

临床指南

DOI: 10.19538/j.fk.2024020110

原发性子宫颈恶性黑色素瘤诊断及治疗指南
(2024年版)

中国抗癌协会宫颈癌专业委员会

关键词: 子宫颈; 黑色素瘤; 指南

Keywords: cervix; melanoma; guidelines

中图分类号: R737.3 文献标志码: A

1 引言

恶性黑色素瘤(malignant melanoma, 简称恶黑)是起源于上皮基底层黑色素细胞的一类恶性肿瘤,其侵袭转移潜能强,病死率高^[1]。恶黑主要分为3种基本类型:(1)肢端型:主要发生于手足部位。(2)黏膜型:来源于鼻腔、鼻窦、鼻咽、口腔、直肠及肛管、生殖道、食管、泌尿道等部位的黏膜,年发病率0.34/10万^[2],其中女性原发于生殖道的黏膜恶黑约占3%~7%^[3-4]。(3)皮肤型:包括日光暴露部位皮肤高发的慢性日光损伤型(CSD)、躯干皮肤高发的非慢性日光损伤型(non-CSD)以及原发病灶不明型。亚洲人及其他有色人种以肢端型及黏膜型高发,其中黏膜型占22.6%,而皮肤型以白种人高发^[3]。黏膜型与皮肤型的靶基因差异明显,治疗反应也不尽相同。

女性生殖道恶黑主要发生于外阴和阴道,原发性子宫颈恶性黑色素瘤(primary malignant melanoma of the cervix)仅占2%~13.3%,归类于黏膜型恶黑。1944年,Taylor等^[5]报道了第1例记录完善的原发子宫颈恶黑患者,之后相继出现以病例报道为主的文献。1959年Cid^[6]在3.5%的子宫颈活检中发现了基底黑色素细胞,原发子宫颈恶黑的诊断才被接受。原发子宫颈恶黑发病率多年来变化不明显,放射线照射、雌激素影响、妊娠期免疫抑制可能是潜在的危险因素^[7]。目前,还没有针对原发子宫颈恶黑的标准化治疗方案或指南。

2 指南制定方法学

中国抗癌协会宫颈癌专业委员会组织相关专家成立

基金项目:辽宁省自然科学基金面上项目(2023-MS-061)

通讯作者:佟锐,中国医科大学肿瘤医院 辽宁省肿瘤医院,辽宁沈阳 110042,电子信箱:1547536636@qq.com;王丹波,中国医科大学肿瘤医院 辽宁省肿瘤医院,辽宁沈阳 110042,电子信箱:wangdanbo@cancerhosp-ln-cmu.com

原发性子宫颈恶性黑色素瘤诊断及治疗指南编委会(以下简称编委会),基于回顾性临床研究证据和临床经验,检索数据库包括PubMed、Embase、CNKI、万方等国内外数据库。英文文献检索主题为“cervix”OR“uterine cervix”OR“cervix, uterine”OR“cervix, uterine”AND“primary malignant melanoma”“melanoma”“mucosal melanoma”等。编委会对指南内容进行讨论确定推荐意见并最后由中国抗癌协会宫颈癌专业委员会专家审定。指南中的推荐意见是基于循证医学证据和编委会广泛认可的临床经验而形成。指南推荐等级遵循“美国国立综合癌症网络(National Comprehensive Cancer Network, NCCN)指南证据等级和推荐级别”分级法。见表1。

表1 证据级别和推荐等级

等级	具体要求
证据等级	
1级	基于高级别证据,指南编写委员会一致认为该处理/干预是恰当的
2A级	基于低级别证据,指南编写委员会一致认为该处理/干预是恰当的
2B级	基于低级别证据,指南编写委员会成员多数认为该处理/干预是恰当的
3级	基于任何级别证据,指南编写委员会对于该处理/干预是否恰当存在较大争议
优先选择等级	
优先选择	干预手段疗效、安全性确定,且有证据支持;多数可负担
其他推荐	干预手段疗效、安全性欠佳,或毒副反应显著,或证据尚不充分;得到相似效果时,患者负担重
特定情况下可用	干预手段适用于特定人群(会有特定定义和推荐)

3 原发性宫颈恶性黑色素瘤的诊断

宫颈恶黑主要发生于60岁以上的绝经后女性,40岁以下的患者仅占21.4%,平均发病年龄为59.0岁^[8]。宫颈恶黑缺乏特异性临床表现,常规宫颈筛查难以早期诊断,临床以直接侵袭转移为主,盆腹腔淋巴结转移模式与宫颈鳞癌相似,腹股沟淋巴结也常受累。远处转移可发生于肝、肺、脑、骨和肠道等器官^[9-10]。

3.1 临床症状 病变仅限于宫颈黏膜的疾病初期患者多无症状。随着疾病进展,可以出现不规则阴道流血或异常分泌物增多,晚期扩散到远隔器官时可引起相应的症状。以中国人为主的回顾性研究显示:宫颈恶黑最常见的症状是阴道流血,占85.45%^[11];其次是阴道分泌物异常,占12%;少见症状为腹痛,占3%;大腿疼痛占1%;个别患者可表现为性交困难、血尿等。部分患者无症状,在发现细胞学异常后进一步检查才被确诊^[12]。

3.2 体格检查 早期患者全身体格检查多数无特殊异常发现。妇科检查时,原发宫颈恶黑的病变颜色可以由黑色素积累引起的深黑-棕蓝色,也可以是红色,甚至是粉红色^[13-14]。约45%原发宫颈恶黑的病变无黑色素^[15]。宫颈外口可见肿块突起,呈外生隆起状、菜花或结节状、息肉状、不规则斑片状等,表面可有糜烂或溃疡^[16-17]。宫颈呈现典型的深黑色病灶有助于提示诊断。须同时仔细检查阴道,常会出现多发病灶。宫颈旁受累时,三合诊可能触及主韧带呈条索状、增厚、结节、团块等,因黑色素瘤质地较软,宫颈旁受累时触诊体征不典型而导致临床分期不准确。

诊断皮肤型黑色素瘤大体观的ABCDE法则对宫颈恶黑或溃疡型黑色素瘤的鉴别诊断有参考价值,其含义分别为:A不对称(asymmetry),B边缘不规则(border),C颜色不均匀(color),D直径>6mm(diameter),E病变隆起或进展(elevation/evolving)^[18]。

3.3 辅助检查

3.3.1 血液检查 宫颈恶黑尚无特异的肿瘤标志物,血清乳酸脱氢酶(lactate dehydrogenase, LDH)有助于诊断及指导相关药物治疗反应和随访监测。

3.3.2 宫颈癌筛查 宫颈恶黑被认为是非人乳头瘤病毒(HPV)相关型宫颈恶性肿瘤,宫颈HPV检测意义不大。薄层液基细胞学检查(TCT)可发现异常的宫颈上皮细胞,是早期发现宫颈恶黑的一种检测手段^[19]。

3.3.3 阴道镜检查 阴道镜检查醋酸及碘实验无特异表现,但是利用阴道镜的放大作用可观察到黑色素细胞并活检,有利于早期发现和确诊。

3.3.4 影像学检查 包括超声、CT、磁共振成像(MRI)以及正电子发射计算机断层显像(PET-CT)等。优先推荐超声检查用于评价表浅淋巴结转移。淋巴结转移的超声特征包括:淋巴结呈类圆形,髓质消失,边缘型血流^[20]。CT与MRI建议采用增强扫描。MRI通过黑色素瘤的独特信号模

式,即T1加权图像高信号,T2加权图像低信号,可清晰显示病灶及周围组织的浸润情况^[21]。PET-CT或CT可评估转移情况。若发现可疑的淋巴结转移或远处转移,推荐行颅脑增强MRI检查^[22]。

3.3.5 病理检查 组织病理学是诊断宫颈恶黑的金标准。推荐采用Norris等^[23]提出的病理诊断标准,包括:(1)正常宫颈上皮中存在黑色素。(2)没有身体其他部位的黑色素瘤。(3)存在宫颈交界性病变。(4)可见一种纸样上皮内连接成分。(5)包括CK在内的上皮免疫组化标记均缺失。(6)宫颈癌相似的转移模式。

多数针对皮肤型恶黑的研究认为:部分切除、刮除或穿刺活检不利于组织学评估和厚度测量,而且增加转移风险,因此,建议对<2cm的肿物采用完整切除肿瘤并保证阴性切缘的方法进行病理检查^[24-25]。针对宫颈恶黑,可以选择诊断性锥切。针刺活检或局部切除活检仅适用于高龄、病灶过大或已存在远处转移、取材困难的患者。病理诊断明确后,应尽快开始后续治疗。不推荐采用冰冻病理检查确诊或术中判断是否存在切缘阳性。

宫颈黑色素瘤显微镜下可见胞质内突出的核仁,常见高有丝分裂指数和细胞多形性。肿瘤由血管网络组成,存在出血、坏死和炎症迹象。间质多存在纤维增生,并在邻近上皮中存在肿瘤细胞的过渡性改变与上皮内扩散^[26]。须同时判断有无溃疡、有丝分裂率、切缘是否阳性、有无卫星灶、细胞核增殖指数(Ki67)、淋巴脉管间隙浸润等。

常用的免疫组化指标包括可溶性蛋白-100(S-100)、神经嵴转录因子(SOX10)、黑色素相关抗原(HMB-45)、波形蛋白(vimentin)、黑色素蛋白A(Melan-A, MART1)等。S-100是标准标志物,诊断原发性和转移性恶黑的敏感度高达94%^[27]。HMB-45对恶黑有高特异性,与S-100联合检测可以提高诊断性能^[10,12]。因此,一般建议免疫组化选用2~3种特异度高的标志物,结合S-100综合分析^[28],在区分无黑色素性恶黑和其他肿瘤时更有意义。Ki67可以用来区分良性黑色素痣(<5%)和恶黑(>25%)^[12,29]。

3.3.6 基因检测 恶黑的靶向治疗已经具有重要循证证据,特别是皮肤型恶黑,靶向治疗是Ⅲ期以上皮肤型恶黑的首选药物治疗方式。因此,推荐所有患者进行基因检测。黏膜恶黑,包括宫颈恶黑,化疗是首选的药物治疗方式,靶向治疗目前尚缺乏循证证据,但对于复发或晚期患者,如果有明确靶点,靶向治疗也是重要的个体化治疗方式之一。因此,也积极推荐宫颈恶黑患者进行基因检测。目前,成熟的靶点是V-raf鼠肉瘤病毒癌基因同源物B1(BRAF)、酪氨酸激酶生长因子受体基因(C-KIT)和成神经细胞瘤RAS病毒(V-RAS)癌基因同源物(NRAS),也可以进行二代测序(NGS)检测。

一项基于我国468例原发恶黑的研究显示,黏膜型恶黑的BRAF突变率为12.5%,低于皮肤型恶黑的25.9%,其中15号外显子的V600E(VE1)是最常见的突变位点

(87.3%)^[30]。我国人群干细胞生长因子受体(*C-KIT*)突变为10.8%,基因扩增率为10.2%。突变主要位于外显子11、13和17,与其他突变类型相比对治疗更敏感;多因素分析显示,*C-KIT*基因突变是黑色素瘤的独立预后因素,*C-KIT*突变患者的预后比*C-KIT*野生型患者的预后差^[31-32]。

3.4 鉴别诊断 子宫颈恶黑需与下列疾病相鉴别:(1)子宫颈良性色素病变:包括子宫颈蓝色痣、子宫颈子宫内膜异位症结节、子宫颈黑变病等。主要根据病理鉴别。(2)转移性恶黑:约20%的子宫颈恶黑来源于其他部位^[33]。因此,子宫颈恶黑应检查皮肤、眼睛葡萄膜束、食管和肛肠区域以排除转移性恶黑。阴道恶黑也可以直接侵犯子宫颈。(3)其他实体瘤。如:分化差的癌、横纹肌肉瘤、恶性神经鞘膜瘤、腺癌、平滑肌肉瘤、混合米勒肿瘤、神经内分泌癌、间变性淋巴瘤、间质肉瘤和透明细胞癌等^[34-37]。

推荐意见:(1)子宫颈恶黑属于黏膜型恶黑(2A级推荐)。(2)病理诊断为确诊的金标准,<2cm病灶推荐诊断性锥切,完整切除肿瘤进行病理检测(2A级推荐)。(3)妇科检查、腹股沟淋巴结超声、MRI、CT是病情评估的主要辅助检查手段,乳酸脱氢酶(LDH)为相对特异性标志物(2B级推荐)。(4)推荐基因检测,首选*BRAF*、*C-KIT*和*NRAS*基因检测(2B级推荐)。

4 原发性子宫颈恶性黑色素瘤分期

子宫颈恶黑与子宫颈癌具有相似的浸润、转移模式和临床表现,因此,子宫颈恶黑的分期可以采用国际妇产科联盟(FIGO)2018的子宫颈癌分期。子宫颈恶黑的pTNM分期同样参照FIGO的子宫颈癌分期^[25]。

近年来,多因素分析结果验证了不同原发部位的黏膜型恶黑具有类似的预后,适合统一分期^[38]。因此,黏膜型恶黑的分期也适用于子宫颈恶黑。浸润深度是早中期黏膜型恶黑的分层预后因素。该分期按照肿瘤浸润深度分为4期:I期,即T1,肿瘤侵犯黏膜或黏膜下层;II期包括T2~T4,T2为肿瘤侵犯肌层、T3为肿瘤侵犯外膜、T4为肿瘤侵犯邻近结构;区域淋巴结转移为III期,进一步分为:III A期即1个淋巴结转移(N1)、III B期即≥2个淋巴结转移(N2);IV期为远处转移。总体归纳为:I期:T1N0M0;II期:T2~4N0M0;III A期:T1~4N1M0;III B期:T1~4N2M0;IV期:任何T、任何N、M1^[37]。见表2。

表2 黏膜型黑色素瘤分期

临床分期(期)	T	N	M
I	T1	N0	M0
II	T2~4	N0	M0
III A	T1~4	N1	M0
III B	T1~4	N2	M0
IV	任何T、Tis	任何N	M1

推荐意见:(1)子宫颈恶黑分期采用FIGO的子宫颈癌分期(2A级推荐)。(2)子宫颈恶黑也可结合黏膜型恶黑的分期标准(2B级推荐)。

5 原发性子宫颈恶性黑色素瘤的治疗

子宫颈恶黑罕见,缺乏高级别循证证据的临床研究和标准治疗方法。临床上多参照子宫颈鳞癌和黏膜型恶黑根据疾病和患者特点进行个体化治疗。

子宫颈恶黑治疗以手术为主,结合化疗、放疗、免疫、靶向、生物、中医等综合治疗方式。子宫颈恶黑的诊治应重视多学科团队协作(multidisciplinary team,MDT)的作用,MDT原则应该贯穿每一位患者治疗的全过程^[39]。

5.1 手术治疗 手术是子宫颈恶黑患者的主要治疗方式,适应证较子宫颈鳞癌更广,适用于绝大多数FIGO I~II期、甚至III C期患者。子宫颈恶黑患者的子宫韧带组织相对柔软,利于手术操作。依据子宫颈癌手术方式,子宫颈恶黑的主要术式为根治性全子宫切除+盆腔淋巴结切除+部分阴道切除术^[40-41]。但手术范围、是否行淋巴结切除目前存在争议。不同于皮肤型恶黑有明确的阴性手术切缘长度范围的推荐,黏膜型恶黑的手术方式为保证阴性切缘的完整病灶切除。因此,根据病灶大小子宫颈恶黑可以选择Piver I型、II型或III型子宫切除术。任何形式的手术均可延长患者生存期。Ye等^[11]通过回顾性分析165例中国人子宫颈恶黑平均生存时间,在接受手术的患者中,根治性子宫颈切除组为38个月,全子宫切除组为16个月,而未接受手术组为6个月,手术组生存期显著延长($P<0.001$);根治性子宫颈切除的总生存期(OS)优于单纯全子宫切除($P<0.05$)。但是,对于晚期患者,无证据支持手术可以让患者获益,有文献报道,III A期子宫颈恶黑行根治性子宫颈切除联合全阴道切除反而加速了复发及死亡^[42]。因此,少数学者鉴于子宫颈恶黑极差的预后,建议仅行创伤较小的全子宫切除术^[43]。另外,鉴于恶黑的不良预后,目前子宫颈恶黑尚无保留生育功能的治疗推荐。

切缘状态是局部复发的影响因素,但对总生存期关系不大。尚无证据表明更多的阴性切缘距离对预后有益^[39,44]。

在临床评估淋巴结阴性的患者中,高达30%存在显微镜下的淋巴结转移^[45]。无淋巴结转移或接受淋巴结切除术的患者有更高的生存率^[12]。对低风险,但肿瘤负荷大或存在色素淋巴结的患者,行淋巴结切除,可以获得生存获益^[14]。虽然也有III Cr的患者行淋巴结切除后数月即发现多器官转移。仍建议对子宫颈恶黑患者进行系统性淋巴结切除。

前哨淋巴结活检(sentinel lymph node biopsy,SLNB)是判定淋巴结隐匿转移的手段^[46-48],主要价值在于帮助鉴定潜在的亚临床III期患者。黏膜型恶黑具有病灶浸润深、溃疡发生率高、淋巴结和远处转移概率大等特点,行SLNB更

有意义^[39]。一项纳入 2859 例黑色素瘤的研究显示:超声、PET-CT 评估淋巴结转移的敏感度低,仅为 6.6% 及 10.2%,而 SLNB 可以明显提高敏感度^[49-51]。不建议术中冰冻切片送检或细胞学送检。但黏膜型恶黑转移的淋巴结不一定是前哨淋巴结^[52],对于子宫颈恶黑,除了肿瘤侵犯黏膜或黏膜下层的 T1 期患者外,前哨淋巴结切除是否可以替代系统性淋巴结切除尚存在争议,临床需谨慎处理。

5.2 辅助治疗 子宫颈恶黑侵袭性高、预后差,建议术后均参考黏膜型恶黑治疗方案补充辅助治疗,采用化疗、放疗、免疫、靶向、生物以及中医中药等多模式综合治疗。

5.2.1 化疗 子宫颈恶黑术后辅助治疗,晚期不可切除恶黑的药物治疗均首选化疗。化疗相较于干扰素治疗可提高总生存率,降低 44% 的复发风险与 47% 的远处转移风险^[53]。参考黏膜型恶黑的化疗经验,推荐子宫颈恶黑主要的化疗方案为以达卡巴嗪或其口服类似物替莫唑胺为主的单药或联合方案。研究提示,达卡巴嗪在 15%~20% 的黏膜型恶黑患者中显示出明显疗效;替莫唑胺+顺铂化疗可延长无复发生存时间^[54];达卡巴嗪+顺铂+长春碱类药物有效率可达 32%^[55]。紫杉醇/白蛋白结合型紫杉醇+卡铂方案也可用于子宫颈恶黑的化疗^[39],化疗方案及剂量见表 3。

表 3 原发子宫颈恶黑化疗方案及用量

化疗方案	化疗剂量
达卡巴嗪(DTIC)单药	250mg/m ² ,第 1~5 天,每 3~4 周或 850mg/m ² ,第 1 天,每 3~4 周
替莫唑胺(TMZ)单药	200mg/m ² ,第 1~5 天,每 4 周
替莫唑胺+顺铂	替莫唑胺口服 200mg/(m ² ·d),第 1~5 天;顺铂静脉滴注 25mg/(m ² ·d),第 1~3 天,每 21d,×6 个周期
紫杉醇±卡铂±贝伐珠单抗	紫杉醇 175mg/m ² ,第 1 天;卡铂 AUC 5;贝伐珠单抗 5mg/kg,第 1、15 天,每 4 周
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 ² ,第 1 天;卡铂 AUC 5;贝伐珠单抗 5mg/kg,第 1、15 天,每 4 周

5.2.2 放疗 虽然黏膜型恶黑放疗疗效优于皮肤型恶黑,但原发子宫颈恶黑对放疗相对不敏感。放疗仅用于术前或术后的辅助放疗、晚期/复发/转移患者的放疗以及姑息性放疗^[56]。单纯放疗预后较差,且不改善总生存期^[30]。由于体外放疗联合近距离放疗的疗效尚未得到证实,因此,放疗主要用于不适合手术的子宫颈恶黑患者。术后放疗适用于淋巴结阳性、切缘不足的患者。姑息性放疗一般用于控制局部转移/复发。有研究显示,放疗可减少约 25% 患者的局部复发^[57]。开始放疗时间建议在术后 6 周之内。

碳离子放射治疗(C-ion RT)是近年来治疗妇科恶黑的一种新方法,3 年局部控制率和总生存(OS)率分别为 49.9% 和 53%,5 年 OS 率为 28%,没有明显的≥3 级的不良反应和毒性。随着更多的研究验证,C-ion RT 可能成为子宫颈恶黑治疗的替代选择^[58]。

颈恶黑治疗的替代选择^[58]。

5.2.3 生物治疗 子宫颈恶黑的生物治疗缺乏前瞻性研究。高剂量干扰素-α2b 是第 1 个用于恶黑辅助治疗的药物,由于不能明显提高总生存期及存在明显毒性已不再被认为是子宫颈恶黑的标准治疗药物。高剂量白细胞介素-2(interleukin-2, IL-2)是第 1 个能使部分恶黑患者获得长期临床缓解的免疫治疗药物,目前,作为其他治疗方法无效的二线治疗药物^[59]。新型基因工程学改造的 IL-2(nemvaleukin)是可能获益的药物,目前正在临床试验中。

5.2.4 靶向治疗 分子靶向药物具有特异性、有效性、针对性强的特点,患者耐受性好。黏膜型恶黑更容易侵及血管,因此,对抗血管生成药物相对敏感^[60]。抗血管生成药物如贝伐珠单抗和重组人血管内皮抑制素,目前,已被作为恶黑的一线治疗药物^[49]。化疗+抗血管生成药物可作为不可切除或者晚期黏膜型恶黑的备选方案。

黏膜型恶黑中 *BRAF* 突变率低,仅占 12% 左右,因此, *BRAF* 抑制剂在子宫颈恶黑的应用不多。存在 *BRAF* 突变尤其是 *BRAF* V600E 突变的转移性恶黑可以从 *BRAF* 抑制剂维莫非尼或者达拉非尼(dabrafenib)联合曲美替尼(trametinib)治疗中获益。具体用法:维莫非尼 960mg,每日 2 次;达拉非尼 150mg,每日 2 次+曲美替尼 2mg,每日 1 次。

临床研究表明, *C-KIT* 基因异常(包括突变及扩增)的黏膜型恶黑患者对免疫、靶向治疗的反应低于皮肤恶黑,总体生存率显著降低^[61]。亚洲人黏膜型恶黑所占比例高,发生 *C-KIT* 突变者较多,这可能是导致其接受免疫与靶向治疗应答率较低的原因。伊马替尼治疗存在 *C-KIT* 突变或者扩增的转移性恶黑患者的总体有效率为 20%~30%,疾病控制率为 35%~55%,但有效维持时间较短^[62]。虽然还缺乏关于 *C-KIT* 的大规模研究,美国国立综合癌症网络(NCCN)指南仍然将 *C-KIT* 抑制剂伊马替尼作为 *C-KIT* 突变的转移性恶黑的推荐用药。*NRAS* 突变患者一直缺乏有效的靶向药物,预后更差。MEK 抑制剂对 *NRAS* 突变的晚期黏膜型恶黑有效,在一项关于 MEK 抑制剂妥拉美替尼胶囊(HL-085)治疗 *NRAS* 突变的进展期黑色素瘤 I 期的临床研究中,总计入组 42 例,其中黏膜型恶黑占 31%,客观缓解率(ORR)为 26.7%,中位 PFS 3.6 个月,优于同类 MEK 抑制剂 binimetinib 的历史数据(ORR 为 15%,中位 PFS 2.8 个月)^[39]。但 MEK 抑制剂在子宫颈恶黑中的治疗效果尚不明确。

5.2.5 免疫检查点抑制剂 黏膜型恶黑的程序性死亡配体-1(PD-L1)阳性表达率低,仅为 44%,远低于皮肤型恶黑的 PD-L1 阳性表达率(62%)。亚洲人 PD-L1 阳性表达率更低,因此,亚洲人黏膜型恶黑免疫治疗的有效率低于白种人,CTLA-4、程序性死亡受体(PD-1)或 PD-L1 抑制剂免疫治疗对黏膜型恶黑患者的中位 OS 获益明显短于皮肤型恶黑患者(18 个月 vs. 45 个月, *P*=0.003),仅在一部分人群中获益^[2]。因此,可手术的黏膜型恶黑患者术后补充治疗仍然首选化疗,靶向/免疫治疗推荐级别较低。但对于晚

期、复发、转移性黏膜型恶黑,单药或双靶点免疫治疗,可能提高疾病缓解率。双免疫治疗优于单免疫治疗。美国临床肿瘤协会(ASCO)指南推荐抗PD-1抗体纳武利尤单抗、帕博利珠单抗或纳武利尤单抗联合抗CTLA-4抗体伊匹木单抗(ipilimumab)可用于黏膜型恶黑的治疗。特瑞普利单抗已批准成为晚期恶黑的二线治疗用药,黏膜型恶黑Ⅲ期应用的研究正在进行中^[59]。

血管内皮生长因子(VEGF)信号除了在新生血管中发挥作用外,也是肿瘤微环境中一种重要的免疫抑制机制,免疫检查点抑制剂与抗血管生成药物的联合治疗是抑制黏膜型恶黑进展和改善长期生存结局的策略之一。已有多项联合治疗的临床研究正在进行中^[2]。期待免疫联合靶向治疗在黏膜型恶黑的治疗中有所突破。阿替利珠单抗联合贝伐珠单抗在晚期黏膜型恶黑中获得的最佳疾病缓解率可达59.1%。特瑞普利单抗联合阿西替尼在未经化疗的转移性黏膜型恶黑患者中ORR为48.3%(14/29),中位无进展生存期为7.5个月,该疗法获得了美国食品药品监督管理局(FDA)治疗黏膜型恶黑的孤儿药资格认定^[39]。

推荐意见:(1)手术是子宫颈恶黑患者的首选治疗方式,适用于FIGO I~II期及ⅢC期(2B级推荐)。(2)根治性全子宫切除+盆腔淋巴结切除+部分阴道切除术是子宫颈恶黑的主要术式(2B级推荐)。(3)早期患者可选择前哨淋巴结切除(2B级推荐)。(4)术后患者均推荐补充辅助治疗(2A级推荐),首选化疗,推荐达卡巴嗪或其口服类似物替莫唑胺为主的单药或联合方案或紫杉醇/白蛋白结合型紫杉醇+卡铂方案(2A级推荐)。(5)晚期不适合手术患者可选择化疗联合抗血管生成药物(2B级推荐)。(6)放疗用于术前或术后辅助治疗;晚期、复发、转移患者的放疗及姑息性放疗(2B级推荐)。(7)基于基因检测结果的靶向治疗及免疫检查点抑制剂治疗,包括*BRAF*、*C-KIT*及*NRAS*等相应靶向药物单用或联合贝伐珠单抗可用于晚期、复发、转移性患者(2B级推荐)。(8)免疫检查点抑制剂可单药治疗,如纳武利尤单抗、帕博利珠单抗,或联合贝伐珠单抗,或纳武利尤单抗联合伊匹木单抗用于晚期、复发、转移性患者(2B级推荐)。

6 原发性子宫颈恶性黑色素瘤的预后

子宫颈恶黑生长快、预后差。全球5年总生存率仅为7.4%~11.4%,其中FIGO I期为18.8%~25%,II期为11.1%~14%,Ⅲ~IV期为0^[13]。国内生存数据显示:FIGO I期OS为36.5个月,II期为20个月,Ⅲ期为10个月,IV期为6个月^[11]。多数患者会在2个月到2年内发生局部复发和(或)广泛转移。远处转移部位主要为肺和肝。约87.5%的患者在确诊后3年内死亡^[63]。复发或转移后的5年生存率仅4.5%^[64]。

7 展望

黑色素瘤的治疗及预后与肿瘤分期密切相关,早期诊

断、早期治疗对患者的预后和生存具有重要意义。FIGO分期期别晚(II~IV期)、淋巴结转移、血清高VEGF水平、高龄均增加死亡风险。根治性子宫颈切除、淋巴结切除和辅助治疗可降低死亡风险^[27,65]。影响预后的因素还包括:淋巴脉管间隙浸润、肿瘤浸润深度新生血管形成。积极手术治疗、提高手术技术、进行SLNB,合理规范的辅助治疗均可延长生存期。寻找更有效的靶向药是今后努力的方向。

声明:本指南旨在为原发性子宫颈恶性黑色素瘤的规范化诊治提供指导性意见,但并非惟一的实践指南,不排除其他指南、共识、意见、建议的合理性。

利益冲突:所有作者均声明不存在利益冲突。

专家委员会:林仲秋(中山大学孙逸仙纪念医院);周琦(重庆大学附属肿瘤医院/重庆市肿瘤医院);盛修贵(中国医学科学院肿瘤医院);王丹波(中国医科大学肿瘤医院/辽宁省肿瘤医院);李斌(中国医学科学院肿瘤医院);刘开江(上海交通大学附属仁济医院);田小飞(陕西省肿瘤医院);朱滔(浙江省肿瘤医院)

主编:王丹波(中国医科大学肿瘤医院/辽宁省肿瘤医院);林仲秋(中山大学孙逸仙纪念医院);周琦(重庆大学附属肿瘤医院/重庆市肿瘤医院);佟锐(中国医科大学肿瘤医院/辽宁省肿瘤医院)

副主编:朱滔(浙江省肿瘤医院);李大鹏(山东省肿瘤医院);赵卫东(安徽省肿瘤医院/中国科学技术大学附属第一医院);卢淮武(中山大学孙逸仙纪念医院)

编委(按姓氏笔划排序):王建东(首都医科大学附属北京妇产医院);韦露薇(柳州市工人医院);石宇(四川省肿瘤医院/电子科技大学附属肿瘤医院);生秀杰(广州医科大学附属第三医院);白萍(中国医学科学院肿瘤医院);安菊生(中国医学科学院肿瘤医院);许天敏(吉林大学第二医院);孙小单(吉林省肿瘤医院);孙丽(青岛市中心医院);李秀敏(临沂市肿瘤医院);李妍(中国医科大学附属盛京医院);杨秀玮(新疆喀什地区第一人民医院);杨卓(中国医科大学肿瘤医院/辽宁省肿瘤医院);邱惠(武汉大学中南医院);沈谷群(新疆维吾尔自治区肿瘤医院);张颀(中国医科大学附属第一医院);陆安伟(南方医科大学深圳医院);陈小军(复旦大学肿瘤医院);柯桂好(复旦大学附属肿瘤医院);哈春芳(宁夏医科大学总医院);徐沁(福建省肿瘤医院);唐郢(重庆大学附属肿瘤医院/重庆市肿瘤医院);涂开家(江西省妇幼保健院);黄鹤(中山大学肿瘤防治中心);程文俊(南京医科大学第一附属医院/江苏省人民医院)

参考文献

- [1] Wicklein D, Otto B, Suling A, et al. CEACAM1 promotes melanoma metastasis and is involved in the regulation of the emt-associated gene network in melanoma cells [J]. *Sci Rep*, 2018, 8 (1): 11893.

- [2] Mao LL, Qi ZH, Zhang L, et al. Immunotherapy in acral and mucosal melanoma: current status and future directions [J]. *Frontiers Immunol*, 2021, 12: 680407–680407.
- [3] Das P, Kumar N, Ahuja A, et al. Primary malignant melanoma at unusual sites: an institutional experience with review of literature [J]. *Melanoma Res*, 2010, 20(3): 233–239.
- [4] Pang YX, Yuan H, Ren AJ, et al. Primary malignant melanoma of the female genital tract synchronously involving the vulva and uterine cervix: a case report [J]. *Med*, 2019, 98(30): e16366.
- [5] Taylor CE, Tuttle HK. Melanocarcinoma of the cervix uteri or vaginal vault [J]. *Archi Pathol*, 1944, 38(1): 60–61.
- [6] Cid JM. Melanoid pigmentation of the endocervix: a neurogenic visceral argument [J]. *Ann Anat Pathol (Paris)*, 1959, 4: 617–628.
- [7] Tranoulis A, Laios A, Munot S, et al. Multidisciplinary approach in the management of primary malignant melanoma of the uterine cervix: diagnostic and management challenges [J]. *Gynecol Surg*, 2018, 34: 209–213.
- [8] Sara P, Emilio B, Maria LC, et al. A literature overview of primary cervical malignant melanoma: an exceedingly rare cancer [J]. *Cri Rev Oncol Hematol*, 2012, 81(2): 185–195.
- [9] Piura B. Management of primary melanoma of the female urogenital tract [J]. *Lancet Oncol*, 2008, 9(10): 973–981.
- [10] Tomoko N, Nami O, Yasushi M, et al. A case of malignant melanoma of the uterine cervix with disseminated metastases throughout the vaginal wall [J]. *Case Rep Obstet Gynecol*, 2017, 2017: 5656340.
- [11] Ye Y, Fu AZ, Cai JY, et al. Primary malignant melanoma of the cervix: a comprehensive analysis of case reports in the Chinese population [J]. *Cancer Med*, 2023, 12: 14052–14061.
- [12] Can Y, Yang AQ, Zhang Y, et al. Primary cervical malignant melanoma [J]. *Int J Gynecol Pathol*, 2019, 38(2): 196–203.
- [13] Lee JH, Yun J, Seo JW, et al. Primary malignant melanoma of cervix and vagina [J]. *Obstet Gynecol Sci*, 2016, 59(5): 415–420.
- [14] Omranipour R, Mahmoodzadeh H, Jalaefar A, et al. Primary malignant melanoma of uterine cervix [J]. *J Obstet Gynaecol*, 2013, 34(1): 111–1114.
- [15] Deshpande AH, Munshi MM. Primary malignant melanoma of the uterine cervix: report of a case diagnosed by cervical scrape cytology and review of the literature [J]. *Diagn Cytopathol*, 2001, 25(2): 108–111.
- [16] Pankaj S, Kumari A, Kumari J, et al. Cervical Melanoma, a rare tumor with poor prognosis: case report and review of literature [J]. *Indian J Gynecol Oncol*, 2018, 16(3): 1–4.
- [17] 姚婷婷, 付兆杰, 林仲秋. 外阴癌及阴道恶性肿瘤患者的生育力保存问题探讨 [J]. *中国实用妇科与产科杂志*, 2022, 38(11): 1063–1067.
- [18] 中华医学会病理学分会, 中华医学会病理学分会皮肤病理学组. 黑色素瘤病理诊断临床实践指南 (2021 版) [J]. *中华病理学杂志*, 2021, 50(6): 572–582.
- [19] Myriokefalitaki E, Babbal B, Smith M, et al. Primary malignant melanoma of uterine cervix FIGO II a1: a case report with 40 months ongoing survival and literature review [J]. *Gynecol Oncol Case Rep*, 2013, 5(1): 52–54.
- [20] Voit C, Van AA, Schafer HG, et al. Ultrasound morphology criteria predict metastatic disease of the sentinel nodes in patients with melanoma [J]. *J Clin Oncol*, 2010, 28(5): 847–852.
- [21] Pankaj S, Kumari A, Kumari A, et al. Primary malignant melanoma of the female genital tract: a series of interesting cases [J]. *J Obstet Gynaecol India*, 2019, 69(S1): 80–83.
- [22] Garbe C, Amaral T, Peris K, et al. European consensus-based interdisciplinary guideline for melanoma. Part 1: diagnostics–update 2019 [J]. *Eur J Cancer*, 2020, 126: 141–158.
- [23] Norris HJ, Taylor HB. Melanomas of the vagina [J]. *Am J Clin Pathol*, 1966, 46(4): 420–426.
- [24] Jan LB, Robert MH, John AH. Incisional biopsy and melanoma prognosis [J]. *J Am Acad Dermatol*, 2002, 46(5): 690–694.
- [25] Tadiparthi S, Panchani S, Iqbal A. Biopsy for malignant melanoma—are we following the guidelines? [J]. *Ann R Coll Surg Engl*, 2008, 90: 322–325.
- [26] Lim KH, Tay SK, Ada XHN, et al. Primary melanoma of the uterine cervix: a case report, with key points on recognition and pathological diagnosis [J]. *J Low Genit Tract Dis*, 2017, 21(1): e1–e4.
- [27] Diakosavvas M, Fasoulakis ZN, Kouroupi M, et al. Primary malignant melanoma of the cervix: a case report and a review of the literature [J]. *Case Rep Oncol Med*, 2020, 2020: 7206786.
- [28] 中国黑色素瘤规范化病理诊断专家共识 (2017 年版) 编写组. 中国黑色素瘤规范化病理诊断专家共识 (2017 年版) [J]. *中华病理学杂志*, 2018, 47(1): 7–13.
- [29] 许晶晶, 周镗, 郑增光. 宫颈恶性黑色素瘤临床与病理特征 [J]. *浙江实用医学*, 2020, 25(3): 197–200.
- [30] 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 [J]. *Eur J Cancer*, 2012, 48(1): 94–100.
- [31] Wei X, Mao L, Chi Z, et al. Efficacy evaluation of imatinib for the treatment of melanoma: evidence from a retrospective study [J]. *Oncol Res*, 2019, 27(4): 495–501.
- [32] Kong Y, Si L, Zhu YY, et al. Large-scale analysis of KIT aberrations in Chinese patients with melanoma [J]. *Clin Cancer Res*, 2011, 17(7): 1684–1691.
- [33] Singh N, Tripathi R, Mala YM. Primary malignant melanoma of uterine cervix with probable origin from benign cervical melanosis [J]. *BMJ Case Rep*, 2013, 2013: bcr2013010042.
- [34] Parada D, Peña KB, Riu F. Coexisting malignant melanoma and blue nevus of the uterine cervix: an unusual combination [J]. *Case Rep Pathol*, 2012, 2012: 986542.
- [35] Üzüüm N, Köse F, Ataoğlu O. Metastatic malignant melanoma of the uterine cervix: first diagnosed on liquid-based cytology [J]. *Diagn Cytopathol*, 2008, 36(11): 769–772.

- [36] Mayank G. Malignant melanoma of cervix [J]. *BMJ*, 2016, 28(1):ber2016217970-ber2016217970.
- [37] Khalbuss EW, Pantanowitz L, Monaco ES. Cytomorphology of unusual primary tumors in the Pap test [J]. *CytoJournal*, 2013, 10(1):17-19.
- [38] Cui C, Lian B, Zhang X, et al. An evidence-based staging system for mucosal melanoma; a proposal [J]. *Ann Surg Oncol*, 2022, 29(8):5221-5234.
- [39] 中国临床肿瘤学会指南工作委员会. 中国临床肿瘤学会(CSCO)黑色素瘤诊疗指南(2023)[M]. 北京:人民卫生出版社, 2023.
- [40] Yi JH, Yi SY, Lee HR, et al. Dacarbazine-based chemotherapy as firstline treatment in noncutaneous metastatic melanoma: multicenter, retrospective analysis in Asia [J]. *Melanoma Res*, 2011, 21:223-227.
- [41] Mousavi AS, Fakor F, Nazari Z, et al. Primary malignant melanoma of the uterine cervix: case report and review of the literature [J]. *J Low Genit Tract Dis*, 2006, 10(4):258-263.
- [42] Kenbun S, Asako K, Yuri M, et al. Recurrent malignant melanoma of the uterine cervix treated with anti-PD-1 antibodies and anti-CTLA-4 antibodies: a case report [J]. *Mol Clin Oncol*, 2022, 16(3):63.
- [43] Kristiansen SB, Anderson R, Cohen DM. Primary malignant melanoma of the cervix and review of the literature [J]. *Gynecol Oncol*, 1992, 47:398-403.
- [44] 中国抗癌协会肉瘤专业委员会软组织肉瘤及恶性黑色素瘤学组. 皮肤和肢端恶性黑色素瘤的外科治疗规范中国专家共识 1.0 [J]. *中华肿瘤杂志*, 2020, 42(2):81-93.
- [45] Jones HW, Droegemueller W, Makowski EL. Primary melanocarcinoma of the cervix [J]. *Am J Obstet Gynecol*, 1971, 111:959-963.
- [46] NCCN. NCCN clinical practice guidelines in oncology (NCCN Guidelines[®]): cutaneous melanoma. Version 2.2023 [EB/OL]. [2023-01-01]. <http://www.nccn.org/patients>.
- [47] 牛晓辉, 刘巍峰. 黑色素瘤前哨淋巴结活检的意义 [J]. *中国肿瘤临床*, 2018, 45(14):707-717.
- [48] 刘巍峰, 杨发军, 牛晓辉, 等. 前哨淋巴结活检对黑色素瘤预后预测价值 [J]. *中华肿瘤杂志*, 2021, 43(1):147-154.
- [49] Thompson JF, Haydu LE, Uren RF, et al. Preoperative ultrasound assessment of regional lymph nodes in melanoma patients does not provide reliable nodal staging: results from a large multicenter trial [J]. *Ann Surg*, 2021, 273(4):814-820.
- [50] Dinnes J, Ferrante D, Ruffano L, et al. Ultrasound, CT, MRI, or PET-CT for staging and restaging of adults with cutaneous melanoma [J]. *Cochrane Database Syst Rev*, 2019, 2019(7):CD012806.
- [51] 刘巍峰, 斯璐, 牛晓辉. CSCO 黑色素瘤诊疗指南解读——前哨淋巴结活检的意义、操作及治疗专家共识 [J]. *临床肿瘤学杂志*, 2021, 26(9):827-837.
- [52] 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 [J]. *Lancet Oncol*, 2016, 17(6):757-767.
- [53] Lian B, Cui C, Song X, et al. Phase randomized, III multicenter trial comparing high-dose IFN- α 2b with temozolomide plus cisplatin as adjuvant therapy for resected mucosal melanoma [J]. *J Clin Oncol*, 2018, 36(15):9589-9589.
- [54] Lian B, Si L, Cui C, et al. Phase II randomized trial comparing high-dose IFN- α 2b with temozolomide plus cisplatin as systemic djuvant therapy for resected mucosal melanoma [J]. *Clin Cancer Res*, 2013, 19(16):4488-4498.
- [55] Bittencourt AC, Leme GF, Araujo DFC, et al. Vulvar melanoma: relevant aspects in therapeutic management [J]. *Anbras Dermatol*, 2017, 92(3):398-400.
- [56] Sugiyama VE, Chan JK, Kapp DS. Management of melanomas of the female genital tract [J]. *Curr Opin Oncol*, 2008, 20(5):565-569.
- [57] Shrivastava S, Barmon D, Kataki AC, et al. Deka. Sarcomatoid carcinoma of the cervix with foci of malignant melanoma [J]. *J Mid-life Health*, 2014, 5(1):41-44.
- [58] Karasawa K, Wakatsuki M, Kato S, et al. Clinical trial of carbon ion radiotherapy for gynecological melanoma [J]. *J Radiat Res*, 2014, 55(2):343-350.
- [59] 张师前, 林仲秋, 张颖. 外阴、阴道黑色素瘤诊断与治疗的专家推荐意见(2021年版) [J]. *中国实用妇科与产科杂志*, 2021, 37(7):731-739.
- [60] Piura B. Management of primary melanoma of the female urogenital tract [J]. *Lancet Oncol*, 2008, 9(10):973-981.
- [61] Tzen CY, Wu YH, Tzen CY. Characterization of KIT mutation in melanoma [J]. *Dermatologica Sin*, 2014, 32(1):7-12.
- [62] 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]. *J Clin Oncol*, 2013, 31:3182-3190.
- [63] Hou YJ, Caitlin B, Bangalore RH, et al. Vulvar and vaginal melanoma: a unique subclass of mucosal melanoma based on a comprehensive molecular analysis of 51 cases compared with 2253 cases of nongynecologic melanoma [J]. *Cancer*, 2017, 123(8):1333-1344.
- [64] Kumar D, Gorain M, Kundu G, et al. The therapeutic implications of cellular and molecular biology of cancer stem cells in melanoma [J]. *Mol Cancer*, 2017, 16(1):7.
- [65] 胡君, 朱丽荣, 王沂峰, 等. 外阴原位黑色素瘤的诊断与治疗——国际声音与中国现状 [J]. *中国实用妇科与产科杂志*, 2023, 39(2):246-248.

(2024-01-02收稿)