

· 继续医学教育 ·

《欧洲基于专家共识的多学科黑素瘤诊断与治疗指南2022版》解读

李炳旻, 杨宇光

[摘要] 黑素瘤是皮肤肿瘤中恶性程度最高的类型, 占皮肤肿瘤相关病死的90%。该文简要解读了《欧洲基于共识的多学科黑素瘤诊断与治疗指南2022版》, 该指南由来自欧洲皮肤病论坛(the European Dermatology Forum, EDF)、欧洲皮肤肿瘤协会(the European Association of Dermato-Oncology, EADO)和欧盟癌症研究与治疗组织(the European Organization for Research and Treatment of Cancer, EORTC)等多领域的专家共同执笔完成, 根据系统文献回顾结合专家的临床经验, 为皮肤黑素瘤的诊断和治疗提供指导和借鉴。

[关键词] 黑素瘤; 诊断; 治疗

[中图分类号] R739.5 [文献标识码] A [文章编号] 1674-1293(2023)0153-03



李炳旻

Interpretation of European consensus-based interdisciplinary guideline for melanoma 2022

LI Bing-min, YANG Yu-guang

Department of Dermatology, the Fourth Medical Center of PLA General Hospital, Beijing 100048, China

[Abstract] Cutaneous melanoma (CM) is potentially the most dangerous form of skin tumor and causes 90% of skin cancer mortality. This paper briefly interpret European consensus-based interdisciplinary guideline for melanoma, a unique collaboration of multidisciplinary experts from the European Dermatology Forum (EDF), the European Association of Dermato-Oncology (EADO) and the European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC) was formed to make recommendations on CM diagnosis and treatment, based on systematic literature reviews and the experts' experience.

[Key words] Melanoma; Diagnosis; Treatment

[J Pract Dermatol, 2023, 16(3):153-155]

黑素瘤是起源于黑素细胞的恶性肿瘤, 多发生于皮肤, 也可发生在眼睛(葡萄膜、结膜和睫状体)、脑膜和各种黏膜部位^[1, 2]。通常黑素瘤是深色的, 但也可能是无色的。尽管也有浸润较浅即发生转移的个例, 但超过85%的黑素瘤在确诊时尚未发生转移^[3, 4]。全球范围内, 黑素瘤的发病率呈逐渐上升的趋势, 其发病最常见的危险因素包括日晒伤; 黑素皮质素受体-1(melanocortin-1 receptor, MC1)变异是最重要的潜在基因型危险因素。此外, 有大量普通色素痣、先天性巨痣、发育不良痣的个体罹患黑素瘤的风险升

高。绝大多数黑素瘤是由低风险易感性基因突变引起, 5%~10%的黑素瘤是由于患者家族中携带高外显易感基因突变所引发。

1 黑素瘤分型

皮肤黑素瘤可分为局限于表皮的原位黑素瘤以及非典型黑素细胞侵入真皮的侵袭性黑素瘤。其中, 侵袭性黑素瘤可分为4种临床-病理亚型, 即浅表扩散性(superficial spreading melanoma, SSM)、结节性(nodular melanoma, NM)、恶性雀斑样痣(lentigo maligna melanoma, LMM)、肢端雀斑样痣黑素瘤(acral lentiginous melanoma, ALM)。值得注意的是, 该分型方式在现行第8版美国癌症联合委员会(the American Joint Committee on Cancer, AJCC)的黑素瘤分期系统中不作为判断疾病预后因素的指标。在新版世界卫生组织(WHO)皮肤肿瘤分类中(2018年第4版), 黑素瘤可根据潜在致病因素和日晒损伤程度进行划分。对于发生在曝光部位皮肤的黑素瘤, 进一步的分级是通过对活检组织日光弹性组织变性

DOI: 10.11786/sypfbxzz.1674-1293.20230307

基金项目: 北京市自然科学基金(7234388), 解放军总医院青年自主创新科学基金(22QNFC013)

作者单位: 100048 北京, 解放军总医院第四医学中心皮肤科(李炳旻, 杨宇光)

作者简介: 李炳旻, 女, 博士, 主治医师, 研究方向: 黑素瘤的治疗, E-mail: libingmin09@163.com

通讯作者: 杨宇光, E-mail: yangyg@foxmail.com

程度进行评估，从而判断累积日光损伤（cumulative sun damage, CSD）程度。低 CSD 黑素瘤包括 SSM 和部分 NM，高 CSD 黑素瘤包括 LMM、促结缔组织增生型黑素瘤和部分 NM。发生在非曝光部位的黑素瘤包括 Spitz 痣样黑素瘤、肢端黑素瘤、黏膜黑素瘤（生殖器、口腔、鼻窦）、来源于先天痣或蓝痣的黑素瘤、葡萄膜黑素瘤、结节性黑素瘤、结节性和痣样黑素瘤。

2 黑素瘤分期及诊断策略

2017 年，AJCC 发布的第 8 版黑素瘤 TNM 分期见表 1~4。黑素瘤的临床特征可总结为 ABCD 原则，即 A（asymmetry）：皮损不对称；B（border）：边缘不规则；C（color）：颜色不均匀；D（diameter）直径 > 5 mm。随着肿瘤的进展，皮损处可能会出现溃疡或隆起，在肿瘤生长的过程中常伴有皮损形状和（或）颜色改变。皮肤镜可对早期黑素瘤进行甄别。一项荟萃分析表明，皮肤镜可大幅提升黑素瘤肉眼诊断的准确性，其敏感性为 89%，特异性为 79%。黑素瘤在皮肤镜下的主要特征为不对称结构和颜色不均匀。其特征性模式包括：不典型色素网、不规则棕黑色点/球/团块、伪足和放射线（边界不清晰）、形状不规则的污斑/过度着色区域、亮白色条纹/线

表1 原位黑素瘤T分期

T 分期	肿瘤厚度	其他预后参数
Tis	-	原位癌，无肿瘤侵犯
Tx	-	肿瘤深度无法确定
T1	≤ 1.0 mm	a: < 0.8 mm, 无溃疡 b: < 0.8 mm, 伴有溃疡; 或 0.8~1.0 cm
T2	> 1.0~2 mm	a: 无溃疡 b: 有溃疡
T3	> 2.0~4 mm	a: 无溃疡 b: 有溃疡
T4	> 4 mm	a: 无溃疡 b: 有溃疡

表2 区域淋巴结受累N分期

N 分期	受累淋巴结数目	是否存在移行转移、卫星灶、和（或）微卫星灶
NX	未评估（T1 期黑素瘤无需评估）	否
N0	0	否
N1	1 处淋巴结转移；或未发现淋巴结转移，伴移行转移、卫星灶、微卫星灶	否
N1a	1 处淋巴结转移，临床上不可触及	否
N1b	1 处淋巴结转移，临床上可触及	否
N1c	未发现淋巴结受累证据	是
N2	2~3 处淋巴结转移；或 1 处淋巴结转移伴移行转移、卫星灶、微卫星灶	否
N2a	2~3 处淋巴结转移，临床上不可触及	否
N2b	2~3 处淋巴结转移，临床上可触及	否
N2c	1 处淋巴结转移	是
N3	≥ 4 处淋巴结转移；或 ≥ 2 处淋巴结转移伴移行转移、卫星灶、微卫星灶	否
N3a	≥ 4 处淋巴结转移，临床上不可触及	否
N3b	≥ 4 处淋巴结转移，临床上可触及	否
N3c	≥ 2 处淋巴结转移	是

表3 远处转移黑素瘤M分期

M 分期	转移部位	LDH 水平
M0	未发现远处转移	-
M1a	皮肤、皮下组织、和（或）非区域淋巴结	未测量
M1a (0)	同上	未升高
M1a (1)	同上	升高
M1b	肺	未测量
M1b (0)	同上	未升高
M1b (1)	同上	升高
M1c	除中枢神经系统的其他脏器转移	未测量
M1c (0)	同上	未升高
M1c (1)	同上	升高
M1d	中枢神经系统转移	未测量
M1d (0)	同上	未升高
M1d (1)	同上	升高

表4 AJCC病理（pTNM）预后分级

T	N	M	疾病分级
Tis	N0	M0	0
T1a	N0	M0	I A
T1b	N0	M0	I A
T2a	N0	M0	I B
T2b	N0	M0	II A
T3a	N0	M0	II A
T3b	N0	M0	II B
T4a	N0	M0	II B
T4b	N0	M0	II C
T0	N1b, N1c	M0	III B
T0	N2b, N2c, N3b, N3c	M0	III C
T1a/b-T2a	N1a, N2a	M0	III A
T1a/b-T2a	N1b/c, N2b	M0	III B
T2b/T3a	N1a-N2b	M0	III B
T1a-T3a	N2c 或 N3a/b/c	M0	III C
T3b/T4a	≥ N1	M0	III C
T4b	N1a-N3c	M0	III C
任何 T	任何 N	M1	IV

状结构和退行性结构。其他评判标准包括常见于侵袭性黑素瘤的蓝白幕和多形性血管结构。除皮肤镜外，其他无创性检查方法对提高黑素瘤的诊断也具有一定作用，如反射共聚焦显微镜可提高皮肤镜下结构不典型的黑素瘤和无黑色素的黑素瘤的诊断效能。

对于临床怀疑黑素瘤的组织，需及时手术切除并进行组织病理检查。组织病理报告应包含如下信息：①诊断及临床-病理亚型（SSM、NM、LMM、ALM）。当无法确定肿瘤的良好恶性时，应在报告结论中明确说明；②肿瘤深度（Breslow 深度）；③是否有溃疡：全层表皮缺损（包括角质层和基膜缺失），有宿主反应的征象（如纤维蛋白沉积，中性粒细胞浸润），周围表皮变薄，消失或反应性增生；④每平方毫米有丝分裂数；⑤是否有微卫星灶（microsatellites）：与原发病灶间至少有 0.3 mm 的正常表皮或皮下脂肪组织间隔，且直径 > 0.05 mm 的淋巴管内转移灶；⑥水平及垂直手术切缘。一些情况下，免疫组化有助于病理诊断，如 S-100 蛋白、Melan-A（melanoma antigen）、HMB45（human melanoma black 45）和 SOX10（SRY-related HMG box 10）有助于判定肿瘤是否为黑素细胞来源；HMB45 呈倒置的阳性梯度表

达时提示肿瘤为恶性；MIB-1 是增殖指标。

对于 Ia 期（厚度 < 0.8 mm 且无溃疡）黑色素瘤，手术切除后无需常规行进一步影像学检查。对于分期在 Ib 期以上的患者，推荐行超声引导下淋巴结穿刺活检（sentinel lymph node biopsy, SLNB）。对于无临床及影像学转移征象、Breslow > 1 mm 的原发性黑色素瘤，淋巴结穿刺活检对评估肿瘤预后具有重要意义。对于分期在 IIc 期以上的患者，指南建议常规行胸腹部增强 CT、正电子发射型计算机断层显像（positron emission tomography computer tomography, PET-CT）和颅脑磁共振成像（magnetic resonance imaging, MRI）评估肿瘤是否存在远处转移。

指南建议对 III 期后的黑色素瘤进行基因突变检测，尤其是 BRAFV600 突变。对于已发生远处转移或无法行根治性切除的局部转移患者，BRAFV600 基因检测对于指导后续治疗具有重要意义。当发生转移时，BRAFV600 突变检测首选转移部位的组织。当无法获得转移组织样本时，也可对原发肿瘤的样本进行分析，有研究表明，原发和转移性黑色素瘤之间 BRAF 状态具有较高的一致性。

3 黑色素瘤的治疗

3.1 手术切除

手术切除是早期黑色素瘤的首选治疗方式。对于能够完整切除的肿瘤，切除边界应遵循如下原则以降低局部复发的风险，原位癌：切除边界 5 mm；肿瘤深度 ≤ 2 mm：切除边界 1 cm；肿瘤深度 > 2 mm：切除边界 2 cm。切除边界的范围界定是根据肿瘤的临床表现而非组织病理结果。此外，对于再次手术的患者，首次切除时预留的边界可计入总的安全边界。对于特殊部位或由于面积过大无法完整切除的黑色素瘤，也可对肿瘤组织进行活检。由于无法完整切除，因而对肿瘤的分期可能会产生误导，但活检组织病理检查并不会导致肿瘤的预后变差。对于 Breslow 深度 ≥ 1 cm，或 ≥ 0.8 cm 且伴有其他危险因素（溃疡，有丝分裂率 ≥ 1/mm²，微卫星灶）的黑色素瘤，推荐进行前哨淋巴结活检（sentinel lymph node biopsy, SLNB）。若发现淋巴结受累，需进一步行影像学检查排除卫星灶（satellite metastases，距离原发灶 2 cm 的转移灶）、移行转移（in-transit metastasis，指距离原发灶和第一引流淋巴结 > 2 cm 的转移灶）及远处转移（distant metastasis），并行区域淋巴结清扫 + 新辅助治疗。

3.2 干扰素-α 辅助治疗

辅助治疗主要用于尚未发现肿瘤转移，但存在较高转移风险的患者。干扰素-α2b 是首个用于黑色素瘤辅助治疗的药物，既往干扰素-α2b 用于治疗肿瘤深度 > 1.5 mm 的患者，但一些前瞻性随机对照试

验表明，干扰素虽然能够一定程度上延长患者无肿瘤生存时间，但该治疗也有显著毒性。随着程序性细胞死亡蛋白-1（programmed cell death protein 1, PD-1）抑制剂或原癌基因 B-raf（oncogene homolog B1, BRAF）/ 丝裂原激活蛋白激酶（mitogen-activated protein kinase kinase, MEK）抑制剂应用于黑色素瘤的辅助治疗并取得了良好的疗效，干扰素-α2b 不再作为黑色素瘤辅助治疗的一线选择。相比于干扰素-α2b，干扰素-α1b 在我国黑色素瘤患者的治疗中表现出更好的安全性及耐受性，可显著延长中晚期黑色素瘤患者中位生存期，因此仍是我国黑色素瘤治疗的一线用药^[5]。

3.3 免疫治疗及靶向治疗

免疫治疗及靶向治疗主要用于 III 期以上的黑色素瘤患者。治疗常用的药物包括：① 细胞毒 T 淋巴细胞抗原 4（cytotoxic T lymphocyte-associated protein 4, CTLA-4）或 PD-1 抑制剂，如易普利姆单抗（ipilimumab）、纳武利尤单抗（nivolumab）和帕博利珠单抗（pembrolizumab）等；② BRAF/MEK 抑制剂，如维莫非尼（vemurafenib）、达拉非尼（dabrafenib）联合曲美替尼（trametinib）等。对于 BRAF 野生型的患者，应考虑单独使用 PD-1 抑制剂或联合 CTLA-4 抗体进行免疫治疗。对于伴发 BRAFV600 突变的患者，也可选择 BRAF/MEK 抑制剂作为一线治疗方式。

4 小结

本文简要解读了 2022 版欧洲黑色素瘤诊断与治疗指南。总体而言，黑色素瘤的治疗，尤其是 III / IV 期黑色素瘤的系统治疗，仍在快速革新。希望本文能为同仁的临床工作提供了一个有参考价值的借鉴。

【参考文献】

- [1] Garbe C, Amaral T, Peris K, et al. European consensus-based interdisciplinary guideline for melanoma. Part 1: diagnostics: update 2022 [J]. Eur J Cancer, 2022, 170:236-255.
- [2] Garbe C, Amaral T, Peris K, et al. European consensus-based interdisciplinary guideline for melanoma. Part 2: treatment - update 2022 [J]. Eur J Cancer, 2022, 170:256-284.
- [3] Balch CM, Soong SJ, Gershenwald JE, et al. Prognostic factors analysis of 17,600 melanoma patients: validation of the American Joint Committee on Cancer melanoma staging system [J]. J Clin Oncol, 2001, 19(16):3622-3634.
- [4] Garbe C, Hauschild A, Volkernandt M, et al. Evidence and interdisciplinary consensus-based German guidelines: diagnosis and surveillance of melanoma [J]. Melanoma Res, 2007, 17(6):393-399.
- [5] Son K, Son YT, Kim JY, et al. Effect of repeated use of an implant handpiece on an output torque: An in-vitro study [J]. J Adv Prosthodont, 2021, 13(3):136-143.

（收稿日期 2022-12-28 修回日期 2023-04-04）

（本文编辑 林心然）