

# 皮肤恶性黑色素瘤诊断和外科治疗的研究进展

王小燕

内蒙古鄂尔多斯市东胜区人民医院 内蒙古 鄂尔多斯市 017000

**摘要:** 皮肤恶性黑色素瘤是一种恶性程度很高的皮肤肿瘤。其发病率虽低,但临床发现晚,易转移,故死亡率高。目前,早发现、早诊断、早治疗仍是降低该病死亡率的关键。皮肤黑色素瘤常见于白种人,但近年来我国黑色素瘤发病率逐年上升,严重危害人民生命健康。我国皮肤恶性黑色素瘤的诊断和治疗不断发展,但仍存在诸多争议,缺乏统一标准。本文就近年来对该病诊断和治疗的研究进展进行综述。

**关键词:** 恶性黑色素瘤; 手术治疗; 免疫疗法; 综合疗法

## 介绍

近年来,皮肤肿瘤的发病率越来越高,在人类肿瘤中所占比例也越来越大。基底细胞癌、鳞状细胞癌和恶性黑色素瘤是最常见的皮肤恶性肿瘤。就发病率而言,基底细胞癌和鳞状细胞癌较为常见,约占所有皮肤肿瘤的95%,称为非黑色素瘤皮肤癌(NMSCS)。皮肤肿瘤的早期诊断和及时治疗对患者的预后非常重要。对易感人群进行癌症监测,有助于我们掌握疾病的流行病学特征,采取更好的预防措施。

## 1 次手术治疗

### 1.1 原发病灶的外科治疗

在临床实践中,超过85%的新黑色素瘤被诊断为原发性病变。即使手术切缘阴性,如果切除范围过窄,局部复发率仍可高达60%。长期以来,外科医生的工作重点之一是切除病变周围的正常皮肤。Handley等人提出,由于卫星病灶在切除范围之外,建议扩大切除范围(4~5 cm),一直沿用至今。但切除范围是否能有效降低患者死亡率尚不清楚,其最小和足够的切缘也不明确。有学者通过前瞻性研究,分析了不同厚度的恶性黑色素瘤的前沿。他们倾向于评估厚度小于2mm的黑色素瘤的手术前沿<sup>[1]</sup>。将62例恶性黑色素瘤患者分为1 cm前组和3 cm前组。长期随访显示,两组患者生存时间无明显差异,病灶厚度小于1mm的患者无复发。病灶厚度1~2mm,边缘1 cm的患者复发率为2.7%。切开3 cm后无复发。有学者分析了470例皮损厚度为1~4 mm的黑色素瘤,将患者随机分为2 cm

切缘组和4 cm切缘组。结果表明,两组生存率和局部复发率无显著差异。综合以上研究结果,一般认为,对于病变厚度 $\geq 2$ mm的患者,切边应为2~3cm,对于病变厚度 $\geq 3$  mm的高复发率患者,切边应为 $> 3$ cm,另外,手术切除范围应包括活检区和整个病变区,切边应在病变的各个方向进行测量,而不是距离中心相同的距离<sup>[2]</sup>。

### 1.2 淋巴结转移的外科治疗

5%至10%的恶性黑色素瘤患者在首诊时有淋巴结转移。任何可触及的淋巴结,直径1至1.5厘米的固定结节或硬结节都应怀疑为淋巴结转移。对于怀疑有淋巴结转移或有黑色素瘤病史的患者,应进行细针穿刺活检,以准确判断是否有淋巴结转移,并在不影响手术部位解剖关系的情况下进行检查。如果患者有可触及的腋窝病变,应进行腋窝淋巴结清扫,切除全部 i、ii 级淋巴结和部分 iii 级淋巴结。适用于 iii 级淋巴结转移。必要时可分离胸小肌进行淋巴结清扫。对于腹股沟病变患者是否进行淋巴结清扫,目前尚无统一结论。有学者建议,如果腹股沟韧带和股静脉角淋巴结转移,应进行深度清扫。

此外,对于盆腔淋巴结肿大或浅表淋巴结清扫发现三个以上淋巴结转移的患者,一般认为需要进行深部清扫,但更广泛的清扫是否有利于患者生存仍有争议。有学者对腹股沟淋巴结触诊阳性的患者采用浅清扫加深清扫和单纯浅清扫。结果表明,两种清洗方法对术后生存率和局部控制率无明显影响。

近年来,前哨淋巴结活检在恶性黑色素瘤中的作用越来越受到重视。前哨淋巴结是原发病灶的第一个停止淋巴结。癌细胞通常通过前哨淋巴结后扩散到周围淋巴结。所以前哨淋巴结的情况可以反映淋巴结的整体情况<sup>[3]</sup>。

**通讯作者:** 王小燕,女,汉族,1974年10月,内蒙古鄂尔多斯市达拉特旗人,本科,主治医师,研究方向:皮肤与性病科,邮箱:2545835794@qq.com

### 1.3 局部病变切除

目前, 尽早治疗恶性黑色素瘤仍是最好的方法。一些早期恶性黑色素瘤可以通过手术治愈, 而那些晚期远处转移的人仍然可以从手术中受益。同意根据病理报告中肿瘤侵犯深度(Breslow厚度)确定扩大切除的安全切缘:(1)当病灶厚度小于等于  $\leq 1.0$  mm时, 安全切缘为1cm; (2)厚度为1~2 mm时, 安全切口为1~2cm; (3)当厚度大于  $> 2$  mm时, 安全切削刃为2 cm。过去认为病灶切除范围越大越好。也有研究者认为足够深度的切除是改善预后的基础。

目前, 深度一般要求达到深筋膜甚至肌层, 但最佳手术切缘仍有争议。我国皮肤恶性黑色素瘤的Breslow厚度相对较厚(据统计厚度  $> 4$  mm的原发病灶占40.6%, 厚度1~4 mm的原发病灶占44.4%, 厚度 $< 1$  mm的黑色素瘤占15%), 我国肢端肥大症黑色素瘤的比例相对较大。手术要求将肿瘤切干净, 同时也要考虑如何设计切口和修复组织缺损, 以减少手足功能的损伤, 提高患者术后生活质量。诊断到手术切除的间隔时间也是影响预后的重要因素。Jason和其他研究表明, 间隔越短, 预后越好。Conic等人认为, 当病理活检与手术间隔超过30天时, I期患者的死亡率显著增加。因此, 一旦给出恶性黑色素瘤的活检诊断, 并有手术的机会, 应尽早对患者进行教育和手术治疗, 以争取良好的预后<sup>[4]</sup>。

### 2 免疫疗法

程序性细胞死亡受体1 (PD-1)是T细胞表面的一种调节因子, 对T细胞的活化有负性调节作用。程序性细胞死亡配体(PD-L)1和PD-L2在多种恶性肿瘤中均有表达。PD-1与其配体PD-L1的相互作用能有效抑制T细胞抗原受体的活化, 进而抑制T淋巴细胞的活化和增殖。细胞毒性T淋巴细胞相关抗原-4 (CTLA-4)可以诱导T细胞的非反应性, 从而发挥相应的免疫抑制作用, 是活化T细胞的负性调节因子。这两种机制的相互作用引起肿瘤细胞的免疫逃逸, 使肿瘤细胞逃避免疫系统的攻击, 进而促进肿瘤的发生发展。目前, 这一免疫关卡已经成为抗肿瘤免疫治疗的一个重要方向。

### 3 SCC 的治疗

早期SCC生存率更高, 治疗方法的选择性更多, 如手术切除治愈率更高; 非手术治疗包括光动力疗法、冷冻疗法、刮除法、激光消融术、放疗和局部药物治疗, 如咪喹莫特或5-氟尿嘧啶。近年来, 许多文献报道MMS

在预防肿瘤复发和美容外观方面具有重要意义, 许多研究认为MMS治疗晚期浸润性SCC的治愈率远高于标准切除术。在世界范围内, 晚期鳞状细胞癌的发病率正在增加, 临床上老年患者的发病率更高。

然而, 最好的治疗方法仍在探索中, 包括用顺铂进行全身化疗。使用表皮生长因子受体抑制剂如西妥昔单抗、帕尼珠单抗和吉非替尼以及免疫疗法; 最近, 程序性死亡受体1 (PD-1)抑制剂西米普利在晚期SCC的治疗方面也取得了很大进展。因为晚期浸润性SCC容易发生在头颈部, 所以放疗也广泛应用于浸润性SCC。对于有淋巴结转移的SCC, 放化疗联合治疗意义重大。总之, MMS是晚期SCC治疗的首选, 其余治疗方法根据肿瘤的部位、大小、浸润深度选择, 以达到复发率最低。

### 4 区域淋巴结清扫术

对于SLNB阳性或临床诊断为III期的患者, 区域淋巴结清扫是必要的。有效的区域淋巴结清扫可以控制局部病灶的进一步转移。在一项研究中, 中等厚度的患者(1.2~3.5 mm)恶性黑色素瘤和SLNB阳性随机分为清扫组和随访组。结果清扫组无远处转移的10年生存期明显延长。淋巴结清扫可以防止进一步的远处转移, 但并不是所有的研究都认为区域淋巴结清扫可以提高生存率。在一项研究中, SLNB阳性患者被随机分为区域淋巴结清扫组和常规超声随访组。结果两组患者的3年生存率无显著差异。解剖组的患者也增加了并发症的风险, 例如由于手解剖引起的血清肿和淋巴漏。著名的随机对照试验MSLT-I包括63个测试中心和1939名受试者。最终的测试结果是, 那些SLNB阳性然后被清洗的人没有获得生存利益。2016年, 德国一项三期临床试验的结果也显示, 两组SLNB阳性患者的存活时间没有显著差异。因此, 区域性淋巴结清扫术能否改善SLNB阳性患者的预后仍有争议, 淋巴结清扫术的选择只能根据临床经验和患者意愿综合考虑, 慎重选择。

### 结束语

综上所述, 目前皮肤恶性黑色素瘤相关基础研究也在不断深入, 该病的发病机制不断被阐明, 新的生物标志物及药物靶点不断被发现, 恶性黑色素瘤的诊断、分期与治疗将更为精准。因此, 黑色素瘤治疗未来的方向将集中在细胞信号转导、肿瘤微环境、细胞因子治疗、抗肿瘤免疫的上调等方面。此外, 肿瘤科、病理科、影像科、整形科等多学科合作不断加强, 恶性黑色素瘤患

者在不久的将来将得到一站式、个体化的精准治疗。

**参考文献:**

[1]陈飞. 恶性黑色素瘤的临床病理特点分析[J]. 临床合理用药杂志, 2017, 10(21):100-101.

[2]林千里, 张文俊, 汪汇, 等. 皮肤黑色素瘤流行病学及防治研究进展[J]. 中国医药导报, 2019, 16(3):28-32.

[3]刘杰, 朱丽萍, 杨旭丽, 等. 2014年中国皮肤黑色素瘤发病与死亡分析[J]. 中国肿瘤, 2018, 27(4):241-245.

[4]李婧婧, 曹啸, 张晓实. BRAF抑制剂治疗晚期黑色素瘤的研究进展[J]. 临床肿瘤学杂志, 2018, 23(1):73-78.

[5]吕青, 张恋茹, 季留连, 等. 74例皮肤黑色素瘤的预后及影响因素分析[J]. 临床肿瘤学杂志, 2017, 22(3):249-254.

[6]林志明. 黑色素瘤组织中c-Myc、PIK3R3表达量与侵袭、迁移基因的相关性[J]. 海南医学院学报, 2018, 24(8):877-880.

[7]何建霖, 钟俊波. 手术结合大剂量干扰素治疗皮肤恶性黑色素瘤的临床疗效[J]. 临床合理用药杂志, 2018, 11(15):17-18.

[8]刘毅, 张诚, 张鲜英, 等. 手术联合免疫疗法治疗皮肤恶性黑色素瘤的疗效分析[J]. 肿瘤防治研究, 2012, 39(4):442-445.