据临床需求决定		
	随访内容： 肝功能检查； 肝脏增强 MRI 或超声； 胸部 / 腹部 / 盆腔增强 CT； 有特殊症状或体征时行影像学检查	PET/CT	
高危远转风险患者的随访检查： Class 2 3 号染色体单体 8 号染色体长臂扩增 BAP1 突变 PRAME 表达 T4 (AJCC)	随访频率： 5 年内每 3~6 个月一次； 6~10 年每 6~12 个月一次； 随后根据临床需求决定		
	随访内容： 肝功能检查； 肝脏增强 MRI 或超声； 胸部 / 腹部 / 盆腔增强 CT； 有特殊症状或体征时行影像学检查	PET/CT	

## 【注释】

- a 眼部黑色素瘤的局部复发非常少见，因此目前没有明确的数据表明何种间隔时间是最合适的。局部复发的风险与初始肿瘤的直径、厚度和位置相关，如近视神经盘（视乳头）区域和睫状体受累时有较高的复发风险；复发风险还与接受的局部治疗手段相关，如接受眼球摘除后局部复发率仅 1%<sup>[14]</sup>，接受后装治疗为 9.45%，接受粒子放疗为 3%~10%，接受 SRT 为 2%~16%<sup>[15]</sup>。局部复查的时间间隔需依据复发风险进行调整。
- b 20%~70% 的眼部黑色素瘤患者在接受局部治疗后的 20 年里会发生远处转移，且转移发生的概率随着时间的延长并不能逐渐下降到一个稳定的平台，如 COMS 研究中 5 年和 10 年累积转移率分别为 25% 和 34%<sup>[16]</sup>，因此往往需要持续随访。
- c 眼部黑色素瘤转移风险除了取决于肿瘤的分期外，还与原发肿瘤的基因特征密切相关。染色体变异是最早发现的可以预测转移风险的分子标志物，3 号染色体单体及 8 号染色体长臂扩增是发生转移的高危因素，另外 8 号染色体短臂、1 号染色体短臂、16 号染色体长臂、6 号染色体长臂的丢失，也可以增加转移的风险，而 6 号染色体长臂的扩增则可以降低转移的风险<sup>[17, 18]</sup>。另外一种名为 GEP 的基因表达谱能将眼部黑色素瘤区分为 Class1 和 Class2，前者发生转移的比例为 1.1%，后者为 25.9%<sup>[19]</sup>。除此之外，部分基因的突变和表达也与转移的风险相关，如 *EIF1AX*、*SF3B1*、*BAP1*、*PRAME* 等。
- d 眼部黑色素瘤最常见的转移部位是肝，占有所有转移患者的 90%，其次是肺、骨、皮肤/软组织

织和淋巴结。增强 MRI 或超声是排查肝脏转移灶最重要的项目，其敏感性甚至高于 CT<sup>[20]</sup> 或 PET/CT<sup>[21]</sup>。其他检查包括胸部 / 腹部 / 盆腔增强 CT。

## 参考文献

---

- [ 1 ] FAZEL R, KRUMHOLZ HM, WANG Y, et al. Exposure to low-dose ionizing radiation from medical imaging procedures. *N Engl J Med*, 2009, 361 (9): 849-857.
- [ 2 ] NCCN clinical practice guidelines in oncology for cutaneous melanoma (Version 2. 2021).
- [ 3 ] GARBE C, PAUL A, KOHLER-SPäTH H, et al. Prospective evaluation of a follow-up schedule in cutaneous melanoma patients: recommendations for an effective follow-up strategy. *J Clin Oncol*, 2003, 21 (3): 520-529.
- [ 4 ] HOFMANN U, SZEDLAK M, RITTGEN W, et al. Primary staging and follow-up in melanoma patients--monocenter evaluation of methods, costs and patient survival. *Br J Cancer*, 2002, 87 (2): 151-157.
- [ 5 ] GARBE C, PAUL A, KOHLER-SPäTH H, et al. Prospective evaluation of a follow-up schedule in cutaneous melanoma patients: recommendations for an effective follow-up strategy. *J Clin Oncol*, 2003, 21 (3): 520-529.
- [ 6 ] MOORE DALAL K, ZHOU Q, PANAGEAS KS, et al. Methods of detection of first recurrence in

- patients with stage I / II primary cutaneous melanoma after sentinel lymph node biopsy. *Ann Surg Oncol*, 2008, 15 (8): 2206-2214.
- [ 7 ] MEYERS MO, YE H JJ, FRANK J, et al. Method of detection of initial recurrence of stage II / III cutaneous melanoma: analysis of the utility of follow-up staging. *Ann Surg Oncol*, 2009, 16 (4): 941-947.
- [ 8 ] XING Y, BRONSTEIN Y, ROSS MI, et al. Contemporary diagnostic imaging modalities for the staging and surveillance of melanoma patients: a meta-analysis. *J Natl Cancer Inst*, 2011, 103 (2): 129-142.
- [ 9 ] SOONG SJ, HARRISON RA, MCCARTHY WH, et al. Factors affecting survival following local, regional, or distant recurrence from localized melanoma. *J Surg Oncol*, 1998, 67 (4): 228-233.
- [ 10 ] SALAMA AK, DE ROSA N, SCHERI RP, et al. Hazard-rate analysis and patterns of recurrence in early stage melanoma: moving towards a rationally designed surveillance strategy. *PLoS One*, 2013, 8 (3): e57665.
- [ 11 ] ROMANO E, SCORDO M, DUSZA SW, et al. Site and timing of first relapse in stage III melanoma patients: implications for follow-up guidelines. *J Clin Oncol*, 2010, 28 (18): 3042-3047.
- [ 12 ] LIAN B, CUI CL, ZHOU L, et al. The natural history and patterns of metastases from mucosal melanoma: an analysis of 706 prospectively-followed patients. *Ann Oncol*, 2017, 28 (4): 868-873.



- [ 13 ] WEN X, LI D, ZHAO J, et al. Time-varying pattern of recurrence risk for localized melanoma in China. *World J Surg Oncol*, 2020, 18 (1): 6.
- [ 14 ] The Collaborative Ocular Melanoma Study (COMS) randomized trial of pre-enucleation radiation of large choroidal melanoma III : local complications and observations following enucleation COMS report no. 11. *Am J Ophthalmol*, 1998, 126 (3): 362-372.
- [ 15 ] CHANG MY, MCCANNEL TA. Local treatment failure after globe-conserving therapy for choroidal melanoma. *Br J Ophthalmol*, 2013, 97 (7): 804-811.
- [ 16 ] DIENER-WEST M, REYNOLDS SM, AGUGLIARO DJ, et al. Development of metastatic disease after enrollment in the COMS trials for treatment of choroidal melanoma: Collaborative Ocular Melanoma Study Group Report No. 26. *Arch Ophthalmol*, 2005, 123 (12): 1639-1643.
- [ 17 ] TROLET J, HUPÉ P, HUON I, et al. Genomic profiling and identification of high-risk uveal melanoma by array CGH analysis of primary tumors and liver metastases. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2009, 50 (6): 2572-2580.
- [ 18 ] VAQUERO-GARCIA J, LALONDE E, EWENS KG, et al. PRiMeUM: a model for predicting risk of metastasis in uveal melanoma. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2017, 58 (10): 4096-4105.
- [ 19 ] ONKEN MD, WORLEY LA, CHAR DH, et al. Collaborative Ocular Oncology Group report number 1: prospective validation of a multi-gene prognostic assay in uveal melanoma. *Ophthalmology*, 2012, 119 (8): 1596-1603.

- [ 20 ] SEMELKA RC, MARTIN DR, BALCI C, et al. Focal liver lesions: comparison of dual-phase CT and multisequence multiplanar MR imaging including dynamic gadolinium enhancement. J Magn Reson Imaging, 2001, 13 (3): 397-401.
- [ 21 ] ORCURTO V, DENYS A, VOELTER V, et al.(18) F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography/computed tomography and magnetic resonance imaging in patients with liver metastases from uveal melanoma: results from a pilot study. Melanoma Res, 2012, 22 (1): 63-69.

## 附录 6 AJCC 第 8 版脉络膜、睫状体黑色素瘤分期

T 分期	分期标准	N 分期	分期标准	M 分期	分期标准
				M0	临床分期无远处转移
T1	肿瘤大小 1 级	N1	区域淋巴结转移或存在眼眶肿瘤	M1	有远处转移
T1a	肿瘤大小 1 级, 不伴睫状体累及, 无球外生长	N1a	一个或一个以上区域淋巴结转移	M1a	最大转移灶的最大径 ≤ 3.0cm

AJCC 第 8 版脉络膜、睫状体黑色素瘤分期 (续表)

T 分期	分期标准	N 分期	分期标准	M 分期	分期标准
T1b	肿瘤大小 1 级, 伴睫状体累及	N1b	无区域淋巴结转移, 但有与眼球不连续的独立肿瘤侵犯眼眶	M1b	最大转移灶的最大径 3.1~8.0cm
T1c	肿瘤大小 1 级, 不伴睫状体累及, 伴球外生长, 且最大径 $\leq 5\text{mm}$			M1c	最大转移灶的最大径 $\geq 8.1\text{cm}$
T1d	肿瘤大小 1 级, 伴睫状体累及, 且球外生长最大径 $\leq 5\text{mm}$				
T2	肿瘤大小 2 级				
T2a	肿瘤大小 2 级, 不伴睫状体累及, 无球外生长				
T2b	肿瘤大小 2 级, 伴睫状体累及				

AJCC 第 8 版脉络膜、睫状体黑色素瘤分期 (续表)

T 分期	分期标准	N 分期	分期标准	M 分期	分期标准
T2c	肿瘤大小 2 级, 不伴睫状体累及, 伴球外生长, 且最大径 $\leq 5\text{mm}$				
T2d	肿瘤大小 2 级, 伴睫状体累及, 且球外生长最大径 $\leq 5\text{mm}$				
T3	肿瘤大小 3 级				
T3a	肿瘤大小 3 级, 不伴睫状体累及, 无球外生长				
T3b	肿瘤大小 3 级, 伴睫状体累及				
T3c	肿瘤大小 3 级, 不伴睫状体累及, 伴球外生长, 且最大径 $\leq 5\text{mm}$				

AJCC 第 8 版脉络膜、睫状体黑色素瘤分期 (续表)

T 分期	分期标准	N 分期	分期标准	M 分期	分期标准
T3d	肿瘤大小 3 级, 伴睫状体累及, 且球外生长最大径 $\leq 5\text{mm}$				
T4	肿瘤大小 4 级				
T4a	肿瘤大小 4 级, 不伴睫状体累及, 无球外生长				
T4b	肿瘤大小 4 级, 伴睫状体累及				
T4c	肿瘤大小 4 级, 不伴睫状体累及, 伴球外生长, 且最大径 $\leq 5\text{mm}$				
T4d	肿瘤大小 4 级, 伴睫状体累及, 且球外生长最大径 $\leq 5\text{mm}$				
T4e	任何肿瘤大小, 伴有球外生长, 最大径 $>5\text{mm}$				

AJCC 第 8 版脉络膜、睫状体黑色素瘤分期 (续表)

T	N0	N1
T1a	I	IV
T1b-d	II A	IV
T2a	II A	IV
T2b	II B	IV
T3a	II B	IV
T2c-d	III A	IV
T3b-c	III A	IV
T4a	III A	IV
T3d	III B	IV
T4b-c	III B	IV
T4d-e	III C	IV
M1a-c	IV	IV



この問題が何を問うているのか、何を求めているのか、よく読み取らなければならない。

4. 3. 1

4. 3. 2

4. 3. 3

4. 3. 4

4. 3. 1	4. 3. 2
4. 3. 3	4. 3. 4
4. 3. 5	4. 3. 6
4. 3. 7	4. 3. 8
4. 3. 9	4. 3. 10
4. 3. 11	4. 3. 12
4. 3. 13	4. 3. 14
4. 3. 15	4. 3. 16
4. 3. 17	4. 3. 18
4. 3. 19	4. 3. 20
4. 3. 21	4. 3. 22
4. 3. 23	4. 3. 24
4. 3. 25	4. 3. 26
4. 3. 27	4. 3. 28
4. 3. 29	4. 3. 30
4. 3. 31	4. 3. 32
4. 3. 33	4. 3. 34
4. 3. 35	4. 3. 36
4. 3. 37	4. 3. 38
4. 3. 39	4. 3. 40
4. 3. 41	4. 3. 42
4. 3. 43	4. 3. 44
4. 3. 45	4. 3. 46
4. 3. 47	4. 3. 48
4. 3. 49	4. 3. 50
4. 3. 51	4. 3. 52
4. 3. 53	4. 3. 54
4. 3. 55	4. 3. 56
4. 3. 57	4. 3. 58
4. 3. 59	4. 3. 60
4. 3. 61	4. 3. 62
4. 3. 63	4. 3. 64
4. 3. 65	4. 3. 66
4. 3. 67	4. 3. 68
4. 3. 69	4. 3. 70
4. 3. 71	4. 3. 72
4. 3. 73	4. 3. 74
4. 3. 75	4. 3. 76
4. 3. 77	4. 3. 78
4. 3. 79	4. 3. 80
4. 3. 81	4. 3. 82
4. 3. 83	4. 3. 84
4. 3. 85	4. 3. 86
4. 3. 87	4. 3. 88
4. 3. 89	4. 3. 90
4. 3. 91	4. 3. 92
4. 3. 93	4. 3. 94
4. 3. 95	4. 3. 96
4. 3. 97	4. 3. 98
4. 3. 99	4. 3. 100