

[文章编号]1672-3244(2015)06-0262-08

·临床指南·  
Clinical Guideline

## 中国头颈黏膜黑色素瘤临床诊治专家共识

吴云腾<sup>1</sup>, 任国欣<sup>1</sup>, 孙沫逸<sup>2</sup>, 孔蕴毅<sup>3</sup>, 王德辉<sup>4</sup>, 步荣发<sup>5</sup>, 冉炜<sup>6</sup>, 唐瞻贵<sup>7</sup>, 陈宏<sup>8</sup>, 林明<sup>9</sup>, 王丽珍<sup>10</sup>, 郭伟<sup>1</sup>

- (1.上海交通大学医学院附属第九人民医院·口腔医学院 口腔颌面-头颈肿瘤科,上海 200011;
- 2.第四军医大学口腔医学院 口腔颌面外科,陕西 西安 710032;
- 3.复旦大学附属肿瘤医院 病理科,上海 200032;
- 4.复旦大学附属耳鼻喉科医院 耳鼻咽喉科,上海 200031;
- 5.中国人民解放军总医院 口腔颌面外科,北京 100853;
- 6.中山大学附属第一医院 口腔科,广东 广州 510080;
- 7.中南大学湘雅口腔医学院 口腔颌面外科,湖南 长沙 410013;
- 8.复旦大学附属华山医院 病理科,上海 200040;
- 9.上海交通大学医学院附属第九人民医院 眼科,上海 200011;
- 10.上海交通大学医学院附属第九人民医院·口腔医学院 口腔病理科,上海 200011)

[提要] 我国恶性黑色素瘤的发病率较欧美发达地区低,2009 年上海市恶性黑色素瘤的发病率约为 0.42/10 万。但是由于我国人口基数大,因此临床上恶性黑色素瘤人数众多。2009 年、2011 年已经发布了 2 版《中国黑色素瘤诊治指南》,主要针对皮肤恶性黑色素瘤。在我国,黏膜恶性黑色素瘤是最常见的类型之一,但对黏膜恶性黑色素瘤的研究较少,而黏膜黑色素瘤的治疗手段和预后与皮肤黑色素瘤有许多不同。因此,制订符合我国国情的黏膜恶性黑色素瘤临床实践共识非常必要。

[关键词] 头颈部;黏膜黑色素瘤;专家共识

[中图分类号] R739.5

[文献标志码] A

**Chinese expert consensus document on head and neck mucosal malignant melanoma** WU Yun-teng<sup>1</sup>, REN Guo-xin<sup>1</sup>, SUN Mo-yi<sup>2</sup>, KONG Yun-yi<sup>3</sup>, WANG De-hui<sup>4</sup>, BU Rong-fa<sup>5</sup>, RAN Wei<sup>6</sup>, TANG Zhan-gui<sup>7</sup>, CHEN Hong<sup>8</sup>, LIN Ming<sup>9</sup>, WANG Li-zhen<sup>10</sup>, GUO Wei<sup>1</sup>. (1. Department of Oromaxillofacial Head and Neck Oncology, Shanghai Ninth People's Hospital, College of Stomatology, Shanghai Jiao Tong University School of Medicine. Shanghai 200011; 2. Department of Oral and Maxillofacial Surgery, School of Stomatology, the Fourth Military Medical University. Xi'an 710032, Shaanxi Province; 3. Department of Pathology, Fudan University Shanghai Cancer Center, Shanghai Medical College, Fudan University. Shanghai 200032; 4. Department of Ear-Nose-Throat, Shanghai Eye-Ear-Nose-Throat Hospital, Shanghai Medical College, Fudan University. Shanghai 200031; 5. Department of Oral and Maxillofacial Surgery, People's Liberation Army Hospital. Beijing 100853; 6. Department of Stomatology, The First Affiliated Hospital of Sun Yat-sen University. Guangzhou 510080, Guangdong Province; 7. Department of Oral and Maxillofacial Surgery, School of Medicine, Central South University. Changsha 410013, Hunan Province; 8. Department of Pathology, Huashan Hospital, Shanghai Medical College, Fudan University. Shanghai 200040; 9. Department of Ophthalmology, Ninth People's Hospital, Shanghai Jiao Tong University, School of Medicine. Shanghai 200011; 10. Department of Oral Pathology, Ninth People's Hospital, College of Stomatology, Shanghai Jiao Tong University School of Medicine. Shanghai 200011, China)

[Summary] The incidence of malignant melanoma (MM) in China is lower compared to the white people. The incidence

[收稿日期] 2014-09-15; [修回日期] 2014-12-25

[基金项目] 上海市科学技术委员会资助项目(14DZ1941400,10410711200,12140902200 和 08140902100)

[通信作者] 郭伟, E-mail: guoweicn@yahoo.com

©2015 年版权归《中国口腔颌面外科杂志》编辑部所有

of malignant melanoma in Shanghai is only 0.42 per million in 2009. However, because of the big population in China, the number of MM patients is huge. Cutaneous melanoma is commonly seen in China. Guidelines for the diagnosis and management of MM had been published in 2009 and 2011, mainly pertaining to cutaneous melanoma. Mucosal MM was seldom investigated, but it is different from cutaneous MM in the treatment or prognosis. Therefore, there is necessity to make an expert consensus on mucosal melanoma based on the Chinese data and experience.

Supported by Project of Science and Technology Committee of Shanghai Municipality (14DZ1941400, 10410711200, 12140902200 and 08140902100).

**[Key words]** Head and neck region; Mucosal melanoma; Expert consensus

*China J Oral Maxillofac Surg, 2015, 13(3): 262-269.*

恶性黑色素瘤(malignant melanoma, MM)是临床上较为常见的恶性肿瘤,也是导致死亡人数最多的恶性肿瘤之一,2012年美国死于恶性黑色素瘤的患者达9180例<sup>[1]</sup>,而2010年全球黑色素瘤死亡例数为46372例<sup>[2]</sup>。恶性黑色素瘤在我国的发病率较低,根据上海市疾病预防控制中心(Shanghai Center for Disease Control and Prevention)提供的数据,2009年上海市MM的发病率为0.42/10万<sup>[3]</sup>。即便如此,由于我国人口基数大,临床上MM的病例也不少见。有鉴于此,临床肿瘤学协作专业委员会于2007年5月成立了CSCO黑色素瘤专家委员会,并于2009年、2011年先后发布了2版“中国黑色素瘤诊治指南”,主要探讨皮肤恶性黑色素瘤的诊治,对黏膜恶性黑色素瘤的论述很少。然而在我国,黏膜MM是仅次于肢端皮肤MM而位居第二的MM,其治疗手段和预后与皮肤MM有许多不同。因此,制定符合我国国情的黏膜MM临床实践共识非常必要。有鉴于此,头颈黏膜黑色素瘤专家委员会经认真研讨并反复、广泛征求意见,制订了“中国头颈黏膜黑色素瘤诊治专家共识”。

本共识的建议仅作为头颈黏膜MM临床治疗的参考,具体治疗手段需临床医师和患者及其家属共同决定。本共识未来也会根据国内外头颈黏膜MM的研究进展进行定期更新。

## 1 流行病学

黏膜MM的发病率虽然较低,但与皮肤MM一样,是所有恶性肿瘤中发病率增长最快者之一,年增长率高达5.8%<sup>[4]</sup>。黏膜MM的发病率具有明显的地区差异性,亚洲国家的发病率明显高于欧美国家。亚洲国家如日本,黏膜MM在全身MM的构成比高达25%~33%<sup>[5-6]</sup>。我国的统计资料显示,黏膜MM,如直肠、肛门、外阴、眼、口和鼻咽等部位,占有MM的

22.6%<sup>[7]</sup>。在欧美国家如美国,黏膜MM只占有MM的1%左右<sup>[8]</sup>,其发病率也只有0.04/10万<sup>[9]</sup>。而在丹麦,这一比例只有0.8%<sup>[10]</sup>。按部位来分,黏膜MM主要发生在头颈部黏膜(55%),其次为直肠(24%)、生殖道(18%)以及尿道黏膜(3%)<sup>[9]</sup>。按年龄来分,黏膜MM可发生于任何年龄段,其好发年龄为40~70岁,中位年龄为60岁,30岁以下患者少见<sup>[11]</sup>。

国外一项815例头颈部黏膜MM的临床资料显示<sup>[12]</sup>,男性为382例,女性为433例,女性略多于男性;中位年龄72岁,平均年龄68.7岁。头颈黏膜中最常见的发病部位为鼻腔(49%),其次为鼻窦及口腔,5年及10年总生存率分别为25.2%和12.2%。多因素生存分析显示,独立影响预后的因素包括年龄( $P<0.001$ )、肿瘤大小( $P=0.002$ )、淋巴结是否转移( $P=0.001$ )以及远处是否转移( $P<0.001$ )。

## 2 头颈黏膜MM的病因与病理

皮肤MM的病因中,目前有明确证据的是与过度接受紫外线照射有关<sup>[13]</sup>。日光中的紫外线灼伤皮肤并诱导DNA突变。紫外线中的UVA和UVB(ultraviolet A, ultraviolet B)都能诱导黑色素瘤的发生,而UVB是对黑色素细胞中某种基因起破坏作用并诱导发病的主要原因。头颈部黏膜MM的病因仍不明确,显然与过度接受紫外线无关。目前与头颈部黏膜MM相关的可能因素包括不良义齿、吸烟、机械创伤以及家族史等<sup>[14]</sup>。

头颈部黏膜MM与其他部位MM类似,根据组织学形态上是否存在浸润,分为原位MM与浸润性MM。

原位MM包括2种组织学类型:雀斑样MM最为常见,表现为梭形或树突状黑色素瘤细胞在鳞状上皮基底层呈雀斑样增生,形态类似于肢端雀斑样MM。这种类型的原位MM在临床上往往表现为长

期存在、缓慢发展的扁平黑斑,可存在数年或数十年。病变初期黑色素瘤细胞数量少而散在,细胞异形性较小,但细胞核稍有增大,且细胞与周围存在收缩间隙。随着病程进展,瘤细胞体积增大,数量增多,染色质变粗,核仁明显,逐渐累及鳞状上皮全层,可出现 Paget 样播散。黏膜内出现以淋巴细胞为主的苔藓样炎症细胞浸润带。圆形上皮样黑色素瘤细胞在鳞状上皮内呈 Paget 样播散,类似于浅表扩散型 MM。这种类型的原位 MM 进展较快。

浸润性 MM 往往表现为具有显著异形性的黑色素瘤细胞组成的不规则肿块,肿瘤浸润黏膜下层,甚至侵犯骨组织。瘤细胞形态上以上皮样或梭形细胞为主,偶尔为痣样或浆细胞样形态。细胞异形性、坏死及核分裂增多均提示为高度恶性肿瘤。此外,在病灶边缘交界处往往可见残存的原位 MM 形态。以纤维化、肉芽组织样增生伴散在淋巴细胞、浆细胞及吞噬黑色素组织细胞浸润为特点的自发消退现象,也可见于黏膜 MM 中。

其他组织学类型还包括:促纤维增生性 MM、亲神经性 MM 以及转移性 MM 等。

需要特别指出的是,原发于中枢神经系统的 MM 与头颈部其他黏膜 MM 存在一定的差异。原发于中枢神经系统的黑色素细胞肿瘤定义为起源于脑膜的黑色素细胞,弥漫或局限,良性或恶性。该组肿瘤包括<sup>[15-17]</sup>:

(1) 弥漫黑色素细胞增生症和黑色素瘤病(diffuse melanocytosis and melanomatosis):病理学表现与神经皮肤黑色素增生症、儿童斑痣性错构瘤病密切相关,常见于2岁以内。脑膜弥漫性或多灶性痣样多角形细胞一致性增生。可聚集在 VR 间隙,未明显浸润脑实质。

(2) 黑色素细胞瘤(melanocytoma):病理学上表现为孤立、低分级肿瘤,不侵犯周围结构。梭形或椭圆形细胞,含数量不等的黑色素,形成巢状结构,巢团周围可见肿瘤性巨噬细胞。另外,黑色素细胞瘤可呈束状,血管中心性或片状排列,很少见无黑色素颗粒。核椭圆形或豆状,核仁小,嗜酸。细胞异形性或核分裂罕见(<1/10HPF)。若浸润脑组织,核分裂活性增高,诊断为中间分化黑色素细胞肿瘤。

(3) MM:脑膜 MM 的组织学图像与身体其他部位相似。间变的梭形或上皮细胞排列成疏松巢状、束状或片状,胞质含不同的黑色素。细胞大,核异形,核

分裂,核仁明显,异形,大而呈红色。另外可见梭形细胞,核质比例高。MM 与黑色素细胞瘤相比,异形性明显,细胞密度高,浸润组织或凝固性坏死。

随着近年来对 MM 的分子生物学特征、临床组织学特征和基因变异之间关系的研究不断深入,发现特定类型与特定的基因变异相关。国外资料显示,黏膜 MM 发生 KIT 基因变异较多,其次为 BRAF 突变<sup>[18-19]</sup>。

北京大学肿瘤医院 502 例原发 MM 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%;其中黏膜分别为 9.6%和 10.2%<sup>[20]</sup>,这为中国患者使用 KIT 抑制剂提供了理论基础。另外的 468 例原发 MM 标本中,BRAF 突变率为 25.9%,黏膜 MM 的突变率为 12.5%,其中 V600E 是最常见的突变位点(87.3%)<sup>[21]</sup>,这为中国患者使用 BRAF<sup>V600</sup> 抑制剂(如 vemurafenib)提供了理论基础。

### 3 临床分期

目前头颈黏膜 MM 临床分期只有 2010 版 AJCC 的 TNM 分期<sup>[22]</sup>,但该分期的争议较大,核心问题是没有 T1 和 T2,这意味着只要诊断为头颈黏膜 MM,就一定是晚期。专家组讨论认为,头颈黏膜 MM 存在早期即 T1、T2 期患者。有鉴于此,专家组对 AJCC 的 TNM 分期进行了完善,将 T1 及 T2 期进行了细化,具体为:T1—原位黏膜 MM(原位浅表扩散型);T2a—肿瘤浸润黏膜固有层乳头;T2b—肿瘤浸润黏膜固有层网状层;T3—浸润性 MM(肿瘤浸润至黏膜下层或骨膜)。此外,原发于眼睑、结膜的 MM,其分期比较特殊。

### 4 诊断

典型的临床表现和体征是诊断黏膜 MM 最主要的手段,影像学及实验室检查是必要的辅助诊断方法。病理学检查是黏膜 MM 确诊的金标准,免疫组织化学染色是鉴别黏膜 MM 的主要辅助手段,S-100, HMB-45 和 Melan-A 是诊断黏膜 MM 较特异的指标。

临床症状:头颈黏膜 MM,如口腔黏膜 MM 早期临床症状也基本遵循 ABCDE 法则<sup>[23-24]</sup>:A—非对称(asymmetry);B—边缘不规则(border irregularity);C—颜色改变(color variation);D—直径(diameter),要警惕直径>5 mm 的色素斑;E—隆起(elevation),

一些早期肿瘤会有轻微隆起,高出正常黏膜表面。

ABCDE 的不足在于未将黑色素瘤的发展速度考虑在内,也就是说,几周或几个月内发生显著变化的趋势<sup>[25]</sup>。早期黏膜 MM 进一步发展,可出现卫星灶、溃疡、出血、牙松动、鼻出血、癫痫、复视、区域淋巴结转移等。晚期黏膜 MM 根据不同的转移部位、症状不一,容易转移的部位为肺、脑、骨、肝等。眼结膜来源的 MM 容易发生肝转移<sup>[26]</sup>。

**影像学诊断:**影像学检查应根据原发部位确定,包括区域淋巴结 B 超、CT 或 MRI(颈部、腮腺),胸部(X 线或 CT)和原发部位 CT 或 MRI。根据临床症状或经济情况,可行全身骨扫描及头颅检查(CT 或 MRI)。经济状况良好的患者,可行 PET-CT 检查,特别是对原发灶不明的患者。

**实验室检查:**除常规实验室检查外,还应检测 LDH,主要为后续治疗做准备,同时了解预后情况。LDH 越高,预后越差,LDH<0.8 倍正常值的患者,总生存期明显延长<sup>[27-29]</sup>。黏膜 MM 尚无特异性血清肿瘤标志物,不推荐肿瘤标志物检查。

头颈黏膜 MM 的诊断流程见图 1。

## 5 治疗

### 5.1 手术治疗

(1)手术活检:早期头颈部黏膜 MM 建议完整切除可疑病灶,获取准确的 T 分期。如肿瘤巨大不能切除,或已经明确发生转移,有条件者建议优先冷冻下切取活检;如无条件,则直接切取活检。冷冻下切取活检或直接切取活检的范围以口腔黏膜 MM 为例,原发于腭部及牙龈者,建议活检切至骨膜;而颊部、牙龈及唇部建议切至正常黏膜,以保证厚度。

(2)扩大切除:早期头颈黏膜 MM 在活检确诊后,应尽快行原发灶扩大切除手术。扩大切除的安全切缘与皮肤 MM 不同,皮肤 MM 的安全切缘根据病

理报告中的肿瘤浸润深度而决定<sup>[30]</sup>,如病灶厚度 $\leq 1.0$  mm,安全切缘为 1 cm<sup>[31]</sup>;厚度在 1.01~2 mm 时,安全切缘为 1~2 cm;厚度>2 mm 时,安全切缘为 2cm<sup>[32]</sup>。头颈黏膜 MM 受限于复杂的解剖结构,扩大切除的边缘不可能做到与皮肤 MM 一致,因此切除的边缘须根据解剖部位来决定。例如,口腔、鼻腔、鼻窦黏膜 MM 推荐安全切缘为 2 cm,原发于眼睑的 MM,病灶<1.0 cm 时,安全切缘为 1.0 cm;病灶厚度为 1.0~2.0 mm 者,安全切缘为 3.0 cm;病灶厚度>2.0 mm 时,切缘在 3.0 cm 以上<sup>[33]</sup>。病灶位于睑缘或切除范围受限于眼睑的解剖结构,扩大切除不能实现时,应尽量保证切缘阴性。对于有条件的医疗机构,推荐冷冻治疗与扩大切除联合处理原发灶,特别是口腔黏膜 MM,冷冻治疗效果值得肯定<sup>[34]</sup>。

**颈淋巴清扫术:**对于 cN0 患者,不建议行选择性颈淋巴清扫术,推荐严密观察。总生存率无显著差异<sup>[35]</sup>。颈部淋巴结临床阳性患者,在原发灶扩大切除的基础上,应行区域颈淋巴清扫术,切除受累淋巴结。

### 5.2 放射治疗

头颈黏膜 MM 的放射治疗目前缺乏循证医学证据。一般认为,头颈黏膜 MM 对放疗不敏感,但在某些特殊情况下,放疗仍是一种重要的治疗手段。放疗分为辅助放疗和姑息放疗,前者主要用于颈淋巴清扫术和某些头颈部黏膜 MM(尤其是鼻腔 MM)的术后补充治疗<sup>[36]</sup>,可进一步提高局部控制率;后者主要用于骨转移和脑转移<sup>[37]</sup>。

### 5.3 化学治疗

头颈黏膜 MM 预后差,尚无有效的治疗手段,一般应采取综合治疗,全身治疗与晚期皮肤 MM 相同,推荐参加临床试验。近 30 年来,FDA 仅批准了 DTIC 和高剂量 IL-2 治疗晚期 MM,但有效率低,不能明显延长生存期。近年来,晚期 MM 的治疗取得了突破

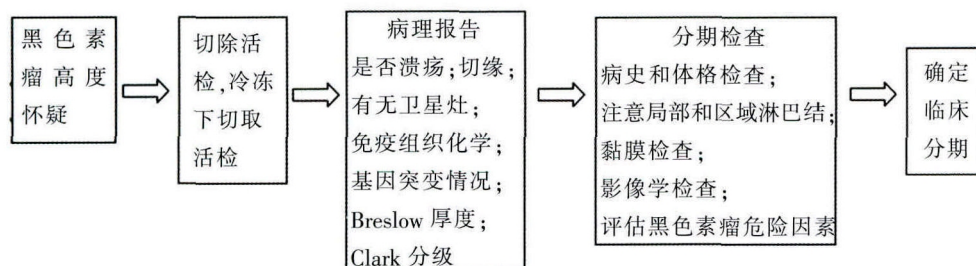


图 1. 头颈部黏膜黑色素瘤诊断流程

Figure 1. Algorithm for treatment decision making of head and neck melanoma

性进展,个体化靶向治疗和免疫靶向治疗是目前研究的方向,并取得了较好疗效。

(1)Ipilimumab:Ipilimumab是一种抗细胞毒性T细胞抗原4(CTLA-4)的单克隆抗体,能有效阻滞CTLA-4的活性。正常情况下,CTLA-4是一种在T细胞膜表面表达的抑制性受体,T细胞的激活依赖于第一信号(抗原-抗体复合物形成)和第二信号(B7介导的活化信号)双活化。而CTLA-4与B7结合后,产生抑制性信号而抑制T细胞活化。Ipilimumab能阻断CTLA-4与B7结合,解除免疫抑制,从而调动特异性抗肿瘤免疫反应。国外一项三期随机对照临床研究结果证实,Ipilimumab能够延长晚期MM患者的生存期<sup>[38]</sup>。2011年3月25日,美国FDA批准靶向免疫治疗药物Ipilimumab(yervoy<sup>®</sup>,Ipi)用于治疗晚期MM。欧盟也于2013年批准该药为晚期MM(不可切除或转移性)的一线治疗。Ipilimumab的推荐方案为:3 mg/kg,静脉给药超过90 min,每3周1次,共4个周期。

(2)维罗非尼(vemurafenib):为BRAF<sup>V600E</sup>抑制剂,BRAF<sup>V600E</sup>在欧美白种人黑色素瘤中的突变率约为50%,国外一项多中心三期随机对照研究比较vemurafenib与单药DTIC在BRAF<sup>V600E</sup>突变患者中的疗效,发现vemurafenib组客观缓解率达48.4%,而DTIC组只有5.5%<sup>[39]</sup>。维罗非尼尚未在国内批准使用,中国MM中BRAF<sup>V600E</sup>变异率近26%,黏膜MM的突变率更低,其在黏膜MM治疗中的作用及效果,有待观察。

(3)伊马替尼:为C-KIT受体酪氨酸激酶抑制剂,主要用于治疗慢性粒细胞白血病及胃肠间质瘤。国内2011年一项三期多中心临床研究报道43例KIT基因突变或扩增的晚期MM患者接受伊马替尼治疗,结果显示,6个月的PFS率为36.6%,中位PFS为3.5个月<sup>[40]</sup>。因此,对于C-KIT基因突变的头颈黏膜MM,伊马替尼可作为有效的辅助药物。

(4)化学治疗:由于Ipilimumab和vemurafenib尚未在国内上市,C-KIT基因的突变率偏低,化疗药物仍然是重要的治疗手段。根据NCCN 2013版指南,一线治疗推荐达卡巴嗪(dacarbazine,DTIC)单药、替莫唑胺(temozolomide, TMZ)或TMZ/DTIC单药为主的联合治疗(如联合顺铂或福莫斯汀);二线治疗推荐紫杉醇联合卡铂方案<sup>[41]</sup>。长期以来,DTIC是晚期MM内科治疗的“金标准”,疗效优于其他任何

化疗药物。1998—2006年的多个三期多中心随机对照研究显示,单药DTIC的有效率为7.5%~12.2%<sup>[42-44]</sup>。新的化疗药物如TMZ和福莫斯汀虽然疗效并不优于DTIC,但两者能透过血脑屏障,治疗和预防脑转移,因此,在欧洲和北美许多国家,作为MM的一线治疗<sup>[45-46]</sup>。TMZ为口服制剂,与DTIC结构相似,疗效与DTIC相当,故NCCN推荐两者均可作为转移性MM的一线药物。2008年NCCN黑色素瘤治疗指南第1版新增紫杉醇+卡铂作为晚期MM的二线推荐方案,主要证据来源于2006年发表的Rao等<sup>[41]</sup>对既往接受卡铂+紫杉醇治疗的回顾性分析,总有效率约26%,但缺乏与DTIC的对比研究结果。对于头颈部黏膜MM来说,专家组推荐DTIC和顺铂联合化疗方案,推荐剂量为d1:顺铂(需水化)75 mg/m<sup>2</sup>,d2-5:DTIC 250 mg/m<sup>2</sup>。

(5)重组人血管内皮抑制素(recombinant human endostatin,恩度):是近年来由SFDA批准使用的新型血管内皮抑制剂,已广泛用于包括肺癌在内的多种实体瘤的临床治疗试验。国内开展的一项恩度或安慰剂联合达卡巴嗪治疗无法手术切除的晚期MM患者的多中心、双盲、随机对照三期临床研究显示,1年及2年总生存率分别提高27.2%和7.9%,2组的不良反应相似,总体治疗耐受性良好<sup>[47]</sup>。专家组推荐恩度作为晚期头颈黏膜MM的治疗药物。

#### 5.4 辅助治疗

头颈黏膜MM的辅助治疗原则目前仍缺乏循证医学证据。但是,专家组一致认为,由于头颈黏膜MM患者术后预后很差,辅助治疗必不可缺,其辅助治疗原则可以参考皮肤MM,主要方案是干扰素治疗。目前可供选择的干扰素治疗方案有2种:一种是国外模式,即美国食品与药物管理局(FDA)在1995年批准的1年高剂量IFN- $\alpha$ (2000wui/m<sup>2</sup> d<sub>1-5</sub>×4周,1000wui/m<sup>2</sup> TIW×48周)<sup>[48]</sup>;另一种是国内模式,选择(1500wui/m<sup>2</sup> d<sub>1-5</sub>×4周,900wui/m<sup>2</sup> TIW×48周)1年方案<sup>[49]</sup>。但是,国外模式干扰素剂量大,毒副作用非常明显,67%的患者在治疗周期内出现Ⅱ度及以上的毒副作用,9%的患者出现抑郁症<sup>[50]</sup>。因此,专家组建议参考国内模式。

## 6 头颈黏膜特殊区域的MM

### 6.1 结膜<sup>[51-55]</sup>

6.1.1 分型 病理类型:上皮样细胞型、纺锤细胞型、痣样细胞型。

6.1.2 结膜 MM 临床分期 参照 2011 版结膜 MM AJCC-TNM 分期<sup>[56]</sup>。

6.1.3 治疗

(1)切除边缘:3~4 mm,非接触技术。

(2)角膜病灶:角膜上皮乙醇浸泡切除。

(3)切缘干净,无肿瘤细胞,不做补充治疗。

(4)切缘残留肿瘤细胞,显微镜下对可疑病灶行冷冻治疗,冻融 2 次,或在 5 周内放疗。

(5)肿瘤弥漫,波及眼睑、球结膜及角膜,需行放射治疗。

(6)波及眼内和眶内,或手术与放射治疗后复发,行眶内容剜除。

6.2 葡萄膜<sup>[57-64]</sup>

6.2.1 分型

(1)按部位:虹膜、睫状体、脉络膜。

(2)按形态:分为结节型和弥漫型。

(3)按病理 Callender 分型:梭形细胞 A 型、梭形细胞 B 型、束状型、上皮样细胞型、坏死型、混合型。

6.2.2 手术治疗

(1)肿瘤切除(经玻璃体视网膜手术或局部板层巩膜睫状体切除)

1)适应证:①睫状体或虹膜黑色素瘤,大小不超过 4~6 个钟点;②赤道部或赤道前的脉络膜黑色素瘤,直径小于 15 mm,高度介于 10~15 mm;③视盘及黄斑附近、直径小于 2 个视盘直径的小肿瘤;④无视网膜或玻璃体肿瘤种植;⑤无眼部及全身转移表现;⑥对于年轻患者或肿瘤性质难以确定或良性肿瘤患者,可优先考虑肿瘤切除。

2)应联合巩膜表面敷贴放疗,以减少术后复发。

3)手术后需密切随访,包括眼部和全身检查,及时补充其他治疗方法。

(2)眼球摘除

适应证:①肿瘤直径超过 15 mm;②累及视神经;③无视功能;④肿瘤虽较小,但患者异常恐惧;⑤其他治疗失败或复发者。

(3)眶内容剜除术

适应证:肿瘤已侵犯巩膜,致眶内受累。

7 随访

包括体格检查及影像学检查。

(1)体格检查:重点为原发部位附近黏膜和颈部淋巴结,对于可疑黏膜色素痣或黑斑,可早期行冷冻或切除。

(2)影像学检查:区域淋巴结 B 超或 CT(腮腺、颈部)、胸部(X 线或 CT)、原发部位 CT 或 MRI,根据临床症状行全身骨扫描及 PET-CT 检查。

(3)随访时间:第 1 年,每 1~3 个月随访 1 次;第 2 年,每 2~4 个月随访 1 次;第 3~5 年,每 4~6 个月随访 1 次;>5 年,每 6~12 个月随访 1 次。

(致谢:特别感谢邱蔚六院士、王大章教授和刘宝林教授等在共识起草阶段的悉心指导以及成文后的斟字酌句审阅!)

附:专家委员会名单

组长:郭伟

副组长:步荣发、唐瞻贵、孙沫逸、冉炜、任国欣

执笔人:吴云腾、任国欣

编写组成员:步荣发、陈宏、郭伟、孔蕴毅、林明、冉炜、任国欣、孙沫逸、唐瞻贵、王德辉、王丽珍(按姓氏拼音排序)

[参考文献]

- [1] Siegel R, Naishadham D, Jemal A. Cancer statistics, 2012 [J]. CA Cancer J Clin, 2012, 62(1): 10-29.
- [2] Jemal A, Bray F, Center MM, et al. Global cancer statistics [J]. CA Cancer J Clin, 2011, 61(2): 69-90.
- [3] 上海市疾病预防控制中心. 2009 年上海市市区恶性肿瘤发病率 [J]. 肿瘤, 2012, 32(10): 854.
- [4] Marcus DM, Marcus RP, Prabhu RS, et al. Rising incidence of mucosal melanoma of the head and neck in the United States [J]. J Skin Cancer, 2012, 2012: 231693.
- [5] Brandwein MS, Rothstein A, Lawson W, et al. Sinonasal melanoma. A clinicopathologic study of 25 cases and literature meta-analysis[J]. Arch Otolaryngol Head Neck Surg, 1997, 123(3): 290-296.
- [6] Batsakis JG, Regezi JA, Solomon AR, et al. The pathology of head and neck tumors: mucosal melanomas, part 13 [J]. Head Neck Surg, 1982, 4(5): 404-418.
- [7] 郭军,秦叔逵,林桐榆,等.中国黑色素瘤诊治指南 2013 版 [M]. 北京:人民卫生出版社, 2013.
- [8] McLaughlin CC, Wu XC, Jemal A, et al. Incidence of noncutaneous melanomas in the US [J]. Cancer, 2005, 103(5): 1000-1007.
- [9] Hicks MJ, Flaitz CM. Oral mucosal melanoma: epidemiology and pathobiology [J]. Oral Oncol, 2000, 36(2): 152-169.
- [10] Andersen LJ, Berthelsen A, Hansen HS. Malignant melanoma of

- the upper respiratory tract and the oral cavity [J]. *J Otolaryngol*, 1992, 21(3): 180-185.
- [11] Patrick RJ, Fenske NA, Messina JL. Primary mucosal melanoma [J]. *J Am Acad Dermatol*, 2007, 56(5): 828-834.
- [12] Jethanamest D, Vila PM, Sikora AG, et al. Predictors of survival in mucosal melanoma of the head and neck [J]. *Ann Surg Oncol*, 2011, 18(10): 2748-2756.
- [13] Leiter U, Garbe C. Epidemiology of melanoma and nonmelanoma skin cancer—the role of sunlight [J]. *Adv Exp Med Biol*, 2008, 624: 89-103.
- [14] Desmond RA, Soong SJ. Epidemiology of malignant melanoma [J]. *Surg Clin North Am*, 2003, 83(1): 1-29.
- [15] Louis DN, Ohgaki H, Wiestler OD, et al. Meningeal tumours, melanocytic lesions [C]//WHO classification of tumors of the central nervous system [M]. Lyon: IARC, 2007: 181-183.
- [16] Love S, Ellison D. Melanosytic tumours [C]//Greenfield's neuropathology [M]. London: Hodder Arnold, 2008: 2026-2028.
- [17] Ellison D, Love S, Chimelli LM, et al. Melanocytic neoplasms [C]//Neuropathology: a reference text of CNS pathology [M]. New York: Mosby, 2004: 734-736.
- [18] Curtin JA, Busam K, Pinkel D, et al. Somatic activation of KIT in distinct subtypes of melanoma [J]. *J Clin Oncol*, 2006, 24(26): 4340-4346.
- [19] Curtin JA, Fridlyand J, Kageshita T, et al. Distinct sets of genetic alterations in melanoma [J]. *N Engl J Med*, 2005, 353(20): 2135-2147.
- [20] Kong Y, Si L, Zhu Y, et al. Large-scale analysis of KIT aberrations in Chinese patients with melanoma [J]. *Clin Cancer Res*, 2011, 17(7): 1684-1691.
- [21] Kong Y, Si L, Guo J, et al. Aberrations of KIT, BRAF, NRAS, and PDGFRA in Chinese melanoma patients and their significance: large scale analysis of 644 patients [J]. *J Clin Oncol*, 2011, 29(15): 8568.
- [22] Edge SB, Compton CC. The American Joint Committee on Cancer: the 7th edition of the AJCC cancer staging manual and the future of TNM [J]. *Ann Surg Oncol*, 2010, 17(6): 1471-1474.
- [23] Rigel DS, Friedman RJ, Kopf AW, et al. ABCDE—an evolving concept in the early detection of melanoma [J]. *Arch Dermatol*, 2005, 141(8): 1032-1034.
- [24] Friedman RJ, Rigel DS, Kopf AW. Early detection of malignant melanoma: the role of physician examination and self-examination of the skin [J]. *CA Cancer J Clin*, 1985, 35(3): 130-151.
- [25] Rigel DS, Russak J, Friedman R. The evolution of melanoma diagnosis: 25 years beyond the ABCDs [J]. *CA Cancer J Clin*, 2010, 60(5): 301-316.
- [26] Pawlik TM, Zorzi D, Abdalla EK, et al. Hepatic resection for metastatic melanoma: distinct patterns of recurrence and prognosis for ocular versus cutaneous disease [J]. *Ann Surg Oncol*, 2006, 13(5): 712-720.
- [27] Agarwala SS, Keilholz U, Gilles E, et al. LDH correlation with survival in advanced melanoma from two large, randomised trials (Oblimersen GM301 and EORTC 18951) [J]. *Eur J Cancer*, 2009, 45(10): 1807-1814.
- [28] Finck SJ, Giuliano AE, Morton DL. LDH and melanoma [J]. *Cancer*, 1983, 51(5): 840-843.
- [29] Campora E, Repetto L, Giuntini P, et al. LDH in the follow-up of stage I malignant melanoma [J]. *Eur J Cancer Clin Oncol*, 1988, 24(2): 277-278.
- [30] Hellman S. Excision margins in high-risk malignant melanoma [J]. *N Engl J Med*, 2004, 350(22): 2305-2306.
- [31] Veronesi U, Cascinelli N. Narrow excision (1-cm margin). A safe procedure for thin cutaneous melanoma [J]. *Arch Surg*, 1991, 126(4): 438-441.
- [32] 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 [J]. *Lancet*, 2011, 378(9803): 1635-1642.
- [33] Harish V, Bond JS, Scolyer RA, et al. Margins of excision and prognostic factors for cutaneous eyelid melanomas [J]. *J Plast Reconstr Aesthet Surg*, 2013, 66(8): 1066-1073.
- [34] Yang X, Ren GX, Zhang CP, et al. Neck dissection and post-operative chemotherapy with dimethyl triazeno imidazole carboxamide and cisplatin protocol are useful for oral mucosal melanoma [J]. *BMC Cancer*, 2010, 10: 623.
- [35] Wang X, Wu HM, Ren GX, et al. Primary oral mucosal melanoma: advocate a wait-and-see policy in the clinically NO patient [J]. *J Oral Maxillofac Surg*, 2012, 70(5): 1192-1198.
- [36] O'Brien CJ, Petersen-Schaefer K, Stevens GN, et al. Adjuvant radiotherapy following neck dissection and parotidectomy for metastatic malignant melanoma [J]. *Head Neck*, 1997, 19(7): 589-594.
- [37] Mathieu D, Kondziolka D, Cooper PB, et al. Gamma knife radiosurgery in the management of malignant melanoma brain metastases [J]. *Neurosurgery*, 2007, 60(3): 471-481.
- [38] Hodi FS, O'Day SJ, McDermott DF, et al. Improved survival with ipilimumab in patients with metastatic melanoma [J]. *N Engl J Med*, 2010, 363(8): 711-723.
- [39] Flaherty KT, Puzanov I, Kim KB, et al. Inhibition of mutated, activated BRAF in metastatic melanoma [J]. *N Engl J Med*, 2010, 363(9): 809-819.
- [40] 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]. *J Clin Oncol*, 2011, 29(21): 2904-2909.
- [41] Rao RD, Holtan SG, Ingle JN, et al. Combination of paclitaxel and carboplatin as second-line therapy for patients with metastatic melanoma [J]. *Cancer*, 2006, 106(2): 375-382.
- [42] Falkson CI, Ibrahim J, Kirkwood JM, et al. Phase III trial of dacarbazine versus dacarbazine with interferon alpha-2b versus

- dacarbazine with tamoxifen versus dacarbazine with interferon alpha-2b and tamoxifen in patients with metastatic malignant melanoma: an Eastern Cooperative Oncology Group study [J]. *J Clin Oncol*, 1998, 16(5): 1743-1751.
- [43] Bedikian AY, Millward M, Pehamberger H, et al. Bcl-2 antisense (oblimersen sodium) plus dacarbazine in patients with advanced melanoma: the Oblimersen Melanoma Study Group [J]. *J Clin Oncol*, 2006, 24(29): 4738-4745.
- [44] Chapman PB, Einhorn LH, Meyers ML, et al. Phase III multicenter randomized trial of the Dartmouth regimen versus dacarbazine in patients with metastatic melanoma [J]. *J Clin Oncol*, 1999, 17(9): 2745-2751.
- [45] Avril MF, Aamdal S, Grob JJ, et al. Fotemustine compared with dacarbazine in patients with disseminated malignant melanoma: a phase III study [J]. *J Clin Oncol*, 2004, 22(6): 1118-1125.
- [46] 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]. *J Clin Oncol*, 2000, 18(1): 158-166.
- [47] 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 [J]. *Mol Ther*, 2013, 21(7): 1456-1463.
- [48] Kirkwood JM, Strawderman MH, Ernstoff MS, et al. Interferon alfa-2b adjuvant therapy of high-risk resected cutaneous melanoma: the Eastern Cooperative Oncology Group Trial EST 1684 [J]. *J Clin Oncol*, 1996, 14(1): 7-17.
- [49] 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 [J]. *Eur J Cancer*, 2011, 47(10): 1498-1503.
- [50] Kirkwood JM, Manola J, Ibrahim J, et al. A pooled analysis of eastern cooperative oncology group and intergroup trials of adjuvant high-dose interferon for melanoma [J]. *Clin Cancer Res*, 2004, 10(5): 1670-1677.
- [51] Taban M, Traboulsi EI. Malignant melanoma of the conjunctiva in children: a review of the international literature 1965-2006 [J]. *J Pediatr Ophthalmol Strabismus*, 2007, 44(5): 277-282.
- [52] Shildkrot Y, Wilson MW. Conjunctival melanoma: pitfalls and dilemmas in management [J]. *Curr Opin Ophthalmol*, 2010, 21(5): 380-386.
- [53] Chalasani R, Giblin M, Conway RM. Role of topical chemotherapy for primary acquired melanosis and malignant melanoma of the conjunctiva and cornea: review of the evidence and recommendations for treatment [J]. *Clin Experiment Ophthalmol*, 2006, 34(7): 708-714.
- [54] Lim LA, Madigan MC, Conway RM. Conjunctival melanoma: a review of conceptual and treatment advances [J]. *Clin Ophthalmol*, 2013, 6: 521-531.
- [55] Oellers P, Karp CL. Management of pigmented conjunctival lesions [J]. *Ocul Surf*, 2012, 10(4): 251-263.
- [56] Shields CL, Kaliki S, Al-Dahmash SA, et al. American Joint Committee on Cancer (AJCC) clinical classification predicts conjunctival melanoma outcomes [J]. *Ophthalm Plast Reconstr Surg*, 2012, 28(5): 313-323.
- [57] Pereira PR, Odashiro AN, Lim LA, et al. Current and emerging treatment options for uveal melanoma [J]. *Clin Ophthalmol*, 2013, 7: 1669-1682.
- [58] Shildkrot Y, Wilson MW. Update on posterior uveal melanoma: treatment of the eye and emerging strategies in the prognosis and treatment of metastatic disease [J]. *Curr Opin Ophthalmol*, 2009, 20(6): 504-510.
- [59] Shields CL, Kaliki S, Arepalli S, et al. Uveal melanoma in children and teenagers [J]. *Saudi J Ophthalmol*, 2013, 27(3): 197-201.
- [60] Damato B, Heimann H. Personalized treatment of uveal melanoma [J]. *Eye (Lond)*, 2013, 27(2): 172-179.
- [61] Yonekawa Y, Kim IK. Epidemiology and management of uveal melanoma [J]. *Hematol Oncol Clin North Am*, 2012, 26(6): 1169-1184.
- [62] Barman M, Finger PT, Milman T. Scleral patch grafts in the management of uveal and ocular surface tumors [J]. *Ophthalmology*, 2012, 119(12): 2631-2636.
- [63] Velho TR, Kapiteijn E, Jager MJ. New therapeutic agents in uveal melanoma [J]. *Anticancer Res*, 2012, 32(7): 2591-2598.
- [64] Leyvraz S, Keilholz U. Ocular melanoma: what's new? [J]. *Curr Opin Oncol*, 2012, 24(2): 162-169.