



National Comprehensive  
Cancer Network®

NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines®)

# 黑色素瘤：皮肤

版本 2.2023 — 2023 年 3 月 10 日

NCCN.org

NCCN Guidelines for Patients® 可于网址 [www.nccn.org/patients](http://www.nccn.org/patients) 获取

续



**\*Susan M. Swetter, MD/Chair** ☐  
Stanford Cancer Institute

**Douglas Johnson, MD †/Vice-Chair**  
Vanderbilt-Ingram Cancer Center

**\*John A. Thompson, MD ‡ †/**  
**Immediate Past Vice-Chair**  
Fred Hutchinson Cancer Center

**Mark R. Albertini, MD †**  
University of Wisconsin  
Carbone Cancer Center

**Christopher A. Barker, MD §**  
Memorial Sloan Kettering Cancer Center

**Joel Baumgartner, MD ¶**  
UC San Diego Moores Cancer Center

**Shailender Bhatia, MD †**  
Fred Hutchinson Cancer Center

**Genevieve Boland, MD, PhD ¶**  
Massachusetts General Hospital  
Cancer Center

**Bartosz Chmielowski, MD, PhD ‡ †**  
UCLA Jonsson  
Comprehensive Cancer Center

**Dominick DiMaio, MD ≠**  
Fred & Pamela Buffett Cancer Center

**Roxana Dronca, MD †**  
Mayo Clinic Cancer Center

**Ryan C. Fields, MD ¶**  
Siteman Cancer Center at Barnes-  
Jewish Hospital and Washington  
University School of Medicine

**Martin D. Fleming, MD ¶**  
The University of Tennessee  
Health Science Center

**Anjela Galan, MD ≠**  
Yale Cancer Center/  
Smilow Cancer Hospital

**Brian Gastman, MD ¶**  
Case Comprehensive Cancer Center/  
University Hospitals Seidman Cancer  
Center and Cleveland Clinic Taussig  
Cancer Institute

**Samantha Guild ¥**  
AIM at Melanoma

**John Hyingstrom, MD ¶**  
Huntsman Cancer Institute  
at the University of Utah

**Giorgos Karakousis, MD ¶**  
Abramson Cancer Center at the  
University of Pennsylvania

**Kari Kendra, MD, PhD †**  
The Ohio State University  
Comprehensive Cancer Center -  
James Cancer Hospital and  
Solove Research Institute

**Maija Kiuru, MD, PhD ☐**  
UC Davis Comprehensive Cancer Center

**Julie R. Lange, MD, ScM ¶**  
The Sidney Kimmel Comprehensive  
Cancer Center at Johns Hopkins

**Ryan Lanning, MD, PhD §**  
University of Colorado Cancer Center

**Theodore Logan, MD, FACP †**  
Indiana University Melvin and Bren Simon  
Comprehensive Cancer Center

**Anthony J. Olszanski, MD, RPh †**  
Fox Chase Cancer Center

**Patrick A. Ott, MD, PhD † ‡ †**  
Dana-Farber/Brigham and Women's  
Cancer Center

**Merrick I. Ross, MD ¶**  
The University of Texas  
MD Anderson Cancer Center

**April K. Salama, MD †**  
Duke Cancer Institute

**Rohit Sharma, MD ¶**  
UT Southwestern Simmons  
Comprehensive Cancer Center

**Joseph Skitzki, MD ¶**  
Roswell Park Comprehensive Cancer Center

**Emily Smith, MD ≠ ☐**  
University of Michigan Rogel Cancer Center

**Jeffrey Sosman, MD ‡**  
Robert H. Lurie Comprehensive Cancer  
Center of Northwestern University

**Katy Tsai, MD †**  
UCSF Helen Diller Family  
Comprehensive Cancer Center

**Evan Wuthrick, MD §**  
Moffitt Cancer Center

**Yan Xing, MD, PhD**  
City of Hope National Medical Center

**NCCN**  
**Senem Kurtoglu Lubin, PhD, MBA**  
**Nicole McMillian, MS**

续

☐ 皮肤病学

‡ 血液科/血液肿瘤科

† 内科

† 肿瘤内科

≠ 病理科

¥ 患者权益代表

§ 放射治疗/放射肿瘤科

¶ 外科/肿瘤外科

\* 编委会成员



### [NCCN 黑色素瘤专家组成员 指南更新摘要](#)

#### [临床表现和初步检查 \(ME-1\)](#)

#### [0 期\(原位\)、IA 期、IB 期 \(ME-2\)](#)

#### [IB 期、II 期 \(ME-3\)](#)

#### [IIIB 期\(显微镜检卫星灶\) \(ME-4\)](#)

#### [III 期\(前哨淋巴结阳性\) \(ME-5\)](#)

#### [III 期\(临床阳性淋巴结\) \(ME-6\)](#)

#### [III 期\(临床卫星灶/移行\) \(ME-7\)](#)

#### [IV 期转移性 \(ME-8\)](#)

#### [随访 \(ME-9 和 ME-10\)](#)

#### [所有患者的一般随访建议 \(ME-11\)](#)

#### [真性瘢痕复发\(持续性疾病\) \(ME-12\)](#)

#### [局部卫星灶/移行复发 \(ME-13\)](#)

#### [淋巴结复发 \(ME-14\)](#)

#### [远处转移性疾病 \(ME-16\)](#)

#### [转移性或不可切除疾病的全身治疗 \(MELSYS-1\)](#)

#### [单发或多发原发性黑色素瘤发病的风险因素 \(ME-A\)](#)

#### [活检和病理学原则 \(ME-B\)](#)

#### [分子检测原则 \(ME-C\)](#)

#### [影像学原则 \(ME-D\)](#)

#### [原发性黑色素瘤广泛切除的手术边界原则 \(ME-E\)](#)

#### [前哨淋巴结活检 \(SLNB\) 原则 \(ME-F\)](#)

#### [完全性/治疗性淋巴结清扫原则 \(ME-G\)](#)

#### [放射治疗原则 \(ME-H\)](#)

#### [全身治疗注意事项 \(ME-I\)](#)

#### [靶向治疗相关毒性的管理 \(ME-J\)](#)

#### [脑转移管理原则 \(ME-K\)](#)

#### [分期 \(ST-1\)](#)

#### [缩略语 \(ABBR-1\)](#)

**临床试验:** NCCN 认为任何癌症患者都可以在临床试验中得到最佳治疗, 因此特别鼓励患者参与临床试验。

寻找 NCCN 成员组织: <https://www.nccn.org/home/member-institutions>。

**NCCN 对证据和共识的分类:** 除非另有说明, 所有推荐均为 2A 类。

参见 [NCCN 对证据和共识的分类](#)。

**NCCN 首选分类:** 所有建议均视为合理。

请参见 [NCCN 首选分类](#)。

本 NCCN Guidelines® 是作者依据他们对当前所认可治疗方法的观点, 对证据和共识所作的陈述。如需参考或应用 NCCN Guidelines, 临床医师应根据个人具体的临床情况做出独立的医疗判断, 以确定患者所需的护理和治疗。National Comprehensive Cancer Network® (NCCN®) 对于指南内容、使用或应用不做任何表述或担保, 对于其任何方式的应用或使用不承担任何责任。本 NCCN Guidelines 的版权归 National Comprehensive Cancer Network® 所有。保留所有权利。未经 NCCN 明确书面许可, 不得以任何形式对 NCCN Guidelines 及其插图进行复制。©2023。

**黑色素瘤:皮肤 NCCN Guidelines 2023 年第 2 版相比 2023 年第 1 版的更新包括:****ME-2**

- 修订了脚注 n: 如果患者前哨淋巴结 (SLN) 为阳性的风险 <5%, 则 NCCN 不推荐行 SLNB。这将包括临床 IA 期、T1a 黑色素瘤伴 (Breslow 深度 <0.8 mm, 不伴溃疡非溃疡性), 无或其他不良特征, 除非关于镜下分期的充分性存在明显不确定性 (由于阳性深切缘或较大病灶的采样受限)。如果患者 SLNB 为阳性的风险为 5%–10%, 则 NCCN 建议讨论并考虑行 SLNB。这将包括临床 IB 期、T1b 黑色素瘤 (Breslow 深度 <0.8 mm 伴溃疡, 或 0.8–1 mm 伴或不伴溃疡), 或 T1a 病灶伴 Breslow 深度 <0.8 mm 伴其他不良特征 (例如, 有丝分裂指数  $\geq 2/\text{mm}^2$  [尤其是在年轻时], 淋巴血管浸润, 这些因素的组合)  $\geq 0.5 \text{ mm}$  和其他不良特征 (年龄  $\leq 42$  岁, 头/颈位, 淋巴血管浸润, 和/或有丝分裂指数  $\geq 2/\text{mm}^2$ ), 当存在多种不良特征时风险会累积增加 [Shannon AB, et al. *J Am Acad Dermatol* 2023;88:52–59]。现成的免费风险计算器 (例如, [melanomarisik.org.au](http://melanomarisik.org.au); [https://www.mskcc.org/nomograms/melanoma/sentinel\\_lymph\\_node\\_metastasis](https://www.mskcc.org/nomograms/melanoma/sentinel_lymph_node_metastasis)) 可以帮助临床医生讨论 SLNB 在这些情况下的风险与获益。

**ME-2A 和 ME-3A**

- 修订了脚注 o: 目前, 没有足够的证据支持将当前 GEP 检测纳入黑色素瘤护理中。根据特定 AJCC-8 黑色素瘤分期 (SLNB 之前或之后) 使用 GEP 检测需要对大型当代未筛选患者数据集进行进一步前瞻性研究。用于区分低转移风险和高转移风险黑色素瘤的预后 GEP 检测不应取代病理分期程序, 并且不建议在临床研究或试验范围之外使用。此外, 由于 I 期黑色素瘤发生转移的概率很低, 并且使用这些检测的假阳性结果比例较高, 因此 GEP 检测不应用于指导该亚组的临床决策。在个体基础上, 可以使用多变量列线图/风险计算器了解 SLNB 阳性的概率。和正在正在进行的前瞻性研究将进一步为使用 GEP 检测进行 SLNB 风险预测提供信息。[参见分子检测原则 \(ME-C\)](#)。

**ME-6A、ME-14A、ME-15A**

- 修订了脚注 tt:
  - ▶ 第二段: “.....用于研究新辅助治疗后的病理缓解及其对 RFS 影响。最近公布的数据来自 一项一项包含 313 名患者 (免疫治疗前未接受过治疗) 的随机 II 期 2 期试验显示, 接受 3 疗程新辅助派姆单抗后行手术和派姆单抗辅助治疗组的无事件生存率 (EFS) 获益 (风险比, 0.59) 在 2 年时为 72% (95% 置信区间 [CI], 64 至 80), 而前期手术和辅助治疗组为至 49% (95% CI, 41 至 59)。目前.....”
  - ▶ 参考文献已更新: Patel SP, et al. *Ann Oncol* 2022; 33(suppl\_7):S808–S869. Patel SP, et al. *N Engl J Med* 2023; 388:813–823.

**黑色素瘤:皮肤 NCCN Guidelines 2023 年第 2 版相比 2023 年第 1 版的更新包括:****ME-C 分子检测原则**

1/8

## • 修订了预后检测部分

- ▶ 尽管市场商用 GEP 检测能正在推向市场够根据用于皮肤黑色素瘤的风险分层, 转移风险将危皮肤黑色素瘤分为不同的类别。然而, 尚不清楚这些是否但当与已知临床病理因素 (例如, 性别、年龄、原发肿瘤位置、厚度、溃疡、有丝分裂率、淋巴血管浸润、微卫星和/或 SLNB 状态) 或多变量列线图/风险计算器相结合或进行比较时, 当前的 GEP 平台不能提供临床上可操作的预后信息包括患者性别、年龄、肿瘤位置和厚度、溃疡、有丝分裂率、淋巴血管浸润、微卫星和/或 SLNB 状态。此外, 影响这些检测在在提供治疗建议和预测患者预后方面的临床效用尚未确定。
- ▶ 预后 GEP 检测 检测的各种研究表明, 它的它们是不良预后的独立预测因子。然而, GEP 尽管并不优于 Breslow 厚度、溃疡或 SLN 状态, 并且目前目前尚不清楚现有 GEP 检测是否能够可靠预测整个皮肤黑色素瘤风险谱的预后。前瞻性有必要对前瞻性收集的独立队列 (类似于在乳腺癌中进行的队列) 进行验证研究, 需要以更准确地确定: 分子预后 GEP 检测作为传统上 AJCC 分期的辅助手段或作为多学科决策过程的一部分的临床效用, 以其作用以指导指导监测成像、SLNB 和辅助治疗。
- ▶ 应对现有和新兴 GEP 检测及其他预测分子技术 (即循环肿瘤 DNA 检测检测) 进行前瞻性比较, 与以确定其临床效用, 包括与免费的、现代多变量表型 SLNB 风险预测模型 (例如, [melanomarisk.org.au](http://melanomarisk.org.au) 或 [https://www.mskcc.org/nomograms/melanoma/sentinel\\_lymph\\_node\\_metastasis](https://www.mskcc.org/nomograms/melanoma/sentinel_lymph_node_metastasis)) 进行比较。

**ME-F 前哨淋巴结活检 (SLNB) 原则**

1/3

- 修订了第一个箭头标记子条目: “.....NCCN 通常不建议这些患者行 SLNB, 除非关于镜下分期的充分性存在明显不确定性 (例如, 阳性深切缘或较大病灶的采样受限)。”
- 修订了第 2 个箭头标记子条目: 对于临床 IB 期、T1b 黑色素瘤 (Breslow 深度 <0.8 mm 伴溃疡或 0.8–1 mm 伴或不伴溃疡), 或 T1a 病灶伴 Breslow 深度  $\geq 0.5$  mm <0.8 mm 伴其他不良特征 (例如, 有丝分裂指数  $>2/\text{mm}^2$  [尤其是在年轻时], 淋巴血管浸润, 或这些因素的组合)  $\geq 0.5$  mm 和其他不良特征 (年龄  $\leq 42$  岁, 头/颈位, 淋巴血管浸润, 和/或有丝分裂指数  $\geq 2/\text{mm}^2$ ) 的患者, SLNB 阳性的概率为 5-10%, 当存在多种不良特征时风险会累积增加。SLNB 阳性的概率为 5-10%。NCCN 建议讨论.....”
- 修订了第五个箭头标记子条目: “.....SLNB 资格。现成的免费风险计算器 (例如, [melanomarisk.org.au](http://melanomarisk.org.au); [https://www.mskcc.org/nomograms/melanoma/sentinel\\_lymph\\_node\\_metastasis](https://www.mskcc.org/nomograms/melanoma/sentinel_lymph_node_metastasis)) 可以帮助临床医生讨论 SLNB 的风险与获益。”

**黑色素瘤:皮肤 NCCN Guidelines 2023 年第 1 版相比 2022 年第 3 版的更新包括:****ME-1A**

- 修订了脚注 c:“.....需要行再次活检,同时行相关/进一步免疫组化(IHC)和潜在分子检测.....”
- 删除本页中脚注:“根据特定 AJCC-8 黑色素瘤分期使用基因表达谱(GEP)检测(SLNB 之前或之后),需要对大型当代未筛选患者数据集进行进一步前瞻性研究。区分低转移风险与高转移风险黑色素瘤的预后 GEP 检测不应取代病理分期程序。此外,由于 I(T1) 期黑色素瘤发生转移的概率较低,假阳性结果比例较高,因此 GEP 检测不应指导该亚组的临床决策。在个体基础上,可以通过使用优化多变量列线图/风险计算器和正在进行的 GEP 检测研究得知 SLNB 阳性的概率。参见分子检测原则(ME-C)。”脚注保留在 ME-2A 页上。

**ME-2**

- 修订了脚注 n:“.....伴其他不良特征(例如,有丝分裂指数  $\geq 2 \geq 2/\text{mm}^2$  [尤其是在年轻时].....”

**ME-2A**

- 修订了脚注 o:“.....由于 I(T1) 期黑色素瘤发生转移的概率较低,假阳性结果比例较高,因此 GEP 检测不应指导该亚组的临床决策。在个体基础上,可以使用优化多变量.....了解 SLNB 阳性的概率。”
- 修订了脚注 r:“.....患者偏好或其他因素(例如高龄和/或机能状态较差)而作出不行 SLNB 的决策。”
- 修订了脚注 s:SLNB 是一项重要的分期工具。虽然 SLNB 本身未显示出改善疾病特异性生存率(DSS),但它与改善区域淋巴结疾病控制相关(*Crystal JS, et al. JAMA Surg 2022;157:835-842*)。SLNB 阳性会使患者的分期升至 III 期。辅助治疗已被证明主要改善选定高危 III 期疾病患者患者的无复发生存期(RFS)和 OS(超过总生存期[OS])。(也适用于 ME-3A)

**ME-3**

- IB 期(T2a)或 II 期(T2b 或更高)
  - ▶ 检查;
    - ◊ 修订了第 2 条:常规除非手术计划需要,否则不推荐行基线成像/实验室检查
    - ◊ 修订了第 3 条:行影像学检查仅,以评估特定体征或症状
  - ▶ 修订了辅助治疗:派姆单抗,用于病理 IIB 或 IIC 期(1 类)

**ME-3A**

- 脚注 y 为新增:对于考虑接受辅助治疗的 IIB/IIC 期患者,治疗前影像学检查是合适的。
- 修订了脚注 z:“在建议考虑派姆单抗辅助治疗前,强烈建议对 IIB 和 IIC 期黑色素瘤强烈推荐进行病理学分期(使用 SLNB).....”

**黑色素瘤:皮肤 NCCN Guidelines 2023 年第 1 版相比 2022 年第 3 版的更新包括:****ME-4**

- 修订了第一和第二途径的检查
  - ▶ 第 3 条:影像学检查用于基线分期或评估特定体征或症状
  - ▶ 删除了以下条目,并与上述第 3 条中的建议合并:“基线分期时推荐行影像学检查。”
- 辅助治疗
  - ▶ 广泛切除后原发灶活检标本中的显微镜检卫星灶,不伴 SLNB 或伴 SLNB 且前哨淋巴结阴性:
    - ◇ 辅助 PD-1 免疫疗法:添加了纳武单抗和派姆单抗选项。
  - ▶ 广泛切除标本中的显微镜检卫星灶和前哨淋巴结阴性或未行 SLNB:
    - ◇ 辅助 PD-1 免疫疗法:添加了纳武单抗和派姆单抗选项。

**ME-5**

- 修订了“IIIA 期(前哨淋巴结阳性)”和“IIIB/C/D 期(前哨淋巴结阳性)”的主要治疗:淋巴结区超声(US)监测(通常为首选)观察,不进行额外淋巴结手术,并进行强制性影像学淋巴结监测(首选)。

**ME-5A**

- 修订了脚注 gg:“……可能选择接受 BRAF 定向治疗的 III 期黑色素瘤患者行 BRAF 突变检测。[参见分子检测原则 \(ME-C\)](#)。如果检测结果可能对进一步的治疗决策或是否符合参与临床试验的资格给出指导,则考虑进行更广泛的基因组特征分析。”
- 修订了脚注 ii:如果有机机构专业知识,则首选淋巴结 US 监测。替代影像学方式(例如 CT、MRI)可使用可接受头颈部黑色素瘤。
- 修订了脚注 jj:“……临床检查和 US/影像学监测的频率应与……”
- 修订了脚注 kk:“淋巴结区 US/影像学监测可能并非……”

**ME-6**

- III 期(临床阳性淋巴结)的主要治疗;可切除淋巴结病变:修订了“考虑新辅助治疗,最好是在临床试验背景下。”

**ME-6A**

- 修订了 ME-6A、ME-14A 和 ME-15A 上的脚注 tt:
  - ▶ 如果患者具有广泛可切除淋巴结病变且在完全切除后复发风险极高,由于切除范围或潜在合并症,围手术期发病风险较高,或者是否可实现淋巴结病变的完全切除尚不确定,建议进行多学科肿瘤委员会审查,考虑新辅助全身治疗,最好是在临床试验的背景下。具有临床明显的广泛淋巴结或转移性疾病的患者发生转移进展的风险高,并且围手术期发病率的风险增加。多项早期临床试验对新辅助治疗进行了研究,包括单药/联合检查点抑制剂、BRAF/MEK 抑制剂和病灶内治疗单药或联合检查点抑制剂(见下文参考文献)。临床试验还旨在用于研究新辅助治疗后的病理缓解及其对 RFS 影响。来自一项包含 313 名患者(免疫治疗前未接受过治疗)的随机 II 期试验最近公布的数据显示,与前期手术和辅助治疗相比,3 疗程派姆单抗新辅助治疗后行手术和派姆单抗辅助治疗具有无事件生存期(EFS)获益(风险比 0.59)。目前,对于推荐使用的药物、新辅助治疗的持续时间、后续手术的范围,以及在前瞻性研究之外,新辅助治疗的病理学缓解如何影响辅助治疗的选择,还没有达成共识。
  - ▶ 参考文献增加了新条目:Amaria RN, et al. Nature 2022;611:155-160.
  - ▶ 更新了参考文献条目。

**ME-7A**

- 修订了脚注 yy:内淋巴转移可表征为临床、放射学上或病理学可检测出的卫星灶转移(皮肤和/或肉眼可见或显微镜可见的皮肤和/或皮下淋巴内转移,发生于距原发性黑色素瘤 2 cm 内),或移行转移(局部皮肤和/或皮下转移发现于距原发性黑色素瘤距离 $\geq$  2 cm 处至局部淋巴结区之间)。2 cm 临界值与 AJCC 分期定义一致,但卫星灶和移行淋巴转移在生物学和预后上相似。

**黑色素瘤:皮肤 NCCN Guidelines 2023 年第 1 版相比 2022 年第 3 版的更新包括:****ME-11** 所有患者的一般随访建议

- 修订了第一个箭头标记子条目:“诊断前临床检查方式(即皮肤镜、全身摄影和连续数字皮肤镜)、无损成像和其他影像学技术(例如,反射共聚焦显微镜、电阻抗光谱)可能加强早期检测有助于监测新发原发性黑色素瘤,特别是在痣计数高.....”和
- 修订了第 2 个箭头标记子条目:“对于临床/皮肤镜检查疑似黑色素瘤的黑色素细胞肿瘤,诊断前非侵袭性.....”
- 修订了第 2 条:“向患者宣教.....”
- 修订了第 3 条:“鼓励临床医生提出建议,以避免可能增加未来(新发原发性)黑色素瘤风险的行为。其中包括向患者宣教有关.....”
- 修订了第 6 条:“.....这些信息可以指导对患者及其适当患者及其亲属进行监测和早期检测的建议。”
  - ▶ 修订了第 2 个箭头标记子条目:“对于.....患者,建议进行包括 CDKN2A 在内的也多基因组合检测。”
- 本页删除了关于未行 CLND 的 SLNB 阳性患者的局部淋巴结 US 的条目和相应子条目,因为这些建议也包含在成像原则 (ME-D) 中。

**ME-14**

- 仅限于淋巴结复发的疾病;无既往淋巴结清扫;可切除;修订了复发的治疗:考虑新辅助全身治疗,最好是在临床试验的背景下

**ME-15**

- 仅限于淋巴结复发的疾病;既往淋巴结清扫;可切除;修订了复发的治疗:考虑新辅助全身治疗,最好是在临床试验的背景下

**ME-16**

- 远处转移性病变;寡转移路径
  - ▶ 转移性疾病的治疗;转移定向治疗:T-VEC/病灶内治疗(适用于可触及病灶)作为一个选项增加。
  - ▶ 无疾病证据;辅助治疗
    - ◇ 全身治疗选择;首选方案
      - 将派姆单抗从 2A 类推荐更改为 1 类推荐。
      - 纳武单抗/伊匹单抗从 2B 类推荐更改为 2A 推荐,并从“其他推荐方案”移至“首选方案”。
- 远处转移性疾病;广泛传播路径;选项;修订了第 2 条:“对于有限颅外病变:.....”

**ME-16A**

- 删除脚注:尽管已切除的 IV 期疾病患者未入选旨在检测派姆单抗辅助治疗的 III 期前瞻性随机试验,但由于所有现有证据表明派姆单抗和纳武单抗在黑色素瘤患者中的疗效和安全性高度相似,因此,此处将其作为一种选择包括在内。



**黑色素瘤:皮肤 NCCN Guidelines 2023 年第 1 版相比 2022 年第 3 版的更新包括:****MELSYS** 转移性或不可切除疾病的全身治疗

- 总则:本节在指南中的位置已上移,以遵循 ME-16 上针对远处转移性疾病的建议。它先前放在放射治疗原则之后,页码为 ME-I。

**1/7**

## • 一线治疗

## ▶ 首选方案

- ◇ 联合检查点阻断列为**首选**。

- 将纳武单抗和 relatlimab-rmbw 从 2A 类推荐更改为 1 类推荐。

## ▶ 其他推荐方案

- ◇ 将以下方案从“首选方案”移至“其他推荐方案”:

- 如果存在 **BRAF V600** 激活突变,则采用联合靶向治疗

- 达拉非尼/曲美替尼 (1 类)
- 维罗非尼/考比替尼 (1 类)
- 康奈非尼/比美替尼 (1 类)

- ◇ 以下方案从一线治疗方案中删除:

- 如果存在 **BRAF V600** 激活突变,联合靶向治疗和免疫治疗: 维罗非尼/考比替尼 + 阿特珠单抗

- 修订了第 3 栏:**BRAF** 靶向治疗的疾病进展、或最大临床获益 不耐受、和/或预计进展风险

## • 二线或后续治疗

## ▶ 首选方案

- ◇ 纳武单抗和 relatlimab-rmbw 作为选项添加。

- ◇ 修订:派姆单抗/低剂量伊匹单抗用于抗 PD-1 治疗后的**进展**

## ▶ 在某些情况下有用;修订或新增的方案如下:

- ◇ 用于激活 **KIT** 的突变

- **KIT 抑制剂治疗**

- (例如,伊马替尼、达沙替尼、尼罗替尼、瑞普替尼)

- ◇ 对于 **ROS1** 融合

- 克唑替尼、恩曲替尼

- ◇ 对于 **BRAF** 融合和非 **V600** 突变

- 曲美替尼

- ◇ 联合治疗

- 将派姆单抗/乐伐替尼从 2B 类推荐更改为 2A 类推荐

- ◇ 联合 **BRAF/MEK + PD(L)-1** 检查点抑制剂

- (例如,达拉非尼/曲美替尼 + 派姆单抗,或维罗非尼/考比替尼 + 阿特珠单抗)

**1A/7**

- 修订了脚注 c:治疗的选择基于对个体患者的评估。给定章节中列出的全身治疗顺序并不反映优先顺序。治疗的选择基于对个体患者的评估,包括患者特征、疾病表现、卫生系统资源/经验和患者意愿。

- 脚注 d 为新增:与 PD-1 单药治疗相比,采用纳武单抗/伊匹单抗或纳武单抗和 relatlimab-rmbw 联合治疗的考虑因素包括:患者愿意承担更高的治疗相关毒性风险(免疫相关不良事件 [irAEs]);不存在可能会增加 irAE 风险的并存疾病或自身免疫过程;以及患者的社会支持和与医疗团队合作处理毒性的准备状态。

- 修订了脚注 g:与伊匹单抗单药治疗相比,纳武单抗/伊匹单抗联合治疗与改善的总缓解率 (ORR)、PFS 和 OS 相关,但代价是既往未经治的不可切除 III 期或 IV 期黑色素瘤患者的毒性会显著增加。虽然这项研究没有对纳武单抗联合伊匹单抗和纳武单抗单药治疗进行比较,但与纳武单抗单药治疗相比,联合治疗 OS 的改善支持了联合治疗有意义的生存获益。与纳武单抗相比,纳武单抗/伊匹单抗联合治疗对 OS 的影响尚不清楚。在先前未接受过治疗的不可切除 III 期或 IV 期黑色素瘤患者中,进行了纳武单抗/伊匹单抗或纳武单抗单药治疗对比伊匹单抗单药治疗的 III 期试验。与 PD-1 单药治疗相比,纳武单抗/伊匹单抗联合治疗的相对适应证包括:患者愿意承担治疗相关毒性(免疫相关不良事件 [irAE]) 的高风险;不存在可能会增加 irAE 风险的并存疾病或自身免疫过程;以及患者的社会支持和预计对医疗团队处理毒性的依从性。

**黑色素瘤:皮肤 NCCN Guidelines 2023 年第 1 版相比 2022 年第 3 版的更新包括:****1A/7**

- 脚注 h 为新增:已证明纳武单抗/伊匹单抗具有临床意义的颅内活性。
- 脚注 i 为新增:单一药物的适宜性取决于患者的健康/虚弱状态、合并症、低容量疾病、自身免疫病史和其他因素。
- 脚注 n 为新增:与联合免疫治疗相反,高容量症状性疾病 *BRAF+* 患者可能受益于 *BRAF/MEK* 抑制。否则,由于 OS 获益,伊匹单抗 + 纳武单抗比 *BRAF/MEK* 疗法更适合一线治疗。
- 修订脚注 p:对于在辅助治疗或一线治疗期间或一线治疗后短时间内黑色素瘤出现进展的患者,考虑使用一线治疗没用过且与一线治疗不同类的二线药剂。对于接受单药抗 PD-1 检查点免疫治疗后出现进展的患者,抗 PD-1/伊匹单抗联合治疗或伊匹单抗单药治疗是抗 PD-1/伊匹单抗或 *BRAF/MEK* 抑制剂联合治疗或伊匹单抗单药治疗是合理的治疗选择。对于疾病得到控制 (CR、PR 或 SD) 且无残留毒性,但随后在停止治疗后 >3 个月出现疾病进展/复发的患者,可考虑使用相同药剂或相同类别的药剂进行再诱导。
- 脚注 q 为新增:纳武单抗联合 relatlimab-rmbw 与更高的无进展生存期 (PFS) 相关,但与单药纳武单抗相比,毒性更频繁且更严重。
- 脚注 s 为新增:病例报告和临床前数据表明, *BRAF* + *MEK* 抑制可能是某些非 V600 *BRAF* 突变 (包括 *BRAF* L597 突变) 的一种选择。
- 修订了脚注 t: 在既往未接受过治疗或既往免疫治疗失败尽管接受了免疫治疗但疾病仍进展的患者中,与单药达卡巴嗪相比,比美替尼的缓解率为 15%, PFS 略有改善,而 OS 没有改善。
- 删除脚注:在一项安慰剂对照的随机、双盲 3 期试验中,在维罗非尼/考比替尼中加用阿特珠单抗的中位 PFS 和缓解时间更长;然而,三药方案对比维罗非尼/考比替尼双药方案,会引起更大毒性。在发布成熟 OS 数据前,尚不明确三药方案是否优于序贯 *BRAF/MEK* 抑制剂治疗继以 PD-L1 或 PD-1 抑制治疗。

**3/7 至 7/7 参考文献**

- 更新了参考文献。

**ME-A 单发或多发原发性黑色素瘤发病的风险因素**

- 修订了第 2 条:年龄 >60 岁 年龄 >50 岁
- 第 3 条;第 1 个箭头标记子条目:非典型痣/发育不良痣痣模式
- 第 5 条;第 1 个箭头标记子条目:“.....(例如, *CDKN2a*、*CDK4*、*MC1R*、*BRCA2*、*BAP1*.....”
- 第 6 条;第 3 个箭头标记子条目:间歇性强烈日晒 (对于躯干/四肢黑色素瘤,通常伴有相关的痣计数增加)
- 第 6 条;第 4 个箭头标记子条目:长期日晒 (对于头部/颈部/手臂黑色素瘤,通常痣计数较低)



## 黑色素瘤:皮肤 NCCN Guidelines 2023 年第 1 版相比 2022 年第 3 版的更新包括:

**ME-B** 可疑色素性病变活检原则**1/3**

- 修订了第 1 条:“.....(椭圆形、穿孔活检或蝶形/深层刮取脱除).....”
- 修订了第 3 条:“在某些解剖区域(例如手掌/足底、手指或足趾、面部、耳部)或对于极大病变,.....可以接受,也可能是首选。多次“探查”活检可能有助于指导极大病变的管理。浅表/t切向/刮取活检.....”
- 添加了新条目:对于疑似甲下黑色素瘤,应进行适当的指甲基质活检,并且需要甲组织活检方面的专业知识。

**2/3**

- 修订了第 1 条:“.....具有黑色素细胞肿瘤.....。适当的免疫组化染色可能有助于组织病理学诊断。”
- 修订了第 2 条:“考虑对组织学上的可疑病变进行分子检测,同时请皮肤病理学专家审查。”此前,这也是本节的最后一个条目。
- 修订了第 6 条:鼓励采用一致的强烈推荐包含以下信息的概要报告,附加预后标准,包括以获得最佳患者护理:
  - ▶ 第 1 个箭头标记子条目:大体肿瘤标本中存在肉眼可见的卫星灶(如果临床上明显)。
  - ▶ 第 4 个箭头标记子条目;添加了新菱形标记子条目:LM/高 CSD 亚型的标记可能会影响手术或其他治疗方法。
  - ▶ 修订了第 6 个箭头标记子条目:亲神经性(包括肿瘤周围或肿瘤内)/周围神经浸润。

**2A/3**

- 修订了脚注 d:“.....特异性淋巴标记物(例如 D2-40)可能有助于区分。区分淋巴血管浸润与微卫星。”

**ME-C** 分子检测原则

- 总则:修订了所有页面的标题:用于皮肤黑色素瘤诊断和预后的新兴分子技术

**1/8**

- 第 2 条;预后检测
  - ▶ 修订了第 2 个箭头标记子条目:“.....并不优于 Breslow 厚度、溃疡或 SLN 状态,.....”
  - ▶ 修订了第 3 个箭头标记子条目:应对现有和新兴 GEP 检测及其他预后分子技术(即 etDNA 循环肿瘤 DNA 检测)与优化的当代多变量表型模型(例如, melanomarisk.org.au 或 [https://www.mskcc.org/nomograms/melanoma/sentinel\\_lymph\\_node\\_metastasis](https://www.mskcc.org/nomograms/melanoma/sentinel_lymph_node_metastasis))和正在制定的 AJCC 第 8 版黑色素瘤决策树分析进行比较。

**3/8**

- 修订了第 2 条:NGS 组合检测到的其他不常见突变遗传驱动因素。
  - ▶ 新增了新箭头标记子条目和菱形标记子条目:
    - ◇ *NTRK*、*ROS1*、*ALK* 或 *BRAF* 融合的融合定向治疗
    - ◇ 病例报告或有限临床试验数据表明具有活性(拉罗替尼或恩曲替尼用于 *NTRK* 融合,克唑替尼或恩曲替尼用于 *ROS1* 融合,或曲美替尼用于 *BRAF* 融合,以及克唑替尼用于 *ALK* 融合)。
- 第 3 条;突变检测方法
  - ▶ 第 1 个箭头标记子条目;修订了第 2 个菱形标记子条目:“KIT IHC 检测可用作评估肢端雀斑样或黏膜黑色素瘤中 KIT 状态的筛查工具。由于存在大量不同的 KIT 突变且该检测 KIT IHC 检测缺乏广泛应用,鼓励进行确证.....”
  - ▶ 第 2 个箭头标记子条目;修订了第 1 个菱形标记子条目:可以对肿瘤组织进行分子检测首选,或者如果没有,但可以进行可以对外周血进行分子检测(液体活检)如果肿瘤组织不可用。鉴于假阴性的可能性,液体活检阴性应提示进行组织检测。



## 黑色素瘤:皮肤 NCCN Guidelines 2023 年第 1 版相比 2022 年第 3 版的更新包括:

[ME-D 影像学原则](#)

2/5

- 检查(基线);0、IA、IB、II 期
  - ▶ 第 3 条;修订了第 1 箭头标记子条目:常规除非手术计划需要,否则不建议行基线横断面(包括或不包括脑部)影像学检查。

4/5

- 随访(监测 NED 患者的复发);修订了第 2 条:“.....与有那些接受影像学监测但有症状复发患者的相似治疗相比.....。”

[ME-E 原发性黑色素瘤广泛切除的手术边界原则](#)

- 第 1 条为新增:目前还没有随机试验报告 MIS 的外周手术边缘或广泛切除的深度。切除到皮下脂肪的深度可能是足够的,并应对切除到筋膜会导致显著发病率的解剖位置仔细斟酌。
- 修订了第 2 条:“对于侵袭性黑色素瘤,广泛性局部切除包括将所有组织切除至筋膜水平,.....”
- 第 6 条为新增:在充分活检的情况下,保留手指手术可能是甲下 MIS 和选定薄肿瘤(<0.8 mm)的一种选择,尽管还需要进一步研究。
- 修订了脚注 a:对于较大和/或界定不清的 MIS、LM/高 CSD 或肢端雀斑样亚型,或具有微创(T1a)部分的 LM 黑色素瘤(也称为 CSD 黑色素瘤),手术边界可能需要 >0.5 cm,应考虑可对边界进行全面组织学评估的技术(即完整的外周和深部边界评估)。如果行 MMS,使用冷冻切片黑色素细胞免疫组织化学染色可能有助于准确解释组织学边界,并与较低的局部复发率相关.....”
- 更新了参考文献。

[ME-F 前哨淋巴结活检 \(SLNB\) 原则](#)

1/3

- 一般原则
  - ▶ 修订了第 1 条:SLNB 是一种手术操作,通过局部淋巴结区的病理评估对皮肤黑色素瘤患者进行准确分期,并提供临床 I/II 期黑色素瘤(无淋巴结病的临床或影像学迹象)患者的预后信息。越来越多的数据表明,索引淋巴结的病理评估具有很强的预后意义。应与适当的医疗保健提供者讨论有关 SLNB 的相关风险和获益。
  - ▶ 修订了第 2 条:在临床 I/II 期黑色素瘤患者中,SLN 状态是一个一个最强生存预测因子,并提供了改善的区域淋巴结疾病控制,无论是否有后续 CLND。
  - ▶ 修订了第 5 条:NCCN 根据患者出现 SLNB 阳性的可能性,并考虑到与分期程序的适当性有关的患者因素,就何时进行 SLNB 提出建议。
  - ▶ 第 6 条;第 4 个箭头标记子条目:“.....(例如,继续淋巴结区 US 监测、接受 CLND、考虑辅助治疗、和/或改变随访时间表).....”
  - ▶ 修订了第 7 条“.....既往原发性黑色素瘤广泛切除、旋转皮瓣或皮肤移植闭合后,.....,但在这种情况下可选择性地考虑 SLNB,特别是对于非头颈部原发性黑色素瘤。”
  - ▶ 修订了最后一个条目:“.....如果它会影响辅助治疗的决定,则可考虑 SLNB。”

2/3

- 手术原则
  - ▶ 修订了第 2 条:“.....在原发性病灶部位使用细针.....。通常不需要按摩原发性病灶。”
  - ▶ 修订了第 4 条:“.....SLN 计数的 10% 和/或颜色为蓝色,则进行进一步淋巴结探查和 SLN 识别。淋巴结区计数升高超过 10% 阈值表明需要进一步淋巴结探查。”

**黑色素瘤:皮肤 NCCN Guidelines 2023 年第 1 版相比 2022 年第 3 版的更新包括:****ME-F 前哨淋巴结活检 (SLNB) 原则****3/3**

- 病理学原则
  - ▶ 修订了第 1 条:SLN 应该通常不会被送去冷冻切片分析,但在某些情况下这可能是合适的,例如 SLNB 时的意外发现会影响立即后续护理。
- 修订了第 5 条:“.....额外的 H&E 水平和 IHC 染色可能有助于确认黑色素瘤的形态学特征。”

**ME-G 完全性/治疗性淋巴结清扫原则**

- 区域淋巴结清扫的充分性
  - ▶ 修订了第 5 条:此外,在腹股沟,存在临床阳性腹股沟股淋巴结、≥3 个显微镜下阳性(亚临床)腹股沟股淋巴结或阳性 Cloquet 淋巴结,可能会增加隐匿性髂外或闭孔镜下淋巴结疾病的可能性。在现代影像学和/或辅助治疗的背景下,对于临床/放射学未受累的盆腔淋巴结区,选择性淋巴结切除术的生存获益尚不清楚。然而,对于临床/影像学上未累及的盆腔淋巴结区,预防性淋巴结清扫的生存获益尚不明确。鉴于现代影像学和辅助治疗的进步,应由多学科团队共同做出这一决定。
  - ▶ 添加了新条目:临床试验正在评估索引淋巴结切除后的新辅助反应导向治疗,使用病理完全缓解或接近完全缓解来指导后续手术和辅助决策。
  - ▶ 修订了第 7 条“.....有关淋巴水肿体征和症状的咨询和教育,如可能可行且有必要,应由.....随访和治疗.....”
- 新增参考文献
  - ▶ Schermers B, Franke V, Rozeman EA, et al. Surgical removal of the index node marked using magnetic seed localization to assess response to neoadjuvant immunotherapy in patients with stage III melanoma. Br J Surg 2019;106:519-522.
  - ▶ Rozeman EA, Hoefsmit EP, Reijers ILM, et al. Survival and biomarker analyses from the OpACIN-neo and OpACIN neoadjuvant immunotherapy trials in stage III melanoma. Nat Med 2021;27:256-263.

**ME-H 放射治疗原则****1/7**

- 原发性疾病;根治性治疗
  - ▶ 第 2 箭头标记子条目;修订了第 3 菱形标记子条目:对于直径 <3 cm 的照射野,35 Gy/5 次,1 周内完成

**3/7**

- 修订了姑息性全脑 RT (WBRT):仅当体能状态良好的患者有效的全身治疗失败出现疾病进展无法行 SRS/SRT 时,才考虑姑息治疗(参见 ME-L)。

**ME-I 全身治疗注意事项****2/4**

- 伴 CNS 疾病患者的注意事项;
  - ▶ 修订了第 2 条:“.....抗-PD-1 纳武单抗/伊匹单抗(纳武单抗 1 mg/kg 加伊匹单抗 3 mg/kg)联合治疗.....”
  - ▶ 修订了第 4 条:“.....控制症状的患者,强烈建议由多学科团队(包括.....)进行管理综合护理.....”
- 辅助治疗的注意事项;修订了最后一个条目:“.....T结果表明,与安慰剂相比,纳武单抗+伊匹单抗组的 RFS 出现具有统计学意义和临床意义的改善,并且与纳武单抗单药治疗相比,纳武单抗+伊匹单抗组的 RFS 曲线出现较大分离,支持使用纳武单抗+伊匹单抗治疗两种活性方案均显著改善了 RFS。与安慰剂组相比,接受纳武单抗+伊匹单抗患者的总生存期(OS)显着改善。
- 参考文献已更新。



### 黑色素瘤:皮肤 NCCN Guidelines 2023 年第 1 版相比 2022 年第 3 版的更新包括:

#### [ME-I](#) 全身治疗注意事项

[3/4](#)

- 全身治疗出现进展患者的推荐
  - ▶ 存在 *BRAF* V600 激活突变
    - ◇ 第 1 箭头标记子条目; 添加了新菱形标记子条目: 抗 PD(L)-1 治疗进展后的派姆单抗/乐伐替尼。
    - ◇ 第 2 箭头标记子条目; 第 1 菱形标记子条目; 添加了新虚线标记子条目: 抗 PD(L)-1 治疗进展后的派姆单抗/乐伐替尼
    - ◇ 第 2 箭头标记子条目; 添加了第 3 菱形标记子条目: T-VEC 单药治疗 (对于疾病负担低和可注射治疗病变)。
    - ◇ 修订了第 3 个箭头标记子条目: “.....可能会在其他干预治疗后, 受益于 *BRAF/MEK* 抑制剂的再激发.....最佳.....”
    - ◇ 第 4 箭头标记子条目; 修订了第 2 菱形标记子条目: T-VEC 单药治疗 (对于疾病负担低和可注射治疗病变)
  - ▶ 不存在 *BRAF* V600 激活突变:
    - ◇ 修订了第一个箭头标记子条目: “.....对于抗-*PD-1* 单药治疗免疫治疗出现进展的患者, 可考虑.....”
      - 增加了新的菱形标记子条目: 抗 PD-1/PD-L1 治疗进展后的派姆单抗/乐伐替尼。

#### [ME-J](#) 靶向治疗相关毒性的管理

- 靶向治疗 (*BRAF* 或联合 *BRAF/MEK* 抑制剂)
  - ▶ 皮肤表现; 修订了第 2 箭头标记子条目: “.....严重和危及生命的皮肤毒性.....”
  - ▶ 修订了发热条目: “.....发热是间歇性的, 通常发生在开始治疗后 2 至 4 周通常发生在治疗开始后 2-4 周, 中位持续时间为 9 天。发热.....”
  - ▶ 添加了新参考文献: Maloney NJ, Rana J, Yang JJ, et al. Clinical features of drug-induced hypersensitivity syndrome to *BRAF* inhibitors with and without previous immune checkpoint inhibition: a review. *Support Care Cancer* 2022;30:2839-2851.

#### [ME-K](#) 脑转移管理原则

[2/5](#)

- 脑部治疗; 症状管理
  - ▶ 第 4 个箭头标记子条目; 添加了新菱形标记子条目: 抗血管内皮生长因子 (VEGF) 在伴有出血的黑色素瘤转移中的风险应与预期获益进行权衡。





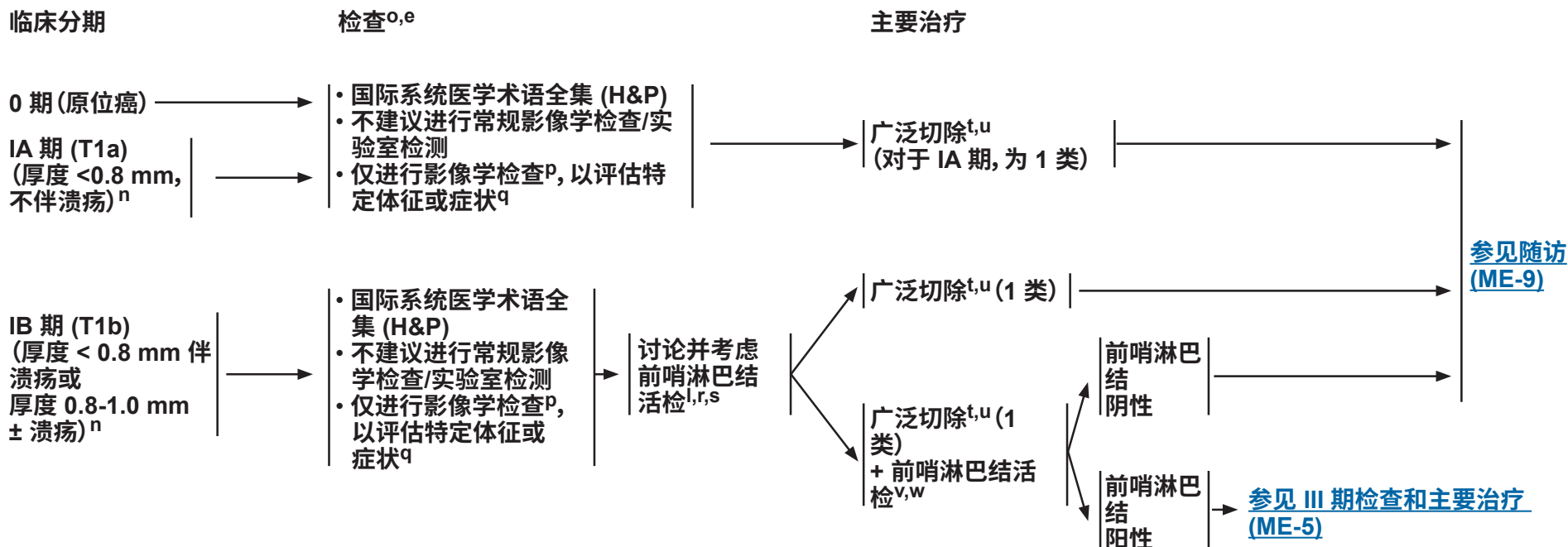
## 临床表现、病理学报告和初步检查的脚注

- a [参见单发或多发原发性黑色素瘤的风险因素 \(ME-A\)](#)。
- b [参见活检和病理学原则 \(ME-B\)](#)。
- c 如果诊断性活检的结果不足以作出治疗决策,可能需要行再次活检,同时行相关/进一步免疫组化 (IHC) 和潜在分子检测。[参见分子检测原则 \(ME-C\)](#)。
- d 如果初始部分活检不足以进行诊断或镜下分期,建议重复进行窄边界切除活检,但如果初始样本符合前哨淋巴结活检 (SLNB) 分期标准,则不应重复进行。
- e 对于皮肤黑色素瘤患者,除非需要用于指导辅助性或其他全身治疗或考虑参加临床试验,否则不建议进行原发性病变的 *BRAF* 突变分析或多基因检测。[参见分子检测原则 \(ME-C\)](#)。
- f 如果皮肤黑色素瘤缺乏表皮受累或表皮/交界部分退变,且组织学上类似皮肤或移行转移,则应进行全面讨论,考虑皮肤原发与转移过程。可能需要通过影像学检查(胸部/腹部/骨盆 CT 或 PET/CT) 进行基线转移检查,以在一开始就排除 III/IV 期疾病。
- g 尽管 AJCC 癌症分期手册第 8 版 (2017) 中的 T1 分期确定不再包括真皮有丝分裂率,但它仍然是所有厚度类别中的重要预后因子,应包含在黑色素瘤活检和手术切除的病理学评估中。
- h 对于活检或广泛切除标本的组织学阳性边界,描述周边和/或深部边界是否存在原位或侵袭性黑色素瘤。对于广泛切除标本的组织学阴性边界,国际癌症报告协作组织 (ICCR) 和美国病理学家学会 (CAP) 指南不要求报告肿瘤与标记的侧部或深部边界之间的显微镜测量距离,该测量结果通常不应影响临床决策。
- i 微卫星灶代表显微镜下识别的淋巴转移,并表示复发的风险增加。发现微卫星灶与原发肿瘤(相邻或深部)不连续。AJCC 癌症分期手册第 8 版 (2017) 不根据肿瘤巢的直径或与原发性肿瘤的距离来定义微卫星灶。根据肿瘤累及的局部淋巴结数量(分别为 0、1 或  $\geq 2$  个),将微卫星灶、临床卫星灶或移行转移病例归类为 N1c、N2c 或 N3c。
- j 对于活检标本中有微卫星灶(无淋巴结/远处疾病临床证据)的患者,参见 [ME-4](#) 了解进一步检查和治疗相关信息。
- k 有时可能会难以区分侵袭性黑色素瘤是否存在于淋巴道内或代表微卫星灶。在这种情况下,使用 IHC 检测特异性淋巴标记物(例如 D2-40)可能有助于区分。
- l 在单纯型结缔组织增生性黑色素瘤(>90% 的侵袭性黑色素瘤与显著的基质纤维化相关)患者中,与混合型结缔组织增生性/非结缔组织增生性和传统黑色素瘤亚型相比,SLNB 阳性较少见。各研究之间结缔组织增生性黑色素瘤 SLNB 阳性率的差异性,可能是由于在定义单纯型结缔组织增生性黑色素瘤、组织病理学再现性和/或报道方面缺乏标准化标准所致。鉴于这些不一致报告,SLNB 在单纯型结缔组织增生性黑色素瘤患者中的作用仍存在争议。
- m 广泛与局灶性亲神经性(即,仅累及单神经与多神经和/或受累神经大小)的病理学报告可能有助于指导临床决策。

注:除非另有说明,所有推荐均为 2A 类。

临床试验:NCCN 认为任何癌症患者都可以在临床试验中得到最佳治疗,因此特别鼓励患者参与临床试验。





### 参见 ME-2A 的其他脚注

<sup>n</sup> 如果患者前哨淋巴结 (SLN) 为阳性的风险 <5%, 则 NCCN 不推荐进行 SLNB。这将包括临床 IA 期 T1a 黑色素瘤 (Breslow 深度 <0.8 mm, 不伴溃疡), 无其他不良特征, 除非在确定镜下分期时存在明显的不确定性 (由于阳性深切缘或较大病灶的采样受限)。如果患者 SLNB 为阳性的风险为 5%–10%, 则 NCCN 建议讨论并考虑行 SLNB。这将包括临床 IB 期、T1b 黑色素瘤 (Breslow 深度 <0.8 mm 伴溃疡, 或 0.8-1 mm 伴或不伴溃疡), 或 T1a 病灶伴 Breslow 深度 ≥0.5 mm 和其他不良特征 (年龄 ≤ 42 岁, 头/颈位, 淋巴血管浸润, 和/或有丝分裂指数 ≥2/mm<sup>2</sup>), 当存在多种不良特征时风险会累积增加 (Shannon AB, et al. J Am Acad Dermatol 2023;88:52-59)。现成的免费风险计算器 (例如, [melanomarisk.org.au](https://melanomarisk.org.au); [https://www.mskcc.org/nomograms/melanoma/sentinel\\_lymph\\_node\\_metastasis](https://www.mskcc.org/nomograms/melanoma/sentinel_lymph_node_metastasis)) 可以帮助临床医生讨论 SLNB 在这些情况下的风险与获益。

注: 除非另有说明, 所有推荐均为 2A 类。

临床试验: NCCN 认为任何癌症患者都可以在临床试验中得到最佳治疗, 因此特别鼓励患者参与临床试验。

### 检查和主要治疗的脚注

- <sup>e</sup> 对于皮肤黑色素瘤患者,除非需要用于指导辅助性或其他全身治疗或考虑参加临床试验,否则不建议进行原发性病变的 *BRAF* 突变分析或多基因检测。[参见分子检测原则 \(ME-C\)](#)。
- <sup>l</sup> 在单纯型结缔组织增生性黑色素瘤 (>90% 的侵袭性黑色素瘤与显著的基质纤维化相关) 患者中,与混合型结缔组织增生性/非结缔组织增生性和传统黑色素瘤亚型相比,SLNB 阳性较少见。各研究之间结缔组织增生性黑色素瘤 SLNB 阳性率的差异性,可能是由于在定义单纯型结缔组织增生性黑色素瘤、组织病理学再现性和/或报道方面缺乏标准化标准所致。鉴于这些不一致报告,SLNB 在单纯型结缔组织增生性黑色素瘤患者中的作用仍存在争议。
- <sup>o</sup> 目前,没有足够的证据支持将当前 GEP 检测纳入黑色素瘤护理中。根据特定 AJCC-8 黑色素瘤分期使用 GEP (SLNB 之前或之后),需要对大型当代未筛选患者数据集进行进一步前瞻性研究。用于区分低转移风险和高转移风险黑色素瘤的预后 GEP 检测不应取代病理分期程序,并且不建议在临床研究或试验范围之外使用。此外,由于 I 期黑色素瘤发生转移的概率很低,并且使用这些检测的假阳性结果比例较高,因此 GEP 检测不应用于指导该亚组的临床决策。在个体基础上,可以使用多变量列线图/风险计算器了解 SLNB 阳性的概率。正在进行的前瞻性研究将进一步为使用 GEP 检测进行 SLNB 风险预测提供信息。[参见分子检测原则 \(ME-C\)](#)。
- <sup>p</sup> [参见影像学原则 - 检查 \(ME-D\)](#)。
- <sup>q</sup> 淋巴结区超声 (US) 不能替代 SLNB。对于局部淋巴结体检结果不确定的黑色素瘤患者,在 SLNB 之前考虑进行淋巴结区 US 检查。只要可能,应从组织学角度确认淋巴结区 US 显示的异常或可疑结果。阴性淋巴结区 US 不能替代临床可疑淋巴结活检。
- <sup>r</sup> 可能基于患者存在严重并存疾病、患者偏好或其他因素 (例如高龄和/或机能状态较差) 而作出不行 SLNB 的决策。
- <sup>s</sup> SLNB 是一项重要的分期工具。虽然 SLNB 本身未显示出改善疾病特异性生存率 (DSS),但它与改善区域淋巴结疾病控制相关 (Crystal JS, et al.JAMA Surg 2022;157:835-842)。SLNB 阳性会使患者的分期升至 III 期。辅助治疗已被证明主要改善选定高危 III 期疾病患者的无复发生存期 (RFS) (超过总生存期 [OS])。
- <sup>t</sup> [参见原发性黑色素瘤广泛切除的手术边界原则 \(ME-E\)](#)。
- <sup>u</sup> 对于广泛切除标本中有微卫星灶的患者,参见 [ME-4](#) 了解进一步检查和治疗相关信息。
- <sup>v</sup> 应通过连续切片和 IHC 对 SLN 进行评估。
- <sup>w</sup> [参见前哨淋巴结活检 \(SLNB\) 原则 \(ME-F\)](#)。

注:除非另有说明,所有推荐均为 2A 类。  
临床试验:NCCN 认为任何癌症患者都可以在临床试验中得到最佳治疗,因此特别鼓励患者参与临床试验。

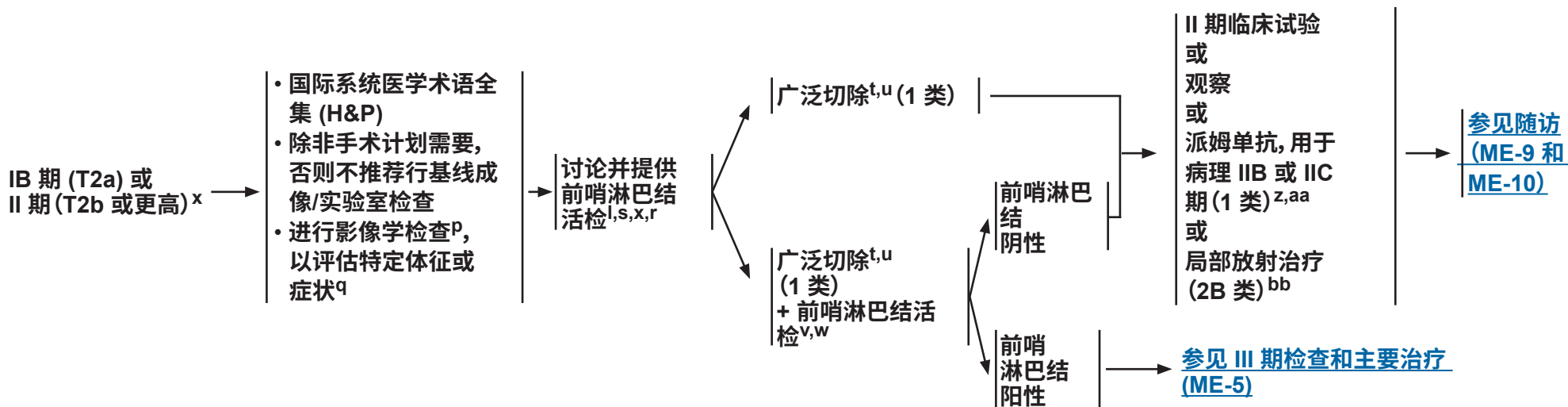


临床分期

检查<sup>o,e</sup>

主要治疗

辅助治疗<sup>y</sup>



**参见 ME-3A 的附加脚注**

<sup>x</sup> 当初活检或广泛切除标本中存在微卫星灶时, 可确定至少为 N1c 且至少为 IIIB 期疾病。虽然与其他 III 期患者人群相比研究较不充分, 但 SLN 状态对存在微卫星灶的患者确实具有预后意义, 如果 SLN 呈阳性, 患者分期升至 N2c 和 IIIC 期。对于存在微卫星灶的患者, 应考虑进行 SLNB, 尤其是在 SLNB 会改变管理决策的情况下。

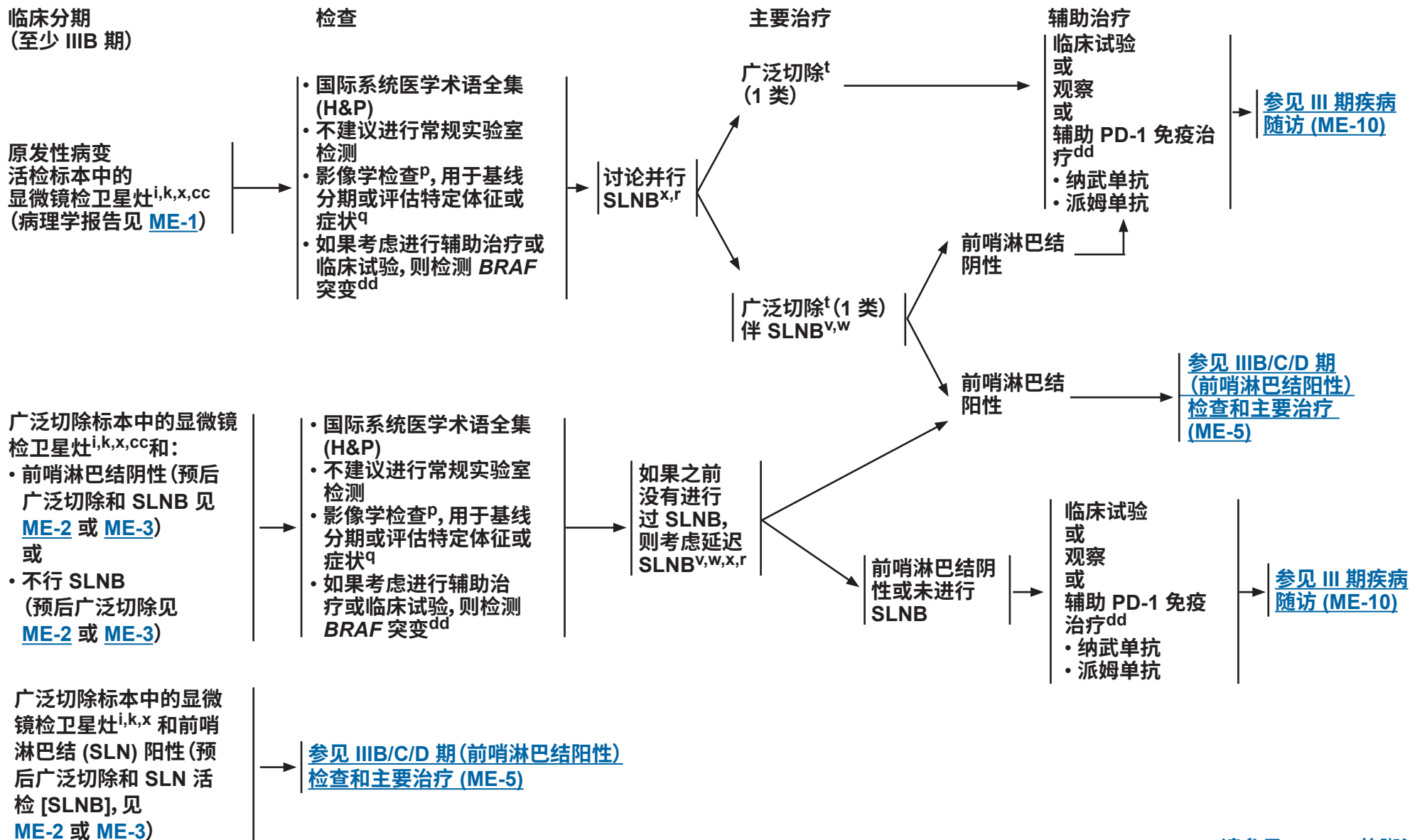
注: 除非另有说明, 所有推荐均为 2A 类。  
临床试验: NCCN 认为任何癌症患者都可以在临床试验中得到最佳治疗, 因此特别鼓励患者参与临床试验。



## IB 期 (T2A) 或 II 期 (T2B 或更高) 脚注

- <sup>e</sup> 对于皮肤黑色素瘤患者,除非需要用于指导辅助性或其他全身治疗或考虑参加临床试验,否则不建议进行原发性病变的 *BRAF* 突变分析或多基因检测。[参见分子检测原则 \(ME-C\)](#)。
- <sup>l</sup> 在单纯型结缔组织增生性黑色素瘤 (>90% 的侵袭性黑色素瘤与显著的基质纤维化相关) 患者中,与混合型结缔组织增生性/非结缔组织增生性和传统黑色素瘤亚型相比,SLNB 阳性较少见。各研究之间结缔组织增生性黑色素瘤 SLNB 阳性率的差异性,可能是由于在定义单纯型结缔组织增生性黑色素瘤、组织病理学再现性和/或报道方面缺乏标准化标准所致。鉴于这些不一致报告,SLNB 在单纯型结缔组织增生性黑色素瘤患者中的作用仍存在争议。
- <sup>o</sup> 目前,没有足够的证据支持将当前 GEP 检测纳入黑色素瘤护理中。根据特定 AJCC-8 黑色素瘤分期使用 GEP (SLNB 之前或之后),需要对大型当代未筛选患者数据集进行进一步前瞻性研究。用于区分低转移风险和高转移风险黑色素瘤的预后 GEP 检测不应取代病理分期程序,并且不建议在临床研究或试验范围之外使用。此外,由于 I 期黑色素瘤发生转移的概率很低,并且使用这些检测的假阳性结果比例较高,因此 GEP 检测不应用于指导该亚组的临床决策。在个体基础上,可以使用多变量列线图/风险计算器了解 SLNB 阳性的概率。正在进行的前瞻性研究将进一步为使用 GEP 检测进行 SLNB 风险预测提供信息。[参见分子检测原则 \(ME-C\)](#)。
- <sup>p</sup> [参见影像学原则 - 检查 \(ME-D\)](#)。
- <sup>q</sup> 淋巴结区 US 不能替代 SLNB。对于局部淋巴结体检结果不确定的黑色素瘤患者,在 SLNB 之前考虑进行淋巴结区 US 检查。只要可能,应从组织学角度确认淋巴结区 US 显示的异常或可疑结果。阴性淋巴结区 US 不能替代临床可疑淋巴结活检。
- <sup>r</sup> 可能基于患者存在严重并存疾病、患者偏好或其他因素(如高龄患者和/或机能状态较差)而作出不行 SLNB 的决策。
- <sup>s</sup> SLNB 是一项重要的分期工具。虽然 SLNB 本身未显示出改善 DSS,但它与改善区域淋巴结疾病控制相关 (Crystal JS, et al. JAMA Surg 2022;157:835-842)。SLNB 阳性会使患者的分期升至 III 期。已证明辅助治疗主要改善选定高风险 III 期疾病患者的 RFS (超过 OS)。
- <sup>t</sup> [参见原发性黑色素瘤广泛切除的手术边界原则 \(ME-E\)](#)。
- <sup>u</sup> 对于广泛切除标本中有微卫星灶的患者,参见 [ME-4](#) 了解进一步检查和治疗相关信息。
- <sup>v</sup> 应通过连续切片和 IHC 对 SLN 进行评估。
- <sup>w</sup> [参见前哨淋巴结活检 \(SLNB\) 原则 \(ME-F\)](#)。
- <sup>y</sup> [对于考虑接受辅助治疗的 IIB/IIC 期患者,治疗前影像学检查是合适的。](#)
- <sup>z</sup> 在考虑派姆单抗辅助治疗前,强烈建议对 IIB 和 IIC 期黑色素瘤进行病理学分期(使用 SLNB) — 以加强患者的风险/获益讨论并优化局部/区域疾病控制。
- <sup>aa</sup> 派姆单抗辅助治疗可有效减少已切除 IIB 和 IIC 期黑色素瘤的复发事件。然而,需要更长时间的随访以评估派姆单抗辅助治疗对 OS 的影响。考虑使用派姆单抗辅助治疗 IIB 或 IIC 期疾病的临床医生应与患者进行详细讨论,以权衡治疗获益对比毒性的利弊。除分期外,需要考虑的因素包括患者的年龄、体能状态、自身免疫性疾病的个人/家族史和风险耐受性。
- <sup>bb</sup> 根据促结缔组织增生性组织学和/或亲神经性,在选定的高风险患者中考虑对已切除原发性肿瘤部位进行 RT。[参见放射治疗原则 \(ME-H\)](#)。

注:除非另有说明,所有推荐均为 2A 类。  
 临床试验:NCCN 认为任何癌症患者都可以在临床试验中得到最佳治疗,因此特别鼓励患者参与临床试验。



请参见 ME-4A 的脚注

注:除非另有说明, 所有推荐均为 2A 类。  
临床试验: NCCN 认为任何癌症患者都可以在临床试验中得到最佳治疗, 因此特别鼓励患者参与临床试验。



### 显微镜检卫星灶的脚注

- <sup>i</sup> 微卫星灶代表显微镜下识别的淋巴转移,并表示复发的风险增加。发现微卫星灶与原发肿瘤(相邻或深部)不连续。AJCC 癌症分期手册第 8 版(2017)不根据肿瘤巢的直径或与原发性肿瘤的距离来定义微卫星灶。根据肿瘤累及的局部淋巴结数量(分别为 0、1 或  $\geq 2$  个),将微卫星灶、临床卫星灶或移行转移病例归类为 N1c、N2c 或 N3c。
- <sup>k</sup> 有时可能会难以区分侵袭性黑色素瘤是否存在于淋巴道内或代表微卫星灶。在这种情况下,使用 IHC 检测特异性淋巴标记物(例如 D2-40)可能有助于区分。
- <sup>p</sup> [参见影像学原则 - 检查 \(ME-D\)](#)。
- <sup>q</sup> 淋巴结区 US 不能替代 SLNB。对于局部淋巴结体检结果不确定的黑色素瘤患者,在 SLNB 之前考虑进行淋巴结区 US 检查。只要可能,应从组织学角度确认淋巴结区 US 显示的异常或可疑结果。阴性淋巴结区 US 不能替代临床可疑淋巴结活检。
- <sup>r</sup> 可能基于患者存在严重并存疾病、患者偏好或其他因素(如高龄患者和/或机能状态较差)而作出不行 SLNB 的决策。
- <sup>t</sup> [参见原发性黑色素瘤广泛切除的手术边界原则 \(ME-E\)](#)。
- <sup>v</sup> 应通过连续切片和 IHC 对 SLN 进行评估。
- <sup>w</sup> [参见前哨淋巴结活检 \(SLNB\) 原则 \(ME-F\)](#)。
- <sup>x</sup> 当初始活检或广泛切除标本中存在微卫星灶时,可确定至少为 N1c 且至少为 IIIB 期疾病。虽然与其他 III 期患者人群相比研究较不充分,但 SLN 状态对存在微卫星灶的患者确实具有预后意义,如果 SLN 呈阳性,患者分期升至 N2c 和 IIIC 期。对于存在微卫星灶的患者,应考虑进行 SLNB,尤其是在 SLNB 会改变管理决策的情况下。
- <sup>cc</sup> 无临床卫星灶、移行或淋巴结疾病的原发病变微卫星灶。
- <sup>dd</sup> 对比 SLNB 阳性,仅依据微卫星灶分期为黑色素瘤 IIIB 期的患者显示出更优生存率(Bartlett EK. J Surg Oncol 2019;119:200-207; Karakousis GC, et al. Ann Surg Oncol 2019;26:33-41)。由于辅助治疗试验中未对 SLN 阴性、微卫星灶阳性的患者进行研究,因此这些试验结果可能并不适用于此亚组。

注:除非另有说明,所有推荐均为 2A 类。

临床试验:NCCN 认为任何癌症患者都可以在临床试验中得到最佳治疗,因此特别鼓励患者参与临床试验。



临床/ 病理分期 <sup>ee</sup>	检查	主要治疗 <sup>hh</sup>	辅助治疗
<p>IIIA 期 (前哨淋巴结 阳性)</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 基线分期时考虑进行影像学检查<sup>p</sup></li> <li>• 进行影像学检查<sup>p</sup>, 以评估特定体征或症状</li> <li>• 考虑进行 <i>BRAF</i> 突变检测<sup>gg</sup></li> </ul>	<p>观察, 不进行额外淋巴结手术, 并进行强制性影像学淋巴结监测<sup>ii,jj</sup> (首选) 或 完全性淋巴结清扫 (CLND)<sup>kk</sup></p>	<p><b>可选方案<sup>ll</sup></b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• 基于复发风险的全身性治疗<sup>mm</sup> <ul style="list-style-type: none"> <li>▶ 首选方案                             <ul style="list-style-type: none"> <li>◇ 纳武单抗<sup>nn,oo,pp,qq</sup></li> <li>◇ 派姆单抗<sup>nn,oo,pp,qq</sup></li> <li>◇ 达拉非尼/曲美替尼<sup>oo,pp,rr,ss</sup></li> </ul> </li> </ul> </li> <li>• 观察<sup>ll,mm</sup></li> </ul>
<p>IIIB/C/D 期 (前哨淋巴结 阳性)<sup>ee</sup></p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 影像学检查<sup>p</sup>, 用于基线分期以及评估特定体征或症状</li> <li>• <i>BRAF</i> 突变检测<sup>gg</sup></li> </ul>	<p>观察, 不进行额外淋巴结手术, 并进行强制性影像学淋巴结监测<sup>ii,jj</sup> (首选) 或 完全性淋巴结清扫 (CLND)<sup>kk</sup></p>	<p><b>可选方案<sup>ll</sup></b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• 基于复发风险的全身性治疗<sup>mm</sup> <ul style="list-style-type: none"> <li>▶ 首选方案                             <ul style="list-style-type: none"> <li>◇ 纳武单抗<sup>nn,oo,pp,qq</sup></li> <li>◇ 派姆单抗<sup>nn,oo,pp,qq</sup></li> <li>◇ 达拉非尼/曲美替尼<sup>oo,pp,rr,ss</sup></li> </ul> </li> </ul> </li> <li>• 观察<sup>ll,mm</sup></li> </ul>
<p>III 期 (临床阳性淋巴结)<sup>ff</sup></p>	<p><a href="#">请参见 ME-6</a></p>		<p><a href="#">参见随访 (ME-10)</a></p>

[请参见 ME-5A 的脚注](#)

注:除非另有说明,所有推荐均为 2A 类。  
临床试验:NCCN 认为任何癌症患者都可以在临床试验中得到最佳治疗,因此特别鼓励患者参与临床试验。

### III 期脚注(前哨淋巴结阳性)

<sup>p</sup> 参见影像学原则 - 检查 (ME-D)。

<sup>ee</sup> 对于 SLN 阳性的患者,原发性肿瘤或广泛切除标本的初始活检存在微卫星灶会将患者分期至少升至 IIIC 期。在任何有关辅助治疗的讨论中,都应承认存在微卫星灶会增加复发风险,而与 SLN 肿瘤负荷无关。伴微卫星灶的患者应更频繁进行随访,与复发风险增加相称。

<sup>ff</sup> 对于淋巴结临床阳性的患者,原发性肿瘤或广泛切除标本的初始活检存在微卫星灶会将患者分期至少升至 IIIC 期。虽然这并不影响推荐的检查和治疗,但对比无微卫星灶的患者,该类患者复发风险更高。

<sup>gg</sup> 建议对将来可能选择接受 *BRAF* 定向治疗的 III 期黑色素瘤患者进行 *BRAF* 突变检测。参见分子检测原则 (ME-C)。如果检测结果可能对进一步的治疗决策或是否符合参与临床试验的资格给出指导,则考虑进行更广泛的基因组特征分析。

<sup>hh</sup> 对于前哨淋巴结阳性患者,两项前瞻性随机 III 期研究表明,与接受淋巴结区 US 监测的患者相比,接受 CLND 的患者的黑色素瘤特异性生存期或 OS 未改善,但仅一项研究 (MSLT-II) 包括头颈部原发性黑色素瘤患者。CLND 确实提供了额外的预后信息并改善了区域控制/复发,但代价是增加了并发症(包括伤口并发症和长期淋巴水肿)。预测非 SLN 阳性的因素包括前哨淋巴结肿瘤负荷、阳性淋巴结数量和原发性肿瘤的厚度/溃疡。

[参见完全性/治疗性淋巴结清扫原则 \(ME-G\)。](#)

<sup>ii</sup> 如果有机构专业知识,则首选淋巴结 US 监测。替代影像学方式(例如 CT、MRI)可以接受。

<sup>jj</sup> 对于未接受 CLND 的 SLNB 阳性患者,临床检查和 US/影像学监测的频率应与两项前瞻性随机试验 (MSLT-II 和 DeCOG) 一致;即,前 2 年内每 4 个月一次,然后第 3 年至第 5 年期间每 6 个月一次。参见影像学原则 (ME-D)。

<sup>kk</sup> 淋巴结区 US/影像学监测可能并非在所有病例中都优于 CLND(例如,由于监测需要后勤保障,当原发肿瘤组织学和 SLN 肿瘤负担表明其他区域淋巴结受累的可能性更高时和/或未进行辅助治疗时,产生患者偏好)。

<sup>ll</sup> 选择辅助全身治疗还是观察,应考虑患者的黑色素瘤复发风险和治疗毒性风险。[请参见全身治疗注意事项 \(ME-I\)。](#)

<sup>mm</sup> 在极低风险 IIIA 期疾病(原发性肿瘤厚度  $\leq 2$  mm,不伴溃疡,SLN 转移  $< 1$  mm)患者中,辅助治疗的毒性可能超过获益。

<sup>nn</sup> 与高剂量伊匹单抗相比,纳武单抗对 RFS 的改善具有临床意义,但随访 48 个月时,OS 相当。与安慰剂相比,派姆单抗对 RFS 的改善具有临床意义,但其对 OS 的影响尚无相关报告。

<sup>oo</sup> 达拉非尼/曲美替尼和派姆单抗辅助治疗是 AJCC 第 7 版 SLN 转移  $> 1$  mm 的 IIIA 期患者或 IIIB/C 期患者的 1 类选择。纳武单抗辅助治疗是 AJCC 第 7 版 IIIB/C 期患者的 1 类选择。

<sup>pp</sup> 对抗 PD-1 辅助治疗进行测试的随机临床试验包括复发风险较高的前哨淋巴结阳性患者:原发性肿瘤伴溃疡患者(即纳武单抗、派姆单抗)或一个 SLN 转移  $> 1$  mm(派姆单抗)的患者。

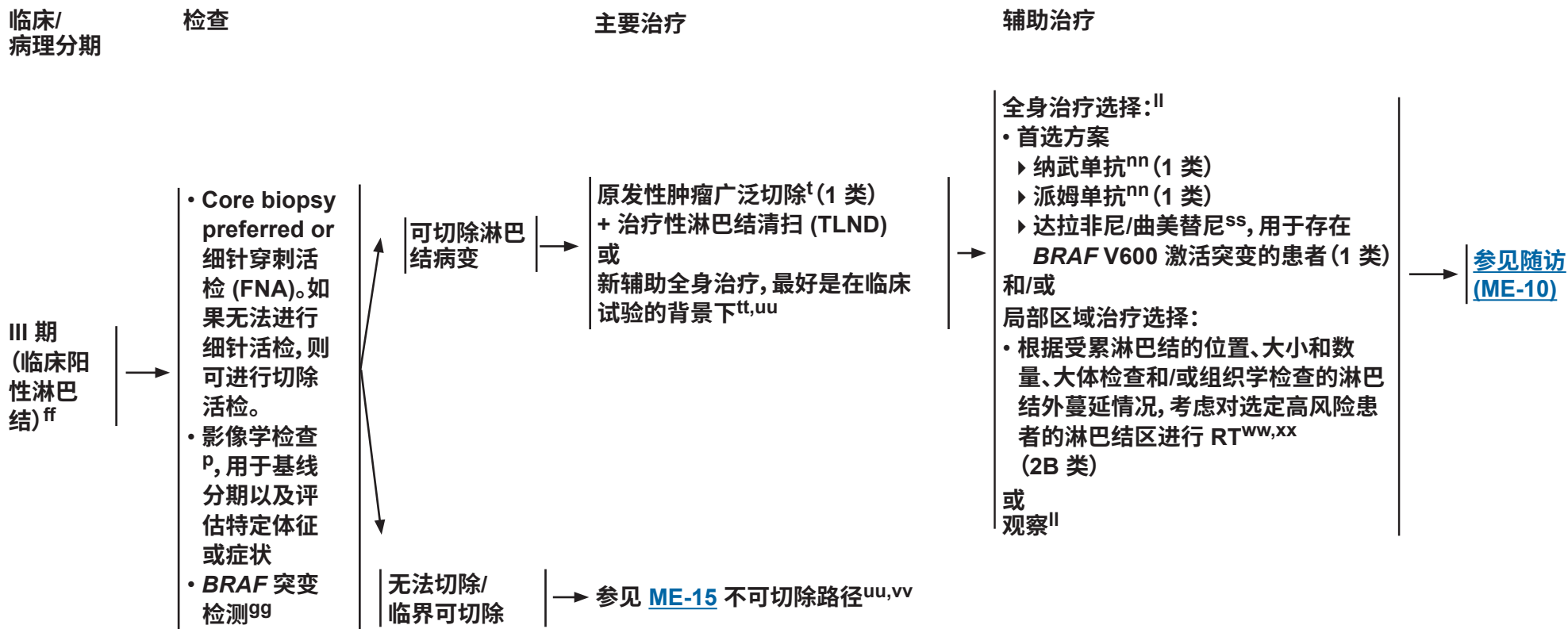
<sup>qq</sup> 在研究抗 PD-1 辅助治疗或达拉非尼/曲美替尼辅助治疗的临床试验中,所有患者在随机分组前均需接受 CLND。两项前瞻性试验的结果显示:CLND 对 DSS 或 OS 没有影响,尚不清楚 CLND 是否应成为决定在前哨淋巴结阳性患者中使用任何辅助治疗的因素。

<sup>rr</sup> 对用于 *BRAF* V600E/K 突变患者的达拉非尼/曲美替尼辅助联合治疗进行测试的随机临床试验包括复发风险较高的前哨淋巴结阳性患者:原发性肿瘤伴溃疡患者和/或 SLN 转移  $> 1$  mm 的患者。

<sup>ss</sup> 如果达拉非尼/曲美替尼出现不可接受的毒性或基于副作用特征,可考虑使用其他 *BRAF*/MEK 抑制剂联合治疗。

注:除非另有说明,所有推荐均为 2A 类。  
临床试验:NCCN 认为任何癌症患者都可以在临床试验中得到最佳治疗,因此特别鼓励患者参与临床试验。





有关脚注, 参见 [ME-6A](#)

注: 除非另有说明, 所有推荐均为 2A 类。  
临床试验: NCCN 认为任何癌症患者都可以在临床试验中得到最佳治疗, 因此特别鼓励患者参与临床试验。



## III 期脚注 (临床淋巴结阳性)

<sup>p</sup> 参见影像学原则 - 检查 (ME-D)。

<sup>t</sup> 参见原发性黑色素瘤广泛切除的手术边界原则 (ME-E)。

<sup>ff</sup> 对于淋巴结临床阳性的患者,原发性肿瘤或广泛切除标本的初始活检存在微卫星灶会将患者分期至少升至 IIIC 期。虽然这并不影响推荐的检查和治疗,但对比无微卫星灶的患者,该类患者复发风险更高。

<sup>gg</sup> 建议对将来可能选择接受 BRAF 定向治疗的 III 期黑色素瘤患者进行 BRAF 突变检测。参见分子检测原则 (ME-C)。如果检测结果可能对进一步的治疗决策或是否符合参与临床试验的资格给出指导,则考虑进行更广泛的基因组特征分析。

<sup>ll</sup> 选择辅助全身治疗还是观察,应考虑患者的黑色素瘤复发风险和治疗毒性风险。请参见全身治疗注意事项 (ME-I)。

<sup>nn</sup> 与高剂量伊匹单抗相比,纳武单抗对 RFS 的改善具有临床意义,但随访 48 个月时,OS 相当。与安慰剂相比,派姆单抗对 RFS 的改善具有临床意义,但其对 OS 的影响尚无相关报告。

<sup>ss</sup> 如果达拉非尼/曲美替尼出现不可接受的毒性或基于副作用特征,可考虑使用其他 BRAF/MEK 抑制剂联合治疗。

<sup>tt</sup> 具有临床明显的广泛淋巴结或转移性疾病的患者发生转移进展的风险高,并且围手术期发病率的风险增加。多项临床试验对新辅助治疗进行了研究,包括单药/联合检查点抑制剂、BRAF/MEK 抑制剂和病灶内治疗单药或联合检查点抑制剂 (见下文参考文献)。

临床试验还旨在用于研究新辅助治疗后的病理缓解及其对 RFS 影响。一项包含 313 名患者(免疫治疗前未接受过治疗)的随机 2 期试验显示,接受 3 疗程新辅助派姆单抗后行手术和派姆单抗辅助治疗组的无事件生存率 (EFS) 在 2 年时为 72% (95% 置信区间 [CI], 64 至 80),而前期手术和辅助治疗组为 49% (95% CI, 41 至 59)。目前,对于推荐使用的药物、新辅助治疗的持续时间、后续手术的范围,以及在前瞻性研究之外,新辅助治疗的病理学缓解如何影响辅助治疗的选择,还没有达成共识。

- Amaria RN, et al. Nature 2022;611:155-160.
- Amaria RN, et al. Nat Med 2018;24:1649-1654.
- Patel SP, et al. N Engl J Med 2023; 388:813-823.
- Blank CU, et al. J Clin Oncol 2020;38(15 suppl):10002.
- Blank CU, et al. Nat Med 2018;24:1655-1661.
- Rozeman EA, et al. Lancet Oncol 2019;20:948-960.
- Amaria RN, et al. Lancet Oncol 2018;19:181-193.
- Long GV, et al. Lancet Oncol 2019;20:961-971.
- Dummer R, et al. Nat Med 2021;27:1789-1796.

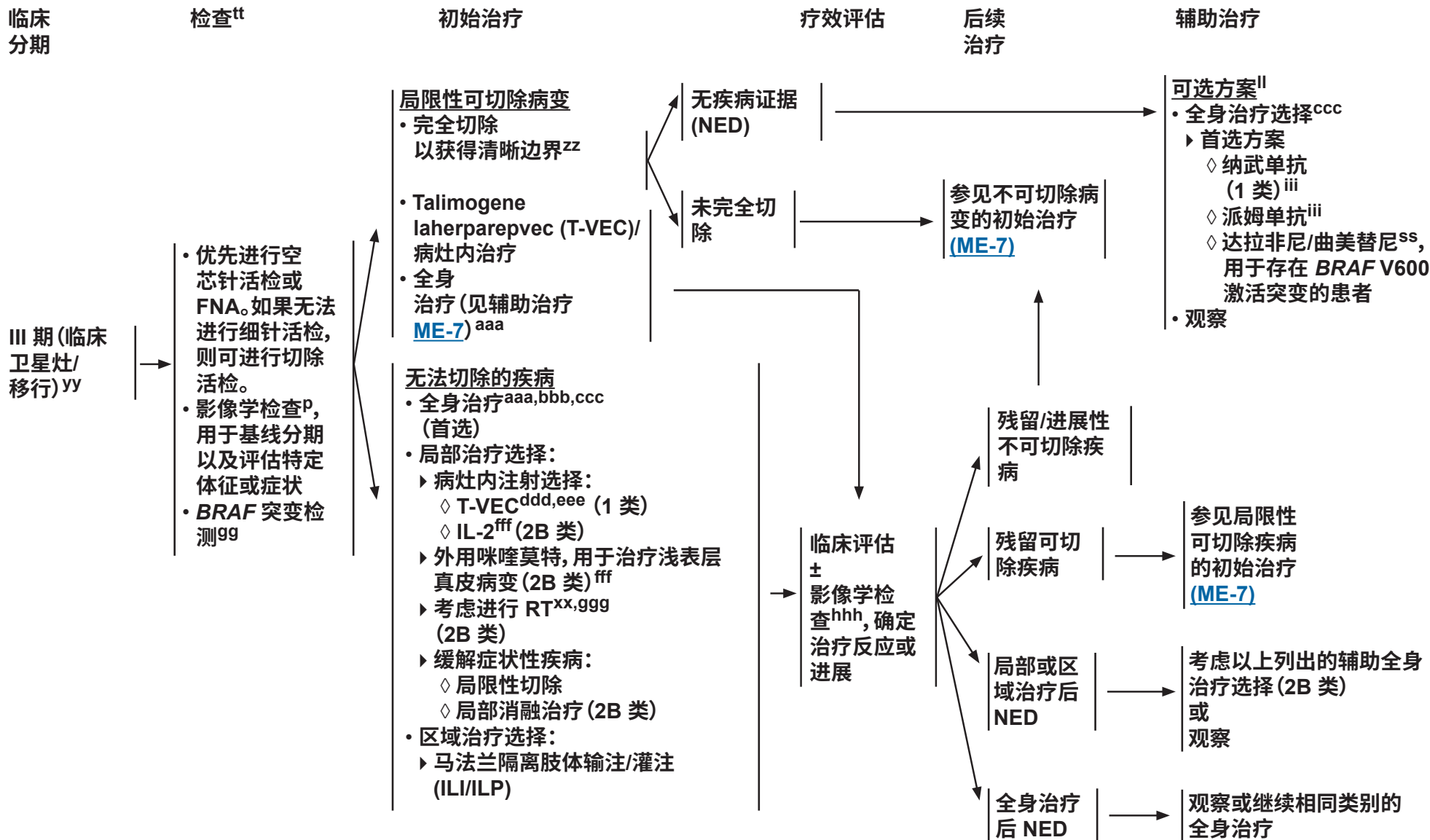
<sup>uu</sup> 用于支持 MELSYS (1/7) 作为新辅助治疗的全身治疗方案的前瞻性试验正在进行中。应监测患者是否得到最佳缓解。新辅助治疗的选择可能受到既往全身治疗的影响,包括既往治疗的时间和类型。

<sup>vv</sup> 局部晚期和不可切除变为已可切除的肿瘤,应考虑手术切除。对于不可切除的淋巴结病患者,考虑先进行全身治疗,继以切除或按 IV 期治疗。

<sup>ww</sup> 辅助淋巴结区 RT 可减少淋巴结放疗野内复发,但 RFS 或 OS 未改善。必须权衡其获益与潜在毒性,如淋巴水肿(肢体)或口咽并发症。在可用的全身辅助治疗选择中应考虑这些潜在毒性的影响。

<sup>xx</sup> 参见黑色素瘤的放射治疗原则 (ME-H)。

注:除非另有说明,所有推荐均为 2A 类。  
临床试验:NCCN 认为任何癌症患者都可以在临床试验中得到最佳治疗,因此特别鼓励患者参与临床试验。



**请参见 ME-7A 的脚注**

注:除非另有说明, 所有推荐均为 2A 类。  
 临床试验: NCCN 认为任何癌症患者都可以在临床试验中得到最佳治疗, 因此特别鼓励患者参与临床试验。



## III 期的脚注(临床卫星灶/移行)

<sup>p</sup> 参见影像学原则 - 检查 (ME-D)。

<sup>ll</sup> 选择辅助全身治疗还是观察,应考虑患者的黑色素瘤复发风险和治疗毒性风险。[请参见全身治疗注意事项 \(ME-I\)](#)。

<sup>gg</sup> 建议对将来可能选择接受 *BRAF* 定向治疗的 III 期黑色素瘤患者进行 *BRAF* 突变检测。[参见分子检测原则 \(ME-C\)](#)。如果检测结果可能对进一步的治疗决策或是否符合参与临床试验的资格给出指导,则考虑进行更广泛的基因组特征分析。

<sup>ss</sup> 如果达拉非尼/曲美替尼出现不可接受的毒性或基于副作用特征,可考虑使用其他 *BRAF/MEK* 抑制剂联合治疗。

<sup>xx</sup> [参见黑色素瘤的放射治疗原则 \(ME-H\)](#)。

<sup>yy</sup> 淋巴转移可表征为临床、放射学或病理学可检出的卫星灶转移(皮肤和/或皮下淋巴内转移,发生于距原发性黑色素瘤 2 cm 内),或移行转移(发现于距原发性黑色素瘤 2 cm 处至局部淋巴结区之间)。2 cm 临界值与 AJCC 分期定义一致,但卫星灶和移行淋巴转移在生物学和预后上相似。

<sup>zz</sup> 尚无临床数据支持卫星灶/移行转移的手术边界扩大;应获得明确的组织学边界。如果前哨淋巴结活检会改变治疗选择,则考虑针对可切除临床卫星灶/移行病变进行前哨淋巴结活检(2B 类)。[参见前哨淋巴结活检 \(SLNB\) 原则 \(ME-F\)](#)。

<sup>aaa</sup> [参见转移性或不可切除疾病的全身治疗\(MELSYS 1/7\)](#)。

<sup>bbb</sup> 对于治疗体积很小的移行转移疾病,与某些联合治疗方案相关的高毒性风险可能超过获益。

<sup>ccc</sup> 对于既往接受过皮肤黑色素瘤全身治疗(作为主动治疗或辅助治疗)的患者,应根据既往全身治疗的反应来选择全身治疗方案。对于在既往治疗期间或既往治疗后不久出现黑色素瘤进展的患者,考虑使用不同类别的药剂。对于在既往全身治疗中疾病得到控制(CR、PR 或 SD)且无残留毒性,但随后在停止治疗后 >3 个月出现疾病进展/复发的患者,可考虑使用相同药剂或相同类别的药剂进行全身治疗。

<sup>ddd</sup> 在严格选择的不可切除转移性黑色素瘤患者中,T-VEC 的缓解率(持续 ≥6 个月)为 16%。在 AJCC 第 7 版 IIIB 期和 IIIC 期疾病患者中观察到疗效,在未接受过治疗的患者中观察到疗效的可能性更高。

<sup>eee</sup> 这些选择是分层为“首选方案”的首选项。

<sup>eee</sup> 这些选择是分层为“在某些情况下有用”的首选项。

<sup>ggg</sup> 对于不可切除的黑色素瘤,根据治疗目标的不同,可以考虑采用根治性或姑息性放射治疗(RT)。根治性 RT 旨在进行持久的辐射肿瘤控制。姑息性 RT 旨在缓解肿瘤引起的症状。

<sup>hhh</sup> [参见影像学原则 - 治疗反应评估 \(ME-D 3/5\)](#)。

<sup>iii</sup> CheckMate 238 是一项 III 期随机研究,旨在评价 IIIb/c 期或 IV 期黑色素瘤患者完全切除后纳武单抗辅助治疗相较于伊匹单抗辅助治疗的疗效。该研究仅纳入 155 例发生中途转移灶的黑色素瘤患者。与高剂量伊匹单抗相比,纳武单抗对 RFS 的改善具有临床意义。未报告仅发生在中途转移灶疾病受试者中的 OS 结果。与安慰剂相比,派姆单抗对 RFS 的改善具有临床意义,但其对 OS 的影响尚无相关报告。NCCN 专家组同意将抗 PD-1 辅助治疗的适应证扩展至临床或大体检查卫星灶/移行疾病以及有显著复发风险的患者。

注:除非另有说明,所有推荐均为 2A 类。  
临床试验:NCCN 认为任何癌症患者都可以在临床试验中得到最佳治疗,因此特别鼓励患者参与临床试验。



临床/  
病理分期

检查

IV 期  
转移性



- 活检确认<sup>iii</sup>
- 乳酸脱氢酶 (LDH)
- 影像学检查<sup>p</sup>, 用于基线分期以及评估特定体征和症状



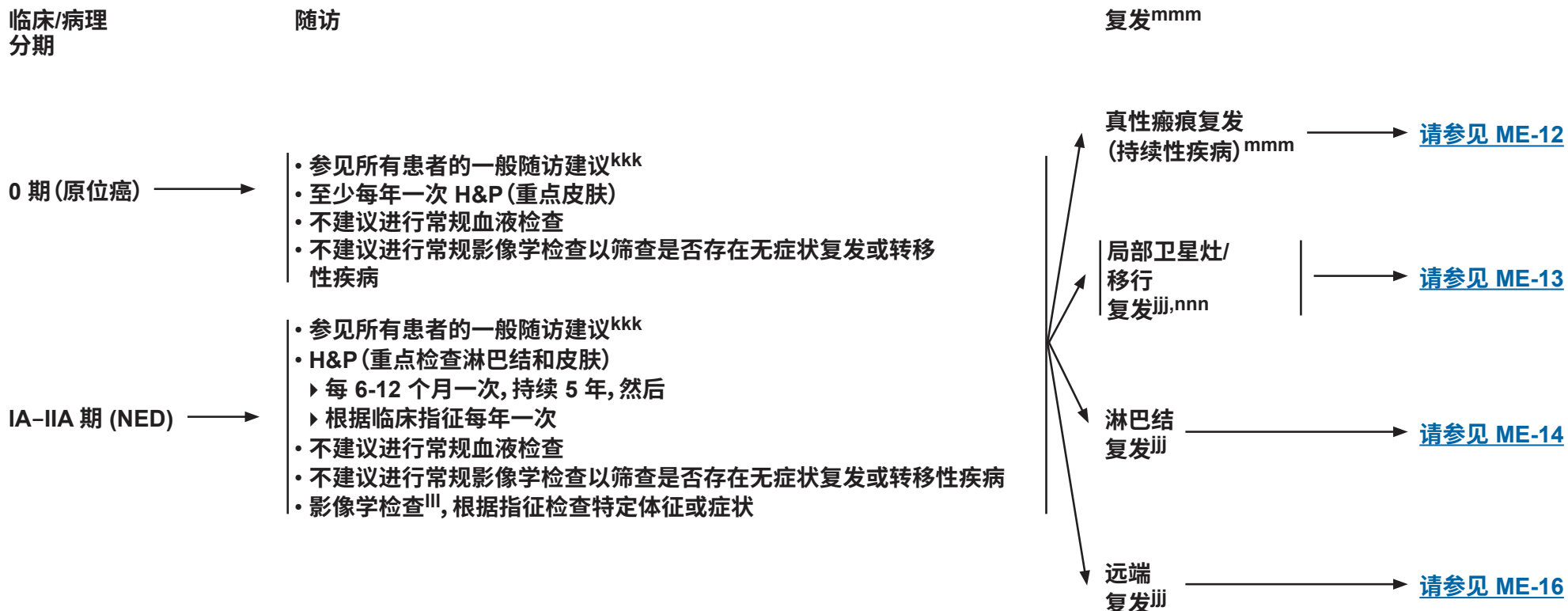
[参见寡转移性或广泛转移性病灶的治疗 \(ME-16\)](#)

<sup>p</sup> 参见影像学原则 - 检查 (ME-D)。

<sup>iii</sup> 如有可能或有临床指征, 应尽可能通过病理证实初次诊断的 IV 期疾病或临床复发。活检技术可包括粗针活检 (首选)、FNA 活检、切开/局部活检或切除活检。进行突变分析时, 组织检查始终优于细胞学检查。如果正在考虑对患者进行靶向治疗, 则通过转移瘤活检 (首选) 或从存档材料中获取组织以确定 *BRAF* 和 (在适当临床环境下) *KIT* 的变化情况。如果检测结果可能指导未来的治疗决策或参与临床试验的资格, 则考虑进行更广泛的基因组特征分析。

[见活检和病理学原则 \(ME-B\) 及分子检测原则 \(ME-C\)。](#)

注:除非另有说明, 所有推荐均为 2A 类。  
临床试验: NCCN 认为任何癌症患者都可以在临床试验中得到最佳治疗, 因此特别鼓励患者参与临床试验。



<sup>jjj</sup> 如有可能或有临床指征,应尽可能通过病理证实初次诊断的 IV 期疾病或临床复发。活检技术可包括粗针活检(首选)、FNA 活检、切开/局部活检或切除活检。进行突变分析时,组织检查始终优于细胞学检查。如果正在考虑对患者进行靶向治疗,则通过转移瘤活检(首选)或从存档材料中获取组织以确定 *BRAF* 和(在适当临床环境下)*KIT* 的变化情况。如果检测结果可能指导未来的治疗决策或参与临床试验的资格,则考虑进行更广泛的基因组特征分析。

[见活检和病理学原则 \(ME-B\) 及分子检测原则 \(ME-C\)。](#)

<sup>kkk</sup> [参见所有患者的一般随访建议 \(ME-11\)。](#)

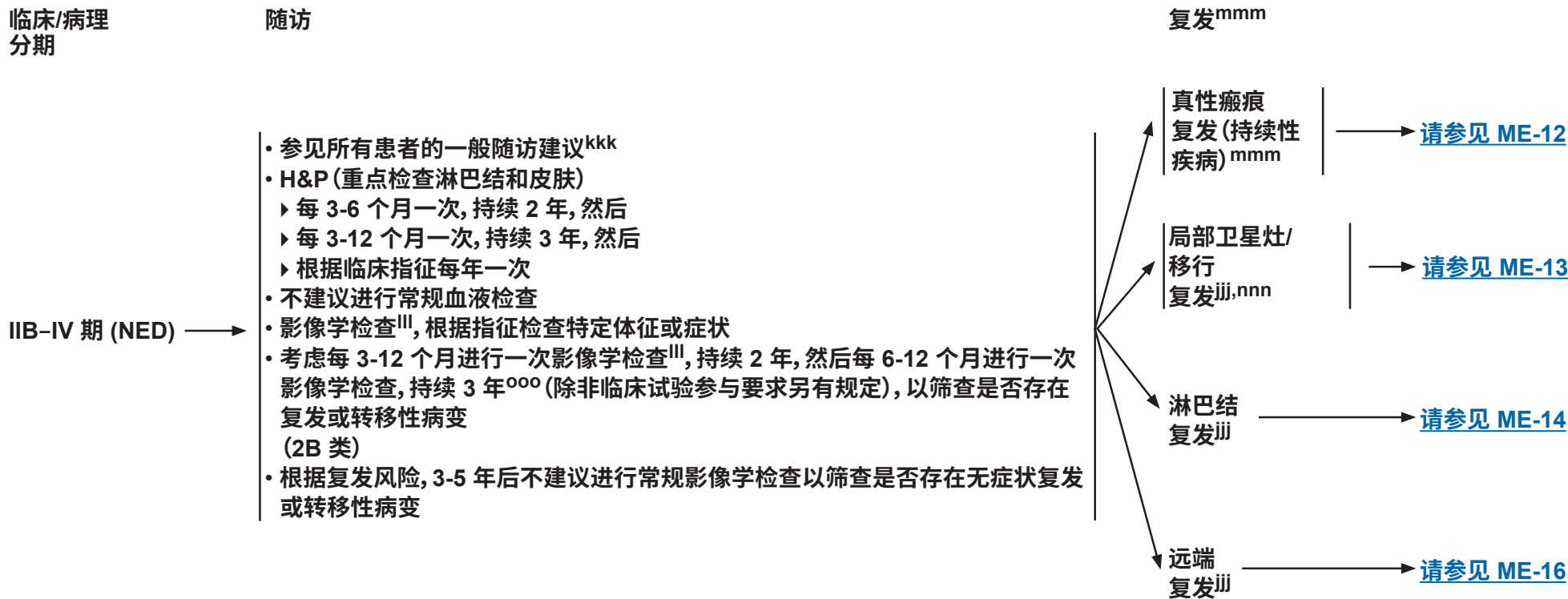
<sup>lll</sup> [参见影像学原则 - 随访 \(ME-D\)。](#)

<sup>lll</sup> 根据是否存在原位和/或径向生长阶段(紧贴手术疤痕)定义原发性肿瘤广泛切除部位的真性瘢痕复发(持续性疾病)。

<sup>nnn</sup> 局部卫星灶/移行,无原位或径向生长阶段,伴黑色素瘤瘢痕内淋巴管内深层真皮或皮下脂肪复发或邻近黑色素瘤瘢痕的卫星灶转移。卫星灶和移行转移在生物学和预后方面相似。

注:除非另有说明,所有推荐均为 2A 类。

临床试验:NCCN 认为任何癌症患者都可以在临床试验中得到最佳治疗,因此特别鼓励患者参与临床试验。



<sup>jjj</sup> 如有可能或有临床指征, 应尽可能通过病理证实初次诊断的 IV 期疾病或临床复发。活检技术可包括粗针活检 (首选)、FNA 活检、切开/局部活检或切除活检。进行突变分析时, 组织检查始终优于细胞学检查。如果正在考虑对患者进行靶向治疗, 则通过转移瘤活检 (首选) 或从存档材料中获取组织以确定 *BRAF* 和 (在适当临床环境下) *KIT* 的变化情况。如果检测结果可能指导未来的治疗决策或参与临床试验的资格, 则考虑进行更广泛的基因组特征分析。

[见活检和病理学原则 \(ME-B\) 及分子检测原则 \(ME-C\)。](#)

<sup>kkk</sup> [参见所有患者的一般随访建议 \(ME-11\)。](#)

<sup>lll</sup> [参见影像学原则-随访 \(ME-D\)。](#)

<sup>mmm</sup> 根据是否存在原位和/或径向生长阶段 (紧贴手术疤痕) 定义原发性肿瘤广泛切除部位的真性瘢痕复发 (持续性疾病)。

<sup>nnn</sup> 局部卫星灶/移行, 无原位或径向生长阶段, 伴黑色素瘤疤痕内淋巴管内深层真皮或皮下脂肪复发或邻近黑色素瘤疤痕的卫星灶转移。卫星灶和移行转移在生物学和预后方面相似。

<sup>ooo</sup> 随访的持续时间和频率以及横断面影像学检查的强度应基于初始治疗后任何时间点复发的条件概率确定。此处列出的随访建议用于监测无疾病临床迹象的患者的复发。

注: 除非另有说明, 所有推荐均为 2A 类。  
临床试验: NCCN 认为任何癌症患者都可以在临床试验中得到最佳治疗, 因此特别鼓励患者参与临床试验。



### 所有患者的一般随访建议

- 根据分期, 建议至少每年一次 H&P (重点检查淋巴结和皮肤)。
  - ▶ 诊断前临床检查方式 (即皮肤镜、全身摄影和连续数字皮肤镜)、无损成像和其他技术 (例如, 反射共聚焦显微镜、电阻抗光谱) 可能有助于监测新发原发性黑色素瘤, 特别是在痣计数高和/或存在临床非典型痣的患者中。
  - ▶ 对于临床/皮肤镜检查疑似黑色素瘤的黑色素细胞肿瘤, 诊断前非侵袭性斑贴试验也可能有助于指导活检决策。
- 向患者宣教有关常规皮肤和淋巴结自我检查的知识。
- 鼓励临床医生提出建议, 以避免可能增加未来 (新发原发性) 黑色素瘤风险的行为。其中包括向患者宣教有关日光安全性原则的知识, 包括高峰时间避免阳光照射, 穿戴日光防护服/帽子/眼镜, 在户外定时向暴露的皮肤上涂抹广谱防晒霜, 尤其是对日光敏感/肤色较浅的个体。
- 对于淋巴结检查不明确的患者, 应考虑进行短期随访和/或其他影像学检查 (超声 [Us; 首选] 或 CT), 必要时进行影像指导的活检。
- 随访时间表受复发风险和新发原发性黑色素瘤的影响, 这取决于患者/家族的黑色素瘤病史、痣计数和/或是否存在非典型痣/发育不良痣。
- 临床和家族史可识别出多基因检测可能提示以下疾病遗传风险增加的患者: 皮肤和葡萄膜黑色素瘤、星形细胞瘤、间皮瘤和乳腺癌、胰腺癌和肾癌。这些信息可以指导对适当患者及其亲属进行监测和早期检测的建议。
  - ▶ 如果个体或家族存在 3 种或 3 种以上侵袭性皮肤黑色素瘤或者有侵袭性黑色素瘤、胰腺癌和/或星形细胞瘤混合诊断, 考虑进行基因咨询转诊, 以便进行 *p16/CDKN2A* 突变检测。
  - ▶ 对于一级亲属诊断为胰腺癌的患有侵袭性皮肤黑色素瘤的患者, 建议进行包括 *CDKN2A* 在内的多基因组合检测 ([参见遗传性/家族性高危评估: 乳腺癌、卵巢癌和胰腺癌 NCCN Guidelines](#))。
  - ▶ 可能需要检测其他可能携带黑色素瘤易感突变的基因 ([参见单发或多发原发性黑色素瘤发病的风险因素 ME-A 1/2](#))。

注: 除非另有说明, 所有推荐均为 2A 类。

临床试验: NCCN 认为任何癌症患者都可以在临床试验中得到最佳治疗, 因此特别鼓励患者参与临床试验。





## 检查

## 复发的治疗

## 辅助治疗

真性瘢痕  
复发(持续性  
疾病)<sup>mmm</sup>

• 活检以确认<sup>jjj</sup>适合原发  
性肿瘤特征的检查  
(参见 [ME-2](#) 或  
[ME-3](#))

• 对肿瘤部位进行再次切除以获得  
适当的边界(参见 [ME-E](#))  
• 根据瘢痕复发的组织病理学考虑  
进行淋巴定位/SLNB<sup>w</sup>

治疗建议应基于复  
发的病理分期确定;  
遵循指导原则  
(参见 [ME-2](#) 或  
[ME-3](#))

<sup>w</sup> 参见前哨淋巴结活检 (SLNB) 原则 ([ME-F](#))。

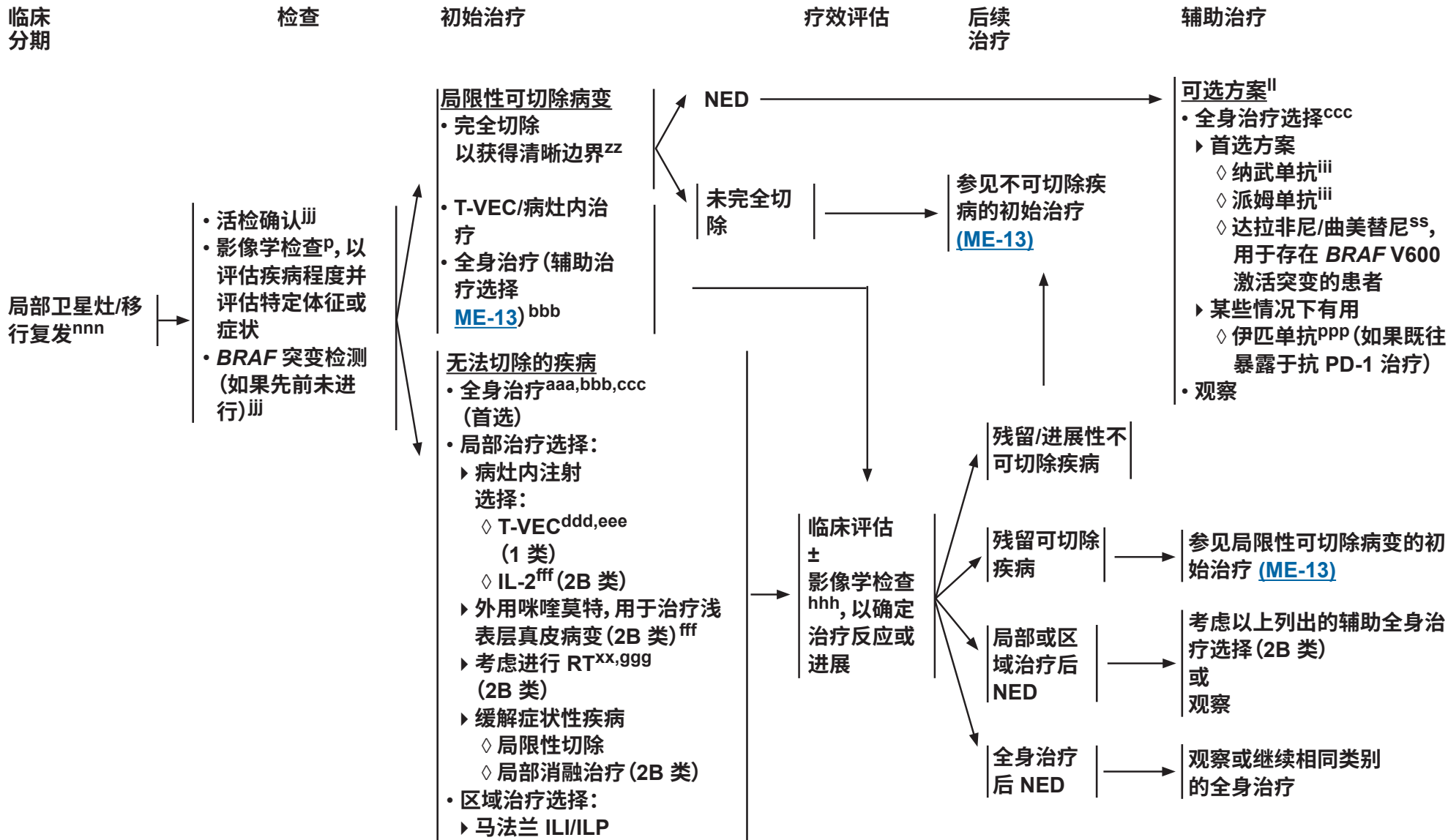
<sup>jjj</sup> 如有可能或有临床指征, 应尽可能通过病理证实初次诊断的 IV 期疾病或临床复发。活检技术可包括粗针活检(首选)、FNA 活检、切开/局部活检或切除活检。进行突变分析时, 组织检查始终优于细胞学检查。如果正在考虑对患者进行靶向治疗, 则通过转移瘤活检(首选)或从存档材料中获取组织以确定 *BRAF* 和 (在适当临床环境下) *KIT* 的变化情况。如果检测结果可能指导未来的治疗决策或参与临床试验的资格, 则考虑进行更广泛的基因组特征分析。

[见活检和病理学原则 \(ME-B\) 及分子检测原则 \(ME-C\)](#)。

<sup>lll</sup> 根据是否存在原位和/或径向生长阶段(紧贴手术疤痕)定义原发性肿瘤广泛切除部位的真性瘢痕复发(持续性疾病)。

注:除非另有说明, 所有推荐均为 2A 类。

临床试验: NCCN 认为任何癌症患者都可以在临床试验中得到最佳治疗, 因此特别鼓励患者参与临床试验。



脚注参见 **ME-13A**

注:除非另有说明,所有推荐均为 2A 类。  
临床试验:NCCN 认为任何癌症患者都可以在临床试验中得到最佳治疗,因此特别鼓励患者参与临床试验。

### 局部卫星灶/移行复发的脚注

<sup>p</sup> 参见影像学原则 - 检查 (ME-D)。

<sup>ll</sup> 选择辅助全身治疗还是观察,应考虑患者的黑色素瘤复发风险和治疗毒性风险。

[请参见全身治疗注意事项 \(ME-I\)。](#)

<sup>ss</sup> 如果达拉非尼/曲美替尼出现不可接受的毒性或基于副作用特征,可考虑使用其他 BRAF/MEK 抑制剂联合治疗。

<sup>xx</sup> [参见黑色素瘤的放射治疗原则 \(ME-H\)。](#)

<sup>zz</sup> 尚无临床数据支持卫星灶/移行转移的手术边界扩大;应获得明确的组织学边界。

如果前哨淋巴结活检会改变治疗选择,则考虑针对可切除临床卫星灶/移行病变进行前哨淋巴结活检 (2B 类)。[参见前哨淋巴结活检 \(SLNB\) 原则 \(ME-F\)。](#)

<sup>aaa</sup> [参见转移性或不可切除疾病的全身治疗 \(MELSYS 1/7\)。](#)

<sup>bbb</sup> 对于治疗体积很小的移行转移疾病,与某些联合治疗方案相关的高毒性风险可能超过获益。

<sup>ccc</sup> 对于既往接受过皮肤黑色素瘤全身治疗 (作为主动治疗或辅助治疗) 的患者,应根据既往全身治疗的反应来选择全身治疗方案。对于在既往治疗期间或既往治疗后不久出现黑色素瘤进展的患者,考虑使用不同类别的药剂。对于在既往全身治疗中疾病得到控制 (CR、PR 或 SD) 且无残留毒性,但随后在停止治疗后 >3 个月出现疾病进展/复发的患者,可考虑使用相同药剂或相同类别的药剂进行全身治疗。

<sup>ddd</sup> 在严格选择的不可切除转移性黑色素瘤患者中,T-VEC 的缓解率 (持续 ≥6 个月) 为 16%。在 AJCC 第 7 版 IIIB 期和 IIIC 期疾病患者中观察到疗效,在未接受过治疗的患者中观察到疗效的可能性更高。

<sup>eee</sup> 该选择是分层为“首选方案”的首选项。

<sup>eee</sup> 这些选择是分层为“在某些情况下有用”的首选项。

<sup>ggg</sup> 对于不可切除的黑色素瘤,根据治疗目标的不同,可以考虑采用根治性或姑息性 RT。根治性 RT 旨在进行持久的辐射肿瘤控制。姑息性 RT 旨在缓解肿瘤引起的症状。

<sup>hhh</sup> [参见影像学原则 - 治疗反应评估 \(ME-D 3/5\)。](#)

<sup>iii</sup> CheckMate 238 是一项 III 期随机研究,旨在评价 IIIb/c 期或 IV 期黑色素瘤患者完全切除后纳武单抗辅助治疗相较于伊匹单抗辅助治疗的疗效。该研究仅纳入 155 例发生中途转移灶的黑色素瘤患者。与高剂量伊匹单抗相比,纳武单抗对 RFS 的改善具有临床意义。未报告仅发生在中途转移灶疾病受试者中的 OS 结果。与安慰剂相比,派姆单抗对 RFS 的改善具有临床意义,但其对 OS 的影响尚无相关报告。NCCN 专家组同意将抗 PD-1 辅助治疗的适应证扩展至临床或大体检查卫星灶/移行疾病以及有显著复发风险的患者。

<sup>iii</sup> 如有可能或有临床指征,应尽可能通过病理证实初次诊断的 IV 期疾病或临床复发。活检技术可包括粗针活检 (首选)、FNA 活检、切开/局部活检或切除活检。进行突变分析时,组织检查始终优于细胞学检查。如果正在考虑对患者进行靶向治疗,则通过转移瘤活检 (首选) 或从存档材料中获取组织以确定 BRAF 和 (在适当临床环境下) KIT 的变化情况。如果检测结果可能指导未来的治疗决策或参与临床试验的资格,则考虑进行更广泛的基因组特征分析。

[见活检和病理学原则 \(ME-B\) 及分子检测原则 \(ME-C\)。](#)

<sup>nnn</sup> 局部卫星灶/移行,无原位或径向生长阶段,伴黑色素瘤瘢痕内淋巴管内深层真皮或皮下脂肪复发或邻近黑色素瘤瘢痕的卫星灶转移。卫星灶和移行转移在生物学和预后方面相似。

<sup>ppp</sup> 在 EORTC 前瞻性辅助高剂量伊匹单抗 10 mg/kg (ipi10) 对比安慰剂的随机试验中,ipi10 可改善 RFS 和 OS,但不良事件发生率较高,包括 1% 药物相关死亡率。然而,辅助试验未包括已切除移行疾病的患者,因此在这种情况下使用伊匹单抗辅助治疗是基于外推。在可以选择伊匹单抗辅助治疗的情况下 (如伴可切除病变患者在抗 PD-1 治疗期间出现进展),其推荐剂量为 3 mg/kg。

注:除非另有说明,所有推荐均为 2A 类。

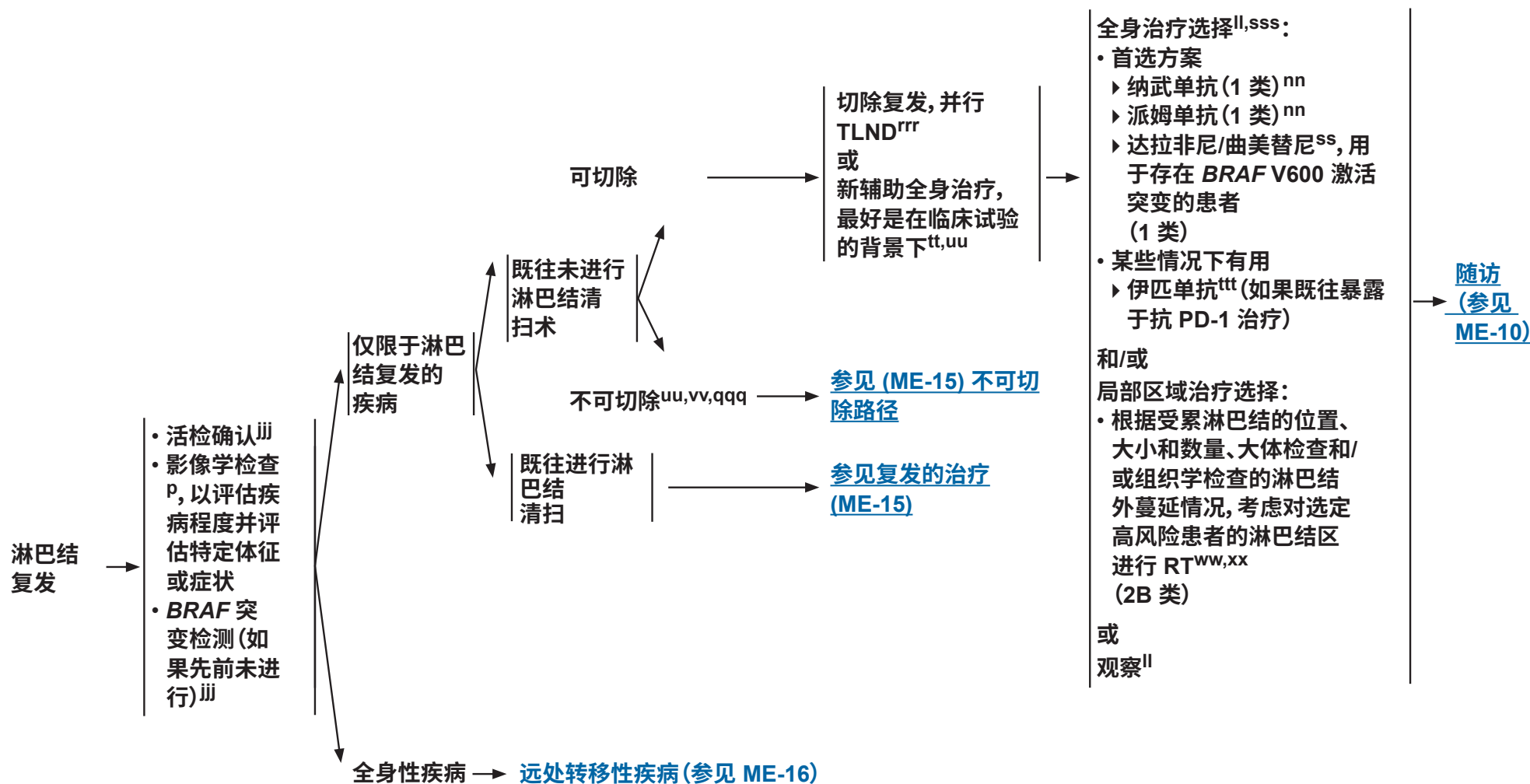
临床试验:NCCN 认为任何癌症患者都可以在临床试验中得到最佳治疗,因此特别鼓励患者参与临床试验。



### 检查

### 复发的治疗<sup>hhh</sup>

### 辅助治疗



### 参见 14A 的脚注

注:除非另有说明,所有推荐均为 2A 类。  
临床试验:NCCN 认为任何癌症患者都可以在临床试验中得到最佳治疗,因此特别鼓励患者参与临床试验。



## 淋巴结复发的脚注

<sup>p</sup> 参见影像学原则 - 检查 (ME-D)。

<sup>ll</sup> 选择辅助全身治疗还是观察,应考虑患者的黑色素瘤复发风险和治疗毒性风险。参见全身治疗注意事项 (ME-I)。

<sup>nn</sup> 与高剂量伊匹单抗相比,纳武单抗对 RFS 的改善具有临床意义,但随访 48 个月时,OS 相当。与安慰剂相比,派姆单抗对 RFS 的改善具有临床意义,但其对 OS 的影响尚无相关报告。

<sup>ss</sup> 如果达拉非尼/曲美替尼出现不可接受的毒性或基于副作用特征,可考虑使用其他 BRAF/MEK 抑制剂联合治疗。

<sup>tt</sup> 具有临床明显的广泛淋巴结或转移性疾病的患者发生转移进展的风险高,并且围手术期发病率的风险增加。多项临床试验对新辅助治疗进行了研究,包括单药/联合检查点抑制剂、BRAF/MEK 抑制剂和病灶内治疗单药或联合检查点抑制剂(见下文参考文献)。

临床试验还旨在用于研究新辅助治疗后的病理缓解及其对 RFS 影响。一项包含 313 名患者(免疫治疗前未接受过治疗)的随机 2 期试验显示,接受 3 疗程新辅助派姆单抗后行手术和派姆单抗辅助治疗组的无事件生存率(EFS)在 2 年时为 72%(95% 置信区间 [CI], 64 至 80),而前期手术和辅助治疗组为 49%(95% CI, 41 至 59)。目前,对于推荐使用的药物、新辅助治疗的持续时间、后续手术的范围,以及在前瞻性研究之外,新辅助治疗的病理学缓解如何影响辅助治疗的选择,还没有达成共识。

- Amaria RN, et al. Nature 2022;611:155-160.
- Amaria RN, et al. Nat Med 2018;24:1649-1654.
- Patel SP, et al. N Engl J Med 2023; 388:813-823.
- Blank CU, et al. J Clin Oncol 2020;38(15 suppl):10002.
- Blank CU, et al. Nat Med 2018;24:1655-1661.
- Rozeman EA, et al. Lancet Oncol 2019;20:948-960.
- Amaria RN, et al. Lancet Oncol 2018;19:181-193.
- Long GV, et al. Lancet Oncol 2019;20:961-971.
- Dummer R, et al. Nat Med 2021;27:1789-1796.

<sup>uu</sup> 用于支持 [MELSYS 1/8](#) 作为新辅助治疗的全身治疗方案的前瞻性试验正在进行中。应监测患者是否得到最佳缓解。新辅助治疗的选择可能受到既往全身治疗的影响,包括既往治疗的时间和类型

<sup>vv</sup> 局部晚期和不可切除变为已可切除的肿瘤,应考虑手术切除。对于不可切除的淋巴结病患者,考虑先进行全身治疗,继以切除或按 IV 期治疗。

<sup>ww</sup> 辅助淋巴结区 RT 可减少淋巴结放疗野内复发,但 RFS 或 OS 未改善。必须权衡其获益与潜在毒性,如淋巴水肿(肢体)或口咽并发症。在可用的全身辅助治疗选择中应考虑到这些潜在毒性的影响。

<sup>xx</sup> 参见黑色素瘤的放射治疗原则 (ME-H)。

<sup>hhh</sup> 参见影像学原则 - 治疗反应评估 (ME-D 3/5)。

<sup>iii</sup> 如有可能或有临床指征,应尽可能通过病理证实初次诊断的 IV 期疾病或临床复发。活检技术可包括粗针活检(首选)、FNA 活检、切开/局部活检或切除活检。进行突变分析时,组织检查始终优于细胞学检查。如果正在考虑对患者进行靶向治疗,则通过转移瘤活检(首选)或从存档材料中获取组织以确定 BRAF 和(在适当临床环境下)KIT 的变化情况。如果检测结果可能指导未来的治疗决策或参与临床试验的资格,则考虑进行更广泛的基因组特征分析。见[活检和病理学原则 \(ME-B\)](#)及[分子检测原则 \(ME-C\)](#)。

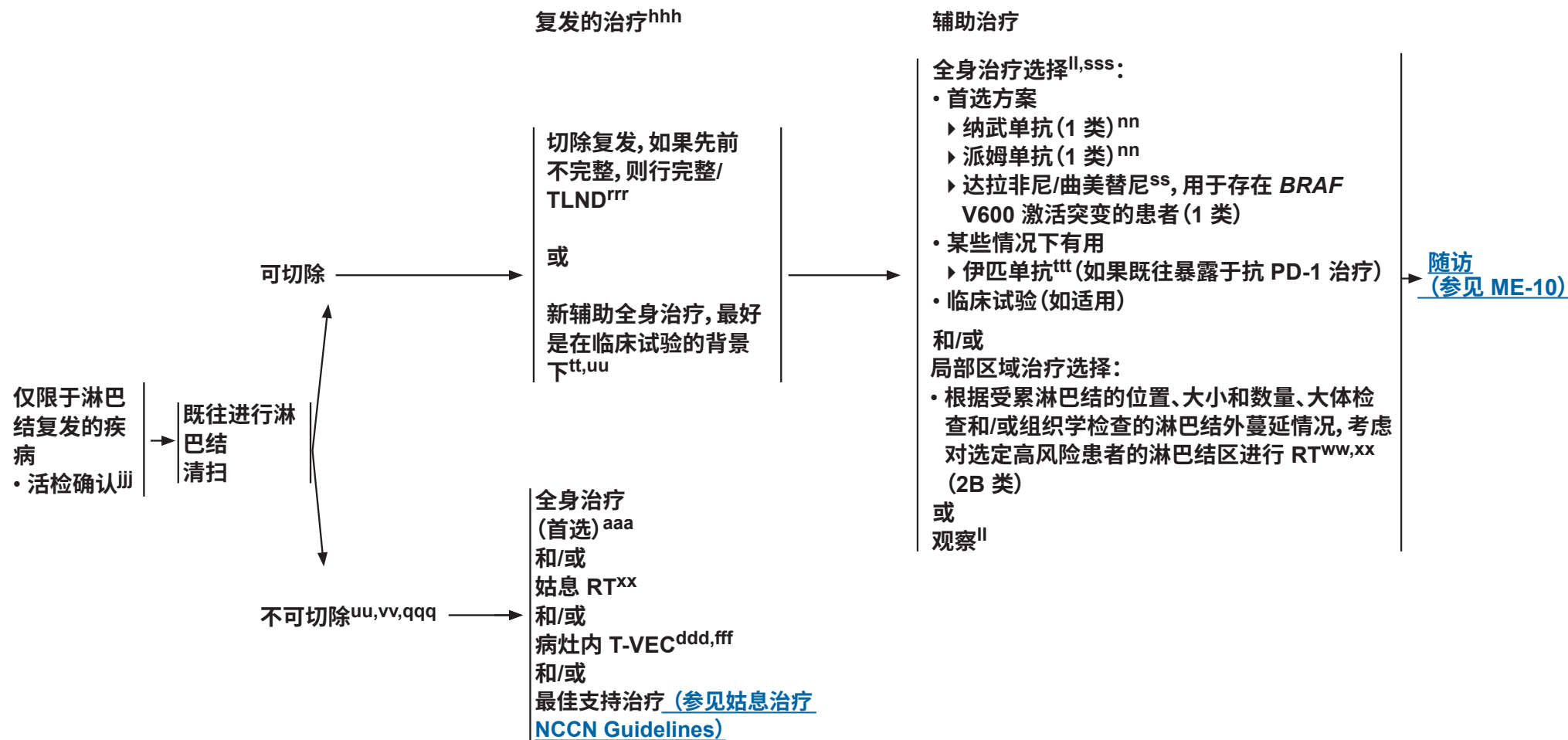
<sup>qqq</sup> 病变定义为在技术上是不可切除的(例如累及主要神经血管结构),或在临床上是不可切除的(例如远端淋巴结病变),进行单独手术的临床获益极小。

<sup>rrr</sup> 参见完全性/治疗性淋巴结清扫原则 (ME-G)。

<sup>sss</sup> 对于既往接受过皮肤黑色素瘤全身治疗(作为主动治疗或辅助治疗)的患者,应根据既往全身治疗的反应来选择辅助治疗方案。对于在既往治疗期间或既往治疗后不久出现黑色素瘤进展的患者,考虑使用不同类别的辅助药剂。对于在既往全身治疗中疾病得到控制(CR、PR 或 SD)且无残留毒性,但随后在停止治疗后 >3 个月出现疾病进展/复发的患者,可考虑使用相同药剂或相同类别的药剂进行辅助治疗。

<sup>ttt</sup> 在 EORTC 前瞻性辅助高剂量伊匹单抗 10 mg/kg (ipi10) 对比安慰剂的随机试验中,ipi10 可改善 RFS 和 OS,但不良事件发生率较高,包括 1% 药物相关死亡率。在随后的伊匹单抗辅助治疗 3 mg/kg (ipi3) 对比 ipi10 对比高剂量干扰素的组间随机试验中,≥3 级的治疗相关不良事件发生率为:ipi3 37%,ipi10 58%。试验表明,ipi3 对比干扰素具有统计学上显著的 OS 优势,但 ipi10 对比干扰素则不具有统计学上显著的 OS 优势。在可以选择伊匹单抗辅助治疗的情况下(如伴可切除病变患者在抗 PD-1 治疗期间出现进展),其推荐剂量为 3 mg/kg。

注:除非另有说明,所有推荐均为 2A 类。  
临床试验:NCCN 认为任何癌症患者都可以在临床试验中得到最佳治疗,因此特别鼓励患者参与临床试验。



参见 [ME-15A](#) 和 [ME-15B](#) 脚注

注:除非另有说明,所有推荐均为 2A 类。  
临床试验:NCCN 认为任何癌症患者都可以在临床试验中得到最佳治疗,因此特别鼓励患者参与临床试验。



## 仅限于淋巴结复发的疾病的脚注

<sup>ll</sup> 选择辅助全身治疗还是观察,应考虑患者的黑色素瘤复发风险和治疗毒性风险。[请参见\[见全身治疗注意事项 \\(ME-I\\)\]\(#\)。](#)

<sup>nn</sup> 与高剂量伊匹单抗相比,纳武单抗对 RFS 的改善具有临床意义,但随访 48 个月时,OS 相当。与安慰剂相比,派姆单抗对 RFS 的改善具有临床意义,但其对 OS 的影响尚无相关报告。

<sup>ss</sup> 如果达拉非尼/曲美替尼出现不可接受的毒性或基于副作用特征,可考虑使用其他 BRAF/MEK 抑制剂联合治疗。

<sup>tt</sup> 具有临床明显的广泛淋巴结或转移性疾病的患者发生转移进展的风险高,并且围手术期发病率的风险增加。多项临床试验对新辅助治疗进行了研究,包括单药/联合检查点抑制剂、BRAF/MEK 抑制剂和病灶内治疗单药或联合检查点抑制剂(见下文参考文献)。

临床试验还旨在用于研究新辅助治疗后的病理缓解及其对 RFS 影响。一项包含 313 名患者(免疫治疗前未接受过治疗)的随机 2 期试验显示,接受 3 疗程新辅助派姆单抗后行手术和派姆单抗辅助治疗组的无事件生存率(EFS)在 2 年时为 72%(95% 置信区间 [CI], 64 至 80),而前期手术和辅助治疗组为 49%(95% CI, 41 至 59)。目前,对于推荐使用的药物、新辅助治疗的持续时间、后续手术的范围,以及在前瞻性研究之外,新辅助治疗的病理学缓解如何影响辅助治疗的选择,还没有达成共识。

- Amaria RN, et al. Nature 2022;611:155-160.
- Amaria RN, et al. Nat Med 2018;24:1649-1654.
- Patel SP, et al. N Engl J Med 2023; 388:813-823.
- Blank CU, et al. J Clin Oncol 2020;38(15 suppl):10002.
- Blank CU, et al. Nat Med 2018;24:1655-1661.
- Rozeman EA, et al. Lancet Oncol 2019;20:948-960.
- Amaria RN, et al. Lancet Oncol 2018;19:181-193.
- Long GV, et al. Lancet Oncol 2019;20:961-971.
- Dummer R, et al. Nat Med 2021;27:1789-1796.

<sup>uu</sup> 用于支持 [MELSYS 1/7](#) 作为新辅助治疗的全身治疗方案的前瞻性试验正在进行中。应监测患者是否得到最佳缓解。新辅助治疗的选择可能受到既往全身治疗的影响,包括既往治疗的时间和类型。

注:除非另有说明,所有推荐均为 2A 类。  
临床试验:NCCN 认为任何癌症患者都可以在临床试验中得到最佳治疗,因此特别鼓励患者参与临床试验。

<sup>vv</sup> 局部晚期和不可切除变为已可切除的肿瘤,应考虑手术切除。对于不可切除的淋巴结病患者,考虑先进行全身治疗,继以切除或按 IV 期治疗。

<sup>ww</sup> 辅助淋巴结区 RT 可减少淋巴结放疗野内复发,但 RFS 或 OS 未改善。必须权衡其获益与潜在毒性,如淋巴水肿(肢体)或口咽并发症。在可用的全身辅助治疗选择中应考虑到这些潜在毒性的影响。

<sup>xx</sup> [参见黑色素瘤的放射治疗原则 \(ME-H\)](#)。

<sup>aaa</sup> [参见转移性或不可切除疾病的全身治疗 \(MELSYS 1/8\)](#)。

<sup>ddd</sup> 在严格选择的不可切除转移性黑色素瘤患者中,T-VEC 的缓解率(持续 ≥6 个月)为 16%。在 AJCC 第 7 版 IIIB 期和 IIIC 期疾病患者中观察到疗效,在未接受过治疗的患者中观察到疗效的可能性更高。

<sup>eee</sup> 这些选择是分层为“在某些情况下有用”的首选项。

<sup>hhh</sup> [参见影像学原则 - 治疗反应评估 \(ME-D 3/5\)](#)。

<sup>jjj</sup> 如有可能或有临床指征,应尽可能通过病理证实初次诊断的 IV 期疾病或临床复发。活检技术可包括粗针活检(首选)、FNA 活检、切开/局部活检或切除活检。进行突变分析时,组织检查始终优于细胞学检查。如果正在考虑对患者进行靶向治疗,则通过转移瘤活检(首选)或从存档材料中获取组织以确定 BRAF 和(在适当临床环境下)KIT 的变化情况。如果检测结果可能指导未来的治疗决策或参与临床试验的资格,则考虑进行更广泛的基因组特征分析。[见活检和病理学原则 \(ME-B\) 及分子检测原则 \(ME-C\)](#)。

<sup>qqq</sup> 病变定义为在技术上是不可切除的(例如累及主要神经血管结构),或在临床上是不可切除的(例如远端淋巴结病变),进行单独手术的临床获益极小。

<sup>rrr</sup> [参见完全性/治疗性淋巴结清扫原则 \(ME-G\)](#)。



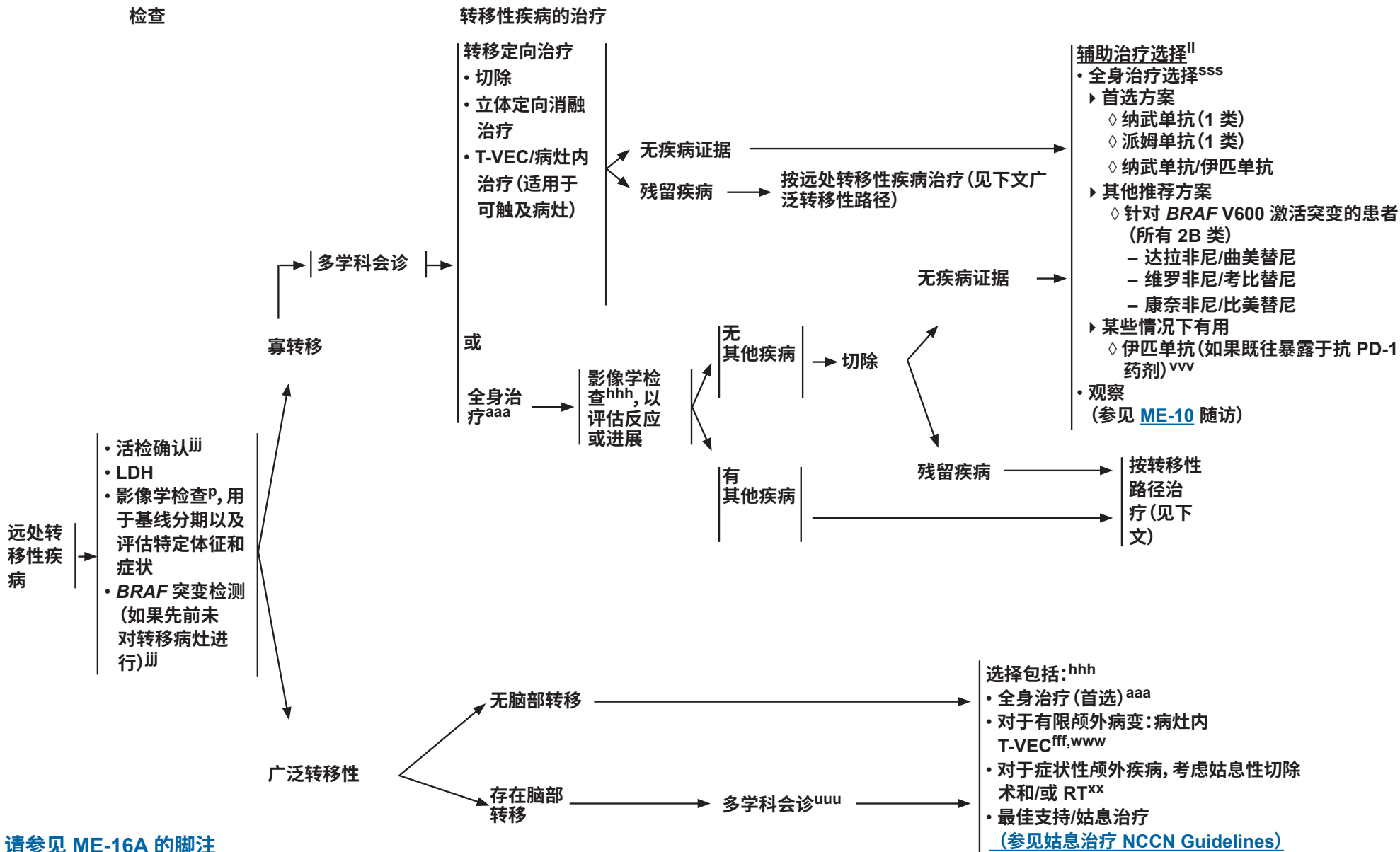
### 仅限于淋巴结复发疾病的脚注(续)

<sup>sss</sup> 对于既往接受过皮肤黑色素瘤全身治疗(作为主动治疗或辅助治疗)的患者,应根据既往全身治疗的反应来选择辅助治疗方案。对于在既往治疗期间或既往治疗后不久出现黑色素瘤进展的患者,考虑使用不同类别的辅助药剂。对于在既往全身治疗中疾病得到控制(CR、PR 或 SD)且无残留毒性,但随后在停止治疗后 >3 个月出现疾病进展/复发的患者,可考虑使用相同药剂或相同类别的药剂进行辅助治疗。

<sup>ttt</sup> 在 EORTC 前瞻性辅助高剂量伊匹单抗 10 mg/kg (ipi10) 对比安慰剂的随机试验中, ipi10 可改善 RFS 和 OS, 但不良事件发生率较高, 包括 1% 药物相关死亡率。在随后的伊匹单抗辅助治疗 3 mg/kg (ipi3) 对比 ipi10 对比高剂量干扰素的组间随机试验中, ≥3 级的治疗相关不良事件发生率为: ipi3 37%, ipi10 58%。试验表明, ipi3 对比干扰素具有统计学上显著的 OS 优势, 但 ipi10 对比干扰素则不具有统计学上显著的 OS 优势。在可以选择伊匹单抗辅助治疗的情况下(如伴可切除病变患者在抗 PD-1 治疗期间出现进展), 其推荐剂量为 3 mg/kg。

注:除非另有说明,所有推荐均为 2A 类。  
临床试验:NCCN 认为任何癌症患者都可以在临床试验中得到最佳治疗,因此特别鼓励患者参与临床试验。





请参见 [ME-16A](#) 的脚注

注:除非另有说明,所有推荐均为 2A 类。  
临床试验:NCCN 认为任何癌症患者都可以在临床试验中得到最佳治疗,因此特别鼓励患者参与临床试验。



### 转移性疾病治疗的脚注

<sup>p</sup> 参见影像学原则 - 检查 (ME-D)。

<sup>ll</sup> 选择辅助全身治疗还是观察,应考虑患者的黑色素瘤复发风险和治疗毒性风险。[请参见全身治疗注意事项 \(ME-I\)](#)。

<sup>xx</sup> 参见黑色素瘤的放射治疗原则 (ME-H)。

<sup>aaa</sup> 参见转移性或不可切除疾病的全身治疗 (MELSYS-I)。

<sup>eee</sup> 这些选择是分层为“在某些情况下有用”的首选项。

<sup>hhh</sup> 参见影像学原则 - 治疗反应评估 (ME-D 3/5)。

<sup>jjj</sup> 如有可能或有临床指征,应尽可能通过病理证实初次诊断的 IV 期疾病或临床复发。活检技术可包括粗针活检(首选)、FNA 活检、切开/局部活检或切除活检。进行突变分析时,组织检查始终优于细胞学检查。如果正在考虑对患者进行靶向治疗,则通过转移瘤活检(首选)或从存档材料中获取组织以确定 *BRAF* 和(在适当临床环境下) *KIT* 的变化情况。如果检测结果可能指导未来的治疗决策或参与临床试验的资格,则考虑进行更广泛的基因组特征分析。[见活检和病理学原则 \(ME-B\)](#) 及 [分子检测原则 \(ME-C\)](#)。

<sup>sss</sup> 对于既往接受过皮肤黑色素瘤全身治疗(作为主动治疗或辅助治疗)的患者,应根据既往全身治疗的反应来选择辅助治疗方案。对于在既往治疗期间或既往治疗后不久出现黑色素瘤进展的患者,考虑使用不同类别的辅助药剂。对于在既往全身治疗中疾病得到控制(CR、PR 或 SD)且无残留毒性,但随后在停止治疗后 >3 个月出现疾病进展/复发的患者,可考虑使用相同药剂或相同类别的药剂进行辅助治疗。

<sup>uuu</sup> 参见脑转移管理原则 (ME-K)。

<sup>vvv</sup> 根据数据(证明了伊匹单抗作为已切除 III 期疾病的辅助治疗的疗效)外推,将伊匹单抗作为既往暴露于抗 PD-1 药剂的已切除 IV 期疾病患者的辅助治疗选择包括在内,并证明了其对不可切除 IV 期疾病的疗效。在 EORTC 前瞻性辅助高剂量伊匹单抗 10 mg/kg (ipi10) 对比安慰剂的随机试验中,ipi10 可改善 RFS 和 OS,但不良事件发生率较高,包括 1% 药物相关死亡率。在随后的伊匹单抗辅助治疗 3 mg/kg (ipi3) 对比 ipi10 对比高剂量干扰素的组间随机试验中,≥3 级的治疗相关不良事件发生率为:ipi3 37%,ipi10 58%。试验表明,ipi3 对比干扰素具有统计学上显著的 OS 优势,但 ipi10 对比干扰素不具有统计学上显著的 OS 优势。在可以选择伊匹单抗辅助治疗的情况下(如伴可切除病变患者在抗 PD-1 治疗期间出现进展),其推荐剂量为 3 mg/kg。

<sup>www</sup> 在严格选择的 AJCC 第 7 版 IV 期-M1a 疾病(皮肤、皮下和/或远端淋巴结)患者中,T-VEC 的缓解率(持续 ≥6 个月)为 16%。

注:除非另有说明,所有推荐均为 2A 类。

临床试验:NCCN 认为任何癌症患者都可以在临床试验中得到最佳治疗,因此特别鼓励患者参与临床试验。

一线治疗<sup>d</sup>转移性或不可  
切除疾病

- 首选方案
  - ▶ 联合检查点阻断(首选)
    - ◇ 纳武单抗/伊匹单抗(1类)<sup>e,f,g,h</sup>
    - ◇ 纳武单抗和 relatlimab-rmbw(1类)<sup>e</sup>
  - ▶ 抗 PD-1 单药治疗<sup>e,f,i</sup>
    - ◇ 派姆单抗(1类)
    - ◇ 纳武单抗(1类)
- 其他推荐方案
  - ▶ 如果存在 *BRAF* V600 激活突变,则采用联合靶向治疗<sup>j,k,l,m,n</sup>
    - ◇ 达拉非尼/曲美替尼(1类)
    - ◇ 维罗非尼/考比替尼(1类)
    - ◇ 康奈非尼/比美替尼(1类)
  - ▶ 派姆单抗/低剂量伊匹单抗<sup>o</sup>(2B类)

转移性或不可切除疾病的全身治疗<sup>a,b,c</sup>*BRAF* 靶向治疗的疾病进展、不耐受、和/或预计进展风险二线或后续治疗<sup>p</sup>

- 全身治疗
  - ▶ 首选方案
    - ◇ A抗 PD-1 单药治疗<sup>e,f</sup>
      - 派姆单抗
      - 纳武单抗
    - ◇ 纳武单抗/伊匹单抗<sup>e,f,g</sup>
    - ◇ 纳武单抗和 relatlimab-rmbw<sup>q</sup>
    - ◇ 派姆单抗/低剂量伊匹单抗用于抗 PD-1 治疗后的进展<sup>e,f</sup>
    - ◇ 如果存在 *BRAF* V600 激活突变,则采用联合靶向治疗<sup>k,l,m</sup>
      - 达拉非尼/曲美替尼
      - 维罗非尼/考比替尼
      - 康奈非尼/比美替尼
  - ▶ 其他推荐方案
    - ◇ 伊匹单抗<sup>e</sup>
    - ◇ 高剂量 IL-2<sup>r</sup>
  - ▶ 某些情况下有用
    - ◇ 用于激活 *KIT* 的突变
      - *KIT* 抑制剂治疗(例如,伊马替尼、达沙替尼、尼罗替尼、瑞普替尼)
    - ◇ 对于 *ROS1* 融合
      - 克唑替尼、恩曲替尼
    - ◇ 对于 *NTRK* 融合
      - 拉罗替尼、恩曲替尼
    - ◇ 对于 *BRAF* 融合和非 V600 突变<sup>s</sup>
      - 曲美替尼
    - ◇ 对于 *NRAS* 突变肿瘤(针对免疫检查点抑制剂治疗后的进展)
      - 比美替尼<sup>t</sup>(2B类)
    - ◇ 联合治疗
      - 派姆单抗/乐伐替尼<sup>u</sup>
      - 伊匹单抗<sup>e</sup>/病灶内 T-VEC(2B类)
    - ◇ 联合 *BRAF*/MEK + PD(L)-1 检查点抑制剂(例如,达拉非尼/曲美替尼 + 派姆单抗,或维罗非尼/考比替尼 + 阿特珠单抗)
    - ◇ 细胞毒素药物<sup>v</sup>
- 对于全身状况差的患者,考虑给予最佳支持性护理(参见姑息治疗 NCCN Guidelines)

注:除非另有说明,所有推荐均为 2A 类。  
 临床试验:NCCN 认为任何癌症患者都可以在临床试验中得到最佳治疗,因此特别鼓励患者参与临床试验。

参见下一页上的脚注



## 转移性或不可切除疾病的全身治疗脚注

- <sup>a</sup> 参见影像学原则 - 治疗反应评估 (ME-D)。
- <sup>b</sup> 请参见全身治疗注意事项 (ME-I)。
- <sup>c</sup> 给定章节中列出的全身治疗顺序并不反映优先顺序。治疗的选择基于对个体患者的评估,包括患者特征、疾病表现、卫生系统资源/经验和患者意愿。
- <sup>d</sup> 与 PD-1 单药治疗相比,采用纳武单抗/伊匹单抗或纳武单抗和 relatlimab-rmbw 联合治疗的考虑因素包括:患者愿意承担更高的治疗相关毒性风险(免疫相关不良事件 [irAEs]);不存在可能会增加 irAE 风险的并存疾病或自身免疫过程;以及患者的社会支持和与医疗团队合作处理毒性的准备状态。
- <sup>e</sup> 参见免疫治疗相关毒性管理 NCCN Guidelines, 了解主动监测和管理接受免疫检查点抑制剂治疗的患者的毒性。
- <sup>f</sup> 肿瘤 PD-L1 的检测不应指导临床决策。还需要对该生物标志物的效用进行进一步研究。
- <sup>g</sup> 与伊匹单抗单药治疗相比,纳武单抗/伊匹单抗联合治疗与改善的总缓解率 (ORR)、PFS 和 OS 相关,但代价是既往未经治的不可切除 III 期或 IV 期黑色素瘤患者的毒性会显著增加。虽然这项研究没有对纳武单抗联合伊匹单抗和纳武单抗单药治疗进行比较,但与纳武单抗单药治疗相比,联合治疗 OS 的改善支持了联合治疗有意义的生存获益。
- <sup>h</sup> 已证明纳武单抗/伊匹单抗具有临床意义的颅内活性。
- <sup>i</sup> 单一药物的适宜性取决于患者的健康/虚弱状态、合并症、低容量疾病、自身免疫病史和其他因素。
- <sup>j</sup> 对于有症状或疾病进展迅速的患者,阳性 VE1 IHC 结果足以支持开始靶向治疗。鼓励进行确证 BRAF 分子检测。参见分子检测原则 (ME-C)。
- <sup>k</sup> 参见靶向治疗相关毒性的管理 (ME-J)。
- <sup>l</sup> 在先前未接受过治疗的不可切除的 IIIc 期或 IV 期 (按 AJCC 第 7 版进行分期) 疾病患者中,与 BRAF 抑制剂单药治疗相比,BRAF/MEK 抑制剂联合治疗改善了缓解率、PFS 和 OS。
- <sup>m</sup> 如果存在 BRAF/MEK 抑制剂联合治疗的禁忌证,尤其是对于不适合接受检查点免疫疗法的患者,BRAF 抑制剂单药治疗是一项选择。
- <sup>n</sup> 与联合免疫治疗相反,高容量症状性疾病 BRAF+ 患者可能受益于 BRAF/MEK 抑制。否则,由于 OS 获益,伊匹单抗 + 纳武单抗比 BRAF/MEK 疗法更适合一线治疗。
- <sup>o</sup> KEYNOTE-029 中使用的剂量:静脉注射派姆单抗 2 mg/kg 加静脉注射伊匹单抗 1 mg/kg,每 3 周一次 (Q3W),共 4 次,然后派姆单抗 2 mg/kg Q3W,最长 2 年,或疾病发生进展、产生不可耐受毒性、撤回同意或研究者做出决定时。
- <sup>p</sup> 对于一线治疗期间或一线治疗后短时间内黑色素瘤出现进展的患者,考虑使用一线治疗没用过且与一线治疗不同类的二线药剂。对于接受单药抗 PD-1 检查点免疫治疗后出现进展的患者,抗 PD-1/伊匹单抗或 BRAF/MEK 抑制剂联合治疗或伊匹单抗单药治疗是合理的治疗选择。对于疾病得到控制 (CR、PR 或 SD) 且无残留毒性,但随后在停止治疗后 >3 个月出现疾病进展/复发的患者,可考虑使用相同药剂或相同类别的药剂进行再诱导。
- <sup>q</sup> 纳武单抗联合 relatlimab-rmbw 与更高的无进展生存期 (PFS) 相关,但与单药纳武单抗相比,毒性更频繁且更严重。
- <sup>r</sup> 高剂量 IL-2 不应用于器官储备功能不全、全身状况差或者存在未接受过治疗或活跃脑部转移的患者。对于存在较小脑部转移而无显著瘤周水肿的患者,可以考虑采用 IL-2 治疗 (2B 类)。治疗应仅限于所属医务人员在这些方案的使用和管理方面拥有经验的机构进行。
- <sup>s</sup> 病例报告和临床前数据表明,BRAF + MEK 抑制可能是某些非 V600 BRAF 突变 (包括 BRAF L597 突变) 的一种选择。
- <sup>t</sup> 在既往未接受过治疗或尽管接受了免疫治疗但疾病仍进展的患者中,与单药达卡巴嗪相比,比美替尼的缓解率为 15%,PFS 略有改善,而 OS 没有改善。
- <sup>u</sup> 用于接受以抗 PD-1/PD-L1 为基础的治疗 (包括抗 CTLA-4 联合用药,≥2 剂) 后确证疾病进展、无法切除或转移性黑色素瘤的患者。
- <sup>v</sup> 关于细胞毒性疗法建议,请参见 (MELSYS 3/7)。

注:除非另有说明,所有推荐均为 2A 类。  
临床试验:NCCN 认为任何癌症患者都可以在临床试验中得到最佳治疗,因此特别鼓励患者参与临床试验。



### 其他全身治疗<sup>b</sup>

#### 转移性疾病的细胞毒性疗法(在某些情况下有用)

- 一般而言,免疫疗法和靶向治疗是用于治疗不可切除或远处转移性疾病的首选方法。
- 对于不符合任何推荐免疫疗法或靶向治疗选择(由于接受既往治疗时出现进展、不可接受的毒性或并存病)的患者,可根据具体情况考虑细胞毒性疗法,因此认为该疗法在某些情况下有用。
- 文献未提供与特定化疗药剂相关的指导,且这些方案均未获得更好的结局或在随机 III 期试验环境中显示可改善 OS。然而,文献确实提供了一些患者在细胞毒性疗法后肿瘤发生消退(通常是暂时的)的证据。
- 单独使用或联合用药的细胞毒性药剂包括(但不限于):达卡巴嗪、替莫唑胺、紫杉醇、白蛋白结合型紫杉醇、卡铂/紫杉醇和顺铂/长春花碱/达卡巴嗪(CVD)(CVD为2B类)。

<sup>B</sup> [请参见全身治疗注意事项 \(ME-I\)](#)。

注:除非另有说明,所有推荐均为 2A 类。  
临床试验:NCCN 认为任何癌症患者都可以在临床试验中得到最佳治疗,因此特别鼓励患者参与临床试验。

[参考文献](#)

续  
MELSYS  
2/7

**转移性或不可切除疾病的全身治疗**  
**参考文献****免疫疗法**  
**派姆单抗**

- Ribas A, Puzanov I, Dummer R, et al. Pembrolizumab versus investigator-choice chemotherapy for ipilimumab-refractory melanoma (KEYNOTE-002): a randomised, controlled, phase 2 trial. *Lancet Oncol* 2015;16:908-918.
- Hamid O, Puzanov I, Dummer R, et al. Final analysis of a randomised trial comparing pembrolizumab versus investigator-choice chemotherapy for ipilimumab-refractory advanced melanoma. *Eur J Cancer* 2017;86:37-45.
- Robert C, Schachter J, Long GV, et al. Pembrolizumab versus Ipilimumab in Advanced Melanoma. *N Engl J Med* 2015;372:2521-2532.
- Schachter J, Ribas A, Long GV, et al. Pembrolizumab versus ipilimumab for advanced melanoma: final overall survival results of a multicentre, randomised, open-label phase 3 study (KEYNOTE-006). *Lancet* 2017;390:1853-1862.
- Robert C, Ribas A, Wolchok JD, et al. Anti-programmed-death-receptor-1 treatment with pembrolizumab in ipilimumab-refractory advanced melanoma: a randomised dose-comparison cohort of a phase 1 trial. *Lancet* 2014;384:1109-1117.
- Hamid O, Robert C, Daud A, et al. Safety and tumor responses with lambrolizumab (anti-PD-1) in melanoma. *N Eng J Med* 2013;369:134-144.
- Ribas A, Hamid O, Daud A, et al. Association of pembrolizumab with tumor response and survival among patients with advanced melanoma. *JAMA* 2016;315:1600-1609.
- Hamid O, Robert C, Daud A, et al. Five-year survival outcomes for patients with advanced melanoma treated with pembrolizumab in KEYNOTE-001. *Ann Oncol* 2019;30:582-588.
- Kluger HM, Chiang V, Mahajan A, et al. Long-term survival of patients with melanoma with active brain metastases treated with pembrolizumab on a phase II trial. *J Clin Oncol* 2019;37:52-60.

**纳武单抗**

- Weber JS, D'Angelo SP, Minor D, et al. Nivolumab versus chemotherapy in patients with advanced melanoma who progressed after anti-CTLA-4 treatment (CheckMate 037): a randomised, controlled, open-label, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2015;16:375-384.
- Larkin J, Minor D, D'Angelo S, et al. Overall survival in patients with advanced melanoma who received nivolumab versus investigator's choice chemotherapy in CheckMate 037: A randomized, controlled, open-label phase III trial. *J Clin Oncol* 2018;36:383-390.
- Robert C, Long GV, Brady B, et al. Nivolumab in previously untreated melanoma without BRAF mutation. *N Engl J Med* 2015;372:320-330.
- Ascierto PA, Long GV, Robert C, et al. Survival outcomes in patients with previously untreated BRAF wild-type advanced melanoma treated with nivolumab therapy: Three-year follow-up of a randomized phase 3 trial. *JAMA Oncol* 2019;5:187-194.

**伊匹单抗**

- Margolin K, Ernstoff MS, Hamid O, et al. Ipilimumab in patients with melanoma and brain metastases: an open-label, phase 2 trial. *Lancet Oncol* 2012;13:459-465.
- Weber JS, Kahler KC, Hauschild A. Management of immune-related adverse events and kinetics of response with ipilimumab. *J Clin Oncol* 2012;30:2691-2697.
- Hodi FS, O' Day SJ, McDermott DF, et al. Improved survival with ipilimumab in patients with metastatic melanoma. *N Eng J Med* 2010;363:711-723.
- Robert C, Thomas L, Bondarenko I, et al. Ipilimumab plus dacarbazine for previously untreated metastatic melanoma. *N Engl J Med* 2011;364:2517-2526.
- Maio M, Grob JJ, Aamdal S, et al. Five-year survival rates for treatment-naive patients with advanced melanoma who received ipilimumab plus dacarbazine in a phase III trial. *J Clin Oncol* 2015;33:1191-1196.
- Ascierto PA, Del Vecchio M, Robert C, et al. Ipilimumab 10 mg/kg versus ipilimumab 3 mg/kg in patients with unresectable or metastatic melanoma: a randomised, double-blind, multicentre, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2017;18:611-622.

注:除非另有说明,所有推荐均为 2A 类。  
临床试验:NCCN 认为任何癌症患者都可以在临床试验中得到最佳治疗,因此特别鼓励患者参与临床试验。

续

**转移性或不可切除疾病的全身治疗**  
**参考文献****免疫疗法(续)****纳武单抗/伊匹单抗**

- Larkin J, Chiarion-Sileni V, Gonzalez R, et al. Combined nivolumab and ipilimumab or monotherapy in untreated melanoma. *N Engl J Med* 2015;373:23-34.
- Wolchok JD, Chiarion-Sileni V, Gonzalez R, et al. Overall survival with combined nivolumab and ipilimumab in advanced melanoma. *N Engl J Med* 2017;377:1345-1356.
- Hodi FS, Chiarion-Sileni V, Gonzalez R, et al. Nivolumab plus ipilimumab or nivolumab alone versus ipilimumab alone in advanced melanoma (CheckMate 067): 4-year outcomes of a multicentre, randomised, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2018;19:1480-1492.
- Larkin J, Chiarion-Sileni V, Gonzalez R, et al. Five-year survival with combined nivolumab and ipilimumab in advanced melanoma. *N Engl J Med* 2019;381:1535-1546.
- Postow MA, Chesney J, Pavlick AC, et al. Nivolumab and ipilimumab versus ipilimumab in untreated melanoma. *N Engl J Med* 2015;372:2006-2017.
- Hodi FS, Chesney J, Pavlick AC, et al. Combined nivolumab and ipilimumab versus ipilimumab alone in patients with advanced melanoma: 2-year overall survival outcomes in a multicentre, randomised, controlled, phase 2 trial. *Lancet Oncol* 2016;17:1558-1568.
- 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;19:672-681.
- Tawbi HA, Forsyth PA, Hodi FS, et al. Long-term outcomes of patients with active melanoma brain metastases treated with combination nivolumab plus ipilimumab (CheckMate 204): final results of an open-label, multicentre, phase 2 study. *Lancet Oncol* 2021;22:1692-1704.
- Wolchok, JT, Chiarion-Sileni V, Gonzalez R, et al. Long-term outcomes with nivolumab plus ipilimumab or nivolumab alone versus ipilimumab in patients with advanced melanoma. *J Clin Oncol* 2022;40:127-137.

**派姆单抗/低剂量伊匹单抗**

- Carlino MS, Menzies AM, Atkinson V, et al. Long-term follow-up of standard-dose pembrolizumab plus reduced-dose ipilimumab in patients with advanced melanoma: KEYNOTE-029 Part 1B. *Clin Cancer Res* 2020;26:5086-5091.
- Olson D, Luke JJ, Poklepovic AS, et al. Significant antitumor activity for low-dose ipilimumab (IPI) with pembrolizumab (PEMBRO) immediately following progression on PD1 Ab in melanoma (MEL) in a phase II trial. *J Clin Oncol* 2020;38(15\_suppl): Abstract 10004.

**伊匹单抗/病灶内 T-VEC**

- Chesney J, Puzanov I, Collichio F, et al. Randomized, open-label phase II study evaluating the efficacy and safety of talimogene laherparepvec in combination with ipilimumab versus ipilimumab alone in patients with advanced, unresectable melanoma. *J Clin Oncol* 2018;10;36:1658-1667.

**纳武单抗和 relatlimab-rmbw 固定剂量**

- Tawbi HA, Schadendorf D, Lipson EJ, et al. Relatlimab and Nivolumab versus Nivolumab in Untreated Advanced Melanoma. *N Engl J Med*. 2022;386:24-34.

注:除非另有说明,所有推荐均为 2A 类。  
临床试验:NCCN 认为任何癌症患者都可以在临床试验中得到最佳治疗,因此特别鼓励患者参与临床试验。

**其他全身治疗**  
**参考文献****靶向治疗(联合治疗)****达拉非尼/曲美替尼**

- 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;386:444-451.
- Long GV, Flaherty KT, Stroyakovskiy D, et al. Dabrafenib plus trametinib versus dabrafenib monotherapy in patients with metastatic BRAF V600E/K-mutant melanoma: long-term survival and safety analysis of a phase 3 study. *Ann Oncol* 2017;28:1631-1639.
- Robert C, Karaszewska B, Schachter J, et al. Improved overall survival in melanoma with combined dabrafenib and trametinib. *N Engl J Med* 2015;372:30-39.
- Davies MA, Saiag P, Robert C, et al. Dabrafenib plus trametinib in patients with BRAF(V600)-mutant melanoma brain metastases (COMBI-MB): a multicentre, multicohort, open-label, phase 2 trial. *Lancet Oncol* 2017;18:863-873.

**维罗非尼/考比替尼**

- Larkin J, Ascierto PA, Dreno B, et al. Combined vemurafenib and cobimetinib in BRAF-mutated melanoma. *N Engl J Med* 2014;371:1867-1876.
- Ascierto PA, McArthur GA, Dreno B, et al. Cobimetinib combined with vemurafenib in advanced BRAF(V600)-mutant melanoma (coBRIM): updated efficacy results from a randomised, double-blind, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2016;17:1248-1260.
- Ribas A, Gonzalez R, Pavlick A, et al. Combination of vemurafenib and cobimetinib in patients with advanced BRAF(V600)-mutated melanoma: a phase 1b study. *Lancet Oncol* 2014;15:954-965.
- Daud A, Weber JS, Sosman JA, et al. Updated overall survival (OS) results for BRF113220, a phase I-II study of dabrafenib alone versus combined dabrafenib and trametinib in patients with BRAF V600 metastatic melanoma (MM). *ASCO Meeting Abstracts* 2015;33:9036.

**维罗非尼/考比替尼 + 阿特珠单抗**

- 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 randomized, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet* 2020;395:1835-1844.
- Ascierto PA, Robert C, Lewis KD, et al. Time to central nervous system (CNS) metastases (mets) with atezolizumab (A) or placebo (P) combined with cobimetinib (C) + vemurafenib (V) in the phase III IMspire150 study. *J Clin Oncol* 2020;38(15\_suppl):Abstract 10023.

**康奈非尼/比美替尼**

- Dummer R, Ascierto PA, Gogas HJ, et al. Encorafenib plus binimetinib versus vemurafenib or encorafenib in patients with BRAF-mutant melanoma (COLUMBUS): a multicentre, open-label, randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2018;19:603-615.
- Dummer R, Ascierto PA, Gogas HJ, et al. Overall survival in patients with BRAF-mutant melanoma receiving encorafenib plus binimetinib versus vemurafenib or encorafenib (COLUMBUS): a multicentre, open-label, randomised, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2018;19:1315-1327.

**派姆单抗/乐伐替尼**

- Arance A, de la Cruz Merino L, Petrella T, et al. Lenvatinib plus pembrolizumab for patients with advanced melanoma and confirmed progression on a PD-1 or PD-L1 inhibitor: Updated findings of LEAP-004. Presented at: American Society of Clinical Oncology (ASCO) June 4-8 2021 Virtual Meeting.

注:除非另有说明,所有推荐均为 2A 类。

临床试验:NCCN 认为任何癌症患者都可以在临床试验中得到最佳治疗,因此特别鼓励患者参与临床试验。





### 其他全身治疗 - 参考文献

#### 靶向治疗(单药治疗) 维罗非尼

- Sosman JA, Kim KB, Schuchter L, et al. Survival in BRAF V600-mutant advanced melanoma treated with vemurafenib. N Engl J Med 2012;366:707-714.
- McArthur GA, Chapman PB, Robert C, et al. Safety and efficacy of vemurafenib in BRAF(V600E) and BRAF(V600K) mutation-positive melanoma (BRIM-3): extended follow-up of a phase 3, randomised, open-label study. Lancet Oncol 2014;15:323-332.
- Chapman PB, Robert C, Larkin J, et al. Vemurafenib in patients with BRAFV600 mutation-positive metastatic melanoma: final overall survival results of the randomized BRIM-3 study. Ann Oncol 2017;28:2581-2587.
- McArthur GA, Maio M, Arance A, et al. Vemurafenib in metastatic melanoma patients with brain metastases: an open-label, single-arm, phase 2, multicentre study. Ann Oncol 2017;28:634-641.

#### 达拉非尼

- Long GV, Trefzer U, Davies MA, et al. Dabrafenib in patients with Val600Glu or Val600Lys BRAF-mutant melanoma metastatic to the brain (BREAK-MB): a multicentre, open-label, phase 2 trial. Lancet Oncol 2012;13:1087-1095.
- Hauschild A, Grob JJ, Demidov LV, et al. Dabrafenib in BRAF-mutated metastatic melanoma: a multicentre, open-label, phase 3 randomised controlled trial. Lancet 2012;380:358-365.

#### 对于携带 *KIT* 激活突变的肿瘤, 使用伊马替尼

- 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;31:3182-3190.
- Carvajal RD, Antonescu CR, Wolchok, JD, et al. KIT as a therapeutic target in metastatic melanoma. JAMA 2011;395:2327-2334.

#### 对于 *NTRK* 基因融合阳性肿瘤, 使用拉罗替尼

- Drilon A, Laetsch TW, Kummar W, et al. Efficacy of larotrectinib in TRK fusion-positive cancers in adults and children. N Engl J Med 2018;378:731-739.

#### 对于 *NTRK* 基因融合阳性肿瘤, 使用恩曲替尼

- Drilon A, Siena S, Ou SI, et al. Safety and antitumor activity of the multitargeted Pan-TRK, ROS1, and ALK inhibitor entrectinib: Combined results from two phase I trials (ALKA-372-001 and STARTRK-1). Cancer Discov 2017;7:400-409.
- Doebele RC, Drilon A, Paz-Ares L, et al. Entrectinib in patients with advanced or metastatic NTRK fusion-positive solid tumours: integrated analysis of three phase 1-2 trials. Lancet Oncol 2020;21:271-282.

#### 对于 *NRAS* 突变肿瘤, 使用比美替尼

- Dummer R, Schadendorf D, Ascierto PA, et al. Binimetinib versus dacarbazine in patients with advanced NRAS-mutant melanoma (NEMO): a multicentre, open-label, randomised, phase 3 trial. Lancet Oncol 2017;18:435-445.

#### 高剂量 IL-2

- Buchbinder EI, Dutcher JP, Daniels GA, et al. Therapy with high-dose Interleukin-2 (HD IL-2) in metastatic melanoma and renal cell carcinoma following PD1 or PDL1 inhibition. J Immunother Cancer 2019;7:49.
- Rosenberg SA, Yang JC, Topalian SL, et al. Treatment of 283 consecutive patients with metastatic melanoma or renal cell cancer using high-dose bolus interleukin 2. JAMA 1994;271:907-913.
- Atkins MB, Lotze MT, Dutcher JP, et al. High-dose recombinant interleukin 2 therapy for patients with metastatic melanoma: analysis of 270 patients treated between 1985 and 1993. J Clin Oncol 1999;17:2105-2116.
- Atkins MB, Kunkel L, Sznol M, Rosenberg SA. High-dose recombinant interleukin-2 therapy in patients with metastatic melanoma: long-term survival update. Cancer J Sci Am 2000;6 Suppl 1:S11-14.
- Smith FO, Downey SG, Klapper JA, et al. Treatment of metastatic melanoma using interleukin-2 alone or in conjunction with vaccines. Clin Cancer Res 2008;14:5610-5618.

注:除非另有说明,所有推荐均为 2A 类。  
临床试验:NCCN 认为任何癌症患者都可以在临床试验中得到最佳治疗,因此特别鼓励患者参与临床试验。



### 其他全身治疗 - 参考文献

#### 转移性疾病的细胞毒性治疗方案

##### 达卡巴嗪

- Serrone L, Zeuli M, Sega FM, et al. Dacarbazine-based chemotherapy for metastatic melanoma: thirty-year experience overview. *J Exp Clin Cancer Res* 2000;19:21-34.

##### 替莫唑胺

- 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;18:158-166.

##### 紫杉醇

- Wiernik PH and Einzig AI. Taxol in malignant melanoma. *J Natl Cancer Inst Monogr* 1993;15:185-187.

##### 白蛋白结合型紫杉醇

- Hersh EM, O'Day SJ, Ribas A, et al. A phase 2 clinical trial of nab-paclitaxel in previously treated and chemotherapy-naïve patients with metastatic melanoma. *Cancer* 2010;116:155-163.
- Kottschade LA, Suman VJ, Amatruda T, et al. A phase II trial of nab-paclitaxel (ABI-007) and carboplatin in patients with unresectable stage iv melanoma: a north central cancer treatment group study, N057E(1). *Cancer* 2011;117:1704-1710.

##### 紫杉醇/卡铂

- Rao RD, Holtan SG, Ingle JN, et al. Combination of paclitaxel and carboplatin as second-line therapy for patients with metastatic melanoma. *Cancer* 2006;106:375-382.
- Agarwala SS, Keilholz U, Hogg D, et al. Randomized phase III study of paclitaxel plus carboplatin with or without sorafenib as second-line treatment in patients with advanced melanoma. *J Clin Oncol* 2007;25(18\_suppl):Abstract 8510.
- Hauschild A, Agarwala SS, Trefzer U, et al. Results of a phase III, randomized, placebo-controlled study of sorafenib in combination with carboplatin and paclitaxel as second-line treatment in patients with unresectable stage III or stage IV melanoma. *J Clin Oncol* 2009;27:2823-2830.
- Flaherty KT, Lee SJ, Schuchter LM, et al. Final results of E2603: A double-blind, randomized phase III trial comparing carboplatin (C)/paclitaxel (P) with or without sorafenib (S) in metastatic melanoma. *J Clin Oncol* 2010;28(15\_suppl):Abstract 8511.

##### 顺铂/长春花碱/达卡巴嗪 (CVD)

- Bajetta E, Del Vecchio M, Nova P, et al. Multicenter phase III randomized trial of polychemotherapy (CVD regimen) versus the same chemotherapy (CT) plus subcutaneous interleukin-2 and interferon-alpha2b in metastatic melanoma. *Ann Oncol* 2006;17:571-577.
- Legha SS, Ring S, Bedikian A, et al. Treatment of metastatic melanoma with combined chemotherapy containing cisplatin, vinblastine and dacarbazine (CVD) and biotherapy using interleukin-2 and interferon-alpha. *Ann Oncol* 1996;7:827-835.

注:除非另有说明,所有推荐均为 2A 类。  
临床试验:NCCN 认为任何癌症患者都可以在临床试验中得到最佳治疗,因此特别鼓励患者参与临床试验。



### 单发或多发原发性黑色素瘤发病的风险因素<sup>a</sup>

- 男性<sup>1</sup>
- >50 岁
- 表型易感性
  - ▶ 非典型痣/发育不良痣<sup>2</sup>
  - ▶ 痣计数增加 (特别是大痣)<sup>3</sup>
  - ▶ 日光表型/晒伤倾向<sup>3</sup>
  - ▶ 红头发-蓝眼睛/Fitzpatrick 皮肤 I 型/以褐黑素为主的表型<sup>3</sup>
- 个人病史/并存疾病
  - ▶ 多发性和/或水疱性晒伤<sup>3,4</sup>
  - ▶ 癌前病变/癌症, <sup>5,6</sup>尤其是:
    - ◇ 光化性角化症/非黑色素瘤 (角化细胞) 皮肤癌 (例如基底细胞癌和鳞状细胞癌)<sup>3</sup>
    - ◇ 儿童癌症<sup>7</sup>
  - ▶ 与以下各项相关的免疫抑制/免疫扰动:
    - ◇ 实体器官移植<sup>3,8,9</sup>
    - ◇ 造血细胞移植 (HCT)<sup>9</sup>
    - ◇ 人类免疫缺陷病毒/获得性免疫缺陷综合征 (HIV/AIDS)<sup>10</sup>
  - ▶ 罕见遗传性皮肤病
    - ◇ 色素性皮肤干燥症<sup>11</sup>
- 基因易感性
  - ▶ 存在容易诱发黑色素瘤的种系突变或多态性 (例如 *CDKN2a*、*CDK4*、*MC1R*、*BAP1* [尤其是葡萄膜黑色素瘤]、*TERT*、*MITF*、*PTEN* 和潜在的其他基因)<sup>3,12-14</sup>
  - ▶ 皮肤黑色素瘤 (尤其是多发性皮肤黑色素瘤); 胰腺癌、肾癌和/或乳腺癌、星形细胞瘤、葡萄膜黑色素瘤和/或间皮瘤家族史。<sup>3,15</sup>
  - ▶ 另请参见[遗传/家族性高风险评估 NCCN Guidelines: 结直肠癌](#)和[遗传/家族性高风险评估 NCCN Guidelines: 乳腺癌、卵巢癌和胰腺癌](#)
- 环境因素
  - ▶ 使用日光浴床<sup>3,16,17</sup>
  - ▶ 居住地气候阳光充足/处于距离赤道更近的纬度<sup>18</sup>
  - ▶ 间歇性强烈日晒 (对于躯干/四肢黑色素瘤)<sup>3</sup>
  - ▶ 慢性日晒 (头部/颈部/手臂黑色素瘤)

<sup>a</sup> 单发或多发原发性黑色素瘤发病的风险因素, 包括指数诊断后的原发性黑色素瘤。此列表不包括黑色素瘤复发或进展的风险因素, 因为这些风险因素在算法的其他地方均有涉及。

注:除非另有说明, 所有推荐均为 2A 类。  
临床试验: NCCN 认为任何癌症患者都可以在临床试验中得到最佳治疗, 因此特别鼓励患者参与临床试验。

[参考文献](#)

ME-A  
1/2



单发或多发原发性黑色素瘤发病的风险因素  
参考文献

- <sup>1</sup> Siegel RL, Miller KD, Fuchs BS, et al. Cancer Statistics, 2021. *CA Cancer J Clin* 2021;71:7-33.
- <sup>2</sup> Rigel DS, Rivers JK, Kopf AW, et al. Dysplastic nevi. Markers for increased risk for melanoma. *Cancer* 1989;63:386-389.
- <sup>3</sup> Chen ST, Geller AC, Tsao H. Update on the epidemiology of melanoma. *Curr Dermatol Rep* 2013;2:24-34.
- <sup>4</sup> Wu S, Han J, Laden F, Qureshi AA. Long-term ultraviolet flux, other potential risk factors, and skin cancer risk: a cohort study. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2014;23:1080-1089.
- <sup>5</sup> Lam CJ, Curtis RE, Dores GM, et al. Risk factors for melanoma among survivors of non-Hodgkin lymphoma. *J Clin Oncol* 2015;33:3096-3104.
- <sup>6</sup> Olsen CM, Lane SW, Green AC. Increased risk of melanoma in patients with chronic lymphocytic leukaemia: systematic review and meta-analysis of cohort studies. *Melanoma Res* 2016;26:188-194.
- <sup>7</sup> Pappo AS, Armstrong GT, Liu W, et al. Melanoma as a subsequent neoplasm in adult survivors of childhood cancer: a report from the childhood cancer survivor study. *Pediatr Blood Cancer* 2013;60:461-466.
- <sup>8</sup> Robbins HA, Clarke CA, Arron ST, et al. Melanoma risk and survival among organ transplant recipients. *J Invest Dermatol* 2015;135:2657-2665.
- <sup>9</sup> Omland SH, Gniadecki R, Haedersdal M, et al. Skin cancer risk in hematopoietic stem-cell transplant recipients compared with background population and renal transplant recipients: a population-based cohort study. *JAMA Dermatol* 2015:1-7.
- <sup>10</sup> Olsen CM, Knight LL, Green AC. Risk of melanoma in people with HIV/AIDS in the pre- and post-HAART eras: a systematic review and meta-analysis of cohort studies. *PLoS One* 2014;9:e95096.
- <sup>11</sup> Kraemer KH, Lee MM, Scotto J. Xeroderma pigmentosum. Cutaneous, ocular, and neurologic abnormalities in 830 published cases. *Arch Dermatol* 1987;123:241-250.
- <sup>12</sup> Buben V, Bonnet F, Brouste V, et al. High cumulative risks of cancer in patients with PTEN hamartoma tumour syndrome. *J Med Genet* 2013;50:255-263.
- <sup>13</sup> Tan MH, Mester JL, Ngeow J, et al. Lifetime cancer risks in individuals with germline PTEN mutations. *Clin Cancer Res* 2012;18:400-407.
- <sup>14</sup> Leachman SA, Lucero OM, Sampson JE, et al. Identification, genetic testing, and management of hereditary melanoma. *Cancer Metastasis Rev* 2017;36:77-90.
- <sup>15</sup> Chen T, Hemminki K, Kharazmi E, et al. Multiple primary (even in situ) melanomas in a patient pose significant risk to family members. *Eur J Cancer* 2014;50:2659-2667.
- <sup>16</sup> Lazovich D, Vogel RI, Berwick M, et al. Indoor tanning and risk of melanoma: a case-control study in a highly exposed population. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2010;19:1557-1568.
- <sup>17</sup> Cust AE, Armstrong BK, Goumas C, et al. Sunbed use during adolescence and early adulthood is associated with increased risk of early-onset melanoma. *Int J Cancer* 2011;128:2425-2435.
- <sup>18</sup> Richards TB, Johnson CJ, Tatalovich Z, et al. Association between cutaneous melanoma incidence rates among white US residents and county-level estimates of solar ultraviolet exposure. *J Am Acad Dermatol* 2011;65:S50-57.

注:除非另有说明,所有推荐均为 2A 类。  
临床试验:NCCN 认为任何癌症患者都可以在临床试验中得到最佳治疗,因此特别鼓励患者参与临床试验。



### 可疑色素性病变活检原则<sup>1</sup>

- 首选边界为 1 至 3 mm 的切除/完全活检(椭圆形、穿孔活检或蝶形/深层刮取脱除)。避免更宽的边界,以允许准确的后续淋巴定位。
- 在计划椭圆/梭形切除活检的方向时应考虑明确的广泛性局部切除(例如,纵向 [轴向] 并与四肢的下层淋巴管平行)。
- 在某些解剖区域(例如手掌/足底、手指或足趾、面部、耳部)或对于极大病变,对病变在临床上最厚或最不典型的部分进行全层切取或钻孔活检可以接受,也可能是首选。多次“探查”活检可能有助于指导极大病变的管理。浅表/切向刮取活检可能会影响病理学诊断和 Breslow 厚度的完整评估,但当怀疑指数较低时可以接受。但是,对于原位黑色素瘤 (MIS) 的恶性雀斑样痣 (LM) 型(即,具有高累积性日光损伤 [CSD] 的皮肤上的黑色素瘤)的组织学评估而言,广泛的刮取活检可能是最佳选择。
- 对于疑似甲下黑色素瘤,应进行适当的指甲基质活检,并且需要甲组织活检方面的专业知识。
- 如果初始部分活检不足以进行诊断或镜下分期,建议重复进行窄边界切除活检,但如果初始标本符合 SLNB 标准,则不应重复进行。

注:除非另有说明,所有推荐均为 2A 类。  
临床试验:NCCN 认为任何癌症患者都可以在临床试验中得到最佳治疗,因此特别鼓励患者参与临床试验。



### 原发性黑色素瘤病理学原则<sup>a,b,1-5</sup>

- 应由具有黑色素细胞肿瘤经验的病理学家进行活检报告。适当的免疫组化染色可能有助于组织病理学诊断。
- 考虑对组织学上的可疑病变进行分子检测,同时请皮肤病理学专家审查。<sup>c</sup>
- 需报告的要素至少应包括提示病理性 T 期的因素: Breslow 厚度(报告至最近的 0.1 mm)、溃疡(存在或不存在)。
- 如果在初始活检或随后的广泛切除中观察到微卫星,应进行报告。<sup>d,e</sup>
- 应报告所有活检和切除的边界状态。<sup>f</sup>
- 强烈推荐包含以下信息的概要报告,以获得最佳患者护理:<sup>1</sup>
  - ▶ 大体肿瘤标本中存在肉眼可见的卫星灶(如果临床上明显)。
  - ▶ 真皮有丝分裂率/mm<sup>2g</sup>
  - ▶ 淋巴管/血管淋巴管浸润<sup>e</sup>
  - ▶ 组织学亚型(如果为结缔组织增生性,请指明是单纯型还是混合型<sup>h</sup>)
    - ◇ LM/高 CSD 亚型的标记可能会影响手术或其他治疗方法。
  - ▶ 消退(如果广泛 [ $>75\%$ ] 或延伸到测量的 Breslow 厚度之下)
  - ▶ 亲神经性(包括肿瘤周围或肿瘤内)/周围神经浸润<sup>i</sup>
- 如果在广泛切除标本中存在残留的侵袭性黑色素瘤,病理学家应结合初始活检和广泛切除(即,最厚肿瘤深度,溃疡)的要素,以达到最终的病理 T 期。

### 请参见 ME-B 脚注 (2A/3)

注:除非另有说明,所有推荐均为 2A 类。  
临床试验:NCCN 认为任何癌症患者都可以在临床试验中得到最佳治疗,因此特别鼓励患者参与临床试验。

### 参考文献



### ME-B 的脚注 (2/3)

- <sup>a</sup> 国际癌症报告合作组织 (ICCR, 2019 年 11 月) 指出活检和广泛切除标本的核心组织病理学要素包括:肉眼可见的卫星灶(在大体标本中)、手术边界/组织边缘(受累/未受累)、Breslow 厚度、溃疡、有丝分裂计数、微卫星灶、淋巴血管浸润、亲神经性、和结缔组织增生性黑色素瘤部分(“单纯型”[>90% 的结缔组织增生性]与“混合型”[结缔组织增生性/非结缔组织增生性])。<sup>2</sup>
- <sup>b</sup> 美国病理学家协会 (CAP, 2020 年 4 月) 指出广泛切除标本中鉴定所需的组织病理学要素包括:肉眼可见的卫星结节、组织学亚型、厚度、溃疡、微卫星灶、边缘(深部/周边-侵袭性或原位黑色素瘤阳性或阴性)、有丝分裂率、淋巴血管浸润、亲神经性、和消退。<sup>5</sup>
- <sup>c</sup> 参见[分子检测原则 \(ME-C\)](#)。
- <sup>d</sup> 微卫星灶代表显微镜下识别的淋巴转移,并表示复发的风险增加。发现微卫星灶与原发肿瘤(相邻或深部)不连续。AJCC 癌症分期手册第 8 版 (2017)<sup>3</sup> 不根据肿瘤巢的直径或与原发性肿瘤的距离来定义微卫星灶。根据肿瘤累及的局部淋巴结数量(分别为 0、1 或 ≥2 个),将微卫星灶、临床卫星灶或移行转移病例归类为 N1c、N2c 或 N3c。
- <sup>e</sup> 有时可能会难以区分侵袭性黑色素瘤是否存在于淋巴道内或代表微卫星灶。在这种情况下,使用 IHC 检测特异性淋巴标记物(例如 D2-40)可能有助于区分淋巴血管浸润与微卫星。
- <sup>f</sup> 对于活检或广泛切除标本的组织学阳性边界,描述周边和/或深部边界是否存在原位或侵袭性黑色素瘤。对于广泛切除标本的组织学阴性边界,ICCR 和 CAP 指南不要求报告肿瘤与标记的侧部或深部边界之间的显微镜测量距离,该测量结果一般不应影响临床决策。<sup>2,5</sup>
- <sup>g</sup> 应使用“热点”技术测定真皮有丝分裂率,并表示为每平方毫米的有丝分裂次数。尽管 AJCC 癌症分期手册第 8 版 (2017)<sup>3</sup> 中的 T1 分期确定不再包括真皮有丝分裂率,但它仍然是所有厚度类别中的重要预后因子,应包含在黑色素瘤活检和手术切除的病理学评估中。
- <sup>h</sup> 在单纯型结缔组织增生性黑色素瘤(>90% 的侵袭性黑色素瘤与显著的基质纤维化相关)患者中,与混合型结缔组织增生性/非结缔组织增生性和传统黑色素瘤亚型相比,SLN 阳性较少见。各研究之间结缔组织增生性黑色素瘤 SLN 阳性率的差异性,可能是由于在定义单纯型结缔组织增生性黑色素瘤、组织病理学再现性和/或报道方面缺乏标准化标准所致。鉴于这些不一致报告,SLNB 在单纯型结缔组织增生性黑色素瘤患者中的作用仍存在争议。
- <sup>i</sup> 广泛与局灶性亲神经性(即,仅累及单神经与多神经和/或受累神经大小)的病理学报告可能有助于指导临床决策。

注:除非另有说明,所有推荐均为 2A 类。

临床试验:NCCN 认为任何癌症患者都可以在临床试验中得到最佳治疗,因此特别鼓励患者参与临床试验。



### 原发性黑色素瘤病理学原则参考文献

- <sup>1</sup> Swetter SM, Tsao H, Bichakjian CK, et al. Guidelines of care for the management of primary cutaneous melanoma. J Am Acad Dermatol 2019;80:208-250.
- <sup>2</sup> Scolyer R, Balamurgan T, Busam K, et al. Invasive Melanoma, Histopathology Reporting Guide, 2nd Edition. Sydney, Australia: International Collaboration on Cancer Reporting; 2019. Available at: <http://www.iccr-cancer.org/datasets/published-datasets/skin/invasive-melanoma>.
- <sup>3</sup> Amin MB, Edge S, Greene F, et al., eds. AJCC Cancer Staging Manual (ed 8th). New York: Springer International Publishing; 2017.
- <sup>4</sup> Shon W, Frishberg DP, Gershenwald J, et al. Protocol for the examination of biopsy specimens from patients with melanoma of the skin, version 4.2.0.0. College of American Pathologists (CAP) 2019. Available at: <https://documents.cap.org/protocols/cp-skin-melanoma-biopsy-20-4200.pdf>.
- <sup>5</sup> Shon W, Frishberg DP, Gershenwald J, et al. Protocol for the examination of excision specimens from patients with melanoma of the skin, version 4.2.0.0. College of American Pathologists (CAP) 2020. Available at: <https://documents.cap.org/protocols/cp-skin-melanoma-excision-20-4200.pdf>.

注:除非另有说明,所有推荐均为 2A 类。  
临床试验:NCCN 认为任何癌症患者都可以在临床试验中得到最佳治疗,因此特别鼓励患者参与临床试验。





## 分子检测原则

## 用于皮肤黑色素瘤诊断和预后的分子技术

## • 组织病理学检查后未定类黑素细胞肿瘤的诊断检测

▶ 生物学可能性不确定的黑素细胞肿瘤对病理学家和主治临床医生来说是一个独特的挑战。区分良性和恶性黑素细胞肿瘤的辅助检测包括免疫组化 (IHC) 和通过比较基因组杂交 (CGH)、荧光原位杂交 (FISH)、基因表达谱 (GEP)、单核苷酸多态性 (SNP) 阵列和下一代测序 (NGS) 进行的分子检测。这些检测可能有助于更明确的诊断并指导组织病理学诊断不明确或有争议的病例。辅助检查应作为临床和皮肤病理学专家检查的辅助手段, 因此应在这些检查结果的背景下进行解释。<sup>1-3</sup>

## • 预后检测

▶ 尽管商用 GEP 检测正在推向市场用于皮肤黑色素瘤的风险分层,<sup>4-11</sup> 但当与已知临床病理因素 (例如, 性别、年龄、原发肿瘤位置、厚度、溃疡、有丝分裂率、淋巴血管浸润、微卫星和/或 SLNB 状态) 或多变量列线图/风险计算器相结合或进行比较时, 当前的 GEP 平台不能提供临床上可操作的预后信息。<sup>12-14</sup> 此外, 这些检测在提供治疗建议和预测患者预后方面的临床效用尚未确定。

▶ 预后 GEP 检测的各种研究表明, 它们是不利预后的独立预测因子。然而, GEP 并不优于 Breslow 厚度、溃疡或 SLN 状态, 并且目前尚不清楚现有 GEP 检测是否能够可靠预测整个皮肤黑色素瘤风险谱的预后。<sup>9,14-20</sup> 有必要对前瞻性收集的独立队列 (类似于在乳腺癌中进行的队列) 进行验证研究, 以确定分子预后 GEP 检测作为 AJCC 分期的辅助手段或作为多学科决策过程的一部分的临床效用, 以指导监测成像、SLNB 和辅助治疗。<sup>21</sup>

▶ 应对现有和新兴 GEP 检测及其他分子技术 (即循环肿瘤 DNA 检测) 进行前瞻性比较, 以确定其临床效用, 包括与免费的、现代的、多变量 SLNB 风险预测模型 (例如, [melanomarisk.org.au](http://melanomarisk.org.au) 或 [https://www.mskcc.org/nomograms/melanoma/sentinel\\_lymph\\_node\\_metastasis](https://www.mskcc.org/nomograms/melanoma/sentinel_lymph_node_metastasis)) 进行比较。<sup>22-30</sup>

## • 体细胞突变检测

▶ 已在皮肤黑色素瘤中发现许多体细胞基因改变, 其中一些是经证实有助于指导治疗决策和/或临床试验资格的靶向驱动突变。

注:除非另有说明,所有推荐均为 2A 类。  
临床试验:NCCN 认为任何癌症患者都可以在临床试验中得到最佳治疗,因此特别鼓励患者参与临床试验。



## 分子检测原则

## 用于皮肤黑色素瘤诊断和预后的分子技术(续)

• 特定突变 (*BRAF*、*NRAS*、*KIT*) 及其意义▶ *BRAF* (B-Raf 原癌基因) 突变:

- ◇ *BRAF* 是一种丝氨酸苏氨酸激酶, 可激活丝裂原活化激酶通路。该基因突变导致细胞生长和增殖不受抑制。
- ◇ 一些临床特征与较高频率的 *BRAF* 突变相关 (例如, 皮肤间歇性日晒、年龄较小、躯干位置), 但不应将这些特征作为这些突变的指标或用于决定检测。<sup>31</sup>
- ◇ *BRAF* 突变最常见于第 600 位密码子 (V600), 最常见的是 V600E (80%), 但也包括 V600K (15%) 和 V600R/M/D/G (5%)。<sup>32</sup>
  - *BRAF* V600 突变与对 *BRAF* 抑制剂的敏感性相关。现有证据表明, 不存在 *BRAF* 激活突变的患者不应使用 *BRAF* 抑制剂。<sup>33</sup>
  - *BRAF* V600 突变也与对 *MEK* 抑制剂的敏感性相关。<sup>34</sup>
  - 临床试验表明, 在存在 *BRAF* V600 突变的患者中, *BRAF* 和 *MEK* 抑制剂联合使用优于任一药剂单独使用。<sup>35</sup>
  - 大量临床试验数据表明, 与 *BRAF* V600E 相比, *BRAF* V600K 突变转移性黑色素瘤患者在接受 *BRAF* ± *MEK* 抑制剂治疗时应答/获益可能略低。影响密码子 600 (包括 V600R/M/D/G) 的较不常见突变也可能从这些治疗中获益。<sup>36,37</sup>
- ◇ 在约 5% 的黑色素瘤中也发现了第 600 位密码子之外的 *BRAF* 突变 (*BRAF* 非 V600 突变) 和 *BRAF* 融合。
  - 外显子 15 中 V600 附近的密码子突变 (尤其是 *BRAF* L597 和 *BRAF* K601) 显示对 *MEK* 抑制剂以及 *BRAF* 和 *MEK* 抑制剂联合使用产生应答。<sup>38,39</sup>
  - *BRAF* 融合也显示对 *MEK* 抑制剂和非特异性 *RAF* 抑制剂 (如索拉非尼) 产生反应。<sup>40,41</sup>
  - 外显子 11 或外显子 15 中的其他密码子突变未显示对 *BRAF* 或 *MEK* 抑制剂产生反应。

▶ *KIT* (原癌基因 c-*KIT*) 突变

- ◇ *KIT* 是一种受体酪氨酸激酶, 可促进细胞生长和增殖。
- ◇ *KIT* 突变存在于 10%-15% 的黏膜 (最常见的是外阴阴道原发肿瘤, 但也包括肛门直肠和鼻窦) 和肢端 (即手掌和脚底、甲床的无毛表面) 来源的黑色素瘤中。也可见于 2%-3% 的长期日晒皮肤, 但极少见于间歇性日晒皮肤。因此, 临床特征可指导决定是否进行 *KIT* 突变检测。<sup>42</sup>
- ◇ *KIT* 突变可能发生在基因的多个“热点”中, 并且它们对 *KIT* 抑制剂 (例如伊马替尼、舒尼替尼、尼罗替尼) 治疗的敏感性不同。<sup>43-46</sup>
  - *KIT* 外显子 11 和外显子 13 突变 (例如 W557R、V559D、L576P、K642E) 似乎对 *KIT* 抑制具有高度的敏感性。
  - *KIT* 外显子 17 突变 (例如 D816H) 似乎对 *KIT* 抑制剂具有极轻微敏感性或没有敏感性。
  - *KIT* 扩增似乎对 *KIT* 抑制剂具有极轻微敏感性或没有敏感性。

注:除非另有说明,所有推荐均为 2A 类。

临床试验:NCCN 认为任何癌症患者都可以在临床试验中得到最佳治疗,因此特别鼓励患者参与临床试验。



## 分子检测原则

### 用于皮肤黑色素瘤诊断和预后的分子技术(续)

#### • 特定突变 (*BRAF*、*NRAS*、*KIT*) 及其意义(续)

##### ▶ *NRAS* (*NRAS* 原癌基因) 突变

- ◇ *NRAS* 是一种 GTP 酶, 可激活丝裂原活化蛋白激酶信号传导和其他信号传导通路, 从而导致细胞生长和增殖。<sup>47</sup>
- ◇ *NRAS* 突变似乎与局部和晚期黑色素瘤的较差生存率相关。<sup>48</sup>
- ◇ *NRAS* 突变存在于约 15% 的长期和间歇性日晒皮肤、肢端表面和黏膜表面黑色素瘤中。<sup>31</sup>
- ◇ *MEK* 抑制剂可能在少数 *NRAS* 突变患者中产生反应。<sup>49</sup>
- ◇ 鉴于存在重叠的可靶向突变 (包括 *BRAF* 和 *KIT* 突变) 的概率较低, *NRAS* 突变的存在可能会识别出无法从其他分子检测获益的患者。

#### • NGS 组合检测到的其他不常见遗传驱动因素

##### ▶ *NTRK1*、*NTRK2* 和 *NTRK3* 融合在黑色素瘤亚型中不常见 (< 1%)。<sup>50</sup>

##### ▶ *ALK* 和 *ROS1* 融合在肺癌中更常见, 在黑色素瘤亚型中不常见 (发生率 <1%)。<sup>51</sup>

##### ▶ *NTRK*、*ROS1*、*ALK* 或 *BRAF* 融合的融合定向治疗

- ◇ 病例报告或有限临床试验数据表明具有活性 (拉罗替尼或恩曲替尼用于 *NTRK* 融合, 克唑替尼或恩曲替尼用于 *ROS1* 融合, 或曲美替尼用于 *BRAF* 融合, 以及克唑替尼用于 *ALK* 融合)。<sup>52,53</sup>

#### • 突变检测方法

##### ▶ IHC 是一种通过使用与特异性抗原结合的抗体使组织切片中抗原 (蛋白) 选择性显色的技术。IHC 可用于筛查 *BRAF* V600E 和 c-KIT。这是一项检测突变蛋白的间接检测。

- ◇ *BRAF* VE1 (V600E) IHC 检测可用作快速筛查检测, 用于评估黑色素瘤中的 *BRAF* 状态和开始 *BRAF* 抑制剂治疗方案的可能性。据报告, VE1 抗体的敏感性和特异性分别为 89.2% 和 96.2%, 阳性和阴性预测值分别为 97.1% 和 86.2%。鼓励进行确证 *BRAF* 分子检测, 尤其是在 IHC 结果为阴性的情况下。<sup>54,55</sup>

- ◇ 由于存在大量不同的 *KIT* 突变且 *KIT* IHC 检测缺乏广泛应用, 鼓励进行确证 c-KIT 分子检测, 以避免出现假阳性或假阴性。<sup>56</sup>

##### ▶ NGS 也被称为高通量测序, 描述许多不同测序技术, 这些技术使得 DNA 和 RNA 测序比之前使用的 Sanger 测序更快速、更便宜。在某些情况下, 也可以使用单基因或小型多基因组来检测一个基因 (*BRAF*) 或有限数量的基因。

- ◇ 可以对肿瘤组织进行分子检测, 或者如果没有, 可以对外周血进行分子检测 (液体活检)。鉴于假阴性的可能性, 液体活检阴性应提示进行组织检测。

注:除非另有说明,所有推荐均为 2A 类。

临床试验:NCCN 认为任何癌症患者都可以在临床试验中得到最佳治疗,因此特别鼓励患者参与临床试验。



## 分子检测原则

## 用于皮肤黑色素瘤诊断和预后的分子技术(续)

## • 基因检测的适应证

- ▶ 专家组不建议对已切除的 I-II 期皮肤黑色素瘤进行 *BRAF* 或 NGS 检测,除非它能为是否参与临床试验提供参考。
- ▶ 建议对将来可能选择接受 *BRAF* 定向治疗且存在较高复发风险的 III 期患者进行 *BRAF* 突变检测。
- ▶ 对于 IV 期疾病或临床复发的初始表现,如果正在考虑对患者进行靶向治疗,则从转移活检(首选)或存档材料中获取组织以确定 *BRAF* 和在适当临床环境下 *KIT* 的改变。如果可行,建议进行更广泛的基因组分析(例如,大型 NGS 组合、*BRAF* 非 V600 突变),特别是如果检测结果可能指导未来的治疗决策或参与临床试验的资格。
- ▶ 如果 *BRAF* 单基因检测是进行的初始检测,且结果为阴性,则临床医生应强烈考虑大型 NGS 组合,以确定其他潜在基因靶点(例如 *KIT*、*BRAF* 非 V600)。

## • 具有潜在免疫治疗效用的生物标志物

## ▶ PD-L1(程序性死亡 - 配体 1)

- ◇ 还需要对该生物标志物的效用进行进一步研究。
- ◇ PD-L1 是一种共调节分子,可由肿瘤细胞和肿瘤浸润巨噬细胞表达,并抑制 T 细胞介导的抗肿瘤反应。PD-1(T 细胞上的一种受体)与 PD-L1 结合,从而抑制 T 细胞活化。<sup>57</sup>
- ◇ PD-L1 IHC 可能有助于识别更有可能对免疫检查点抑制剂产生反应的患者。
  - 已开发了多种抗体克隆用于 PD-L1 表达的 IHC 分析,一些克隆显示出相对等效性,而其他则未显示出相对等效性。
  - PD-L1 IHC 的解读通常侧重于表达任何水平膜染色的肿瘤细胞比例,因此是一个连续变量。
  - 确定临床相关 PD-L1 表达水平升高的阈值取决于使用的抗体和平台,这对于各检查点抑制剂治疗而言是独特的。PD-L1 的多种不同分析引起了病理学家和肿瘤科医生的关注。<sup>58</sup>
  - 在不可切除或转移性黑色素瘤患者中,高 PD-L1 表达 (> 5%) 可能是纳武单抗单药治疗与伊匹单抗和纳武单抗联合治疗的等效结局标志物。低 PD-L1 表达可能是纳武单抗单药治疗相较于伊匹单抗/纳武单抗联合治疗结局更差的标志物。即使在这些情况下(即,非常高或非常低的 PD-L1 表达),也不建议常规使用 PD-L1 表达用于治疗决策。<sup>59</sup>
  - 肿瘤 PD-L1 的检测不应指导临床决策。<sup>59</sup>

注:除非另有说明,所有推荐均为 2A 类。

临床试验:NCCN 认为任何癌症患者都可以在临床试验中得到最佳治疗,因此特别鼓励患者参与临床试验。



## 分子检测原则

### 用于皮肤黑色素瘤诊断和预后的分子技术(续)

#### • 具有潜在免疫治疗效用的生物标志物(续)

##### ▶ 体细胞突变负荷

- ◇ 在黑色素瘤和其他癌症中,肿瘤中存在的突变总数(突变负荷)似乎与对免疫检查点抑制剂(伊匹单抗和纳武单抗联合治疗以及抗 PD-1 抗体单药治疗)的反应相关<sup>60,61</sup>
- ◇ 这种效应的机制可能与使新抗原(被免疫系统识别为外源物质的蛋白)增加的突变数量增加相关。<sup>62</sup>
- ◇ 虽然全外显子组测序是确定性定量测定突变负荷的唯一方法,但研究表明,通过靶向 NGS 评估的突变负荷与全外显子组测序分析的结果密切相关,并显示与免疫检查点抑制剂反应具有相似的相关性。<sup>63-65</sup>
- ◇ 目前,使用突变负荷指导治疗决策仍处于试验阶段。

#### • 重新检测转移组织的原因

- ▶ *BRAF* 和 *KIT* 突变似乎是黑色素瘤的早期基因驱动事件。<sup>66</sup> 复发或转移时进行重复分子检测很可能没有太大用处,除非使用新的或更全面的检测方法,或者如果担心取样误差,可以获取更大、更有代表性的样本。
- ▶ 靶向治疗(*BRAF* 或 *KIT* 定向治疗)进展后的重复检测似乎不具有临床效用,因为耐药性机制不同且无预后或治疗相关性。<sup>67</sup>
- ▶ 虽然 V600E 突变是最常见的 *BRAF* 突变,但存在可能对 *BRAF* 抑制剂反应同样良好的其他 *BRAF* 突变。有些检测的灵敏度/特异性较低,或只能检测特定的突变。如果临床治疗需要,可能需要用不同的方法进行重复检测,以检测非 V600E *BRAF* 突变或不同基因的其他突变。如果最初提交的组织质量较差,在进行重复检测之前,可能需要进行新的活检。

#### • 分子检测要求

- ▶ 使用经适当认证的实验室(CLIA 或 CAP)
- ▶ 了解不同检测方法需要的样本类型(新鲜、新鲜冷冻、福尔马林固定石蜡包埋)以及检测实验室接受的样本类型
- ▶ 了解使用的方法及其局限性
- ▶ 了解每种特定方法可检测和不可检测的变化范围
- ▶ 了解肿瘤样本是否经过组织学审查以及取样是否具有代表性

注:除非另有说明,所有推荐均为 2A 类。  
临床试验:NCCN 认为任何癌症患者都可以在临床试验中得到最佳治疗,因此特别鼓励患者参与临床试验。



## 分子检测原则(参考文献)

- 1 Emanuel PO, Andea AA, Vidal CI, et al. Evidence behind the use of molecular tests in melanocytic lesions and practice patterns of these tests by dermatopathologists. *J Cutan Pathol* 2018;45:839-846.
- 2 Vidal CI, Armbrect EA, Andea AA, et al. Appropriate use criteria in dermatopathology: Initial recommendations from the American Society of Dermatopathology. *J Cutan Pathol* 2018;45:563-580.
- 3 Alomari AK, Miedema JR, Carter MD, et al. DNA copy number changes correlate with clinical behavior in melanocytic neoplasms: proposal of an algorithmic approach. *Mod Pathol* 2020;33:1307-1317.
- 4 Eggermont AMM, Bellomo D, Arias-Mejias SM, et al. Identification of stage I/IIA melanoma patients at high risk for disease relapse using a clinicopathologic and gene expression model *Eur J Cancer* 2020;140:11-18.
- 5 Gambichler T, Tsaoudis K, Kiecker F, et al. Prognostic significance of an 11-gene RNA assay in archival tissue of cutaneous melanoma stage I-III patients *Eur J Cancer* 2021;143:11-18.
- 6 Hseuh EC, DeBloom JR, Lee JH, et al. Long-Term Outcomes in a Multicenter, Prospective Cohort Evaluating the Prognostic 31-Gene Expression Profile for Cutaneous Melanoma. *JCO Precis Oncol*. 2021;5:PO.20.00119
- 7 Gerami P, Cook RW, Wilkinson J, et al. Development of a prognostic genetic signature to predict the metastatic risk associated with cutaneous melanoma. *Clin Cancer Res* 2015;21:175-183.
- 8 Gerami P, Cook RW, Russell MC, et al. Gene expression profiling for molecular staging of cutaneous melanoma in patients undergoing sentinel lymph node biopsy. *J Am Acad Dermatol* 2015;72:780-785.
- 9 Zager JS, Gastman BR, Leachman S, et al. Performance of a prognostic 31-gene expression profile in an independent cohort of 523 cutaneous melanoma patients. *BMC Cancer* 2018;18:130.
- 10 Bellomo D, Arias-Mejias SM, Ramana C, et al. Model combining tumor molecular and clinicopathologic risk factors predicts sentinel lymph node metastasis in primary cutaneous melanoma. *JCO Precis Oncol* 2020;4:319-334.
- 11 Greenhaw BN, Covington KR, Kurley SJ, et al. Molecular risk prediction in cutaneous melanoma: a meta-analysis of the 31-gene expression profile prognostic test in 1,479 patients. *J Am Acad Dermatol* 2020;83:745-753.
- 12 Grossman D, Okwundu N, Bartlett EK, et al. Prognostic gene expression profiling in cutaneous melanoma: identifying the knowledge gaps and assessing the clinical benefit. *JAMA Dermatol* 2020;156:1004-1011.
- 13 Chan WH, Tsao H. Consensus, controversy, and conversations about gene expression profiling in melanoma. *JAMA Dermatol* 2020;156:949-951.
- 14 Kangas-Dick AW, Greenbaum, Gall, V, et al. Evaluation of a gene expression profiling assay in primary cutaneous melanoma. *Ann Surg Oncol* 2021;28:4582-4589.
- 15 Keller J, Schwartz TL, Lizalek JM, et al. Prospective validation of the prognostic 31-gene expression profiling test in primary cutaneous melanoma. *Cancer Med* 2019;8:2205-2212.
- 16 Podlipnik S, Carrera C, Boada A, et al. Early outcome of a 31-gene expression profile test in 86 AJCC stage IB-II melanoma patients. A prospective multicentre cohort study. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2019;33:857-862.
- 17 Sabel MS. Genomic Expression Profiling in Melanoma and the Road to Clinical Practice. *Ann Surg Oncol*. 2022;29:764-766.
- 18 Marchetti MA, Bartlett EK, Dusza SW, Bichakjian CK. Use of a prognostic gene expression profile test for T1 cutaneous melanoma: Will it help or harm patients? *J Am Acad Dermatol* 2019;80:e161-e162.
- 19 Kovarik CL, Chu EY, Adamson AS. Gene expression profile testing for thin melanoma: Evidence to support clinical use remains thin. *JAMA Dermatol* 2020;156:837-838.
- 20 Marchetti MA, Coit DG, Dusza SW, et al. Performance of gene expression profile tests for prognosis in patients with localized cutaneous melanoma: a systematic review and meta-analysis. *JAMA Dermatol* 2020;156:1-10.
- 21 Harris LN, Ismaila N, McShane LM, et al. Use of biomarkers to guide decisions on adjuvant systemic therapy for women with early-stage invasive breast cancer: American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline. *J Clin Oncol* 2016;34:1134-1150.
- 22 Gastman BR, Gerami P, Kurley SJ, et al. Identification of patients at risk of metastasis using a prognostic 31-gene expression profile in subpopulations of melanoma patients with favorable outcomes by standard criteria. *J Am Acad Dermatol* 2019;80:149-157 e4.
- 23 Cook RW, Middlebrook B, Wilkinson J, et al. Analytic validity of DecisionDx-Melanoma, a gene expression profile test for determining metastatic risk in melanoma patients. *Diagn Pathol* 2018;13:13.
- 24 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.
- 25 Lo SN, Ma J, Scolyer RA, et al. Improved Risk Prediction Calculator for Sentinel Node Positivity in Patients With Melanoma: The Melanoma Institute Australia Nomogram *J Clin Oncol* 2021;38:2719-2727.

注:除非另有说明,所有推荐均为 2A 类。

临床试验:NCCN 认为任何癌症患者都可以在临床试验中得到最佳治疗,因此特别鼓励患者参与临床试验。

分子检测原则  
参考文献

- <sup>26</sup> Arnot SP, Han G, Fortino, et al. Utility of a 31-gene expression profile for predicting outcomes in patients with primary cutaneous melanoma referred for sentinel node biopsy. *Am J Surg* 2021;221:1195-1199.
- <sup>27</sup> Whitman ED et al. Integrating 31-Gene Expression Profiling With Clinicopathologic Features to Optimize Cutaneous Melanoma Sentinel Lymph Node Metastasis Prediction *JCO Precis Oncol* 2021;5:1466-1479.
- <sup>28</sup> Yousaf A. Validation of CP-GEP (Merlin Assay) for predicting sentinel lymph node metastasis in primary cutaneous melanoma patients: A U.S. cohort study. *Int J Dermatol* 2021;60:851-856.
- <sup>29</sup> Marchetti MA et al. Utility of a Model for Predicting the Risk of Sentinel Lymph Node Metastasis in Patients With Cutaneous Melanoma. *JAMA Dermatol* 2022;158:680-683.
- <sup>30</sup> Jarell A. et al. Optimizing treatment approaches for patients with cutaneous melanoma by integrating clinical and pathologic features with the 31-gene expression profile test *J Am Acad Dermatol* 2022;87:1312-1320.
- <sup>31</sup> Curtin JA, Fridlyand J, Kageshita T, et al. Distinct sets of genetic alterations in melanoma. *N Engl J Med* 2005;353:2135-2147.
- <sup>32</sup> Davies H, Bignell GR, Cox C, et al. Mutations of the BRAF gene in human cancer. *Nature* 2002;417:949-954.
- <sup>33</sup> Flaherty KT, Puzanov I, Kim KB, et al. Inhibition of mutated, activated BRAF in metastatic melanoma. *N Engl J Med* 2010;363:809-819.
- <sup>34</sup> Flaherty KT, Robert C, Hersey P, et al. Improved survival with MEK inhibition in BRAF-mutated melanoma. *N Engl J Med* 2012;367:107-114.
- <sup>35</sup> Long GV, Eroglu Z, Infante J, et al. Long-term outcomes in patients with BRAF V600-mutant metastatic melanoma who received dabrafenib combined with trametinib. *J Clin Oncol* 2018;36:667-673.
- <sup>36</sup> Klein O, Clements A, Menzies AM, et al. BRAF inhibitor activity in V600R metastatic melanoma. *Eur J Cancer* 2013;49:1073-1079.
- <sup>37</sup> Menzer C, Menzies AM, Carlino MS, et al. Targeted therapy in advanced melanoma with rare BRAF mutations. *J Clin Oncol* 2019;37:3142-3151.
- <sup>38</sup> Dahlman KB, Xia J, Hutchinson K, et al. BRAF(L597) mutations in melanoma are associated with sensitivity to MEK inhibitors. *Cancer Discov* 2012;2:791-797.
- <sup>39</sup> Dankner M, Lajoie M, Moldoveanu D, et al. Dual MAPK inhibition is an effective therapeutic strategy for a subset of Class II BRAF mutant melanomas. *Clin Cancer Res* 2018;24:6483-6494.
- <sup>40</sup> Hutchinson KE, Lipson D, Stephens PJ, et al. BRAF fusions define a distinct molecular subset of melanomas with potential sensitivity to MEK inhibition. *Clin Cancer Res* 2013;19:6696-6702.
- <sup>41</sup> Botton T, Yeh I, Nelson T, et al. Recurrent BRAF kinase fusions in melanocytic tumors offer an opportunity for targeted therapy. *Pigment Cell Melanoma Res* 2013;26:845-851.
- <sup>42</sup> Curtin JA, Busam K, Pinkel D, Bastian BC. Somatic activation of KIT in distinct subtypes of melanoma. *J Clin Oncol* 2006;24:4340-4346.
- <sup>43</sup> 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;31:3182-3190.
- <sup>44</sup> Carvajal RD, Antonescu CR, Wolchok JD, et al. KIT as a therapeutic target in metastatic melanoma. *JAMA* 2011;305:2327-2334.
- <sup>45</sup> 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.
- <sup>46</sup> 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;28:1380-1387.
- <sup>47</sup> Johnson DB, Smalley KS, Sosman JA. Molecular pathways: targeting NRAS in melanoma and acute myelogenous leukemia. *Clin Cancer Res* 2014;20:4186-4192.
- <sup>48</sup> Devitt B, Liu W, Salemi R, et al. Clinical outcome and pathological features associated with NRAS mutation in cutaneous melanoma. *Pigment Cell Melanoma Res* 2011;24:666-672.
- <sup>49</sup> Dummer R, Schadendorf D, Ascierto PA, et al. Binimetinib versus dacarbazine in patients with advanced NRAS-mutant melanoma (NEMO): a multicentre, open-label, randomised, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2017;18:435-445.
- <sup>50</sup> Okamura R, Boichard A, Kato S, et al. Analysis of NTRK alterations in pan-cancer adult and pediatric malignancies: Implications for NTRK-targeted therapeutics. *JCO Precis Oncol* 2018;2018.
- <sup>51</sup> Cancer Genome Atlas N. Genomic classification of cutaneous melanoma. *Cell* 2015;161:1681-1696.
- <sup>52</sup> Drilon A, Laetsch TW, Kummar S, et al. Efficacy of larotrectinib in TRK fusion-positive cancers in adults and children. *N Engl J Med* 2018;378:731-739.
- <sup>53</sup> Drilon A, Siena S, Ou SI, et al. Safety and antitumor activity of the multitargeted Pan-TRK, ROS1, and ALK inhibitor entrectinib: Combined results from two phase I trials (ALKA-372-001 and STARTRK-1). *Cancer Discov* 2017;7:400-409.

注:除非另有说明,所有推荐均为 2A 类。

临床试验:NCCN 认为任何癌症患者都可以在临床试验中得到最佳治疗,因此特别鼓励患者参与临床试验。



分子检测原则  
参考文献

- <sup>54</sup> Long GV, Wilmott JS, Capper D, et al. Immunohistochemistry is highly sensitive and specific for the detection of V600E BRAF mutation in melanoma. *Am J Surg Pathol* 2013;37:61-65.
- <sup>55</sup> Schirosi L, Strippoli S, Gaudio F, et al. Is immunohistochemistry of BRAF V600E useful as a screening tool and during progression disease of melanoma patients? *BMC Cancer* 2016;16:905.
- <sup>56</sup> Torres-Cabala CA, Wang WL, Trent J, et al. Correlation between KIT expression and KIT mutation in melanoma: a study of 173 cases with emphasis on the acral-lentiginous/mucosal type. *Mod Pathol* 2009;22:1446-1456.
- <sup>57</sup> Ribas A, Wolchok JD. Cancer immunotherapy using checkpoint blockade. *Science* 2018;359:1350-1355.
- <sup>58</sup> Udall M, Rizzo M, Kenny J, et al. PD-L1 diagnostic tests: a systematic literature review of scoring algorithms and test-validation metrics. *Diagn Pathol* 2018;13:12.
- <sup>59</sup> Larkin J, Chiarion-Sileni V, Gonzalez R, et al. Five-year survival with combined nivolumab and ipilimumab in advanced melanoma. *N Engl J Med* 2019;381:1535-1546.
- <sup>60</sup> Cristescu R, Mogg R, Ayers M, et al. Pan-tumor genomic biomarkers for PD-1 checkpoint blockade-based immunotherapy. *Science* 2018;362.
- <sup>61</sup> Hellmann MD, Ciuleanu TE, Pluzanski A, et al. Nivolumab plus ipilimumab in lung cancer with a high tumor mutational burden. *N Engl J Med* 2018;378:2093-2104.
- <sup>62</sup> Gubin MM, Schreiber RD. CANCER. The odds of immunotherapy success. *Science* 2015;350:158-159.
- <sup>63</sup> Johnson DB, Frampton GM, Rioth MJ, et al. Targeted next generation sequencing identifies markers of response to PD-1 blockade. *Cancer Immunol Res* 2016;4:959-967.
- <sup>64</sup> Chalmers ZR, Connelly CF, Fabrizio D, et al. Analysis of 100,000 human cancer genomes reveals the landscape of tumor mutational burden. *Genome Med* 2017;9:34.
- <sup>65</sup> Roszik J, Haydu LE, Hess KR, et al. Novel algorithmic approach predicts tumor mutation load and correlates with immunotherapy clinical outcomes using a defined gene mutation set. *BMC Med* 2016;14:168.
- <sup>66</sup> Shain AH, Yeh I, Kovalyshyn I, et al. The genetic evolution of melanoma from precursor lesions. *N Engl J Med* 2015;373:1926-1936.
- <sup>67</sup> Johnson DB, Menzies AM, Zimmer L, et al. Acquired BRAF inhibitor resistance: A multicenter meta-analysis of the spectrum and frequencies, clinical behaviour, and phenotypic associations of resistance mechanisms. *Eur J Cancer* 2015;51:2792-2799.

注:除非另有说明,所有推荐均为 2A 类。  
临床试验:NCCN 认为任何癌症患者都可以在临床试验中得到最佳治疗,因此特别鼓励患者参与临床试验。





### 影像学原则<sup>1-10</sup>

#### 影像学方式包括:

- 用于局部淋巴结评估的淋巴结区 US 检查<sup>a</sup>
- 横断面影像学检查包括使用静脉 (IV) 造影剂进行胸部/腹部/盆腔 (以及颈部, 如果有临床指征) CT 和/或全身 FDG PET/CT<sup>b</sup>
- 使用 IV 造影剂进行脑部 MRI
- 在 NCCN 成员机构中, 在晚期黑色素瘤患者的监护和监测中, 胸部 X 线检查应用不统一
- 除非有禁忌证, 否则应使用 IV 造影剂进行扫描; 对于肺部转移, 胸部 CT 筛查不需要 IV 造影剂

<sup>a</sup> 黑色素瘤的淋巴结 US 评估需要特定的放射专业技术。关于早期黑色素瘤淋巴结受累的标准包括: 皮质内低回声岛、不对称局灶性皮质增厚和周围血管分布, 特别是当皮质增厚区域可检测到灌注时。可疑淋巴结的空芯针活检或 FNA 应指向 US 识别的皮质内的非典型区域。<sup>11-15</sup>

<sup>b</sup> 方式的选择取决于临床情况。多项回顾性研究表明, FDG PET/CT 在诊断远处转移 (尤其是四肢) 方面可能更敏感。<sup>16-22</sup>

注: 除非另有说明, 所有推荐均为 2A 类。  
临床试验: NCCN 认为任何癌症患者都可以在临床试验中得到最佳治疗, 因此特别鼓励患者参与临床试验。



### 影像学原则<sup>1-10</sup>

#### 检查(基线)

- 建议在所有分期进行影像学检查,以评估提示可能转移的特定体征或症状。
- 关于检查期间常规影像学的分期特定建议总结如下。
- 0、IA、IB、II 期
  - ▶ 除非手术计划需要,否则不建议行基线横断面(包括或不包括脑部)影像学检查。
  - ▶ I/II 期:淋巴结区 US 不能替代 SLNB。对于局部淋巴结体检结果不确定的黑色素瘤患者,在 SLNB 之前考虑进行淋巴结区 US 检查。应从组织学角度确认淋巴结区 US 显示的异常或可疑病变。阴性淋巴结区 US 不能替代临床可疑淋巴结活检。
- IIIA 期(前哨淋巴结阳性)
  - ▶ 考虑横断面影像学检查,用于基线分期。
- IIIB/C/D 期
  - ▶ 横断面(包括或不包括脑部)影像学检查,用于基线分期。
- 真性瘢痕复发(持续性疾病)<sup>c</sup>
  - ▶ 影像学检查应与原发性肿瘤特征和黑色素瘤分期相符(参见上述关于 0、IA、IB、和 II 期的建议)。
- IV 期或复发伴远处转移性疾病
  - ▶ 横断面和脑部影像学检查。
- 局部卫星灶/移行复发;<sup>d</sup>;淋巴结复发
  - ▶ 横断面(包括或不包括脑部)影像学,以评估疾病程度。

<sup>c</sup>根据是否存在原位和/或径向生长阶段定义真性瘢痕复发(持续性疾病)。

<sup>d</sup>局部卫星灶/移行复发,无原位或径向生长阶段,伴黑色素瘤瘢痕内淋巴管内深层真皮或皮下脂肪复发或邻近黑色素瘤瘢痕的卫星灶转移。卫星灶和移行转移在生物学和预后方面相似。

注:除非另有说明,所有推荐均为 2A 类。  
临床试验:NCCN 认为任何癌症患者都可以在临床试验中得到最佳治疗,因此特别鼓励患者参与临床试验。

[续](#)  
[参考文献](#)

ME-D  
2/5



### 影像学原则<sup>1-10</sup>

#### 治疗反应评估

- 对于通过手术实现 NED 的患者,影像学建议见随访章节(参见 ME-10)。
- 对于除完全手术切除以外的活性药物治疗,反应评估是适当的,应包括临床检查和/或影像学(横断面 ± 脑)。对于接受活性药物非手术治疗的患者,建议在以下临床环境中以临床上适当的间隔在整个治疗期间进行影像学检查:
  - ▶ III 期(临床卫星灶或移行<sup>e</sup>)原发性或局部、卫星灶和/或移行复发<sup>d</sup>
  - ▶ 不可切除<sup>f</sup>或未完全切除先前剖开的淋巴结床中的淋巴结复发
  - ▶ 局限性(可切除)远处转移性疾病
  - ▶ 播散性(不可切除)远处转移性疾病

<sup>d</sup> 局部卫星灶/移行复发,无原位或径向生长阶段,伴黑色素瘤瘢痕内淋巴管内深层真皮或皮下脂肪复发或邻近黑色素瘤瘢痕的卫星灶转移。卫星灶和移行转移在生物学和预后方面相似。

<sup>e</sup> 淋巴管内转移可表征为临床或病理上可检出的卫星灶转移(原发性黑色素瘤 2 cm 内发生的肉眼可见或显微镜可见皮肤和/或皮下转移)或移行转移(在距离原发性黑色素瘤 >2 cm 处发现的局部皮肤和/或皮下转移)。2 cm 临界值与 AJCC 分期定义一致。卫星灶和移行转移在生物学和预后方面相似。

<sup>f</sup> 病变在技术上是不可切除的(例如累及主要神经血管结构),或在临床上是不可切除的(例如远端淋巴结病),进行单独手术的临床获益极小。

注:除非另有说明,所有推荐均为 2A 类。

临床试验:NCCN 认为任何癌症患者都可以在临床试验中得到最佳治疗,因此特别鼓励患者参与临床试验。



## 影像学原则<sup>1-10</sup>

### 随访(监测 NED 患者的复发)

- 监测持续时间和间隔应根据分期和复发风险因素评估进行调整。横断面影像学的强度和解读还应受到以下因素的影响:假阳性的可能性、避免不必要的侵入性检查或治疗的意愿、患者焦虑、累积辐射暴露的潜在不良影响和医疗费用以及检测到无症状复发时的可用治疗选择。
- 有限的证据表明,在无症状患者中,影像学检查检测到复发后患者结局改善。一项回顾性研究显示,与那些接受影像学监测但有症状复发患者的相似治疗相比,接受免疫检查点抑制治疗的无症状、监测检测到复发已切除 IIC-IIIIC 期 (AJCC-7) 患者的 OS 改善。<sup>17</sup>
  - ▶ 对于淋巴结检查不明确的患者,应考虑进行短期随访和/或其他影像学检查 (US [首选]或 CT),必要时进行影像指导的活检。
  - ▶ 对于未接受 CLND 的 SLNB 阳性患者,在具备专业知识的情况下通常首选进行局部淋巴结 US。临床检查和 US 监测的频率应与两项前瞻性随机试验 (MSLT-II 和 DeCOG) 一致;即,前 2 年内每 4 个月一次,然后第 3 年至第 5 年期间每 6 个月一次。
  - ▶ 在可获得放射专业技术的情况下,如果未进行 SLNB 或技术上不可行,可将区域性淋巴结 US 用于较高风险(如 T3/T4)黑色素瘤。淋巴结区 US 不能替代 SLNB。
- 0 期(原位癌)
  - ▶ 不建议进行常规影像学检查以筛查是否存在无症状复发或转移性疾病。
- IA-IIA 期 (NED)
  - ▶ 评估特定体征或症状的影像学(横断面)。
  - ▶ 不建议进行常规影像学检查(横断面)以筛查是否存在无症状复发或转移性疾病。
- IIB-IV 期 (NED)
  - ▶ 评估特定体征或症状的影像学(横断面 ± 脑)。
  - ▶ 考虑每 3-12 个月进行一次影像学检查(横断面 ± 脑),持续 2 年,然后每 6-12 个月进行一次影像学检查,持续 3 年(除非临床试验参与另有规定),以筛查是否存在复发或转移性疾病(2B 类)。
    - ◇ 对于既往脑部转移的患者,建议进行更频繁的脑 MRI 监测。
    - ◇ 对于无既往中枢神经系统 (CNS) 转移瘤的 IIIIC 期或更高分期高风险患者,定期进行长达 3 年的脑 MRI 可能适用于筛查无症状脑部转移。
    - ◇ 在 NCCN 成员机构中,在晚期黑色素瘤患者的监护和监测中,胸部 X 线检查应用不统一。
  - ▶ 根据复发风险,3-5 年后不建议进行常规影像学检查以筛查是否存在无症状复发或转移性病变。

注:除非另有说明,所有推荐均为 2A 类。

临床试验:NCCN 认为任何癌症患者都可以在临床试验中得到最佳治疗,因此特别鼓励患者参与临床试验。

[参考文献](#)

ME-D  
4/5

影像学原则  
参考文献

- <sup>1</sup> Gold JS, Jaques DP, Busam KJ, et al. Yield and predictors of radiologic studies for identifying distant metastases in melanoma patients with a positive sentinel lymph node biopsy. *Ann Surg Oncol* 2007;14:2133-2140.
- <sup>2</sup> Leiter U, Buettner PG, Eigentler TK, et al. Is detection of melanoma metastasis during surveillance in an early phase of development associated with a survival benefit? *Melanoma Res* 2010;20:240-246.
- <sup>3</sup> Mathews JD, Forsythe AV, Brady Z, et al. Cancer risk in 680,000 people exposed to computed tomography scans in childhood or adolescence: data linkage study of 11 million Australians. *BMJ* 2013;346:f2360.
- <sup>4</sup> Meyers MO, Yeh 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;16:941-947.
- <sup>5</sup> 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;15:2206-2214.
- <sup>6</sup> Rodriguez Rivera AM, Alabbas H, Ramjaun A, Meguerditchian AN. Value of positron emission tomography scan in stage III cutaneous melanoma: a systematic review and meta-analysis. *Surg Oncol* 2014;23:11-16.
- <sup>7</sup> Podlipnik S, Carrera C, Sanchez M, et al. Performance of diagnostic tests in an intensive follow-up protocol for patients with American Joint Committee on Cancer (AJCC) stage IIB, IIC, and III localized primary melanoma: A prospective cohort study. *J Am Acad Dermatol* 2016;75:516-524.
- <sup>8</sup> 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;28:3042-3047.
- <sup>9</sup> 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;103:129-142.
- <sup>10</sup> Yancovitz M, Finelt N, Warycha MA, et al. Role of radiologic imaging at the time of initial diagnosis of stage T1b-T3b melanoma. *Cancer* 2007;110:1107-1114.
- <sup>11</sup> van Akkooi ACJ, Voit CA, Verhoef C, Eggermont AMM. Potential cost-effectiveness of US-guided FNAC in melanoma patients as a primary procedure and in follow-up. *Ann Surg Oncol* 2010;17:660-662.
- <sup>12</sup> Voit CA, van Akkooi ACJ, Schafer-Hesterberg G, et al. Rotterdam Criteria for sentinel node (SN) tumor burden and the accuracy of ultrasound (US)-guided fine-needle aspiration cytology (FNAC): can US-guided FNAC replace SN staging in patients with melanoma? *J Clin Oncol* 2009;27:4994-5000.
- <sup>13</sup> Voit CA, Oude CMC, Ulrich J, et al. Ultrasound of the sentinel node in melanoma patients: echo-free island is a discriminatory morphologic feature for node positivity. *Melanoma Res* 2016;26:267-271.
- <sup>14</sup> Faries MB, Thompson JF, Cochran AJ, et al. Completion dissection or observation for sentinel-node metastasis in melanoma. *N Engl J Med* 2017;376:2211-2222.
- <sup>15</sup> Bartlett E, Lee AY, Spanheimer PM, et al. Nodal and systemic recurrence following observation of a positive sentinel lymph node in melanoma. *Br J Surg* 2020;107:1480-1488.
- <sup>16</sup> Schröer-Günther MA, Wolff RF, Westwood ME, et al. F-18-fluoro-2-deoxyglucose positron emission tomography (PET) and PET/computed tomography imaging in primary staging of patients with malignant melanoma: a systematic review. *Syst Rev* 2012;1:62.
- <sup>17</sup> 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;103:129-142.
- <sup>18</sup> Mohr P, Eggermont AM, Hauschild A, Buzaid A. Staging of cutaneous melanoma. *Ann Oncol* 2009;20:vi14-vi21.
- <sup>19</sup> Gao G, Gong B, Shen W. Meta-analysis of the additional value of integrated 18FDG PET-CT for tumor distant metastasis staging: comparison with 18FDG PET alone and CT alone. *Surg Oncol* 2013;22:195-200.
- <sup>20</sup> Bourgeois AC, Chang TT, Fish LM, Bradley YC. Positron emission tomography/computed tomography in melanoma. *Radiol Clin North Am* 2013;51:865-879.
- <sup>21</sup> Krug B, Crott R, Lonnet M, et al. Role of PET in the initial staging of cutaneous malignant melanoma: systematic review. *Radiology* 2008;249:836-844.
- <sup>22</sup> Ibrahim AM, May ML, Bosse D, et al. Imaging intensity and survival outcomes in high-risk resected melanoma treated by systemic therapy at recurrence. *Ann Surg Oncol* 2020;27:3683-3691. Erratum in: Ibrahim AM, et al. *Ann Surg Oncol* 2020;27:976-977.

注:除非另有说明,所有推荐均为 2A 类。  
 临床试验:NCCN 认为任何癌症患者都可以在临床试验中得到最佳治疗,因此特别鼓励患者参与临床试验。



## 原发性黑色素瘤广泛切除的手术边界原则

肿瘤厚度	建议的外周手术边界 <sup>b,1-10</sup>
原位 <sup>a</sup>	0.5-1 cm
≤1.0 mm	1 cm (1 类)
>1.0-2.0 mm	1-2 cm (1 类)
>2.0-4.0 mm	2 cm (1 类)
>4.0mm	2 cm (1 类)

- 目前还没有随机试验报告 MIS 的外周手术边缘或广泛切除的深度。切除到皮下脂肪的深度可能是足够的, 并应对切除到筋膜会导致显著发病率的解剖位置仔细斟酌。
- 对于侵袭性黑色素瘤, 广泛性切除包括将所有组织切除至筋膜水平, 除非肿瘤累及, 否则通常保留筋膜。可修改外周切除边界以适应个体解剖或功能方面的考虑。但是, 目前还没有以随机对照的方式对较窄手术边界的安全性和有效性进行前瞻性研究。窄于建议的边界, 可能会增加边界阳性和/或局部复发的风险。
- 对切除的黑色素瘤进行组织学评估的黄金标准是使用永久切片。如果进行 Mohs 显微手术 (MMS), 强烈建议对中心减瘤标本进行永久切片分析, 以提供完整的分期信息。考虑推迟复杂的重建或伤口闭合, 直到完成组织学边界评估。
- 当可获得标准临床边界时, 不推荐将 MMS 用于侵袭性皮肤黑色素瘤的主要治疗。当解剖受限区域无法获得标准边界时, 可选择性地考虑将其用于解剖结构受限区域 (即面部、耳部、肢端部位) 的微创 (T1a) 黑色素瘤, 还有其他可提供全面组织学评估的手术方法, 例如用于皮肤病理学检查的带永久切片的分期切除。<sup>a,11</sup>
- 在疾病相关的结果方面, 还没有对不同的切除方法 (包括传统的广泛切除、MMS 和带永久切片的分期切除) 进行前瞻性比较。所有侵袭性皮肤黑色素瘤切除边界的随机对照试验均采用标准广泛切除技术。<sup>1-10</sup> 值得注意的是, 很少包括头/颈部黑色素瘤, 没有一个包括肢端黑色素瘤。
- 在充分活检的情况下, 保留手指手术可能是甲下 MIS 和选定薄肿瘤 (<0.8 mm) 的一种选择, 尽管还需要进一步研究。

<sup>a</sup> 对于较大和/或界定不清的 MIS、LM/高 CSD 或肢端雀斑样亚型, 或具有微创 (T1a) 部分的 LM 黑色素瘤, 手术边界可能需要 >0.5 cm, 应考虑可对边界进行全面组织学评估的技术 (即完整的外周和深部边界评估)。<sup>12-17</sup> 如果行 MMS, 使用冷冻切片黑色素细胞免疫组织化学染色可能有助于准确解释组织学边界, 并与较低的局部复发率相关<sup>18</sup>。对于手术后边界为阳性的选定患者, 如果无法或不宜进一步切除, 则可考虑局部使用咪喹莫特 (MIS/LM 型患者) 或 RT。

<sup>b</sup> 切除建议基于手术时测量的侵袭性黑色素瘤临床边界, 而不是由病理学家测量的大体或组织学边界。但是, 较窄的外周组织学边界与侵袭性黑色素瘤较高的局部复发率有关, 尽管黑色素瘤特异性生存期并没有更差。<sup>19-22</sup> 可能需要进一步手术切除窄的病理边缘, 尤其是侵袭性部分的病理边缘。

注:除非另有说明, 所有推荐均为 2A 类。  
临床试验: NCCN 认为任何癌症患者都可以在临床试验中得到最佳治疗, 因此特别鼓励患者参与临床试验。

原发性黑色素瘤广泛切除的手术边界原则  
参考文献

- 1 Veronesi U, Cascinelli N, Adamus J, et al. Thin stage I primary cutaneous malignant melanoma. Comparison of excision with margins of 1 or 3 cm. *N Engl J Med* 1988;318:1159-1162.
- 2 Veronesi U, Cascinelli N. Narrow excision (1-cm margin). A safe procedure for thin cutaneous melanoma. *Arch Surg* 1991;126:438-441.
- 3 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;89:1495-1501.
- 4 Balch CM, Urist MM, Karakousis CP, et al. Efficacy of 2-cm surgical margins for intermediate-thickness melanomas (1 to 4 mm). Results of a multi-institutional randomized surgical trial. *Ann Surg* 1993;218:262-267; discussion 267-269.
- 5 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;8:101-108.
- 6 Khayat D, Rixe O, Martin G, et al. Surgical margins in cutaneous melanoma (2 cm versus 5 cm for lesions measuring less than 2.1-mm thick). *Cancer* 2003;97:1941-1946.
- 7 Thomas JM, Newton-Bishop J, A'Hern R, et al. Excision margins in high-risk malignant melanoma. *N Engl J Med* 2004;350:757-766.
- 8 Hayes AJ, Maynard L, Coombes G, et al. Wide versus narrow excision margins for high-risk, primary cutaneous melanomas: long-term follow-up of survival in a randomised trial. *Lancet Oncol* 2016;17:184-192.
- 9 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;378:1635-1642.
- 10 Utjes D, Malmstedt J, Teras J, et al. 2-cm versus 4-cm surgical excision margins for primary cutaneous melanoma thicker than 2 mm: long-term follow-up of a multicentre, randomised trial. *Lancet* 2019;394:471-477.
- 11 Adelsteinsson JN, Stoj VJ, Algizlan H, et al. Limitations in the literature regarding Mohs surgery and staged excision for melanoma: A critical review of quality and data reporting. *J Am Acad Dermatol* 2021:S0190-9622:00772-00776.
- 12 Kunishige JH, Brodland DG, Zitelli JA. Surgical margins for melanoma in situ. *J Am Acad Dermatol* 2012;66:438-444.
- 13 de Vries K, Greveling K, Prens LM, et al. Recurrence rate of lentigo maligna after micrographically controlled staged surgical excision. *Br J Dermatol* 2016;174:588-593.
- 14 Hanson J, Demer A, Liszewski W, et al. Improved overall survival of melanoma of the head and neck treated with Mohs micrographic surgery versus wide local excision. *J Am Acad Dermatol* 2020;82:149-155.
- 15 Cheraghlou S, Christensen SR, Agogo GO, Girardi M. Comparison of survival after Mohs micrographic surgery vs wide margin excision for early-stage invasive melanoma. *JAMA Dermatol* 2019;155:1252-1259.
- 16 Moyer JS, Rudy S, Boonstra PS, et al. Efficacy of staged excision with permanent section margin control for cutaneous head and neck melanoma. *JAMA Dermatol* 2017;153:282-288.
- 17 Liu A, Botkin A, Murray C, et al. Outcomes of staged excision with circumferential en face margin control for lentigo maligna of the head and neck. *J Cutan Med Surg* 2021;25:18-24.
- 18 Vieira C, Jennings T, Renzi Jr MA, et al. Recurrence Rate for Melanoma Excised by Mohs Micrographic Surgery Without Immunostaining. *Dermatol Surg* 2022;48:492-497.
- 19 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;23:1082-1089.
- 20 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;23:1071-1081.
- 21 Lamboo LG, Haydu LE, Scolyer RA, et al. The optimum excision margin and regional node management for primary cutaneous T3 melanomas (2-4 mm in Thickness): a retrospective study of 1587 patients treated at a single center. *Ann Surg* 2014;260:1095-1102.
- 22 Pasquali S, Haydu LE, Scolyer RA, et al. The importance of adequate primary tumor excision margins and sentinel node biopsy in achieving optimal locoregional control for patients with thick primary melanomas. *Ann Surg* 2013;258:152-157.

注:除非另有说明,所有推荐均为 2A 类。  
 临床试验:NCCN 认为任何癌症患者都可以在临床试验中得到最佳治疗,因此特别鼓励患者参与临床试验。



## 前哨淋巴结活检 (SLNB) 原则

## 一般原则

- SLNB 是一种手术操作,通过局部淋巴结区的病理评估对皮肤黑色素瘤患者进行准确分期,并提供临床 I/II 期黑色素瘤(无淋巴结病的临床或影像学迹象)患者的预后信息。越来越多的数据表明,索引淋巴结的病理评估具有很强的预后意义。<sup>1</sup> 应与适当的医疗保健提供者讨论有关 SLNB 的相关风险和获益。
- 在临床 I/II 期黑色素瘤患者中,SLN 状态是一个强生存预测因子,并提供了改善的区域淋巴结疾病控制,无论是否有后续 CLND。<sup>2</sup>
- SLN 状态可能会影响未来治疗决策,包括对活动淋巴结区 US/影像学监测或 CLND、辅助治疗以及临床中心访视和/或监测影像学的类型/频率的建议。
- 原发性肿瘤的某些病理特征与 SLN 阳性风险较高相关,其中肿瘤厚度是阳性 SLNB 的最可靠预测指标。
- NCCN 根据患者出现 SLNB 阳性的可能性,并考虑到与分期程序的适当性有关的患者因素,就何时进行 SLNB 提出建议。
- 应与所有临床 IB 或 II 期黑色素瘤患者讨论 SLNB,并考虑以下因素:
  - ▶ 对于黑色素瘤 Breslow 深度 <0.8 mm 且不伴溃疡 (T1a) 或具有其他不良特征的患者,阳性 SLN 的概率小于 5%。NCCN 通常不建议这些患者行 SLNB,除非关于镜下分期的充分性存在明显不确定性(例如,阳性深切缘或较大病灶的采样受限)。
  - ▶ 对于临床 IB 期、T1b 黑色素瘤 (Breslow 深度 <0.8 mm 伴溃疡或 0.8–1 mm 伴或不伴溃疡),或 T1a 病灶伴 Breslow 深度 ≥0.5 mm 和其他不良特征 (年龄 ≤ 42 岁,头/颈位,淋巴血管浸润,和/或有丝分裂指数 ≥2/mm<sup>2</sup>) 的患者,SLNB 阳性的概率为 5-10%,当存在多种不良特征时风险会累积增加。对于这些患者,NCCN 建议讨论并考虑 SLNB。
  - ▶ 对于 IB 期(T2a) 或 II 期(T2b 或更高)黑色素瘤患者,阳性 SLN 的概率通常大于 10%。然而,有些患者亚组(非促分裂型或老年患者)的阳性 SLN 的概率显著较低。<sup>3,4</sup> 对于这些患者,NCCN 建议讨论并提供 SLNB。
  - ▶ 无论患者的阳性 SLNB 风险如何,如果患者在医学上不适合或不太可能根据 SLNB 提供的信息采取行动(例如,继续淋巴结区 US 监测、接受 CLND、考虑辅助治疗、和/或改变随访时间表),则放弃 SLNB 是合理的。
  - ▶ 区分低转移风险与高转移风险黑色素瘤的预后 GEP 检测不应取代病理分期程序。不应将目前可用的 GEP 检测用来确定 SLNB 资格。现成的免费风险计算器(例如,[melanomarisk.org.au](https://melanomarisk.org.au); [https://www.mskcc.org/nomograms/melanoma/sentinel\\_lymph\\_node\\_metastasis](https://www.mskcc.org/nomograms/melanoma/sentinel_lymph_node_metastasis))可以帮助临床医生讨论 SLNB 的风险与获益。
- 尽管既往原发性黑色素瘤广泛切除、旋转皮瓣或皮肤移植闭合后,SLNB 的准确度可能较低,但在这种情况下可选择性地考虑 SLNB,特别是对于非头颈部原发性黑色素瘤。
- 如果原发性黑色素瘤发生单独的移行转移或局部复发而无临床或影像学上明显的局部淋巴结转移或远处转移,如果它会影响辅助治疗的决定,则可考虑 SLNB。

注:除非另有说明,所有推荐均为 2A 类。

临床试验:NCCN 认为任何癌症患者都可以在临床试验中得到最佳治疗,因此特别鼓励患者参与临床试验。

续





### 前哨淋巴结活检 (SLNB) 原则

#### 核医学原理

- 患者接受术前淋巴显像, 以确定局部淋巴区和该区内的单个 SLN。
- 通常, 在活检部位周围 4 至 5 个位置皮内注射 0.5-1.0 mCi 的 Tc-99m 放射性胶体。可以获得动态和静态影像。
- 在选定的病例中, 尤其是头颈部和盆腔区域, 单光子发射 CT (SPECT)-CT 成像可作为平面成像的辅助手段进行, 以更好地确定前哨淋巴结的解剖位置。
- 可在手术当天或前一天进行淋巴显像。如果在前一天下午进行, 应使用较高剂量的放射性胶体, 并在第二天尽早进行手术。
- 影像学检查应包括所有可能相关的解剖淋巴结区以及确认淋巴结区之外的部位。这包括四肢黑色素瘤的整个肢体; 躯干黑色素瘤的双侧腹股沟、腋窝和颈部淋巴结区影像学检查; 下肢和下躯干黑色素瘤的盆腔淋巴结区影像学检查。

#### 手术原则

- 如果以相同的操作进行, 通常在广泛性局部切除之前进行淋巴定位。如果原发部位靠近 SLNB 淋巴结区并干扰  $\gamma$  探头使用/计数, 则可在 SLNB 之前进行原发性肿瘤广泛切除。
- 使用时, 在原发性病灶部位使用细针皮内 (非皮下) 注射蓝色染料 (通常为异硫蓝或亚甲蓝)。
- 在预期淋巴引流的局部淋巴区中做一个切口 (在经皮  $\gamma$  计数最高的部位上方), 确定伤口位置以便未来可能进行 CLND。SLN 上方的皮肤切口完成后, 将对组织进行有限的  $\gamma$  探头定向探查, 以识别 SLN。
- 识别并去除后, 用  $\gamma$  探针离体检查 SLN。如果最高  $\gamma$  计数 > 最高 SLN 计数的 10% 和/或颜色为蓝色, 则进行进一步淋巴结探查和 SLN 识别。淋巴结区计数升高超过 10% 阈值表明需要进一步淋巴结探查。
- 如果下肢黑色素瘤中髂淋巴结与更近端的股浅 SLN 位于同一淋巴道, 则可省略二级淋巴结切除。但是, 如果它们位于不同的淋巴道上, 或者其引流方式存在不确定性, 则应识别并切除这些 SLN。
- 还应切除发现比引流淋巴结区更近的移行 (间隔或异位) SLN。

注:除非另有说明, 所有推荐均为 2A 类。  
临床试验: NCCN 认为任何癌症患者都可以在临床试验中得到最佳治疗, 因此特别鼓励患者参与临床试验。



## 前哨淋巴结活检 (SLNB) 原则

### 病理学原则

- SLN 通常不会被送去做冷冻切片分析,但在某些情况下这可能是合适的,例如 SLNB 时的意外发现会影响立即后续护理。
- SLN 固定在甲醛中,并包埋在石蜡中以进行后续分析。
- 对于组织学检查,无论是进行前哨淋巴结分析还是常规局部淋巴结评估,均应提交整个淋巴结。对于常规评估,较大的淋巴结可以一分为二或以 2 mm 的间隔切片,而较小的淋巴结 (< 5 mm) 可以整体提交。SLN 应通过标准苏木精和曙红 (H&E) 以及 IHC 染色 (如 HMB45、S100、MELAN-A 或 SOX-10) 进行分析。<sup>5</sup>
- 如果 SLN 的组织学结果不明确,则应考虑与原发肿瘤进行细胞形态学比较,对 PRAME 进行其他 IHC 染色 (以区分淋巴结痣与黑色素瘤转移) 和/或咨询有经验的皮肤病理学家。<sup>6-8</sup>
- 当仅基于对缺乏细胞形态学非典型性的少数小细胞进行 IHC 染色,而判定 SLN 为阳性时应谨慎。对于用于检测黑色素细胞的多种 IHC 染色法而言,均可能在淋巴结中见到对少数非黑色素瘤细胞的阳性染色。建议将 IHC 染色与 H&E 玻片进行关联。额外的 H&E 水平和 IHC 染色可能有助于确认黑色素瘤的形态学特征。<sup>5,9,10</sup>
- 应记录检查的阳性和阴性 SLN 数量。如果存在转移,应记录肿瘤的最大尺寸 (以 mm 为单位,使用目镜测微计测量至最近的 0.1 mm)、淋巴结内的位置和是否存在囊外扩散。

### 参考文献

- <sup>1</sup> El Sharouni MA, Stodell MD, Ahmed T, et al. Sentinel node biopsy in patients with melanoma improves the accuracy of staging when added to clinicopathological features of the primary tumor. *Ann Oncol* 2021;32:375-383.
- <sup>2</sup> Multicenter Selective Lymphadenectomy Trials Study Group, Crystal JS, Thompson JF, Hyngstrom J, et al. Therapeutic Value of Sentinel Lymph Node Biopsy in Patients With Melanoma: A Randomized Clinical Trial. *JAMA Surg* 2022;157:835-842.
- <sup>3</sup> Hanna AN, Sinnamon AJ, Roses RE, et al. Relationship between age and likelihood of lymph node metastases in patients with intermediate thickness melanoma (1.01-4.00 mm): A National Cancer Database study. *J Am Acad Dermatol* 2019;80:433-440.
- <sup>4</sup> Sinnamon AJ, Neuwirth MG, Yalamanchi P, et al. Association between patient age and lymph node positivity in thin melanoma. *JAMA Dermatol* 2017;153:866-873.
- <sup>5</sup> Scolyer R, Balamurgan T, Busam K, et al. Invasive Melanoma, Histopathology Reporting Guide, 2nd Edition. Sydney, Australia: International Collaboration on Cancer Reporting; 2019. Available at: <http://www.iccr-cancer.org/datasets/published-datasets/skin/invasive-melanoma>.
- <sup>6</sup> Lezcano C, Pulitzer M, Moy AP, et al. Immunohistochemistry for PRAME in the distinction of nodal nevi from metastatic melanoma. *Am J Surg Pathol* 2020;44:503-508.
- <sup>7</sup> Lezcano C, Jungbluth AA, Nehal KS, et al. PRAME Expression in melanocytic tumors. *Am J Surg Pathol*;2018;42:1456-1465.
- <sup>8</sup> Lezcano C, Jungbluth AA, Busam K, et al. Comparison of immunohistochemistry for PRAME with cytogenetic test results in the evaluation of challenging melanocytic tumors. *Am J Surg Pathol* 2020 Jul;44:893-900.
- <sup>9</sup> LeBlanc RE, Barton DT, Li Z, et al. Small and isolated immunohistochemistry-positive cells in melanoma sentinel lymph nodes are associated with disease-specific and recurrence-free survival comparable to that of sentinel lymph nodes negative for melanoma. *Am J Surg Pathol* 2019;43:755-765.
- <sup>10</sup> Scolyer RA, Gershenwald JE, Thompson JF. Isolated immunohistochemistry-positive cells without morphologic characteristics of melanoma should not result in designation as a positive sentinel lymph node according to the AJCC 8th Edition Staging System. *Am J Surg Pathol* 2019;43:1442-1444.

注:除非另有说明,所有推荐均为 2A 类。  
临床试验:NCCN 认为任何癌症患者都可以在临床试验中得到最佳治疗,因此特别鼓励患者参与临床试验。



## 完全性/治疗性淋巴结清扫原则

### 区域淋巴结清扫的充分性

- 需要对受累淋巴结区进行结构上的完整解剖<sup>a</sup>。
- 对于腮腺淋巴结临床阳性的头颈部原发性黑色素瘤, 建议行浅表腮腺切除术, 保留面部神经并对淋巴引流区进行适当的颈部清扫。
- 在腋窝, 对于临床累及的淋巴结疾病, 一般建议行 I-III 级清扫。
- 腹股沟解剖是腹股沟临床淋巴结疾病的局部解剖。如果影像学显示这些区域有可切除的淋巴结病变, 可考虑进行治疗性腋和闭孔淋巴结清扫术。<sup>b</sup>
- 在腹股沟, 存在临床阳性腹股沟淋巴结、≥3 个显微镜下阳性(亚临床)腹股沟淋巴结或阳性 Cloquet 淋巴结, 可能会增加隐匿性腋外或闭孔镜下淋巴结疾病的可能性。然而, 对于临床/影像学上未累及的盆腔淋巴结区, 预防性淋巴结清扫的生存获益尚不明确。鉴于现代影像学 and 辅助治疗的进步, 应由多学科团队共同做出这一决定。
- 临床试验正在评估索引淋巴结切除后的新辅助反应导向治疗, 使用病理完全缓解或接近完全缓解来指导后续手术和辅助决策。<sup>1,2</sup>
- 接受腋窝或腹股沟/盆腔淋巴结清扫术的患者应接受有关淋巴水肿体征和症状的咨询和教育, 如可行且有必要, 应由经认证的淋巴水肿理疗师进行随访和治疗。[\[请参见生存 NCCN Guidelines 中的淋巴水肿 \(SLYMPH-1\)\]](#)
  - ▶ 应考虑预防和减轻症状性淋巴水肿的辅助措施(例如, 高危肢端保护、压力服装、按摩)。
  - ▶ 对既往保守辅助措施无效的进展性和/或症状性难治淋巴水肿患者, 应考虑转诊给有淋巴血管血运重建经验的专家。这些患者最好在临床试验(如果有)背景下接受治疗。

### 脚注

<sup>a</sup> 应在手术报告中描述淋巴结清扫的解剖界限。

<sup>b</sup> 如果患者患有广泛可切除淋巴结病且在完全切除后复发风险极高, 或者如果淋巴结病的可切除性尚不确定, 建议进行多学科肿瘤委员会审查, 以考虑在临床试验的背景下首选进行新辅助全身治疗(请参见 ME-15)。对于不可切除的淋巴结病患者, 考虑先进行全身治疗([MELSYS 1/7](#) 所示的选择), 继以切除或按 IV 期治疗([ME-16](#))。

### 参考文献

<sup>1</sup> Schermers B, Franke V, Rozeman EA, et al. Surgical removal of the index node marked using magnetic seed localization to assess response to neoadjuvant immunotherapy in patients with stage III melanoma. Br J Surg 2019;106:519-522.

<sup>2</sup> Rozeman EA, Hoefsmit EP, Reijers ILM, et al. Survival and biomarker analyses from the OpACIN-neo and OpACIN neoadjuvant immunotherapy trials in stage III melanoma. Nat Med 2021;27:256-263.

注:除非另有说明,所有推荐均为 2A 类。  
临床试验:NCCN 认为任何癌症患者都可以在临床试验中得到最佳治疗,因此特别鼓励患者参与临床试验。



## 放射治疗原则

### 一般治疗信息:在以下情况下考虑 RT:

- 方式:辅助淋巴结体外放射放疗 (EBRT) 应使用由主治放疗肿瘤科医生判定为最佳的技术进行。较新的技术,如调强放疗 (IMRT) 可降低毒性,应在适用时考虑使用。<sup>1,2</sup>应使用影像导引放疗 (IGRT) 以提高放疗的准确度(如临床适用)。

### 原发性疾病:

#### • 根治性治疗

- ▶ 根治性放疗可考虑作为医学上无法手术的患者或完全切除术的手术发病率过高的患者的 LM 型(即高 CSD) MIS 的治疗选择。<sup>3-5</sup>

- ▶ 给药方案:最佳剂量尚未确定,但可能的方案包括:<sup>a</sup>

- ◇ 64-70 Gy/32-35 次, 6-7 周内完成
- ◇ 50-57.5 Gy/20-23 次, 4-5 周内完成<sup>4,6</sup>
- ◇ 对于直径 <3 cm 的照射野, 35 Gy/5 次, 1 周内完成<sup>2</sup>
- ◇ 32 Gy/4 次, 每周一次<sup>7</sup>

- ▶ 没有足够的证据支持在皮肤黑色素瘤的管理中常规使用电子表面近距离放疗。

#### • 辅助治疗

- ▶ 基于对局部复发风险因素的综合考虑,对于高风险结缔组织增生性黑色素瘤选定病例,可以考虑进行辅助放疗。<sup>b,8</sup> (2B 类)

- ▶ 给药方案:最佳辅助剂量尚未确定,但可能的方案包括:<sup>a</sup>

- ◇ 60-66 Gy/30-33 次, 6-7 周内完成<sup>9,10</sup>
- ◇ 48 Gy/20 次, 4 周内完成<sup>11</sup>
- ◇ 30 Gy/5 次, 2 周内完成(每周两次或每隔一天一次)<sup>12</sup>

<sup>a</sup> 大分割方案可能增加远期并发症的风险。

<sup>b</sup> 局部复发的风险因素包括头部或颈部上的位置、广泛的亲神经性、单纯型结缔组织增生性黑色素瘤组织学亚型、不可再次切除或局部复发疾病的闭合边界。

注:除非另有说明,所有推荐均为 2A 类。  
临床试验:NCCN 认为任何癌症患者都可以在临床试验中得到最佳治疗,因此特别鼓励患者参与临床试验。



## 放射治疗原则

### 局部疾病

#### • 高风险切除局部疾病的辅助治疗

- ▶ 在局部复发高风险患者中, 辅助淋巴结区 RT 与淋巴结野复发率降低相关, 但与 RFS 或 OS 的改善无关。<sup>7,13,14</sup> 必须权衡 RT 的潜在毒性(如淋巴水肿(肢体)或口咽并发症)与获益。在更新的全身辅助治疗选择中应考虑到这些潜在毒性的影响。
- ▶ 局部复发的风险因素包括临床(大体检查)受累淋巴结、≥1 个腮腺淋巴结、≥2 个颈或腋窝淋巴结、≥3 个腹股沟股淋巴结、≥3 cm 颈或腋窝淋巴结和/或 ≥4 cm 腹股沟股淋巴结中黑色素瘤的大体和/或组织学囊外扩散。<sup>13,15,16</sup>
- ▶ 给药方案: 最佳局部淋巴结剂量尚未确定, 但可能的方案包括:<sup>a,17</sup>
  - ◇ 50-66 Gy/25-33 次, 5-7 周内完成<sup>18,19</sup>
  - ◇ 48 Gy/20 次, 4 周内完成<sup>13</sup>
  - ◇ 30 Gy/5 次, 2 周内完成(每周两次或每隔一天一次)<sup>12</sup>

#### • 局部转移的根治性或姑息性治疗

- ▶ 对于以下情况, 也可考虑根治性或姑息性放疗:
  - ◇ 不可切除的淋巴结、卫星灶或移行疾病
  - ◇ 既往治疗后的残留局部、卫星灶或移行疾病
- ▶ 给药方案: 最佳剂量尚未确定, 但可能的方案包括<sup>a</sup>:
  - ◇ 24-27 Gy/3 次, 1-1.5 周内完成<sup>20,21</sup>
  - ◇ 32 Gy/4 次, 4 周内完成<sup>22</sup>
  - ◇ 40 Gy/8 次, 4 周内完成<sup>21</sup>
  - ◇ 50 Gy/20 次, 4 周内完成<sup>22</sup>
  - ◇ 30 Gy/10 次, 2 周内完成<sup>23</sup>
  - ◇ 30 Gy/5 次, 2 周内完成
  - ◇ 20 Gy/5 次, 1 周内完成<sup>23</sup>
  - ◇ 8 Gy/1 次, 1 天内完成<sup>23</sup>

<sup>a</sup> 大分割方案可能增加远期并发症的风险。

注: 除非另有说明, 所有推荐均为 2A 类。  
临床试验: NCCN 认为任何癌症患者都可以在临床试验中得到最佳治疗, 因此特别鼓励患者参与临床试验。



## 远处转移性疾病

### • 脑部转移

- ▶ 立体定向放射外科 (SRS) 和分次立体定向 RT (SRT) 是在向特定靶区递送高剂量辐照的同时尽可能减少对周围组织辐照的技术, 一般用于脑和脊柱, 行 1-5 次。在临床上适用时, 应使用 IGRT 提高放疗的准确性。
- ▶ 采用 SRS 或 SRT 作为主要治疗
  - ◇ 根据体积指南, 基于 RTOG 90-05 剂量递增研究的最大耐受剂量结果 (如下所示), 较小的肿瘤可采用单次 15-24 Gy 的最大剂量进行治疗。<sup>24</sup>对于 >3 cm 的病变, 建议谨慎采用该方案; 对于 >4 cm 的病变, 通常不建议进行单次放射外科治疗。
    - 最大直径 ≤20 mm 的病变, 最高可接受 24 Gy
    - 最大直径为 21-30 mm 的病变, 最高可接受 18 Gy
    - 最大直径为 31-40 mm 的病变, 最高可接受 15 Gy
  - ◇ 然而, 较大的肿瘤可采用分次 SRT 治疗。可能的方案包括但不限于:<sup>25,26</sup>
    - 24-27 Gy/3 次
    - 25-35 Gy/5 次
- ▶ 采用 SRS/SRT 作为辅助治疗
  - ◇ 根据 NCCTG N107C 试验方案, 较小的腔可采用最大剂量范围在 12-20 Gy (取决于腔体积) 的单次 SRS 来治疗。<sup>27</sup>
    - 病变 <4.2 cc, 接受 20 Gy
    - 病变 ≥4.2 cc 至 <8.0 cc, 接受 18 Gy
    - 病变 ≥8.0 cc 至 <14.4 cc, 接受 17 Gy
    - 病变 ≥14.4 cc 至 <20 cc, 接受 15 Gy
    - 病变 ≥20 cc 至 <30 cc, 接受 14 Gy
    - 病变 ≥30 cc 至 <5 cc, 接受 12 Gy
  - ◇ 一般而言, 不建议对大于 5 cm 的腔使用单次辅助性 SRS。
  - ◇ 然而, 较大的腔可以采用分次 SRT。可能的方案包括但不限于:
    - 24-27 Gy/3 次
    - 25-35 Gy/5 次

## 放射治疗原则

- ▶ 姑息性全脑 RT (WBRT) ([参见 ME-16](#))
  - ◇ 仅当体能状态良好的患者出现疾病进展无法行 SRS/SRT 时, 才考虑姑息治疗 ([参见 ME-K](#))。
  - ◇ 应根据个体患者偏好/护理目标, 仔细考虑 WBRT 的利弊。<sup>28</sup>
  - ◇ 如果存在软脑膜癌病的影像学、临床或病理学体征, 可考虑采用 WBRT ([参见中枢神经系统肿瘤 NCCN Guidelines](#) 中的 LEPT-1)。
  - ◇ 常见的 WBRT 方案包括:
    - 30 Gy/10 次, 2 周内完成
    - 37.5 Gy/15 次, 3 周内完成
    - 20 Gy/5 次, 1 周内完成
- ▶ 辅助 WBRT
  - ◇ 不建议黑色素瘤患者在切除术或 SRS/SRT 后进行辅助性 WBRT。<sup>29</sup>
    - 一项随机试验的最新数据表明, 与仅接受辅助性 SRS/SRT 相比, 接受辅助性 WBRT 导致患者认知能力下降更多。<sup>27</sup>尽管在局部控制上, 辅助性 WBRT 看似更具优势, 但在 OS 上无差异。
  - ◇ 关于剂量, 参见上述姑息性 WBRT 部分。
- ▶ 另请[参见中枢神经系统肿瘤 NCCN Guidelines](#)。

注:除非另有说明, 所有推荐均为 2A 类。  
临床试验: NCCN 认为任何癌症患者都可以在临床试验中得到最佳治疗, 因此特别鼓励患者参与临床试验。



## 放射治疗原则

### 远处转移性疾病(续)

#### • 有症状颅外转移瘤的姑息治疗

▶ 根据部位和/或临床适应症,可以采用多种治疗方案。较高剂量和/或大分割方案可能与更持久的缓解相关。<sup>30,31</sup>

#### ▶ 可能的方案包括:

- ◇ 24-27 Gy/3 次, 1-1.5 周内完成<sup>20,21</sup>
- ◇ 32 Gy/4 次, 4 周内完成<sup>22</sup>
- ◇ 40 Gy/8 次, 4 周内完成<sup>21</sup>
- ◇ 50 Gy/20 次, 4 周内完成<sup>22</sup>
- ◇ 30 Gy/10 次, 2 周内完成<sup>23</sup>
- ◇ 30 Gy/5 次, 2 周内完成
- ◇ 36 Gy/6 次, 2 周内完成
- ◇ 20 Gy/5 次, 1 周内完成<sup>23</sup>
- ◇ 8 Gy/1 次, 1 天内完成<sup>23</sup>

#### • 完整颅外转移瘤的消融治疗

▶ 使用适形技术(如体部立体定向 RT [SBRT])的较高剂量,可提供更持久的局部控制。<sup>32</sup>

▶ 对于选择性寡转移患者,可考虑采用 SBRT。<sup>32</sup>

▶ 必须权衡潜在毒性,并建议严格遵守正常组织限制。

#### ▶ 脊柱 SBRT 方案包括但不限于:

- ◇ 16-24 Gy/1 次, 1 天内完成<sup>31</sup>
- ◇ 20-24 Gy/2 次, 1 周内完成<sup>33</sup>
- ◇ 24-27 Gy/3 次, 1 周内完成<sup>34</sup>
- ◇ 25-40 Gy/5 次, 2 周内完成

#### ▶ 其他身体部位的 SBRT 方案包括但不限于:

- ◇ 48-60 Gy/3 次, 1 周内完成<sup>32,35</sup>
- ◇ 40-60 Gy/4-5 次, 2 周内完成<sup>32,36</sup>
- ◇ 16-24 Gy/1 次, 1 天内完成<sup>31</sup>

注:除非另有说明,所有推荐均为 2A 类。

临床试验:NCCN 认为任何癌症患者都可以在临床试验中得到最佳治疗,因此特别鼓励患者参与临床试验。

续  
[参考文献](#)

ME-H  
4/7



## 放射治疗原则

### 放疗期间的全身治疗管理

- 需要非常仔细地考虑 RT 和全身治疗之间的相互作用, 因为可能会增加毒性, 尤其是在使用较高剂量的放疗时。<sup>37-39</sup>
- BRAF 和/或 MEK 抑制剂可能与放疗产生相互作用, 并可能导致 CNS、肺、皮肤和内脏毒性增加。<sup>40,41</sup>应考虑在分次 RT 前后  $\geq 3$  天以及 SRS (或其他高剂量/次方案) 前后  $\geq 1$  天暂停 BRAF 和/或 MEK 抑制剂。<sup>42</sup>
- 多项研究探索了免疫疗法与 RT 之间的潜在相互作用。这些研究未发现存在一致不良相互作用的明确证据。<sup>38,39,43-45</sup>

注:除非另有说明, 所有推荐均为 2A 类。  
临床试验:NCCN 认为任何癌症患者都可以在临床试验中得到最佳治疗, 因此特别鼓励患者参与临床试验。



放射治疗原则  
参考文献

- 1 Adams G, Foote M, Brown S, Burmeister B. Adjuvant external beam radiotherapy after therapeutic groin lymphadenectomy for patients with melanoma: a dosimetric comparison of three-dimensional conformal and intensity-modulated radiotherapy techniques. *Melanoma Res* 2017;27:50-56.
- 2 Mattes MD, Zhou Y, Berry SL, Barker CA. Dosimetric comparison of axilla and groin radiotherapy techniques for high-risk and locally advanced skin cancer. *Radiat Oncol J* 2016;34:145-155.
- 3 Farshad A, Burg G, Panizzon R, Dummer R. A retrospective study of 150 patients with lentigo maligna and lentigo maligna melanoma and the efficacy of radiotherapy using Grenz or soft X-rays. *Br J Dermatol* 2002;146:1042-1046.
- 4 Harwood AR. Conventional fractionated radiotherapy for 51 patients with lentigo maligna and lentigo maligna melanoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1983;9:1019-1021.
- 5 Hedblad MA, Mallbris L. Grenz ray treatment of lentigo maligna and early lentigo maligna melanoma. *J Am Acad Dermatol* 2012;67:60-68.
- 6 Christie DR, Tiver KW. Radiotherapy for melanotic freckles. *Australas Radiol* 1996;40:331-333.
- 7 Agrawal S, Kane JM, 3rd, Guadagnolo BA, et al. The benefits of adjuvant radiation therapy after therapeutic lymphadenectomy for clinically advanced, high-risk, lymph node-metastatic melanoma. *Cancer* 2009;115:5836-5844.
- 8 Rule WG, Allred JB, Pockaj BA, et al. Results of NCCTG N0275 (Alliance) - a phase II trial evaluating resection followed by adjuvant radiation therapy for patients with desmoplastic melanoma. *Cancer Med* 2016;5:1890-1896.
- 9 Guadagnolo BA, Prieto V, Weber R, et al. The role of adjuvant radiotherapy in the local management of desmoplastic melanoma. *Cancer* 2014;120:1361-1368.
- 10 Strom T, Caudell JJ, Han D, et al. Radiotherapy influences local control in patients with desmoplastic melanoma. *Cancer* 2014;120:1369-1378.
- 11 Foote MC, Burmeister B, Burmeister E, et al. Desmoplastic melanoma: the role of radiotherapy in improving local control. *ANZ J Surg* 2008;78:273-276.
- 12 Ang KK, Peters LJ, Weber RS, et al. Postoperative radiotherapy for cutaneous melanoma of the head and neck region. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1994;30:795-798.
- 13 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;16:1049-1060.
- 14 Creagan ET, Cupps RE, Ivins JC, et al. Adjuvant radiation therapy for regional nodal metastases from malignant melanoma: a randomized, prospective study. *Cancer* 1978;42:2206-2210.
- 15 Beadle BM, Guadagnolo BA, Ballo MT, et al. Radiation therapy field extent for adjuvant treatment of axillary metastases from malignant melanoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2009;73:1376-1382.
- 16 Lee RJ, Gibbs JF, Proulx GM, et al. Nodal basin recurrence following lymph node dissection for melanoma: implications for adjuvant radiotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2000;46:467-474.
- 17 Chang DT, Amdur RJ, Morris CG, Mendenhall WM. Adjuvant radiotherapy for cutaneous melanoma: comparing hypofractionation to conventional fractionation. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2006;66:1051-1055.
- 18 Bibault JE, Dewas S, Mirabel X, et al. Adjuvant radiation therapy in metastatic lymph nodes from melanoma. *Radiat Oncol* 2011;6:12.
- 19 Strojanc P, Jancar B, Cemazar M, et al. Melanoma metastases to the neck nodes: role of adjuvant irradiation. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2010;77:1039-1045.
- 20 Overgaard J, Gonzalez Gonzalez D, Hulshof MC, et al. Randomised trial of hyperthermia as adjuvant to radiotherapy for recurrent or metastatic malignant melanoma. *European Society for Hyperthermic Oncology. Lancet* 1995;345:540-543.
- 21 Overgaard J, von der Maase H, Overgaard M. A randomized study comparing two high-dose per fraction radiation schedules in recurrent or metastatic malignant melanoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1985;11:1837-1839.
- 22 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;20:429-432.
- 23 Huguenin PU, Kieser S, Glanzmann C, et al. Radiotherapy for metastatic carcinomas of the kidney or melanomas: an analysis using palliative end points. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1998;41:401-405.
- 24 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;47:291-298.
- 25 Minniti G, D'Angelillo RM, Scaringi C, et al. Fractionated stereotactic radiosurgery for patients with brain metastases. *J Neurooncol* 2014;117:295-301.
- 26 Rajakesari S, Arvold ND, Jimenez RB, et al. Local control after fractionated stereotactic radiation therapy for brain metastases. *J Neurooncol* 2014;120:339-346.

注:除非另有说明,所有推荐均为 2A 类。  
临床试验:NCCN 认为任何癌症患者都可以在临床试验中得到最佳治疗,因此特别鼓励患者参与临床试验。



放射治疗原则  
参考文献

- 27 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;18:1049-1060.
- 28 Mulvenna P, Nankivell M, Barton R, et al. Dexamethasone and supportive care with or without whole brain radiotherapy in treating patients with non-small cell lung cancer with brain metastases unsuitable for resection or stereotactic radiotherapy (QUARTZ): results from a phase 3, non-inferiority, randomised trial. *Lancet* 2016;388:2004-2014.
- 29 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 multicenter, randomized phase III trial. *J Clin Oncol* 2019;37:3132-3141.
- 30 Olivier KR, Schild SE, Morris CG, et al. A higher radiotherapy dose is associated with more durable palliation and longer survival in patients with metastatic melanoma. *Cancer* 2007;110:1791-1795.
- 31 Gerszten PC, Burton SA, Quinn AE, et al. Radiosurgery for the treatment of spinal melanoma metastases. *Stereotact Funct Neurosurg* 2005;83:213-221.
- 32 Stinauer MA, Kavanagh BD, Schefter TE, et al. Stereotactic body radiation therapy for melanoma and renal cell carcinoma: impact of single fraction equivalent dose on local control. *Radiat Oncol* 2011;6:34.
- 33 Sahgal A, Roberge D, Schellenberg D, et al. The Canadian Association of Radiation Oncology scope of practice guidelines for lung, liver and spine stereotactic body radiotherapy. *Clin Oncol (R Coll Radiol)* 2012;24:629-639.
- 34 Wang XS, Rhines LD, Shiu AS, et al. Stereotactic body radiation therapy for management of spinal metastases in patients without spinal cord compression: a phase 1-2 trial. *Lancet Oncol* 2012;13:395-402.
- 35 Seung SK, Curti BD, Crittenden M, et al. Phase 1 study of stereotactic body radiotherapy and interleukin-2--tumor and immunological responses. *Sci Transl Med* 2012;4:137-174.
- 36 Singh D, Chen Y, Hare MZ, et al. Local control rates with five-fraction stereotactic body radiotherapy for oligometastatic cancer to the lung. *J Thorac Dis* 2014;6:369-374.
- 37 Kroeze SG, Fritz C, Hoyer M, et al. Toxicity of concurrent stereotactic radiotherapy and targeted therapy or immunotherapy: A systematic review. *Cancer Treat Rev* 2017;53:25-37.
- 38 Bang A, Wilhite TJ, Pike LRG, et al. Multicenter evaluation of the tolerability of combined treatment with PD-1 and CTLA-4 immune checkpoint inhibitors and palliative radiation therapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2017;98:344-351.
- 39 Barker CA, Postow MA, Khan SA, et al. Concurrent radiotherapy and ipilimumab immunotherapy for patients with melanoma. *Cancer Immunol Res* 2013;1:92-98.
- 40 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:e283-e287.
- 41 Peuvrel L, Ruellan AL, Thillays F, et al. Severe radiotherapy-induced extracutaneous toxicity under vemurafenib. *Eur J Dermatol* 2013;23:879-881.
- 42 Anker CJ, Grossmann KF, Atkins MB, et al. Avoiding severe toxicity from combined BRAF inhibitor and radiation treatment: Consensus Guidelines from the Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG). *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2016;95:632-646.
- 43 Ahmed KA, Stallworth DG, Kim Y, et al. Clinical outcomes of melanoma brain metastases treated with stereotactic radiation and anti-PD-1 therapy. *Ann Oncol* 2016;27:434-441.
- 44 Hiniker SM, Reddy SA, Maecker HT, et al. A prospective clinical trial combining radiation therapy with systemic immunotherapy in metastatic melanoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2016;96:578-588.
- 45 Williams NL, Wuthrick EJ, Kim H, et al. Phase 1 study of ipilimumab combined with whole brain radiation therapy or radiosurgery for melanoma patients with brain metastases. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2017;99:22-30.

注:除非另有说明,所有推荐均为 2A 类。  
临床试验:NCCN 认为任何癌症患者都可以在临床试验中得到最佳治疗,因此特别鼓励患者参与临床试验。



## 全身治疗注意事项

## 一般原则

- 根据患者目标和预期的治疗耐受性, 治疗决策需要个体化。一些一般原则概述如下。
- 在使用靶向或免疫治疗时, 疾病负担会影响缓解和受益时长。
- 对于其肿瘤具有 *BRAF* 突变而会因更迅速的缓解受益的患者, *BRAF/MEK* 抑制可能是首选。

## 针对无法切除或转移性病变选择全身治疗的注意事项

- 正在进行对比一线全身靶向治疗 (*BRAF/MEK*) 与免疫治疗 + 检查点抑制剂的随机临床试验。结果将有助于确定初始治疗的最佳方式。

## ▶ 在联合抗 PD-1/伊匹单抗对比单独抗 PD-1 治疗间做出选择的注意事项

- ◇ 抗 PD-1 单药治疗和抗 PD-1/伊匹单抗联合治疗均有可能带来持久疾病控制。
- ◇ 联合治疗有更高的临床缓解率、PFS 和 OS, 可以减少后续治疗需求, 但代价是会有更频繁且更严重的免疫相关不良事件 (irAEs)。
- ◇ 因此, 在有适当的临床支持时, 联合治疗对体能状态较好的患者可能为首选 ([参见免疫治疗相关毒性管理 NCCN Guidelines](#))。

## ▶ 抗 PD-1/伊匹单抗给药和抗 PD-1 单药治疗给药的注意事项

- ◇ 尽管无可用的对比试验, 但 FDA 批准的抗 PD-1 给药计划的临床缓解似乎无区别。根据医生对患者监测的倾向及患者的时间安排, 方案的选择可能会有所不同。
- ◇ 每 3 周共使用 4 剂伊匹单抗 3 mg/kg + 纳武单抗 1 mg/kg, 随后考虑纳武单抗单药治疗为 FDA 批准的方案。
- ◇ CheckMate 511 试验测试了纳武单抗 3 mg/kg 联合伊匹单抗 1 mg/kg x 4 剂量 [NIVO3+IPI1] 的替代方案与 FDA 已批准纳武单抗 1 mg/kg 联合伊匹单抗 3 mg/kg x 4 的方案 [NIVO1+IPI3]; 两种方案后续均进行纳武单抗单药治疗。在研究的主要分析中, NIVO3+IPI1 方案 3-5 级治疗相关 irAE 的发生率较低。尽管 NIVO3+IPI1 和 NIVO1+IPI3 方案的设计或功效不足以观察有效性, 但其总缓解率 (ORR) 分别为 47.2% 和 52.8%; 3 年 PFS 率分别为 38% 和 43%; 3 年 OS 率分别为 59% 和 61%。
- ◇ 对于要较为关注 irAE 耐受能力的患者, 可使用此替代给药计划。
- ◇ 2014 年, 派姆单抗和纳武单抗的最初临床试验和 FDA 的批准采用的是基于患者体重的剂量 (派姆单抗每 3 周 2 mg/kg, 纳武单抗每 2 周 3 mg/kg)。随后 FDA 将剂量修改为安全有效的统一剂量 (派姆单抗每 3 周或每 6 周分别为 200 mg 或 400 mg, 纳武单抗每 2 周或每 4 周分别为 240 mg 或 480 mg)。但是, 根据患者体重和关于药瓶共享的机构实践, 采用基于体重的剂量, 可能会显著节约派姆单抗和纳武单抗的成本。

▶ 在三种 *BRAF/MEK* 抑制剂间做出选择的注意事项

- ◇ 尚无比较研究以在 *BRAF/MEK* 联合治疗药物间做出选择。
- ◇ 毒性可能需要修改剂量/给药计划 ([参见靶向治疗相关毒性的管理, ME-J](#))。

注:除非另有说明, 所有推荐均为 2A 类。

临床试验: NCCN 认为任何癌症患者都可以在临床试验中得到最佳治疗, 因此特别鼓励患者参与临床试验。



### 全身治疗注意事项

#### 伴 CNS 疾病患者的注意事项

- 针对伴 CNS 疾病患者规划治疗时, 优先考虑已经在 CNS 转移中展现疗效的全身治疗。
- 对于无需使用皮质类固醇的无症状脑转移患者的全身治疗, 与抗 PD-1 单药治疗或达拉非尼加曲美替尼相比, 由于颅内活性更优, 纳武单抗/伊匹单抗 (纳武单抗 1 mg/kg 加伊匹单抗 3 mg/kg) 联合治疗是首选,
- 对于脑转移患者的治疗规划, 即便初始并未使用放射治疗, 也应该与放射肿瘤学团队一同协调商讨。
- 对于有症状脑病变或需要使用皮质类固醇控制症状的患者, 强烈建议由多学科团队 (包括神经外科、放射肿瘤学科、内科肿瘤学和姑息治疗) 进行综合护理。

#### 辅助治疗注意事项

- 对于已切除 III 期黑色素瘤的辅助治疗, 首选方案包括纳武单抗、派姆单抗和达拉非尼加曲美替尼 (如果 *BRAF* 突变阳性)。如果既往暴露于 PD-1, 伊匹单抗可能适用于特殊情况。在辅助治疗背景下, 与纳武单抗 480 mg 每 4 周一次治疗 1 年相比, 在纳武单抗 240 mg 每 2 周一次的基础上加用伊匹单抗 1 mg/kg 每 6 周一次未显示 RFS 改善。
- 对于转移性黑色素瘤的辅助治疗, 与上面所讨论的原则相似, 需要额外注意以下内容: IMMUNED 研究是一项针对辅助治疗 IV 期黑色素瘤且手术或放疗后 NED 的随机化 II 期研究。<sup>1</sup> 治疗持续时间长达 1 年; 治疗组为: 纳武单抗 3 mg/kg 每 2 周给药一次、纳武单抗 1 mg/kg 和伊匹单抗 3 mg/kg 每 3 周给药一次 x 4, 随后纳武单抗 3 mg/kg 每 2 周给药一次或安慰剂给药。结果表明, 两种活性方案均显著改善了 RFS。与安慰剂组相比, 接受纳武单抗 + 伊匹单抗患者的总生存期 (OS) 显着改善。

#### 停止或改变治疗的时间

- 最大临床受益的定义
  - ▶ 对比继续接受抗 PD-1 维持治疗的患者, 在联合免疫治疗后出现临床缓解, 并且有过 irAE (3 级或更高) 且并无进一步治疗的患者, 两者表现相当。
  - ▶ 抗 PD-1 治疗的最佳时长依然未知。
  - ▶ 多数达到完全或部分缓解且在治疗 2 年后停止抗 PD-1 单药治疗的患者, 随访 2 年缓解依然维持。
- 缓解和假性进展定义
  - ▶ 在基于免疫的治疗疗程早期, 放射影像学或临床上肿瘤大小明显变大可能先发于消退。
  - ▶ 由于 6 周和 12 周间的缓解平均时间会因治疗而异, 因此对于肿瘤有生长、可耐受治疗且临床表现较好的某些患者, 继续接受额外的免疫治疗间隔 (6-10 周) 是合理的。
  - ▶ 在开始免疫治疗 16 周后持续生长, 应视为疾病出现进展

<sup>1</sup> Livingstone E, et al. Lancet 2022;400:1117-1129.

注:除非另有说明, 所有推荐均为 2A 类。  
临床试验: NCCN 认为任何癌症患者都可以在临床试验中得到最佳治疗, 因此特别鼓励患者参与临床试验。



## 全身治疗注意事项

## 全身治疗出现进展患者的推荐

• 存在 *BRAF V600* 激活突变:

## ▶ 对于免疫治疗时出现进展的患者, 包含以下选择 (如尚未接受相关治疗):

- ◇ *BRAF/MEK* 抑制剂联合治疗
- ◇ 联合免疫治疗, 选择包括:
  - 抗 PD-1/伊匹单抗
  - T-VEC/伊匹单抗治疗 (对于疾病负担低和可注射治疗病变)
- ◇ 伊匹单抗单药治疗 (如果既往单药抗 PD-1 治疗出现进展)
- ◇ 抗 PD(L)-1 治疗进展后的派姆单抗/乐伐替尼
- ◇ 临床试验

▶ 对于 *BRAF/MEK* 抑制剂联合治疗后出现进展的患者, 考虑以下选择 (如既往未接受相关治疗):

- ◇ 联合免疫治疗, 选择包括:
  - 抗 PD-1/伊匹单抗
  - T-VEC/伊匹单抗治疗 (对于疾病负担低和可注射治疗病变)
  - 抗 PD(L)-1 治疗进展后的派姆单抗/乐伐替尼

## ◇ 单药抗 PD-1

## ◇ T-VEC 单药治疗 (对于疾病负担低和可注射治疗病变)

## ◇ 临床试验

▶ 对于既往表现出 *BRAF/MEK* 抑制临床受益的某些患者, 可能会在其他治疗后, 受益于 *BRAF/MEK* 抑制剂的再激发。有望进一步获得临床受益的 *BRAF/MEK* 初始治疗和再治疗之间的最佳间隔时间尚未确认。▶ 对于 *BRAF/MEK* 抑制剂联合治疗、抗 PD-1 治疗和伊匹单抗 (联合抗 PD-1 或序贯) 出现进展的患者, 可考虑以下选择:

- ◇ 临床试验
- ◇ T-VEC 单药治疗 (对于疾病负担低和可注射治疗病变)
- ◇ 高剂量团注 IL-2
- ◇ 细胞毒素化疗
- ◇ 最佳支持治疗

• 不存在 *BRAF V600* 激活突变:

## ▶ 对于抗 PD-1 单药治疗出现进展的患者, 可考虑以下选择 (如尚未接受相关治疗):

- ◇ 联合免疫治疗, 选择包括:
  - 临床试验
  - 抗 PD-1/伊匹单抗 (首选)
  - T-VEC/伊匹单抗治疗 (对于疾病负担低和可注射治疗病变)
- ◇ 伊匹单抗单药治疗 (如果既往单药抗 PD-1 治疗出现进展)。
- ◇ 抗 PD-1/PD-L1 治疗进展后的派姆单抗/乐伐替尼

## ▶ 对于抗 PD-1 和伊匹单抗 (联合抗 PD-1 或序贯) 出现进展的患者, 可考虑以下选择:

- ◇ 临床试验
- ◇ T-VEC (对于疾病负担低和可注射治疗病变)
- ◇ 高剂量团注 IL-2
- ◇ 细胞毒素化疗
- ◇ 最佳支持治疗

## 特定患者中的高剂量 IL-2 使用

- ▶ 经有经验的治疗医师评估, IL-2 可用于预期能耐受治疗的患者
- ▶ IL-2 的使用应仅限于之前提供 IL-2 的医疗中心和医务人员
- ▶ IL-2 可在部分患者中产生持久缓解
- ▶ IL-2 活性和安全性的数据仅限于对可用疗法 (例如免疫检查点抑制剂) 发生进展的患者<sup>2</sup>

<sup>2</sup> Buchbinder EI, et al. J Immunother Cancer 2019;7:49.

注:除非另有说明, 所有推荐均为 2A 类。

临床试验: NCCN 认为任何癌症患者都可以在临床试验中得到最佳治疗, 因此特别鼓励患者参与临床试验。



## 全身治疗注意事项

### 无法切除或远处转移疾病的细胞毒素药物使用

#### • 适合使用细胞毒素药物的情况

- ▶ 对于不适合接受进一步标准、免疫型、BRAF/MEK 抑制剂或临床试验指导治疗且伴有症状癌症的患者,可以使用细胞毒素药物。
- ▶ 然而不同细胞毒素药物间的缓解率和毒性各异,对 OS 的影响有限。

#### • 细胞毒素药物的注意事项

- ▶ 在细胞毒素选择推荐中,联合卡铂和紫杉醇或单药替莫唑胺为首选。
- ▶ 其他药物包括达卡巴嗪、紫杉醇、白蛋白结合型紫杉醇或 CVD。
- ▶ 对比单药达卡巴嗪,多药化疗的缓解率改善微弱,OS 并无差异。

### 选择辅助全身治疗的注意事项

#### • 决定全身治疗还是观察

- ▶ 靶向药物(达拉非尼/曲美替尼)和抗 PD-1 治疗(两种选择均为首选)均显示出 RFS 改善,但尚未确定早期(辅助)对比晚期(复发时)治疗对 OS 的影响。
- ▶ 因此,对高危患者而言,仅观察依然可作为一种选择。
- ▶ 对于复发风险较低的患者(如 IIIA 期,淋巴结肿瘤负荷 <1 mm),观察为首选;虽然针对这些患者而言,辅助全身治疗是 FDA 批准的疗法,但前瞻性辅助治疗试验并未纳入这些患者。

#### • 选择辅助全身治疗的注意事项

- ▶ 对比 BRAF/MEK 抑制剂治疗,免疫检查点抑制剂治疗的副作用持续时间较长,在停止治疗后仍会存在。
- ▶ 原因在于 BRAF/MEK 抑制剂治疗经由口服,而免疫检查点抑制剂则是肠外给药。
- ▶ 应考虑患者病史,包括先前已有的自体免疫疾病或其他可因治疗相关毒性而加重的病状。
- ▶ 由于疗效相当,因此并无用于选择辅助 BRAF/MEK 抑制剂或是免疫检查点抑制剂的良好证据基础。一些临床医生更倾向于使用免疫检查点抑制剂,依据是推测这些药物能带来更持久的受益,但并无高质量的证据支持这一点。
- ▶ 由于相关毒性的高发生率,辅助伊匹单抗单药治疗已基本被辅助抗 PD-1 治疗所取代。仅有极少数情况适合使用辅助伊匹单抗单药治疗。辅助伊匹单抗可能适合的罕见情况有:先前暴露于抗 PD-1 治疗的患者,特别是患者在既往抗 PD-1 治疗中出现进展或复发的情况。
- ▶ 对比安慰剂,伊匹单抗 (10 mg/kg) 显示出 OS 改善,然而因其毒性被排除在首选之外。
- ▶ 推荐剂量为伊匹单抗 (3 mg/kg)。该方案似乎带来与辅助高剂量伊匹单抗相似的无疾病生存 (DFS) 受益,但其不良事件较少且程度较低。

注:除非另有说明,所有推荐均为 2A 类。

临床试验:NCCN 认为任何癌症患者都可以在临床试验中得到最佳治疗,因此特别鼓励患者参与临床试验。



## 靶向治疗相关毒性的管理

### 靶向治疗 (BRAF 或联合 BRAF/MEK 抑制剂)

#### • 皮肤表现:

- ▶ 建议定期进行皮肤表现评估, 并建议转诊给在诊断和管理靶向治疗引起的皮肤临床表现方面有丰富经验的皮肤科医生或医疗服务提供者。BRAF 抑制剂与皮肤鳞状细胞癌、极端光敏性和其他皮肤毒性相关, 当与 MEK 抑制剂联用时, 上述情况通常较少发生。
- ▶ 免疫检查点阻断后, 使用 BRAF 抑制剂可发生严重和危及生命<sup>1</sup>的皮肤毒性 (例如药物引起的超敏反应综合征), 需要及时进行皮肤科会诊, 以便准确诊断和治疗。<sup>2</sup>
- 发热: 发热 (定义为体温为  $\geq 38.5^{\circ}\text{C}$ ) 是 BRAF 和 MEK 抑制剂联用治疗的一种常见副作用 (~55%), 在 BRAF 抑制剂单药治疗中发生频率较低 (~20%)。<sup>a</sup> 发热是间歇性的, 通常发生在治疗开始后 2-4 周, 中位持续时间为 9 天。发热可能伴有寒战、盗汗、皮疹、脱水、电解质异常和低血压。在开始出现发热时停用或暂停 BRAF/MEK 抑制剂组合通常可以中断发热, 在发热和发热相关症状停止时可以恢复使用全剂量的 BRAF/MEK 抑制剂。再次暴露于 BRAF/MEK 抑制剂时, 可能会再次发生发热事件, 但级别  $>3$  的事件不常见 (21%)。偶有病例在停用 BRAF/MEK 抑制剂后, 发热仍持续存在或重度发热没有缓解, 此时可使用低剂量类固醇 (强的松 10 mg/天)。对于发热患者, 应建议按需使用退热药并增加液体摄入量。
- 有关达拉非尼 (与或不与曲美替尼联用)、维罗非尼 (与或不与考比替尼联用) 或康奈非尼 (与或不与比美替尼联用) 相关毒性及这些毒性管理的更多信息, 请参见完整处方信息 (<http://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/daf>)。

### 脚注

<sup>a</sup> 发热和其他不良事件的发生频率在特定的 BRAF/MEK 抑制剂组合之间有所不同。

### 参考文献

<sup>1</sup> Maloney NJ, Rana J, Yang JJ, et al. Clinical features of drug-induced hypersensitivity syndrome to BRAF inhibitors with and without previous immune checkpoint inhibition: a review. Support Care Cancer 2022;30:2839-2851.

<sup>2</sup> Lamiaux M, Scalbert C, Lepesant P, et al. Severe skin toxicity with organ damage under the combination of targeted therapy following immunotherapy in metastatic melanoma. Melanoma Res 2018;28:451-457.

注: 除非另有说明, 所有推荐均为 2A 类。  
临床试验: NCCN 认为任何癌症患者都可以在临床试验中得到最佳治疗, 因此特别鼓励患者参与临床试验。



### 脑转移管理原则

#### 初始治疗方式的选择(脑部 vs 全身)

- 强烈建议在初始治疗前,进行多学科评估(如神经外科、放射肿瘤学科、内科肿瘤学)。
- 通常而言,出现与症状相关的较重负担颅内疾病的患者往往需要进行局部治疗。对于体积较小、无症状的脑转移患者以及颅外疾病广泛的患者,可首选开始一疗程的全身治疗。许多出现脑转移的患者在治疗过程中可能既需要全身治疗,也需要局部脑部治疗。
- 根据多种临床因素的结合,选择初始治疗的方式。被视为最重要的因素如下:
  - ▶ 指导脑转移初步治疗的颅内疾病程度,包括转移灶的大小、数量、位置等因素。
    - ◇ 对于有症状的脑转移患者,支持提前行全身治疗疗效的数据有限,<sup>1-6</sup>脑部治疗通常为首选。
    - ◇ 对于伴其他高危临床情况(如出血、重要功能区、脑干)的患者,脑部治疗可能会优于全身治疗。
  - ▶ 颅外疾病负担将会影响初始治疗的选择。对于伴广泛颅外疾病的患者,首选为立即开始全身治疗。
  - ▶ 在选择初始治疗时,应该考虑脑转移发病情况。在全身治疗时出现脑转移病症的患者,脑部治疗为首选。

注:除非另有说明,所有推荐均为 2A 类。

临床试验:NCCN 认为任何癌症患者都可以在临床试验中得到最佳治疗,因此特别鼓励患者参与临床试验。





## 脑转移管理原则

### 脑部治疗

#### • 手术对比放疗

- ▶ 对于较大、有症状的病变或可切除区域的单个病变,特别是当诊断不确定或额外的组织取样可能会有助于未来的治疗决策时,手术为首选选择。
    - ◇ 可考虑对术腔进行术后放疗,以降低局部复发的风险。<sup>7</sup>
    - ◇ 不建议在黑色素瘤脑转移切除术后进行辅助 WBRT。
  - ▶ SRS 是黑色素瘤脑转移的首选放射方式,根据当地经验和技能,可对多个病灶进行放射治疗。
    - ◇ 较大病灶应采用分次 SRS 治疗(分 3-5 次),以降低放射性坏死的风险。
    - ◇ 不建议在黑色素瘤脑转移 SRS/SRT 后进行辅助 WBRT。
  - ▶ 姑息性 WBRT
    - ◇ 仅当体能状态良好的患者出现疾病进展无法行 SRS/SRT 时,才建议姑息治疗。
    - ◇ WBRT 能够向颅内转移灶提供的辐射剂量较低,并且与局部控制较低和后期神经认知障碍风险增加相关。
    - ◇ 对于接受 WBRT 的患者,应考虑对符合条件的患者进行海马区规避和美金刚治疗,以降低神经认知毒性。<sup>8</sup>
- 有关放射剂量和选择的详细讨论:[参见放射治疗原则 \(ME-H\)](#)。

#### • 症状管理

- ▶ 对于有颅内肿瘤负担症状的患者,依然主要采用皮质类固醇治疗。
  - ◇ 应尽可能给予患者最低剂量来控制症状,如果颅内疾病对治疗有反应,则计划逐渐减少剂量。
  - ◇ 应考虑皮质类固醇对日后或现有免疫治疗的影响并根据症状严重程度进行权衡。
- ▶ 伴癫痫的患者应以标准一线抗惊厥药物治疗法进行治疗。
  - ◇ 建议密切监测血清水平并使用最低有效剂量以使毒性最小化。
  - ◇ 通常不建议对无已知癫痫病史的患者使用预防性抗惊厥药物治疗,原因在于会出现药物治疗的不良副作用特征。<sup>9,10</sup> 但是,由于出血与癫痫发作风险增加有关,因此可考虑对出血病灶大的特定患者使用预防性抗惊厥药。
- ▶ 在 SRS 后对皮质类固醇无反应的症状性病变,要考虑进行神经外科评估以诊断和治疗。
  - ◇ 如果无法切除,通过减少类固醇剂量和改善机能状态,较短疗程的贝伐单抗可能会改善整体生活质量。<sup>11</sup>
- ▶ 在其他情况中,贝伐单抗也可用作降低类固醇停药难治性患者的类固醇剂量的一种方式。
  - ◇ 如临床可行,手术前可进行至少 2 周贝伐单抗清除。[S参见中枢神经系统癌症 NCCN Guidelines 的医学管理 \(BRAIN-E 2/3\)](#)。<sup>12</sup>
  - ◇ 抗血管内皮生长因子 (VEGF) 治疗伴有出血的黑色素瘤转移的风险应与预期获益进行权衡。

注:除非另有说明,所有推荐均为 2A 类。  
临床试验:NCCN 认为任何癌症患者都可以在临床试验中得到最佳治疗,因此特别鼓励患者参与临床试验。



## 脑转移管理原则

### 全身治疗

- 一些患者可采用作为单一初始治疗方式的全身治疗,除非出现颅内进展,否则无需脑部治疗(手术或放疗)。
- 对于采用这种治疗方式的患者,强烈建议密切监测(每 6-8 周进行一次颅脑 MRI)。

### 被视为最有可能采用单一初始治疗方式进行全身治疗的患者包括:

- 患者无症状脑转移 <3 cm,无需使用皮质类固醇且既往未行全身治疗。
  - ▶ 支持这一策略的临床试验采用纳武单抗/伊匹单抗治疗,发现先前未接受过脑转移治疗的患者颅内缓解率较高且似乎较为持久。
    - ◇ 全身皮质类固醇可能会干扰纳武单抗/伊匹单抗的疗效,并且应该避免在适合使用联合纳武单抗/伊匹单抗治疗的患者中采用此疗法。
  - ▶ 对于不适合使用联合纳武单抗/伊匹单抗治疗的患者:
    - ◇ 单药抗 PD-1 疗法已显示出仅有中度的颅内活性,并且并非多数患者进行脑转移治疗的首选初始治疗方式。
    - ◇ 考虑早期脑部治疗。
    - ◇ 对于伴 *BRAF* V600 激活突变的患者,考虑 *BRAF*/*MEK* 抑制剂联合治疗。
- 选择伴 *BRAF* 突变黑色素瘤,既往未行 *BRAF*/*MEK* 抑制剂治疗的患者。
  - ▶ *BRAF*/*MEK* 抑制剂可产生较高的颅内缓解率;然而,PFS 比颅外疾病的报告数据要短。同样,当患者的颅外疾病负担较大或有大量脑转移,而无法进行局部治疗时,这种方法可能最为有用。
  - ▶ 采用这种方式进行治疗的患者极有可能需要序贯脑部治疗,并应对其进行密切监测。
  - ▶ [参见无法切除或转移性疾病的全身治疗 \(MELSYS 1/8\)](#) 了解推荐的 *BRAF*/*MEK* 抑制剂联合治疗。

### 切除脑转移后的辅助治疗

- 切除脑转移后,可以考虑对术腔进行辅助放疗。<sup>7</sup>
- 脑转移切除后呈现 NED 的患者,可考虑辅助全身治疗。
  - ▶ 对于通过脑部治疗呈现 NED 的患者,尚无指导选择最佳辅助全身治疗的数据([参见 ME-16](#),了解已切除 IV 期病变的辅助全身治疗选择)。

注:除非另有说明,所有推荐均为 2A 类。  
临床试验:NCCN 认为任何癌症患者都可以在临床试验中得到最佳治疗,因此特别鼓励患者参与临床试验。



## 脑转移管理原则

### 联合全身治疗和脑部治疗

- 多数黑色素瘤脑转移患者将需要联合方式治疗。如上所述, 治疗的选择和顺序取决于多种临床因素。
  - ▶ 对于正在接受 BRAF/MEK 抑制剂联合治疗, 且确定适合放疗的患者, 建议在 SRS 前后各保持治疗 1 天, 分次放疗前后至少保持治疗 3 天。<sup>13</sup>
  - ▶ 虽然可用数据有限, 但目前联合放疗和免疫检查点抑制剂的疗法似乎并未出现引发担忧的安全性信号。
  - ▶ 对于特定患者, 如果在其他方面可从全身治疗中继续受益, 可以考虑对脑转移进行局部治疗并继续相同的全身治疗。

注:除非另有说明, 所有推荐均为 2A 类。  
临床试验:NCCN 认为任何癌症患者都可以在临床试验中得到最佳治疗, 因此特别鼓励患者参与临床试验。



脑转移管理原则  
参考文献

- 1 Tawbi HA-H, Forsyth PAJ, Hodi FS, et al. Efficacy and safety of the combination of nivolumab (NIVO) plus ipilimumab (IPI) in patients with symptomatic melanoma brain metastases (CheckMate 204). *J Clin Oncol* 2019;37:9501-9501.
- 2 Tawbi HA, Forsyth PA, Hodi FS, et al. Long-term outcomes of patients with active melanoma brain metastases treated with combination nivolumab plus ipilimumab (CheckMate 204): final results of an open-label, multicentre, phase 2 study. *Lancet Oncol* 2021;22:1692-1704.
- 3 Margolin K, Ernstoff MS, Hamid O, et al. Ipilimumab in patients with melanoma and brain metastases: an open-label, phase 2 trial. *Lancet Oncol* 2012;13:459-465.
- 4 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;19:672-681.
- 5 Dummer R, Goldinger SM, Turtzsch CP, et al. Vemurafenib in patients with BRAF(V600) mutation-positive melanoma with symptomatic brain metastases: final results of an open-label pilot study. *Eur J Cancer* 2014;50:611-621.
- 6 Davies MA, Saiag P, Robert C, et al. Dabrafenib plus trametinib in patients with BRAF(V600)-mutant melanoma brain metastases (COMBI-MB): a multicentre, multicohort, open-label, phase 2 trial. *Lancet Oncol* 2017;18:863-873.
- 7 Mahajan A, Ahmed S, McAleer MF, et al. Post-operative stereotactic radiosurgery versus observation for completely resected brain metastases: a single-centre, randomised, controlled, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2017;18:1040-1048.
- 8 Brown PD, Gondi V, Pugh S, et al. Hippocampal avoidance during whole-brain radiotherapy plus memantine for patients with brain metastases: Phase III Trial NRG Oncology CC001. *J Clin Oncol* 2020;38:1019-1029.
- 9 Mikkelsen T, Paleologos NA, Robinson PD, et al. The role of prophylactic anticonvulsants in the management of brain metastases: a systematic review and evidence-based clinical practice guideline. *J Neurooncol* 2010;96:97-102.
- 10 Chen CC, Rennert RC, Olson JJ. Congress of Neurological Surgeons Systematic Review and Evidence-Based Guidelines on the Role of Prophylactic Anticonvulsants in the Treatment of Adults with Metastatic Brain Tumors. *Neurosurgery* 2019;84:E195-E197.
- 11 Glitza IC, Guha-Thakurta N, D'Souza NM, et al. Bevacizumab as an effective treatment for radiation necrosis after radiotherapy for melanoma brain metastases. *Melanoma Res* 2017;27:580-584.
- 12 Sepúlveda-Sánchez JM and Pérez-Núñez A. The ESMO-EANO clinical practice guidelines for neurological and vascular complications of primary and secondary brain tumours: a valuable tool for clinicians. *Ann Oncol* 2020;32:139-141.
- 13 Anker CJ, Grossmann KF, Atkins MB, et al. Avoiding severe toxicity from combined BRAF inhibitor and radiation treatment: Consensus guidelines from the Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG). *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2016;95:632-646.

注:除非另有说明,所有推荐均为 2A 类。  
临床试验:NCCN 认为任何癌症患者都可以在临床试验中得到最佳治疗,因此特别鼓励患者参与临床试验。

**表 1. 美国癌症联合委员会 (AJCC)  
T、N、M 的定义**

T 类别	厚度	溃疡状态
<b>TX:</b> 无法评估原发性肿瘤厚度 (例如, 通过刮宫术诊断)	不适用	不适用
<b>T0:</b> 无原发性肿瘤证据 (例如, 原发灶不详或黑色素瘤完全消退)	不适用	不适用
<b>Tis</b> (原位黑色素瘤)	不适用	不适用
<b>T1</b>	≤1 mm	不详或未指明
T1a	<0.8 mm	不伴溃疡
T1b	<0.8 mm	伴溃疡
	0.8-1.0 cm	伴或不伴溃疡
<b>T2</b>	>1.0-2.0 mm	不详或未指明
T2a	>1.0-2.0 mm	不伴溃疡
T2b	>1.0-2.0 mm	伴溃疡
<b>T3</b>	>2.0-4.0 mm	不详或未指明
T3a	>2.0-4.0 mm	不伴溃疡
T3b	>2.0-4.0 mm	伴溃疡
<b>T4</b>	>4.0mm	不详或未指明
T4a	>4.0mm	不伴溃疡
T4b	>4.0mm	伴溃疡

续

经伊利诺伊州芝加哥市美国外科医生学会许可使用。这些信息的原始来源为 Springer International Publishing 出版的 AJCC 癌症分期手册, 第八版 (2017)。  
(关于支持分期表的完整信息和数据, 请访问 [www.springer.com](http://www.springer.com)。)

**表 1. 美国癌症联合委员会 (AJCC)**  
**T、N、M 的定义 (续)****局部淋巴结和/或淋巴道转移的程度**

<b>N 类别</b>	<b>肿瘤累及的局部淋巴结数量</b>	<b>是否存在移行、卫星灶和/或微卫星灶转移</b>
<b>NX</b>	未评估局部淋巴结 (例如, 未进行 SLN 活检, 先前因其他原因进行过局部淋巴结清扫) 例外情况: 临床上未检测到时 pT1 cM0 黑色素瘤中的局部转移, 指定为 cN0 而非 pNX	否
<b>N0</b>	未检测到局部转移	否
<b>N1</b>	1 个肿瘤累及的淋巴结或存在移行、卫星灶和/或微卫星灶转移但不伴肿瘤累及的淋巴结	
N1a	1 个临床隐匿淋巴结 (即通过 SLN 活检检测到)	否
N1b	1 个临床上检测到的淋巴结	否
N1c	无局部淋巴结疾病	是
<b>N2</b>	2 个或 3 个肿瘤累及的淋巴结或存在移行、卫星灶和/或微卫星灶转移伴 1 个肿瘤累及的淋巴结	
N2a	2 个或 3 个临床隐匿淋巴结 (即通过 SLN 活检检测到)	否
N2b	2 个或 3 个, 其中至少 1 个临床上检测到的淋巴结	否
N2c	1 个临床隐匿或临床检测到的淋巴结	是
<b>N3</b>	4 个或 4 个以上肿瘤累及的淋巴结或存在移行、卫星灶和/或微卫星灶转移伴 2 个或 2 个以上肿瘤累及的淋巴结, 或任何数量的粘连淋巴结不伴或伴移行、卫星灶和/或微卫星转移	
N3a	4 个或 4 个以上临床隐匿淋巴结 (即通过 SLN 活检检测到)	否
N3b	4 个或 4 个以上, 其中至少 1 个临床检测到的淋巴结, 或存在任何数量的粘连淋巴结	否
N3c	2 个或 2 个以上临床隐匿或临床上检测到的淋巴结和/或存在任何数量的粘连淋巴结	是

续

经伊利诺伊州芝加哥市美国外科医生学会许可使用。这些信息的原始来源为 Springer International Publishing 出版的 AJCC 癌症分期手册, 第八版 (2017)。  
(关于支持分期表的完整信息和数据, 请访问 [www.springer.com](http://www.springer.com)。)

**表 1. 美国癌症联合委员会 (AJCC)**

M 类别	解剖部位	LDH 水平
M0	无远处转移证据	不适用
M1	有远处转移证据	参见下文
M1a	远处转移至皮肤、软组织 (包括肌肉) 和/或非局部淋巴结	未记录或未指明
M1a(0)		未升高
M1a(1)		升高
M1b	远处转移至肺, 伴或不伴 M1a 病变部位	未记录或未指明
M1b(0)		未升高
M1b(1)		升高
M1c	远处转移至非 CNS 的内脏部位, 伴或不伴 M1a 或 M1b 病变部位	未记录或未指明
M1c(0)		未升高
M1c(1)		升高
M1d	远处转移至 CNS, 伴或不伴 M1a、M1b 或 M1c 病变部位	未记录或未指明
M1d(0)		正常
M1d(1)		升高

- 血清乳酸脱氢酶 (LDH)
- M 类别的后缀:(0) LDH 未升高, (1) LDH 升高。
- 如果未记录或未指明 LDH, 则不使用后缀。

经伊利诺伊州芝加哥市美国外科医生学会许可使用。这些信息的原始来源为 Springer International Publishing 出版的 AJCC 癌症分期手册, 第八版 (2017)。  
(关于支持分期表的完整信息和数据, 请访问 [www.springer.com](http://www.springer.com)。)

**表 2. AJCC 预后分期分组**

临床分期 (cTNM)*	病理分期 (pTNM)**		
	T	N	M
<b>0 期</b>	Tis	N0	M0
<b>IA 期</b>	T1a	N0	M0
<b>IB 期</b>	T1b	N0	M0
	T2a	N0	M0
<b>IIA 期</b>	T2b	N0	M0
	T3a	N0	M0
<b>IIB 期</b>	T3b	N0	M0
	T4a	N0	M0
<b>IIC 期</b>	T4b	N0	M0
<b>III 期</b>	任何 T、Tis	≥N1	M0
<b>IV 期</b>	任何 T	任何 N	M1

病理分期 (pTNM)**	临床分期 (cTNM)*		
	T	N	M
<b>0 期<sup>†</sup></b>	Tis	N0	M0
<b>IA 期</b>	T1a	N0	M0
	T1b	N0	M0
<b>IB 期</b>	T2a	N0	M0
<b>IIA 期</b>	T2b	N0	M0
	T3a	N0	M0
<b>IIB 期</b>	T3b	N0	M0
	T4a	N0	M0
<b>IIC 期</b>	T4b	N0	M0
<b>IIIA 期</b>	T1a/b, T2a	N1a, N2a	M0
<b>IIIB 期</b>	T0	N1b, N1c	M0
	T1a/b, T2a	N1b/c, N2b	M0
	T2b, T3a	N1a/b/c, N2a/b	M0
<b>IIIC 期</b>	T0	N2b/c, N3b/c	M0
	T1a/b, T2a/b, T3a	N2c, N3a/b/c	M0
	T3b, T4a	任何 N ≥ N1	M0
	T4b	N1a/b/c, N2a/b/c	M0
<b>IIID 期</b>	T4b	N3a/b/c	M0
<b>IV 期</b>	任何 T、Tis	任何 N	M1

\* 临床分期包括原发性黑色素瘤的镜下分期和转移的临床/放射学/活检评估。按照惯例,原发性黑色素瘤活检后应进行临床分期,并对局部和远处转移进行临床评估。请注意,原发性黑色素瘤的病理学评估用于临床和病理学分类。还包括用于评估潜在局部和/或远处转移的诊断性活检。请注意,临床 III 期黑色素瘤只有一个分期组。

\*\*病理分期包括原发性黑色素瘤的镜下分期,包括构成原发性肿瘤手术治疗的广泛切除(外科手术)标本的任何额外分期信息,以及针对临床上明显的局部淋巴结疾病进行 SLN 活检或治疗性淋巴结清扫后有关局部淋巴结的病理学信息。

<sup>†</sup>病理 0 期和无临床检测到的局部或远处转移的病理 T1 期 (pTis/pT1 cN0 cM0) 不需要淋巴结病理学评估来完成病理分期;使用 cN0 指定病理期。

经伊利诺伊州芝加哥市美国外科医生学会许可使用。这些信息的原始来源为 Springer International Publishing 出版的 AJCC 癌症分期手册,第八版 (2017)。

(关于支持分期表的完整信息和数据,请访问 [www.springer.com](http://www.springer.com)。)





## 缩略语

<b>CLND</b>	完全性淋巴结清扫	<b>NED</b>	无疾病证据
<b>CNS</b>	中枢神经系统	<b>NGS</b>	二代基因测序
<b>CR</b>	完全缓解		
<b>CSD</b>	累积日晒损伤	<b>OS</b>	总生存期
		<b>PD-1</b>	程序性细胞死亡蛋白 1
<b>DSS</b>	疾病特异性生存率	<b>PD-L1</b>	程序性细胞死亡配体 1
		<b>PFS</b>	无进展生存期
<b>EFS</b>	无事件生存期	<b>PR</b>	部分缓解
<b>FDG</b>	氟脱氧葡萄糖		
<b>FNA</b>	细针穿刺活检	<b>RFS</b>	无复发生存期
		<b>放疗</b>	放射疗法
<b>GEP</b>	基因表达谱		
		<b>SD</b>	疾病稳定
<b>IGRT</b>	图像引导放疗	<b>SLN</b>	前哨淋巴结
<b>IHC</b>	免疫组化	<b>SLNB</b>	前哨淋巴结活检
<b>ILI</b>	隔离肢体输注	<b>SRS</b>	立体定向放射外科
<b>ILP</b>	隔离肢体灌注	<b>SRT</b>	立体定向放射治疗
<b>irAE</b>	免疫相关不良事件		
		<b>TLND</b>	治疗性淋巴结清扫
<b>LDH</b>	乳酸脱氢酶		
<b>LM</b>	恶性雀斑样痣	<b>US</b>	超声
<b>MIS</b>	原位黑色素瘤	<b>WBRT</b>	全脑放疗
<b>MMS</b>	Mohs 显微手术		



NCCN 对证据和共识的分类	
<b>1 类</b>	基于高水平证据, NCCN 一致认为此项治疗合理。
<b>2A 类</b>	基于较低水平证据, NCCN 一致认为此项治疗合理。
<b>2B 类</b>	基于较低水平证据, NCCN 基本认为此项治疗合理。
<b>3 类</b>	基于任何水平证据, NCCN 对此项治疗是否合理存在重大分歧。

除非另有说明, 所有推荐均为 2A 类。

NCCN 优先使用分类	
<b>首选干预方法</b>	若合适、可负担, 则基于疗效、安全性和证据更优的干预方法。
<b>推荐的其他干预方法</b>	其他干预方法可能疗效较低、毒性更多, 或依据的数据不太成熟; 或者具有相似疗效, 但费用明显较高。
<b>某些情况下有用</b>	其他干预方法可能会用于选定的患者人群 (根据推荐类型定义)。

所有建议均视为合理。

### 讨论

该讨论与黑色素瘤：皮肤 NCCN Guidelines 相对应。以下部分最近一次更新日期为 2019 年 3 月 12 日。黑色素瘤的辅助性全身治疗，无法切除的 III 期或远处转移性病变（IV 期）的治疗。其余内容的更新日期为 2016 年 7 月 7 日。

### 目录

概述	MS-2	黑色素瘤的辅助全身性治疗	MS-21
提供高质量的癌症治疗	MS-3	黑色素瘤辅助治疗选择简史	MS-21
临床表现和初步检查	MS-3	NCCN 关于考虑全身性治疗的建议	MS-21
活检：NCCN 建议	MS-3	辅助治疗的特异性全身治疗选择	MS-24
诊断、预后因素和临床分期	MS-3	免疫检查点抑制剂	MS-26
病理学报告：NCCN 建议	MS-6	BRAF 靶向治疗	MS-28
初步检查：NCCN 建议	MS-6	新辅助全身治疗	MS-30
进一步检查和病理分期	MS-7	III 期中途转移病变的治疗	MS-31
实验室测试和影像学检查	MS-7	局部治疗	MS-31
前哨淋巴结活检	MS-8	区域治疗：隔离肢体灌注和输注	MS-34
可触及的淋巴结活检	MS-12	NCCN 建议	MS-34
全面检查和病理分期：NCCN 建议	MS-12	无法切除的 III 期或远处转移性黑色素瘤（IV 期）的治疗	MS-36
原发性黑色素瘤的治疗	MS-14	晚期黑色素瘤的全身治疗	MS-36
扩大切除	MS-14	颅外转移灶的放射治疗	MS-63
切除的替代治疗：外用咪喹莫特或放疗	MS-15	脑转移灶的放射治疗	MS-64
NCCN 建议	MS-15	放疗联合全身治疗	MS-64
淋巴结清扫术	MS-16	NCCN 对远处转移性疾病的建议	MS-65
前哨淋巴结活检结果阳性后行完全性淋巴结清扫	MS-16	随访	MS-71
治疗性淋巴结清扫	MS-17	监测模式	MS-71
姑息性淋巴结清扫术	MS-17	复发模式	MS-72
选择性盆腔淋巴结清扫术	MS-17	发生第二个原发性黑色素瘤的风险	MS-72
淋巴结清扫带来的损伤	MS-17	监测的长期影响	MS-73
淋巴结清扫的技术问题	MS-18	患者教育	MS-73
NCCN 建议	MS-18	NCCN 建议	MS-73
辅助放射治疗	MS-18	复发的治疗	MS-75
促结缔组织增生性亲神经性黑色素瘤的辅助放射治疗	MS-18	NCCN 建议	MS-75
辅助放疗预防淋巴结复发	MS-19	总结	MS-76
脑转移瘤的辅助放疗	MS-19	参考文献	MS-77
NCCN 建议	MS-20		



## 概述

2016年，美国估计将有76,380名患者被诊断患有黑色素瘤，约10,130名患者将死于黑色素瘤。<sup>1</sup>然而，这些新病例的数字可能被大大低估，因为许多在门诊治疗的浅表性和原位黑色素瘤没有被报告。黑色素瘤的发病率持续急剧上升，从2002年到2006年，男性总发病率为33%，女性为23%。<sup>2</sup>黑色素瘤在男性中的增幅比任何其他恶性肿瘤都快，在女性中的增幅仅次于肺癌。<sup>3</sup>根据2009年至2011年的数据，女性患皮肤黑色素瘤的终生风险为1/34，男性为1/53。<sup>1</sup>诊断时的中位年龄为59岁。平均一个人因黑色素瘤死亡而丧失20.4年的预期寿命，而因所有类型的恶性肿瘤去世的人平均会减少16.6年的预期寿命。<sup>4</sup>

黑色素瘤的危险因素包括皮肤类型，既往黑色素瘤病史，多发临床非典型痣或发育不良痣，黑色素瘤的阳性家族史，<sup>5-8</sup>遗传性基因突变（罕见）。对于有侵袭性黑色素瘤的强家族史、伴有或不伴有胰腺癌家族史的个体，可考虑进行遗传咨询。除了遗传因素外，环境因素也会促进黑色素瘤的形成，包括过度的日晒和紫外线人工晒黑。<sup>9-11</sup>遗传易感性和环境暴露之间的相互作用在那些无法晒黑、皮肤白皙、容易晒伤的人身上得到了印证，这些人患黑色素瘤的风险更大。<sup>12,13</sup>但是，黑色素瘤可发生于任何人种，也可以发生在没有大量阳光照射的身体部位。

与几乎所有恶性肿瘤一样，黑色素瘤的结局取决于初始诊断时的分期。<sup>14</sup>估计84%的美国黑色素瘤患者最初发现时为局限性疾病，9%为区域性疾病，4%为远处转移性疾病。<sup>15</sup>总的来说，厚度小于等于1.0 mm的局限性原发黑色素瘤患者的预后极好，5年生存率超过90%。<sup>14</sup>厚度大于1.0 mm的局限性黑色素瘤患者生存率在50%-90%之间不等，取决于肿瘤厚度、溃疡和有丝分裂率。<sup>14</sup>区域淋巴结受累的可能性随着肿瘤厚度的增加、溃疡的

存在和有丝分裂率的增加而增加。<sup>16-19</sup>若区域淋巴结受累，生存率差不多减半。然而，III期患者5年生存率为20%到70%不等，这主要取决于淋巴结肿瘤负荷。<sup>14</sup>根据历史数据，整体来看，远处转移性黑色素瘤患者的长期生存率不到10%。然而，即使是IV期患者，也有部分患者的临床进展很缓慢，这在与大多数其他癌症晚期的生物学特性截然不同。此外，新出现的有效全身疗法对IV期黑色素瘤患者生存的影响使更多患者有可能获得长期缓解，无论是初发还是复发患者。

越来越多的人认识到黑色素瘤不同临床亚型之间特定基因改变的差异。目前，皮肤黑色素瘤的临床亚型有：非慢性日光损伤型（non-CSD）：来源于皮肤的黑色素瘤，没有长期日晒引起的损伤；CSD：慢性日光损伤型，表现为明显的日光弹性组织沉着；和肢端型：脚底、手掌或指甲/趾甲下部位的黑色素瘤。黑色素细胞也存在于皮肤之外，并可在黏膜、眼睛的葡萄膜或软脑膜上引起非皮肤黑色素瘤。<sup>20</sup>黏膜黑色素瘤最常发生在头颈部的鼻窦、口腔、肛门直肠、外阴和阴道、但也可发生在肠胃道和泌尿生殖道的任何黏膜。<sup>21</sup>

黑色素瘤的不同亚型已被发现具有差异很大的基因特征，其中一些需要不同的治疗。在对102例原发性黑色素瘤的分析中，发现non-CSD亚型的*BRAF*突变比例最高（56%），而CSD亚型，肢端亚型和黏膜亚型分别为6%、21%和3%。<sup>22</sup>另一方面，在CSD、肢端和黏膜亚型中*KIT*基因突变的发生率分别为28%、36%和39%，而在non-CSD亚型中发生率为0%。各亚型中*NRAS*突变的发生率为5%到20%。

根据定义，National Comprehensive Cancer Network (NCCN) 实践指南不可能纳入所有可能的临床变异，也不是为了取代良好的临床判断或个体化治疗。在制定这些指南时，专家组成员之间讨论了规则之外的情况。根据5%



规则（忽略在所有病例中发生率少于 5% 的临床状况的具体建议），从这些指南中消除不常见的临床状况或病情。NCCN 黑色素瘤专家组大力支持黑色素瘤的早期诊断和适当治疗，包括参与现有临床试验。

黏膜和葡萄膜黑色素瘤与皮肤黑色素瘤的表现、遗传特征、分期、疗效和进展模式有明显区别。<sup>23-25</sup> 黏膜和葡萄膜黑色素瘤最好还是作为有别于皮肤黑色素瘤的疾病来治疗，并按照个体情况治疗。黑色素瘤 NCCN Guidelines 并不包括早期黏膜或葡萄膜黑色素瘤的诊断、检查或治疗建议。关于头颈部黏膜黑色素瘤的初步诊断、检查 and 治疗的指南可以在[头颈癌 NCCN Guidelines](#) 中找到。然而，对于 IVB 期或 IVC 期头颈部黏膜黑色素瘤的全身治疗，[头颈癌 NCCN Guidelines](#) 采用了黑色素瘤 NCCN Guidelines 对转移性或无法切除病变的全身治疗的建议。NCCN Guidelines 目前不包括早期葡萄膜黑色素瘤或肛门生殖道黏膜黑色素瘤的初始诊断和治疗建议。

### 提供高质量的癌症治疗

提供高质量癌症治疗的一个关键要素是与患者讨论他们的诊断检查、治疗和随访的可选方案。<sup>26</sup> 这些讨论的目标应该有两个：1) 评估治疗方案时应考虑的所有病例特异性信息；2) 确保患者了解与不同临床治疗方案相关的所有潜在益处和风险，以便他们做出明智的决定。遵守指南并不意味着将患者治疗方案仅限于 NCCN Guidelines 中的推荐，而是与患者讨论所有推荐的方案。临床团队应记录所选临床方案的选择理由。高质量治疗的一个基本特征是，临床决策是由各种病例特定因素（例如，患者特征和意愿、疾病特征、病史）决定的，因此，对于某些患者来说，最佳临床方法可能不是指南中列出的选项。指南包括诸如“讨论和考虑”和“考虑和提供”之类的话，以表明因为最佳方案不明确（例如，临床数据不足）和/或强烈依赖于病例特定因素（例如，数据显示该方法仅对具有特定特征的部分患者有益）而使得与患者

对话特别重要的情形。“讨论和考虑”表示推荐的方案可能对某些患者有益，而“考虑和提供”则表示推荐的方案可能对大多数患者有益。

## 临床表现和初步检查

### 活检：NCCN 建议

有可疑色素性病变的患者最好进行切除活检（椭圆形活检、穿孔活检或碟状切除活检），有 1 到 3 mm 的阴性切缘为宜。切取活检的切口方向应始终考虑到主要治疗方案（例如，四肢的纵向，平行于淋巴管）。随着淋巴显影和前哨淋巴结活检的使用越来越多，活检也应该计划好，以免干扰这类检查。因此，应避免初始诊断操作切缘过大。

切取活检可能不适用于某些部位（包括面部、手掌表面、脚底、耳朵、手指远端或甲下病变）或非常大的病变。在这些情况下，可以对临床上最厚的病变部分进行全层切开或穿孔活检。这些操作应提供准确的原发肿瘤显微镜下分期，而不影响局部主要治疗。如果最初的活检不足以做出诊断或精确地对肿瘤镜下分期（基于皮肤病理学家的评估）以制定治疗计划，则应考虑窄切缘切除再次活检。刮取活检可能影响病理诊断和 Breslow 厚度的完整评估。然而，对于可疑度低的病灶是可以接受的。例如，大范围的刮取活检可能有助于恶性雀斑样痣的准确诊断。专家组成员认识到，黑色素瘤通常是在皮肤科医生办公室进行筛查时通过刮取活检来诊断的，即使无法完成镜下分期，有诊断总比没有好。

### 诊断、预后因素和临床分期

一般来说，皮肤黑色素瘤可分为以下几类：无转移证据的局限性疾病（I-II 期）、区域性疾病（III 期）和远处转移性疾病（IV 期）。AJCC 分析了 38,918 名患者，以确定对皮肤黑色素瘤患者生存有明显预测作用的因素。



<sup>14,27-29</sup> 这项研究和其他研究表明，除了年龄和性别等患者特异性因素外，通过多变量分析，发现 Breslow 肿瘤厚度、溃疡和有丝分裂率这三个肿瘤特异性因素是结局的最重要独立预测指标。<sup>14,28-34</sup>

有丝分裂率是肿瘤增殖的一个指标，其单位是每平方毫米的有丝分裂数。最新的 AJCC 分期手册推荐“热点”技术计算有丝分裂率。<sup>27,35</sup> 其他几项研究也证实了有丝分裂率对原发性皮肤黑色素瘤患者预后的重要性。<sup>28-33,36-40</sup> 在 2010 年 AJCC 分期系统的循证推导中，有丝分裂率大于等于 1/mm<sup>2</sup> 与较差的疾病特异性生存率 (DSS) 独立相关，尤其是在黑色素瘤厚度小于等于 1.0 mm 的患者中。<sup>14</sup> 因此，有丝分裂率已经取代了 Clark 分级，作为将厚度小于或等于 1.0 mm 的黑色素瘤患者从 IA 期升级为 IB 期的依据。

在初始活检或扩大切除标本中检测到显微镜检卫星灶对 AJCC 分期也很重要，因为这表明至少是 N2c 期、IIIB 期疾病。2013 年美国病理学家学会将微卫星灶定义为存在直径大于 0.05 mm 的肿瘤巢，位于浸润性肿瘤原发灶下方的真皮网状层、脂膜或血管中，但与原发灶间隔至少 0.3 mm 的正常组织，切片测量方法为 Breslow 法。<sup>41,42</sup> 如果没有完整的切除活检，通常不可能检测到显微镜检卫星灶。

美国皮肤病学会 (AAD) 工作组建议在报告中纳入垂直生长期 (VGP)、肿瘤浸润淋巴细胞 (TIL) 以及消退等其他因素。<sup>43,44</sup> 这些因素对结局的独立预测性较差，预测能力不稳定。<sup>31,32,45,46</sup>

AAD 还建议病理学家注意单纯促结缔组织增生性黑色素瘤（相对于促纤维结缔组织增生混杂梭形细胞和/或上皮样细胞而言）病例，因为这可能影响进一步诊断和治疗的决定。<sup>43</sup>

某些黑色素细胞增生可能诊断比较困难，比如不典型黑色素细胞增生、恶性潜能不确定的黑色素细胞肿瘤、意义不明的浅表黑色素细胞肿瘤、非典型 Spitz 肿瘤、以及非典型细胞性蓝痣。这些病变更多见于年轻患者，怀疑为这类病变时，建议转诊给在非典型黑色素细胞病变方面有经验的病理学家。在黑色素瘤被纳入鉴别诊断的病例中，病理学报告应包括黑色素瘤的预后因素。

### 原发性肿瘤的分子特征

比较基因组杂交 (CGH) 或荧光原位杂交 (FISH) 可能有助于检测组织学不明确病变中特定基因突变的存在。一项针对非典型 Spitz 肿瘤的小型研究表明，CGH 是一种比 FISH 更全面的技术，在识别相关拷贝数变化方面可能提供更高的敏感性和特异性。<sup>47</sup>

除了 CGH 和 FISH 外，许多黑色素瘤的诊断或预后基因检测技术正在开发中。<sup>48-52</sup> 这些可商购的基因表达谱测试之一被用于帮助预测组织病理学不确定的非典型黑色素细胞病变（例如，恶性潜能不确定的黑色素细胞肿瘤或 Spitz 肿瘤）的生物学行为。<sup>50</sup> 尽管临床上对这项技术有巨大的需求，但开发一种可靠的鉴别检测技术还是面临很大困难。即使存在前哨淋巴结 (SLN) 转移，这些恶性潜能不确定的肿瘤也能显示出明显的良性生物学行为，使得确定真正的阳性（完全恶性病变）极为困难。<sup>53-58</sup> 此外，由于这一低风险组中恶变极少，倾向于晚发，因此需要长期随访以验证该检测的预后意义。

另一种目前市场上可买到的基因表达谱测试可根据原发性肿瘤和 SLN 提供更多预后信息。<sup>48,49</sup> 这项技术是基于 28 个基因的差异表达来区分转移低风险和转移高风险患者。该基因集是用一组相对高风险的患者作为训练集而开发，并在另一组相对高风险的患者中进行了检验。与 AJCC 分期或 SLN 状态相比，该基因表达谱已被证实有独立结局预测能力。<sup>48,49</sup> 该检测尚未使用已知所有预后特征的局部黑色素瘤的患者资料进行直接评估。<sup>59</sup> 此外，其独



立预后预测价值还有待于在平均危险度至低危危险度的大样本黑色素瘤患者群中证实。

黑色素瘤的基因表达谱对理解该病的生物学特性可能有巨大的价值。然而，将基因表达谱作为结局的独立预测因子的困难在于，各研究找出的最具预测能力的黑色素瘤基因集并不一致。<sup>49,51,60-62</sup> 对这些研究中确定的基因印记进行比较后发现，被认为可以预测结局的特定基因几乎没有重叠。预后基因表达谱的鉴定和验证是一个复杂的多步骤且通常是多研究的过程，研究设计和方法的细节可以通过多种方式影响最终结果。<sup>63-66</sup> 由于研究设计和方法上的显著差异，各研究发现的黑色素瘤的预后基因印记几乎不重叠。为其他类型癌症开发基因表达谱预后分析的不同研究确定的“基因印记”也同样是有限或部分重叠。<sup>67-70</sup>

### 淋巴结和区域性疾病的病理

在有淋巴结转移（Ⅲ期）的患者中，临床淋巴结状态（不可触及/可触及）和转移淋巴结的数目是生存率最重要的预测因子。<sup>71,72</sup> AJCC 分期系统已认识到在病理Ⅲ期黑色素瘤患者中该预测因子的差异对预后的影响。<sup>14</sup> 对于前哨淋巴结（SLN）阳性的患者，预后因素包括阳性淋巴结数目、前哨淋巴结中的肿瘤负荷、原发肿瘤厚度、有丝分裂率和溃疡以及患者年龄。<sup>28,73-80</sup> 对于临床淋巴结阳性的患者，预后因素包括阳性淋巴结数目、淋巴结外侵犯、原发肿瘤溃疡以及患者年龄。<sup>28,81-86</sup>

中途转移的定义为，位于皮肤黑色素瘤原发灶和最近的区域淋巴结引流区之间，距离原发灶超过 2 cm 的皮肤或皮下组织中的淋巴内肿瘤。<sup>41</sup> 微卫星灶、有临床证据的卫星灶和/或区域性中途转移病灶都是区域性淋巴受累的连接生物过程的一部分，有这些病灶的患者都与临床上淋巴结阳性患者的预后相似。这在分期系统中得到认可，并被命名为 IIIC 期。

### 转移性疾病的临床特征

在远处转移性黑色素瘤（IV 期）患者中，转移部位是结局的最重要预测因子。AJCC 认可的三个风险类别是皮肤、软组织和远处淋巴结转移（M1a）；肺转移（M1b）；和非肺内脏转移（M1c）。<sup>14,27</sup> 乳酸脱氢酶（LDH）升高可能是肿瘤总负荷的替代指标，也是 IV 期黑色素瘤患者结局不良的独立预测因子，并已纳入 AJCC 分期系统；有任何部位的远处转移且 LDH 升高的患者属于最高风险类别（M1c）。<sup>71,87,88</sup> 转移性黑色素瘤患者的预后随着几种有效的全身疗法的出现而显著改善，这些疗法提高了部分患者的总生存率（OS）和长期生存率（参见晚期黑色素瘤的全身治疗章节）。目前尚不清楚影响结局的预测因子是否也会被更改。

### 转移性疾病的分子特征

已经开发了几种针对具有特定突变的黑色素瘤患者的靶向治疗（参见“晚期黑色素瘤的全身治疗”章节中的“*BRAF* 靶向治疗”和“其他靶向治疗”小节）。*BRAF* 是丝裂原活化蛋白激酶（MAPK）途径中的一种细胞内信号激酶，<sup>89-91</sup> 对有 *BRAF* 激活突变的转移性黑色素瘤患者，已经显示 *BRAF* 抑制剂治疗可能有效。<sup>92-95</sup> 同样地，与没有激活 *KIT*（一种受体酪氨酸激酶）突变的患者相比，伊马替尼（一种酪氨酸激酶抑制剂）对于有 *KIT* 激活突变的转移性黑色素瘤患者更有可能起效。<sup>96-98</sup> 已经开发了许多检测转移性黑色素瘤中常见的 *BRAF* 和 *KIT* 突变的检测方法。这些检测方法的灵敏度和准确性各异，改进的检测方法正在开发中。<sup>99-110</sup> 对于 *BRAF* 突变和 *KIT* 突变，已有研究调查了肿瘤内和肿瘤间的同质性，并且发现突变状态可以在疾病进展过程中改变，使得复发或转移瘤可能具有在原发肿瘤中不存在的突变。<sup>111-115</sup> 现在，强烈建议病理学家检测和报告可能影响转移性黑色素瘤患者治疗选择的基因突变（*BRAF*、*KIT*）是否存在。



### 病理学报告：NCCN 建议

NCCN 黑色素瘤专家组建议在病理学报告中至少包括 Breslow 厚度、溃疡状态、有丝分裂率 (#/ mm<sup>2</sup>)、深部和外周边缘状态（阳性或阴性）、微卫星灶存在与否、单纯结缔组织增生（如果存在），以及有丝分裂率不明的 1.0 mm 或更小的非溃疡病灶的 Clark 分级。理想情况下，应报告所有病变的有丝分裂率，因为它是一个独立的结局预测指标。当怀疑为单纯促结缔组织增生性黑色素瘤时，建议进行包括有经验的皮肤病学家在内的多学科会诊，以确定分期和治疗方案。

专家组一致认为，记录美国皮肤病学会 (AAD) 工作组确定的其他指标会有所帮助，但不是必须的。对于组织学上不明确的病变，应考虑用 CGH 或 FISH 来检测所选基因突变的存在。虽然目前有研究者有兴趣使用基因表达谱等新的预后分子技术来帮助区分良性与恶性肿瘤，或帮助区分低转移风险与高转移风险的黑色素瘤，但不推荐在临床研究之外对原发性皮肤黑色素瘤（前哨淋巴结活检[SLNB]之前或之后）进行常规（基线）基因检测。

对于 III 期患者，NCCN 黑色素瘤专家组建议报告阳性淋巴结的数量、检查的淋巴结总数以及有无淋巴节外肿瘤侵犯。此外，专家组建议记录阳性前哨淋巴结中的肿瘤大小和部位。

对于 IV 期患者，临床医生有责任报告转移灶的数量和部位。除了尽可能对转移灶进行组织学确认外，现在强烈鼓励病理学家检测并报告是否存在可能影响转移性黑色素瘤患者治疗方案的基因突变 (*BRAF*、*KIT*)。由于这些 *BRAF* 或 *KIT* 抑制剂仅推荐用于晚期疾病患者，*BRAF* 和 *c-KIT* 突变分析仅对晚期黑色素瘤患者有临床应用价值。在没有转移灶的情况下，不推荐对原发性皮肤黑色素瘤进行 *BRAF* 突变检测。

### 初步检查：NCCN 建议

在皮肤黑色素瘤的诊断得到确认后，应获得详细的个人和家族病史，包括以前的黑色素瘤或发育不良痣在内的所有个人病史。在侵袭性黑色素瘤患者的体检中，医生应特别注意发现黑色素瘤的局部区域和淋巴结引流区。建议对所有新诊断的黑色素瘤患者进行全面的皮肤病学检查。

在对原发肿瘤进行组织病理学显微镜下分期，并进行上述完整病史问诊和体检 (H&P) 后，可对患者进行临床分期。根据 AJCC 标准对患者进行分期。原位黑色素瘤患者为 0 期。侵袭性（非原位）黑色素瘤且临床淋巴结阴性的患者为 I-II 期。NCCN Guidelines 根据淋巴结受累风险将临床 I 期患者进一步分层为三组。

有可触及的区域淋巴结的患者，以及有中途转移灶或微卫星灶的患者为临床 III 期。

远处转移的患者临床分期为 IV 期，应通过记录转移灶的所有部位和血清 LDH（在正常范围内或升高）进一步划分亚期。

在初步检查和临床分期的基础上，将患者分为六组以支持进一步检查和治疗：

- 0 期（原位黑色素瘤）；或是 IA 或 IB 期，厚度小于等于 0.75 mm，而不考虑其他特征（如溃疡，有丝分裂率）
- IA 期，厚度 0.76-1.0 mm，无溃疡，有丝分裂率为 0/ mm<sup>2</sup>
- IB 期，厚度 0.76-1.0 mm，有溃疡或有丝分裂率大于或等于 1/ mm<sup>2</sup>；或 IB 或 II 期，厚度 1.0 mm，特征不限（例如，有或无溃疡、任何有丝分裂率）且临床淋巴结阴性





- III 期，临床可及（可触及）阳性淋巴结，显微镜检卫星灶（经评估来自原发灶）和/或中途转移灶
- IV 期（远处转移病灶）

### 进一步检查和病理分期

#### 实验室测试和影像学检查

基于如下几个理由，需要进行进一步的影像学 and 诊断检查以确定黑色素瘤患者的疾病范围。一是对于有复发风险的患者获取一些影像学资料以供今后对比研究。二是检测将影响即时治疗决策的临床上隐匿的疾病。三是要确定纳入临床试验的患者的分期相同。尽管患者对断层成像研究的阴性结果非常看重，但医生需要谨慎解释这些结果的意思，因为所有的检查都有相对不敏感的分辨率下限。最后一点是，任何检测都有可能检测到与黑色素瘤无关的发现，这些发现可能导致令患者痛苦的侵入性活检，或者至少使患者在等待间隔随访研究的结果时产生严重的焦虑。

筛查临床 I-II 期黑色素瘤患者时，常规血液学检查和影像学研究查出无症状远处转移病灶的可能性很小。筛查血检的敏感性非常差，临床 I-II 期患者断层影像学发现往往是非特异性的，常有与黑色素瘤无关的假阳性发现。<sup>116-118</sup>

影像学检查的发现率已经在 III 期黑色素瘤患者中得到了更广泛的评估。在前哨淋巴结 (SLN) 阳性的患者中，断层成像检测出临床上隐匿的远处转移性病灶的发现率为 0.5%-3.7%。<sup>119-122</sup> 真阳性发现最常见于溃疡性厚原发黑色素瘤和前哨淋巴结有较大肿瘤负荷的患者。在临床淋巴结阳性的无症状患者中，常规断层成像的检出率略高于前哨淋巴结阳性的患者，报告为 4% 到 16% 之间。<sup>123-125</sup> 所有这些系列研究还报告，与黑色素瘤无关的不确定或假阳性影像学结果的出现率相当高。

这些回顾性研究报告了影像学检查的预测能力很多，这是因为很难界定真正“从未做过影像学检查”的高危 II 期和 III 期患者的研究人群。很可能，在所有 III 期患者中，有些患者在研究队列开始之前就已经根据影像学被定为 IV 期。此外，由于相当大比例的临床 III 期患者最终将发展为远处转移，<sup>126</sup> 断层成像研究无法在 III 期诊断时检测出转移性病灶，因此断层成像是相对较差的预后指标。

PET 扫描作为一种亚临床转移性病灶的强化检测手段引起了临床上的关注，大多数研究者报告，在临床局限性黑色素瘤患者中检测转移灶的检出率非常低、敏感性差。<sup>127-130</sup> 对于 III 期疾病患者，PET/CT 扫描可能更有用。更重要的是，PET/CT 扫描可以帮助进一步确认在 CT 扫描中发现的不确定的病灶，并可以对常规躯干 CT 扫描未包括的身体区域（即胳膊和腿）进行影像学检查。<sup>131,132</sup> 对 17 项诊断研究的系统回顾表明，PET 对 III 和 IV 期黑色素瘤的敏感性为 68% 至 87%，特异性为 92% 至 98%，而对 I 和 II 期黑色素瘤的敏感性为 0% 至 67%，特异性为 77% 至 100%。<sup>133</sup> 另一项大型荟萃分析表明，PET/CT 在检测远处转移方面优于 CT。<sup>134</sup> 近期对 III 期或 IV 期黑色素瘤患者的其他研究也报道了类似的结果，并指出 PET/CT 提供的附加信息可能影响多达 30% 的患者的治疗决策，其中影响最大的是手术治疗。<sup>132,135</sup>

基线影像学检查的另一个考虑因素是早期检测中枢神经系统 (CNS) 转移的作用。亚临床中枢神经系统转移的早期发现和治疗很关键，因为 1) 有临床症状的 CNS 转移与发病率高和生存期短相关，2) 低 CNS 肿瘤负荷和/或无症状转移患者治疗后的结局明显更好。<sup>126,136-144</sup> 虽然 CNS 复发在 I-IIIB 期黑色素瘤患者中很少见 ( $\leq 5\%$ )，但 IIIC 期患者有相当大 CNS 复发的风险 (11%)。<sup>126</sup> 尽管基线 CNS 影像学检查的检出率可能较低，但对于有 CNS 复发风险的患者，它可能有助于与随访扫描进行比较。



### 前哨淋巴结活检

前哨淋巴结活检 (SLNB) 是一种微创分期检查，根据有无亚临床淋巴结转移，进一步对临床 I-II 期黑色素瘤患者进行风险分层。SLNB 阳性的患者复发风险较高，可能适合进行根治性淋巴结清扫 (CLND) 和/或辅助全身性治疗。<sup>145</sup>SLNB 用于分期的效用取决于对以下方面的透彻理解：1) 该检查的技术特点导致对前哨淋巴结的成功识别和病理检查；2) 该检查的并发症发生率；3) 前哨淋巴结阳性的可能性；4) 检测的敏感性（假阳性和假阴性的可能性）；5) 前哨淋巴结状态的预后意义。

### 前哨淋巴结活检技术

前哨淋巴结活检 (SLNB) 几乎都是在初次扩大切除中进行；在根治性扩大切除之后再执行 SLNB 的有效性还没有被广泛研究。至少理论上担心相关的引流淋巴管可能已经被扩大切除干扰，特别是如果旋转皮瓣或皮肤移植用于重建的话，会降低 SLNB 的准确性。

SLNB 的技术包括术前动态淋巴闪烁显像，术中使用异硫蓝或亚甲基蓝染料进行识别，以及用伽玛探针检测放射性标记的淋巴结。<sup>73,146-149</sup>许多研究报告，使用这种可靠的技术检测前哨淋巴结 (SLN) 的成功率很高 (>95%)。

<sup>19,73,146-149</sup>SPECT 扫描可以提高 SLNB 在解剖挑战性区域的准确性，例如头颈部，或者当一个隐约可见的前哨淋巴结可能被最初注射部位的强烈放射性遮盖时。<sup>150,151</sup>

对所有前哨淋巴结进行细致的病理检查，对于最大限度地提高检出所有带有镜下病变的前哨淋巴结的可能性至关重要。若常规苏木精-伊红 (H&E) 染色不能识别镜下转移时，连续切片和免疫组化染色（如 HMB-45 和/或 Melan-A）已被证明可识别有阳性前哨淋巴结的更多患者。<sup>152-154</sup>由于前哨淋巴结

中甚至是分散的黑色素瘤细胞簇的存在也有临床相关性，AJCC 无法确定前哨淋巴结肿瘤负荷有多低才不应报告为转移性疾病。<sup>27,155,156</sup>另一方面，温和或良性表现的黑色素细胞的存在应谨慎解释。这些“淋巴结痣”可以伪装成转移性疾病，而事实上，淋巴结痣患者的长期结局与前哨淋巴结 (SLN) 阴性患者相似。<sup>157</sup>当对前哨淋巴结中异常黑色素细胞的意义有任何疑问时，建议由有经验的皮肤病学家进行复查。

尽管 SLNB 的概念简单，技术方面非常可靠，世界上许多中心使用其基本技术的无数种改进操作报道了类似的结果，但前哨淋巴结的成功识别和特点描述依赖于核医学科、外科和病理科之间专注和细致的合作。

### 前哨淋巴结活检的并发症

前哨淋巴结活检 (SLNB) 的并发症发生率低（在 Sunbelt 黑色素瘤试验中为 5%；在 MSLT-1 试验中为 10%）。<sup>158-165</sup>两项前瞻性随机试验显示，SLNB 与根治性淋巴结清扫术相比，并发症发生率明显降低。<sup>158,159</sup>SLNB 最常见的并发症是伤口裂开和感染，血清肿/血肿和淋巴水肿；其他相关并发症包括神经损伤和血栓性静脉炎，深静脉血栓形成和出血。<sup>158-160,162-167</sup>对 SLNB 中使用的蓝色染料的过敏反应也有报道。<sup>159,161,162</sup>与腋窝或颈部相比，腹股沟 SLNB 的并发症，尤其是淋巴水肿的风险较高。<sup>158,165,168</sup>

### 前哨淋巴结阳性率及预测因素

根据以下描述的各种因素，基于前哨淋巴结 (SLN) 中亚临床镜下转移病灶的发现，5% 到 40% 接受前哨淋巴结活检 (SLNB) 的患者将从临床分期 I-II 被升级为病理分期 III。<sup>18,73,147-149,169-174</sup>多变量分析已经确定了独立预测 SLN 阳性的因素。原发肿瘤厚度增加与 SLN 阳性之间的相关性已得到明确证实。<sup>18,45,148,169,171,172,175-177</sup>在薄型原发性黑色素瘤 (≤1 mm) 患者中发现前

哨淋巴结阳性的概率较低，部分由于此原因，SLNB 在这一人群中的应用存在争议，下面将讨论 *SLNB 在薄型 (≤1 mm) 黑色素瘤中的应用*。

除 Breslow 厚度外，还评估了其他原发灶特征（如 Clark 分级、有丝分裂率、溃疡、淋巴血管侵犯、垂直生长期 (VGP)、解剖部位、肿瘤浸润淋巴细胞、消退）和患者特征（如性别、年龄）与厚度大于 1 mm 的原发黑色素瘤患者 SLN 状态的相关性。然而，对于每一个因素来说，不同研究的结果都各不相同，这些因素的预后价值尚不明确。<sup>177-182</sup> 例如，关于用患者年龄预测 SLN 阳性可能，各研究的结果各不相同，但大多数研究显示年轻患者 SLN 受累的风险更高。<sup>18,45,148,171,175,176,183</sup> 对临床上未检测到淋巴结转移、且行 SLNB 的皮肤黑色素瘤患者 (n=7756) 的 AJCC 数据库分析显示，年龄是 SLN 阳性的独立预测因子，年轻患者 (<20 岁) 的 SLN 阳性率较高，但尽管如此年轻患者的生存期更长。<sup>184</sup> 高龄 (>80 岁) 与 SLN 阳性率较低相关，但尽管如此，这组患者的生存率较低。一项对 SEER 数据库的分析得出了类似的结果。<sup>180</sup>

### MSLT-1：前哨淋巴结活检前瞻性随机试验

MSLT-I 是一项国际性多中心三期临床试验，于 1994 年启动，旨在评估前哨淋巴结活检 (SLNB) 对局限性黑色素瘤患者疾病特异性生存率 (DSS) 的影响。患者接受扩大切除，随即行 SLNB（如果前哨淋巴结阳性，立即进行淋巴结清扫）或对淋巴引流区进行观察（临床发现淋巴结转移时进行淋巴结清扫）。最近报道了这项试验的最终长期结果，并提供了有关 SLNB 效用的现有最全面数据，如下文所述。<sup>173</sup>

### 前哨淋巴结活检的准确性

对回顾性分析和 MSLT-I 的数据均进行了评估，以确定 SLNB 的假阴性率（错过阳性前哨淋巴结的概率）。假阴性率严格定义为 SLNB 阴性（假阴

性）后淋巴结复发的患者数除以淋巴结受累的患者总数，患者总数包括假阴性和 SLNB 阳性（真阳性）的患者数。根据这一定义，MSLT-I 和回顾性系列所报告的假阴性率高达 20%。<sup>73,147,149,170,173,174,182,185</sup>

### 前哨淋巴结的预后价值

回顾性分析表明，在接受前哨淋巴结活检 (SLNB) 的临床淋巴结阴性的局限性黑色素瘤患者中，无论是对于疾病进展还是疾病特异性生存率 (DSS)，前哨淋巴结的状态都是最重要的预后因素。<sup>71,73,172,182,185,186</sup> 原发肿瘤厚度也是疾病进展和生存的独立预测因子；<sup>71</sup> 然而，一项研究已经表明，前哨淋巴结 (SLN) 阳性对于肿瘤厚度 >1 mm 的患者的预后价值更大。<sup>187</sup> SLN 状态对于薄型原发性黑色素瘤患者的预后价值将在下一节进一步讨论。

MSLT-I 的前瞻性数据证实了 SLN 状态对原发性肿瘤 ≥1.2 mm 厚患者的预后价值；在接受 SLNB 筛查的患者中，有前哨淋巴结受累者的 DSS 明显较无前哨淋巴结受累者差。<sup>173</sup> 通过多因素分析，SLN 状态也是无病生存期 (DFS) 的最强预测因子。

在 SLN 阳性的患者中，SLN 负荷（阳性 SLN 的数目，SLN 中肿瘤的大小和位置）是复发和生存的预后指标。<sup>74-80</sup>

### SLNB 的治疗价值

前哨淋巴结活检 (SLNB) 对于治疗的价值有限。尽管 MSLT-1 很大程度上证实了 SLNB 作为一项非常重要的分期检测的已知作用，但与淋巴引流区观察相比，SLNB 并没有改善疾病特异性生存率 (DSS)，无论患者原发病灶厚度如何。对于中等厚度 (1.2-3.5 mm) 或厚 (>3.5 mm) 原发病灶患者，SLNB 确实分别改善了 7% 和 10% 的无病生存率 (DFS)。DFS 的改善在很大程度上归因于淋巴引流区观察组较高的淋巴结复发率。



在一项针对中厚 (1.2-3.5 mm) 黑色素瘤发生淋巴结转移患者的预先指定的回顾性亚组分析中，MSLT-I 证实了在检测和切除时处于镜下病灶阶段与处于大体病灶阶段相比有生存优势 (SLNB 检测者与淋巴引流区观察者的 10 年 DSS: 62% 对 41.5%;  $P=0.006$ )。在厚 (>3.5 mm) 黑色素瘤且淋巴结阳性的患者中没有类似的生存优势。

总而言之，虽然 SLNB 提高了同时具有中等厚度原发病灶和淋巴结受累的患者亚组的生存率，但由于 SLNB 不能提高其他亚组 (具有厚原发病灶、发生/没有发生淋巴结转移的患者) 的生存率，因此研究人群作为一个整体并没有获益。

MSLT-I 试验中没有具体说明 SLNB 对薄型黑色素瘤 (1.2 mm 或以下) 患者的治疗价值。

### 前哨淋巴结活检在少有表现患者中的应用

#### 前哨淋巴结活检在薄 ( $\leq 1$ mm) 黑色素瘤中的应用

在选择行前哨淋巴结活检 (SLNB) 的薄黑色素瘤患者中，前哨淋巴结 (SLN) 阳性率较低，在大多数研究中约为 5% (表 1)。原发肿瘤厚度是预测 SLN 阳性的最可靠的一个因素 (表 2)，很大程度上是因为其他高危特征，如溃疡和高有丝分裂率很少出现。Andtbacka 和 Gershenwald 的一项

综述<sup>188</sup>报道，在黑色素瘤厚度小于 0.75 mm 的患者中，SLN 的总转移率为 2.7%。在厚度为 0.75 至 1.0 mm 的黑色素瘤患者中，选择行 SLNB 的患者中 6.2% 发现 SLN 阳性。

除了厚度，个别研究还确定了薄黑色素瘤患者 SLN 阳性的其他预测因素，但是这些因素不一致。<sup>188</sup> 这些因素包括 Clark 分级、有丝分裂率、溃疡、淋巴血管浸润、垂直生长期 (VGP) 和肿瘤浸润淋巴细胞 (TIL)。

<sup>16,17,19,45,71,186,189-198</sup> 对于薄黑色素瘤，肿瘤消退作为一个预测因素的意义是有争议的，不过大多数研究报道两者之间没有关联。<sup>17,191,192,195,199</sup>

一项针对 1250 例薄黑色素瘤 ( $\leq 1$  mm) 患者的多中心回顾发现，无论 Clark 分级和溃疡状态如何，黑色素瘤薄于 0.75 mm 的患者的 SLN 阳性率低于 5%。<sup>190</sup>

然而，另一项综述发现，薄黑色素瘤且至少具有一种危险因素 (溃疡、Clark 分级 IV 级、结节状生长、有丝分裂、消退、或年龄  $\leq 40$  岁) 的患者，SLN 阳性率高达 18%。<sup>200</sup>

对于薄黑色素瘤患者，SLNB 结果的预后价值尚不清楚。许多研究表明 SLN 阳性与厚度薄的原发性黑色素瘤患者的无病生存率或黑色素瘤特异性生存率较差有关，<sup>186,191,201</sup> 而其他研究则没有报道两者之间的关系。<sup>192,193</sup>



表 1. 薄黑色素瘤 (≤1 mm) 中前哨淋巴结 (SLN) 阳性率

研究	患者总数	阳性 SLN	
	N	n	%
Staius Muller 2001 <sup>147</sup>	104	7	6.7%
Rousseau 2003 <sup>148</sup>	388	16	4.1%
Bleicher 2003 <sup>202</sup>	272	8	2.9%
Olah 2003 <sup>149</sup>	89	12	13%
Oliveira 2003 <sup>16</sup>	77	6	7.8%
Borgognoni 2004 <sup>170</sup>	114	2	1.8%
Stitzenberg 2004 <sup>195</sup>	146	6	4.1%
Sondak 2004 <sup>18</sup>	42	4	9.5%
Puleo 2005 <sup>196</sup>	409	20	4.9%
Kruper 2006 <sup>171</sup>	251	13	5.2%
Ranieri 2006 <sup>191</sup>	184	12	6.5%
Cascinelli 2006 <sup>172</sup>	145	6	4.1%
Nowecki 2006 <sup>174</sup>	260	17	6.5%
Wong 2006 <sup>192</sup>	223	8	3.6%
Wright 2008 <sup>186</sup>	631	31	5.0%
Murali 2012 <sup>193</sup>	432	29	6.7%
Mozzillo 2013 <sup>201</sup>	492	24	4.9%
Venna 2013 <sup>189</sup>	450	34	7.6%
Cooper 2013 <sup>203</sup>	189	3	1.6%
<b>总计</b>	<b>4898</b>	<b>258</b>	<b>5.3%</b>

SLN: 前哨淋巴结

表 2. 厚度对薄层黑色素瘤 (≤1 mm) 前哨淋巴结 (SLN) 阳性率的影响

研究	原发性肿瘤厚度			
	<0.75 mm		0.75-1.0 cm	
	阳性 SLN		阳性 SLN	
	n/N	%	n/N	%
Bleicher 2003 <sup>202</sup>	2/118	1.7%	6/154	3.9%
Kesmodel 2005 <sup>19</sup>	1/91 <sup>a</sup>	1.1%	8/90 <sup>a</sup>	8.9%
Puleo 2005 <sup>196</sup>			20/409	4.9%
Ranieri 2006 <sup>191</sup>	2/86	2.3%	10/98	10.2%
Wong 2006 <sup>192</sup>	0/73	0%	8/150	5.3%
Wright 2008 <sup>186</sup>	16/372	4.3%	15/259	5.8%
Vermeeren 2010 <sup>204</sup>	0/39 <sup>b</sup>	0%	5/39 <sup>b</sup>	12.8%
Murali 2012 <sup>193</sup>	3/113	2.7%	26/290	9.0%
Venna 2013 <sup>189</sup>	7/170 <sup>c</sup>	4.1%	27/280 <sup>c</sup>	9.6%
<b>总计</b>	<b>31/1062</b>	<b>2.9%</b>	<b>125/1769</b>	<b>7.1%</b>

SLN: 前哨淋巴结

<sup>a</sup> 按照原发性肿瘤厚度分为 <0.76 mm 和 0.76-1.0 mm 亚组；各组均有垂直生长期 (VGP)

<sup>b</sup> 按照原发性肿瘤厚度分为 ≤0.75 mm 和 0.76-1.0 mm 亚组

<sup>c</sup> 按照原发性肿瘤厚度分为 ≤0.8 mm 和 ≥0.8 mm 亚组

### 促结缔组织增生性黑色素瘤的前哨淋巴结活检

尽管不同研究的估计值不同，但与混合性促结缔组织增生性黑色素瘤或其他类型的黑色素瘤相比，单纯促结缔组织增生性黑色素瘤的前哨淋巴结 (SLN) 阳性率较低。<sup>205-214</sup> 此外，多项研究表明，在促结缔组织增生性黑色素瘤患者中，SLN 阳性并非总是与疾病特异性生存率 (DSS) 相关。<sup>209,211,214</sup> 结果的不一致可能是由于缺乏对单纯促结缔组织增生性黑色素瘤的标准定义。<sup>215-218</sup> 病理学家之间和机构之间的划分标准可能有所不同。鉴于这些不一致报告，SLNB 在单纯型结缔组织增生性黑色素瘤患者中的作用仍存在争议。

### 可触及的淋巴结活检

已经报道，无论是否有超声引导，细针穿刺活检 (FNA) 对检测肿大淋巴结 (临床或影像学检查发现) 内的黑色素瘤都有较高的敏感性和特异性。<sup>219-221</sup>

### 全面检查和病理分期：NCCN 建议

在对黑色素瘤患者的适当检查方面，NCCN 成员机构之间的实践差异很大。由于除上述回顾性研究之外没有令人信服的治疗，因此，在大多数情况下，关于检查的适当范围的建议是基于专家组内部的不一致共识。

### 0 期、I 期和 II 期

#### 检查

专家组强调了对原发部位、区域淋巴通路和淋巴引流区以及其余皮肤部位进行仔细体检的重要性。虽然淋巴引流区超声不能替代前哨淋巴结活检 (SLNB)，但对于区域淋巴结体检结果不明确的患者，应在行 SLNB 前考虑该检查。淋巴引流区超声上的异常或可疑病变应经组织学证实。

推荐这些患者常规行断层成像 (CT、PET/CT 或 MRI)。尽管断层成像的检出率很低，但对于那些处于较高风险端的临床淋巴结阴性患者，应采用何种基于共识的建议，存在越来越多的分歧。目前一致认为，影像学研究可用于调查特定的体征或症状。不建议原位黑色素瘤或 I、II 期黑色素瘤患者进行血常规检查。

#### 前哨淋巴结活检

NCCN 黑色素瘤专家组对原位黑色素瘤 (0 期) 患者不推荐前哨淋巴结活检 (SLNB)。专家组详细讨论了前哨淋巴结阳性概率的下限，对于阳性概率多

大以上应该对 I 期黑色素瘤行 SLNB 进行了讨论。根据上面讨论的数据，Breslow 厚度是与前哨淋巴结 (SLN) 阳性相关的主要因素。

总的来说，专家组不推荐 SLNB 用于非常薄 ( $\leq 0.75$  mm) 的 IA 或 IB 期病灶，除非非常不确定镜下分期准确与否。在厚度为 0.75 mm 或以下的黑色素瘤中，溃疡、高有丝分裂率和淋巴血管侵犯等常规危险因素非常罕见。在极少数存在常规高风险因素的患者中，是否行 SLNB 应留给患者和治疗医师决定。对于厚度为 0.76-1.0 mm、无溃疡、有丝分裂率为 0/ mm<sup>2</sup> 的 IA 期黑色素瘤患者，应在适当的临床背景下考虑行 SLNB。

对于高风险的 IB 期 (厚度  $>1$  mm 或厚度 0.76-1.0 mm 伴溃疡或有丝分裂率  $\geq 1$ / mm<sup>2</sup>) 或 II 期黑色素瘤患者，通常应讨论行 SLNB。

对 I 期或 II 期黑色素瘤患者行 SLNB 的任何讨论都应考虑到 SLNB 对各临床终点上的预后价值、其准确性和假阴性率、活检的潜在伤害，以及一旦了解了 SLN 状态，将采取哪些不同的措施 (如果有的话)。

必须对所有前哨淋巴结进行细致的病理检查。常规 H&E 染色不能确定镜下转移灶时，应行连续切片和免疫组化染色。不能因为前哨淋巴结肿瘤负荷非常低而不报告为转移，即使是散在的黑色素瘤细胞簇也必须报告。另一方面，温和或良性表现的黑色素细胞的存在应谨慎解释。当有任何疑问时，建议由有经验的皮肤病学家审核。

对于那些本来合适行 SLNB 的患者，不进行 SLNB 的决定是可能基于显著的患者合并症或患者个人意愿。对于单纯促结缔组织增生性黑色素瘤的诊断标准、其前哨淋巴结阳性的概率以及前哨淋巴结的预后意义存在争议。临床医生可能会考虑对已确诊的单纯促结缔组织增生性黑色素瘤放弃行 SLNB。建议进行包括皮肤病学家在内的多学科会诊，以确定分期和治疗方案。

对于曾做过扩大切除的患者，SLNB 用于准确分期的有效性不明。因此，不准备做 SLNB 就行扩大切除是不可取的，不过如果患者在初次扩大切除后提出行 SLNB 的要求，则可以根据其个人情况考虑进行 SLNB。

专家组讨论了在不适合行 SLNB 的情况下，对于有区域性转移风险的患者临床阴性淋巴结的适宜管理方法。基于三项前瞻性随机试验的结果，专家组不推荐对这类患者常规行选择性淋巴结清扫。在这种情况下，单独进行扩大切除或转诊到有淋巴显影技术的中心都是可以接受的选择。虽然在这种情况下淋巴引流区超声监测似乎是另一种合理的选择，但其价值尚未在前瞻性研究中明确。

### III 期检查

#### III 期前哨淋巴结阳性

大多数专家组成员承认筛查 CT 或 PET/CT 扫描对前哨淋巴结 (SLN) 阳性患者的检出率较低。基于文献报道的研究结果和缺乏结论性数据，已经达成共识，可以在基线时考虑行断层成像以进行分期（2B 类推荐）或评估特定体征或症状（2A 类推荐）。

#### 临床淋巴结阳性的 III 期疾病

对于临床分期为 III 期且有临床阳性淋巴结的患者，所有专家组成员都认为应该确认对局部转移性病灶的怀疑，对于临床肿大的淋巴结最好采用细针穿刺活检 (FNA)、空芯针活检、切口活检或切除活检。如果临床高度怀疑，而 FNA 的结果不具有诊断价值，那么做好行治疗性淋巴结清扫 (TLND) 准备的切除活检也是合适的。显然，对于没有黑色素瘤病史的患者，这将是初始诊断性检查。若腹股沟股部淋巴结肿大，建议至少进行盆腔 CT 扫描，以排除相关的盆腔或腹膜后淋巴结病变。大多数专家组成员也赞同在基线时断层成像以进行分期和评估特定体征或症状。

### III 期中途转移

对于一小部分存在 III 期微卫星灶或中途转移灶的患者，上述针对临床 III 期淋巴结病变的检查，包括中途转移灶的组织学确认和断层成像，是合适的。

前哨淋巴结活检 (SLNB) 可考虑用于可切除的孤立中途转移 III 期黑色素瘤患者（2B 类推荐）。然而，尽管 SLNB 可能是一种有用的分期工具，但其对这些患者总生存期 (OS) 的影响尚不清楚。同样地，对于存在微卫星灶的患者，虽然前哨淋巴结 (SLN) 阳性会使疾病升级到 N3、IIIC 期，但其在治疗决策中的意义尚未明确。

由于 IIIC 期患者有明显的症状性中枢神经系统 (CNS) 复发风险，而症状性 CNS 转移与显著的症状和低生存率相关，因此应考虑对这些高危患者在基线时行 CNS 影像学检查。

### IV 期检查

对于出现 IV 期远处转移性病灶的患者，所有专家组成员的共识是，应该对转移性病灶进行细针穿刺活检 (FNA) 或空芯针活检、切口活检或切除活检以确定对转移性疾病的怀疑。基因分析（如 *BRAF* 或 *KIT* 突变状态）适用于考虑进行靶向治疗的患者，或突变状态与参与临床试验的资格相关的患者。为了确保有足够的转移灶组织可用于突变分析，如果初始治疗是全身性治疗，并且没有以前保存的组织，则首选活检（空芯针活检、切除活检或切口活检）。然而，专家组也认识到，脑转移瘤通常在没有组织学证实的情况下进行治疗。

专家组成员鼓励对 IV 期黑色素瘤患者在基线时行胸部/腹部/盆腔 CT，加或不加 PET/CT。由于 IV 期转移性黑色素瘤患者有很高的脑转移率，因此应行脑部 MRI 或增强 CT 扫描。即使患者仅有提示中枢神经系统受累的轻微



的症状或体征，或者如果影像学检查结果会影响治疗决定，也建议进行脑部 MRI 检查。

虽然 LDH 不是检测转移性黑色素瘤的敏感标志物，但专家组认可其预后价值。建议在诊断 IV 期疾病时检测血清 LDH。主治医生可酌情进行其他血液检查。

## 原发性黑色素瘤的治疗

### 扩大切除

手术切除是黑色素瘤的主要治疗方法。为了确定原发性黑色素瘤的最佳手术切缘，已经进行了几项前瞻性随机临床试验（表 3）。

在世界卫生组织 (WHO) 开展的一项国际前瞻性研究中，原发性黑色素瘤厚度不超过 2.0 mm 的 612 例患者被随机分组接受切缘宽度为 1 cm 或 ≥3 cm 的扩大切除。<sup>222,223</sup> 在 90 个月的中位随访中，两组的局部复发率、无病生存率 (DFS) 和总生存率 (OS) 相似。与此类似，瑞典和法国的随机试验证实，对于厚度小于 2 mm 的黑色素瘤，较窄的切缘不会影响生存率。<sup>224,225</sup>

一项多中心欧洲临床试验将 936 例黑色素瘤厚度大于 2.0 mm 的患者随机分组，接受切缘为 2 或 4 cm 的扩大切除。<sup>226</sup> 两组的 5 年生存率相似。该结果与以前的临床试验一致，以前的试验发现对于较厚的病灶，切缘大于 2 cm 并不会带来生存获益。<sup>227,228</sup> 表 3 所示的前三项临床试验的系统回顾和荟萃分析报告显示，手术切缘至少 1cm，不超过 2 cm 就足够了。<sup>229</sup>

一项基于英国的前瞻性试验最近发表了更新，对于黑色素瘤厚度大于 2 mm 的患者，试验对手术切缘分别为 1 cm 和 3 cm 进行了比较，中位 8.8 年的随访中，较宽的切缘与统计学上显著改善的黑色素瘤特异性生存率相关（见

表 3 脚注）。<sup>230</sup> 治疗组间 OS 无显著性差异。虽然这是唯一一个表明更宽的切缘与生存优势相关的前瞻性试验，但这并不是能改变临床实践的发现。目前的建议是在这类患者中使用 2cm 的切缘，这项试验并没有证明 3 cm 的切缘优于 2 cm 的切缘。

最近的大型回顾性分析普遍支持基于前瞻性随机试验的切缘推荐。<sup>231-236</sup>

表 3. 评价黑色素瘤切除手术扩大切缘的研究

研究	年份	N	随访 (年)	厚度 (mm)	切缘 (cm)	LR	OS
WHO <sup>222,223</sup>	1991	612	8	≤2	1 对 ≥3	NS	NS
瑞典 <sup>224</sup>	2000	989	11	>0.8-2.0	2 对 5	NS	NS
组间 <sup>227</sup>	2001	468	10	1-4	2 对 4	NS	NS
法国 <sup>225</sup>	2003	326	16	≤2	2 对 5	NS	NS
英国 <sup>230,237</sup>	2016	900	8.8	>2	1 对 3	NS	NS <sup>a</sup>
瑞典 <sup>226</sup>	2011	936	6.7	>2	2 对 4	NS	NS

LR，局部复发；OS，总生存率；NS，无显著差异

<sup>a</sup> 中位随访 5.7 年后的分析显示，两组患者总生存率或黑色素瘤特异性生存率无显著差异，但中位随访 8.8 年后的分析显示，切缘为 3 cm 的患者的黑色素瘤特异性生存率明显优于切缘为 1 cm 的患者（未调整 HR，1.24；95% CI，1.01-1.53； $P=0.041$ ），但总生存率无显著改善（未调整 HR，1.14；95% CI，0.96-1.36； $P=0.14$ ）。

恶性雀斑样痣和原位黑色素瘤的治疗可能存在独特的问题，因为非典型交界性黑色素细胞增生为特征性的不可预测性亚临床延伸，可延伸到可见边缘数厘米以外。<sup>238-240</sup> 在一项前瞻性研究中，对 1,120 例接受 Mohs 手术治疗的



原位黑色素瘤患者进行了研究，9 mm 手术切缘可使黑色素瘤切除率达 99%，而 6 mm 切缘的黑色素瘤切除率为 86%。<sup>241</sup> 回顾性分析也显示，原位黑色素瘤，尤其是恶性雀斑样痣亚型，通常需要大于 5 mm 的切缘才能完全清除。<sup>240,242-244</sup> Mohs 显微手术是一种分期切除（结合或不结合免疫组化染色），旨在通过细致的边缘控制实现完全手术切除，业已证明对恶性雀斑样痣的局部控制率高。<sup>245-247</sup>

### 切除的替代治疗：外用咪喹莫特或放疗

尽管手术切除仍然是原位黑色素瘤的标准治疗方法，但有时由于合并症或肿瘤位于美容敏感位置而使手术切除不可行。外用咪喹莫特已成为一种治疗选择，特别是对于恶性雀斑样痣。<sup>248-264</sup> 在大多数研究中，外用咪喹莫特无论是作为一线治疗（作为单药治疗或用于切除之前），还是作为未完全切除的恶性雀斑样痣的二线治疗，或是对切缘狭窄的病灶的辅助治疗，均与临床和组织学高清除率（70%-100%）和低复发率（0%-4%）相关。然而，仍然需要长期的比较研究得出结论。

放射治疗也被选择性地用于恶性雀斑样痣。在对多项回顾性研究的综述中，报道了恶性雀斑样痣患者经根治性初治放疗后的结局，在中位随访 3 年后，349 例可评估患者中有 18 例复发（5%），5 例进展为恶性雀斑样黑色素瘤（1.4%）。<sup>265</sup> 171 例可评估患者中有 8 例（4.7%）靶区内复发（5 例恶性雀斑样痣，3 例恶性雀斑样黑色素瘤），123 例可评估患者中有 5 例（4.1%）边缘复发。这些回顾性研究使用了多种放疗方案，包括浅表放疗和 Grenz 射线，但没有明确的可以提示最佳治疗方法的趋势。另一项大型回顾性研究（未纳入前述荟萃分析）测试了 Grenz 射线对恶性雀斑样痣和早期恶性雀斑样黑色素瘤患者混合患者群的作用。<sup>266</sup> 350 例初始治疗为放疗的患者中，

83% 的患者肿瘤完全清除无复发，71 例部分切除后接受放疗的患者中，90% 的患者肿瘤完全清除无复发。

由于在临床检查中划定的恶性雀斑样痣的肿瘤边界比在伍德灯或数码表皮荧光显微镜下划定的要小，因此必须与能够执行这些技术操作的皮肤科医生合作，以帮助防止划定切缘失败。<sup>267</sup>

### NCCN 建议

以下讨论的临床/手术切缘是指手术时获得的切缘，并不一定与病理学家测量的大体病理/组织学切缘相符。

对于原位黑色素瘤，应保证在可见病变周围有 0.5 至 1 cm 的可测量切缘。对于大型原位早期恶性雀斑样黑色素瘤，可能需要大于 0.5 cm 的手术边缘才能获得组织学阴性切缘。由于缺乏关于标准切除切缘的前瞻性临床试验，基于专家组共识，回顾性研究的数据以及上述大型前瞻性研究的结果，推荐该切缘范围。该研究显示，将 Mohs 显微手术切缘从 6 mm 增加到 9 mm 显著提高了组织学完全清除率。应考虑对切缘进行更详尽的组织学评估，如早期恶性雀斑样黑色素瘤的分期切除。对于最优手术后切缘阳性的部分患者，可考虑外用咪喹莫特或放疗作为非标准治疗方案（2B 类推荐）。

对于 1.0 mm 或更小的黑色素瘤，建议切缘 1 cm 的扩大切除（1 类推荐）。对于厚度为 1.01 至 2 mm 的黑色素瘤建议采用 1 至 2 cm 切缘的扩大切除（1 类推荐）。对于厚度超过 2 mm 的黑色素瘤，建议采用 2 cm 切缘的扩大切除（1 类推荐）。手术切缘可以调整以适应个体解剖结构或处于美容方面的考虑。专家组认为，在解剖困难的区域，全部切缘都保持 2 cm 难以实现，1-2 cm 的切缘也是可以接受的。

## 淋巴结清扫术

### 前哨淋巴结活检结果阳性后行完全性淋巴结清扫

传统上，所有前哨淋巴结活检 (SLNB) 结果阳性的患者都被建议行完全性淋巴结清扫 (CLND)。这在一定程度上是对观察策略的延伸，过去的前瞻性试验发现，在淋巴结阳性的患者中，在临床上隐匿时通过选择性淋巴结清扫术切除淋巴结的患者的生存率比临床上有发现明显淋巴结病变时再行治疗性淋巴结清扫 (TLND) 的患者的生存率要高。<sup>268</sup> 向这些患者推荐 CLND 还有许多其他理论上的原因。这些原因包括残留阳性非前哨淋巴结 (NSLN) 的已知概率、其他阳性 NSLN 的预后价值、CLND 后改善的区域淋巴引流区控制，CLND 带来的损伤比 TLND 低、以及通过早期积极的淋巴引流区干预改善长期疾病特异性生存率 (DSS) 的潜力。反对 CLND 的理由包括该手术的花费和手术带来的损伤，<sup>269-274</sup> 以及该手术事实上从未被证明能为该类患者提供临床获益，即基于其 SLNB 结果阳性已被定义为全身性疾病风险增加的患者。在过去的 25 年里，对前哨淋巴结阳性患者的自然病程已经有了很多了解，为上述许多观点提供了参考。更重要的是，已经进行了两个枢纽性前瞻性随机试验来直接阐明 CLND 对这些临床终点的影响。<sup>275,276</sup>

### 非前哨淋巴结阳性的可能性

在前哨淋巴结阳性的患者中，已发表的研究显示在大约 20% 的完全性淋巴结清扫 (CLND) 标本中有非前哨淋巴结阳性 (表 4)。预测非前哨淋巴结受累的最有效因素包括转移前哨淋巴结 (SLN) 的最大径、<sup>77,79,172,277-289</sup> 受累 SLN 的数目、<sup>79,155,278,283,290</sup> 转移灶在 SLN 中的分布 (包膜下还是实质)、<sup>172,291,292</sup> 以及原发肿瘤的厚度<sup>277,278,281,285-288,293,294</sup> 和溃疡特征。<sup>155,281,283,293,294</sup> 基于 SLN 活检结果，原发肿瘤和患者特征，已经开发了几种评分系统来预

测阳性非前哨淋巴结的可能性，<sup>288,295-299</sup> 尽管基于随后的分析，这些系统的效用都存在争议。<sup>80,281,283,300,301</sup>

表 4. 非前哨淋巴结阳性率

研究	行 CLND 的患者, n	NSLN 阳性患者 n (%)
McMasters 2002 <sup>302</sup>	272	45 (16%)
Dewar 2004 <sup>291</sup>	146	24 (16%)
Sabel 2005 <sup>278</sup>	221	34 (15%)
Kettlewell 2006 <sup>303</sup>	105	34 (32%)
Cascinelli 2006 <sup>172</sup>	176	33 (19%)
Govindarajan 2007 <sup>279</sup>	127	20 (16%)
Gershenwald 2008 <sup>288</sup>	343	48 (16%)
Cadili 2010 <sup>77</sup>	606	142 (24%)
Leung 2013 <sup>293</sup>	329	79 (24%)
Wevers 2013 <sup>295</sup>	130	30 (23%)
Pasquali 2014 <sup>304</sup>	1538	353 (23%)
Bertolli 2015 <sup>285</sup>	146	23 (16%)
Rutkowski 2015 <sup>287</sup>	473	132 (28%)
Kim 2015 <sup>79</sup>	111	13 (12%)
<b>总计</b>	<b>4723</b>	<b>1010 (21%)</b>

CLND, 完全性淋巴结清扫; NSLN, 非前哨淋巴结

### 完全性淋巴结清扫的预后价值

许多回顾性研究评估了前哨淋巴结 (无可触及淋巴结) 阳性后行完全性淋巴结清扫 (CLND) 的患者中发现非前哨淋巴结 (NSLN) 受累的预后价值。与行 CLND 发现 NSLN 未受累的患者相比，NSLN 阳性患者的复发率更高<sup>80,273,293</sup>，无病生存率 (DFS) 更差<sup>305</sup>、黑色素瘤特异性生存率和总生存率 (OS) 更差<sup>80,172,287,293,304-306</sup>。事实上，在通过多因素分析评估 NSLN 阳性的临床重要性的研究中，NSLN 阳性始终是疾病特异性生存率 (DSS) 最重要

的独立预测因子之一。<sup>273,293,304-306</sup> 其他与复发和生存期独立相关的因素包括阳性 NSLN 的数目<sup>81,273,287</sup> 以及原发肿瘤的非 CLND 因素（部位、<sup>273</sup>Breslow 厚度<sup>80,287,301</sup> 和溃疡<sup>80,273,287</sup>）、累及的淋巴引流区<sup>273</sup> 和 SLN 负荷（阳性 SLN 的数目、SLN 中肿瘤的大小和位置）。<sup>77,79,80,301</sup>

将 NSLN 阳性的可能性作为行 CLND 的理由的挑战在于，NSLN 阳性患者远处转移的风险要高得多。从直觉上来说，这类患者不太可能从区域淋巴引流区的额外治疗中获益。

### CLND 的治疗价值

在前哨淋巴结 (SLN) 阳性的情况下，完全性淋巴结清扫对区域控制和生存的影响还没有明确的证明。对前哨淋巴结活检 (SLNB) 结果阳性患者的一些回顾性研究表明，完全性淋巴结清扫 (CLND) 治疗与观察治疗相比，可能与无复发生存率的提高相关，但与总生存率 (OS) 或黑色素瘤特异性生存率的提高无显著相关性。<sup>307-309</sup> 正在进行两项临床试验，旨在评估 CLND 对前哨淋巴结阳性（但无可触及淋巴结）患者的治疗价值。

DeCOG-SLT 是一项 III 期前瞻性随机试验

(<https://clinicaltrials.gov/ct2/show/record/NCT02434107>)，其中 SLNB 阳性的黑色素瘤患者被随机分为立即 CLND 组 (n=241) 或淋巴引流区超声检测组 (n=242)。在平均 34 个月的随访中，CLND 组没有表现出无复发生存率、无远处转移生存率或黑色素瘤特异性生存率的改善。<sup>275</sup> 这项试验中一个有趣的亚组分析表明，无论对于 SLN 肿瘤负荷高的患者还是负荷低的患者，CLND 都没有表现出临床获益。

MSLT-II 是一项规模更大的国际前瞻性随机试验，在该试验中，SLNB 阳性患者随机接受立即行完全性淋巴结清扫或淋巴引流区超声监测

([clinicaltrials.gov/show/NCT00297895](https://clinicaltrials.gov/show/NCT00297895))。这项已经完成患者招募的临床试验应该可以进一步明确 CLND 是否对结局有影响这一问题。

### 治疗性淋巴结清扫

在临床淋巴结受累但无远处转移的患者中，根据受累的淋巴结数目、淋巴结外浸润和原发肿瘤的高危特征（Breslow 厚度、溃疡、部位），治疗性淋巴结清扫 (TLND) 后的 5 年生存率在 30% 至 50% 之间。<sup>71,81,82,310-317</sup> 目前还没有任何一种非手术疗法能（为生存率）提供类似的结果。

### 姑息性淋巴结清扫术

有远处转移的患者中有极少数人可能需要行淋巴结清扫，以实现区域淋巴引流区的控制。

### 选择性盆腔淋巴结清扫术

对于腹股沟淋巴结阳性而无盆腔淋巴结阳性的临床或放射学证据的患者，选择性髂-闭孔淋巴结清扫的作用存在一些争议。<sup>310,318-321</sup> 在这些患者中，若腹股沟淋巴结临床阳性、三个或三个以上的腹股沟淋巴结受累、或 Cloquet 淋巴结阳性，临床隐匿性盆腔淋巴结阳性的概率增加。<sup>322-327</sup> 在这个特定的患者群中，选择性盆腔淋巴结切除术对生存率的影响也尚不清楚。<sup>328</sup>

### 淋巴结清扫带来的损伤

完全性淋巴结清扫 (CLND) 提供预后信息和区域控制的价值必须与手术带来的损伤进行权衡。许多研究报告了并发症的发生率在 40% 到 60% 之间，<sup>269,329</sup> 但其他研究报告的发生率较低，在 20% 到 40% 之间。<sup>158,159,271</sup> 与 CLND 相关的潜在并发症包括伤口裂开或感染，血肿/血清肿、神经病变、淋巴囊肿形成和淋巴水肿。<sup>158,159,269-272,311,317,329-331</sup> 淋巴水肿和神经病变可能



是持续的术后问题。<sup>270-272,331</sup> 大多数研究报告淋巴水肿率在 20% 到 30% 之间，但一些研究报告淋巴水肿率高达 50%。<sup>86,269,271,272,331</sup> 淋巴结清扫的术中或术后并发症的危险因素包括肥胖和年龄增加。<sup>331,332</sup> 并发症的风险和严重程度可能取决于接受淋巴结清扫的淋巴引流区的位置，腹股沟是风险最高的位置，出现淋巴水肿的风险尤其大。<sup>158,271,274,317,331</sup>

### 淋巴结清扫的技术问题

完全性淋巴结清扫 (CLND) 是对受累淋巴引流区进行解剖学上的彻底清扫。淋巴结清扫的范围常常根据淋巴结病变的解剖区域而调整。对于充分的淋巴结清扫的最佳定义存在一些争议。区域淋巴结清扫的完整性的一个衡量标准是检查的淋巴结数目。对于在给定的淋巴引流区中确定最优 CLND 所需的淋巴结数目并没有统一意见。

目前尚不清楚是否可以根据淋巴结清扫的指征（因前哨淋巴结阳性行完全性淋巴结清扫、因可触及淋巴结行治疗性淋巴结清扫，因远处转移行姑息性淋巴结清扫以实现区域控制）安全地调整淋巴结清扫的范围，以限制手术带来的伤害。许多研究者试图评估这个问题。<sup>269,284,333-338</sup>

### NCCN 建议

若前哨淋巴结 (SLN) 阴性，则没有区域淋巴结清扫的指征。对于根据 SLN 阳性判定为 III 期的患者，应考虑上述提到的所有要点（包括非前哨淋巴结 (NSLN) 阳性的概率、NSLN 状态的预后价值、该手术的伤害、以及事实上——一项前瞻性随机对照试验已经显示该手术对任何临床相关终点均无益处）讨论并考虑行受累淋巴引流区的完全性淋巴结清扫 (CLND)。还应考虑 CLND 对辅助治疗或临床试验入组的影响。

临床表现为淋巴结阳性而无远处转移的影像学证据的患者应进行原发部位（如果存在）的扩大切除和受累淋巴引流区的 CLND。在腹股沟淋巴结病变的情况下，如有如下情况，建议进行盆腔清扫：PET/CT 或盆腔 CT 扫描显示髂和/或闭孔淋巴结受累（2A 类推荐）或如果术中冰冻切片上发现 Cloquet 淋巴结阳性（2B 类推荐）。对于临床腹股沟-股淋巴结阳性，或者有三个或三个以上的腹股沟-股淋巴结受累，也应考虑盆腔清扫（2B 类推荐）。对于临床或镜下腮腺淋巴结阳性的头颈部原发病变，仅行腮腺浅叶切除术是不够的，专家组建议对淋巴引流区进行适当的颈部清扫。<sup>339</sup>

然而，NCCN 专家组认为，到目前为止，在任何指定淋巴结区进行的淋巴结清扫中，现有的回顾性证据不足以强制规定检出多少淋巴结就可以保证淋巴结清扫的充分性。作为一项确保充分淋巴结清扫的质控措施，委员会建议手术记录中详细描述淋巴结清扫的解剖学边界。

### 辅助放射治疗

#### 促结缔组织增生性亲神经性黑色素瘤的辅助放射治疗

原发性黑色素瘤切除后，很少需要辅助放射治疗 (RT)。一个例外可能是促结缔组织增生性亲神经性黑色素瘤 (DNM)，它往往是局部侵袭性的。在对 128 例 DNM 患者（84% 为 II 期）的回顾性研究中，接受和未接受辅助放疗的患者局部失败的发生率相似（接受放疗的患者为 7%，未接受放疗的患者为 6%），不过放疗组的预后特征（肿瘤较厚、Clark 侵犯分级较深、切缘较窄）较差。<sup>218</sup> 作者的结论是，对于切缘不充分的患者，应该考虑放射治疗，在该研究中，切缘不充分的主要是头颈部黑色素瘤。一项多中心回顾性分析包括了 277 例原发性 I-III 期促结缔组织增生性黑色素瘤患者，这些患者接受了扩大切除联合或者不联合前哨淋巴结活检 (SLNB)，结果显示，辅助放疗可改善局部控制率，尤其是切缘阳性或 Breslow 厚度 >4 mm 或原



发性黑色素瘤位于头颈部的患者。<sup>340</sup> 另一项对接受了复发性促结缔组织增生性黑色素瘤切除的患者 (n=130) 的回顾性研究也显示, 辅助放疗与局部控制改善有关, 但与无远处转移生存率 (DMFS) 无关。<sup>341</sup> 在单纯促结缔组织增生性黑色素瘤或嗜神经侵袭黑色素瘤患者中, 放疗与局部控制改善的关系尤为明显。另一项单机构回顾性分析 (n = 95) 的结果进一步支持了放疗在局部控制促结缔组织增生性黑色素瘤中的作用, 其结果显示, 除手术外还接受放疗的患者有提高无复发生存率 (RFS) 的趋势。<sup>342</sup> 这四项研究和一项较小的回顾性研究<sup>343</sup> 的结果提示, 辅助放疗改善了促结缔组织增生性黑色素瘤患者的局部控制, 一项正在进行的三期临床试验正在验证这一假设, 该试验对头颈部嗜神经性黑色素瘤切除术后患者接受辅助放疗或者仅进行观察进行了比较 (NCT00975520)。<sup>344</sup>

### 辅助放疗预防淋巴结复发

放疗在控制有风险患者的淋巴结复发方面有一定作用。Agrawal 等人对放疗的作用进行了目前最大的回顾性研究。<sup>345</sup> 基于淋巴结数量、大小、位置和淋巴结外浸润情况, 评估了 615 名符合预后区域淋巴结复发“高风险”特定标准的患者。中位随访时间为 5 年, 选择接受辅助放疗的患者中仅有 10% 出现局部区域复发, 相比之下, 未接受放疗的患者中有 41% 出现局部区域复发。经多变量分析, 辅助放疗与改善的局部区域控制相关 ( $P < 0.0001$ )。值得注意的是, 放疗显著增加了治疗相关的损伤发生率 (5 年发生率为 20% 对 13%,  $P = 0.004$ ), 尤其是淋巴水肿。随后的小规模回顾性分析也表明, 术后辅助放疗与局部区域复发高风险患者的淋巴引流区控制的改善相关。<sup>346,347</sup> 一项回顾性分析表明, 产生区域控制益处的放疗剂量可能至少应达到 50 Gy。<sup>348</sup> 对这些结果的解释应该考虑选择偏倚和回顾性研究中固有的许多其他潜在形式的偏倚。

在有淋巴结复发风险的患者中比较术后淋巴引流区辅助放疗与术后仅进行观察的唯一一项前瞻性随机三期试验最近报道了最终结果。该试验包括 250 名诊断时为非转移性黑色素瘤和可触及淋巴结病变患者、或淋巴结病变是孤立的可触及的复发病灶的患者。<sup>349</sup> 符合条件的患者要求 LDH < 正常上限的 1.5 倍, 且满足下列条件之一:  $\geq 1$  个腮腺淋巴结、或  $\geq 2$  个颈部淋巴结或腋窝淋巴结、或  $\geq 3$  个腹股沟淋巴结阳性、或颈部最大淋巴结直径  $\geq 3$  cm、或腋窝或腹股沟淋巴结直径  $\geq 4$  cm、或有淋巴结外浸润。<sup>350</sup> 对患者行淋巴结清扫术, 然后对淋巴引流区进行辅助放疗 (48 Gy, 分 20 次) 或观察。<sup>349</sup> 平均随访 73 个月后, 辅助放疗组所有淋巴引流区的淋巴结靶区复发率明显降低 (HR, 0.54; 95% CI, 0.33–0.89;  $P = 0.021$ )。<sup>349</sup> 虽然不是主要终点, 但与观察组相比, 辅助放疗组患者的无复发生存率 (RFS) 和总生存率 (OS) 没有统计学显著性差异。辅助放疗与常见的主要影响皮肤或皮下组织的 2-4 级毒性相关, 不过还包括疼痛、神经损伤和关节不良事件 (AE)。

回顾性研究评估了术后辅助放疗的各种分割方案。<sup>340,351-355</sup> 低分割放疗似乎与标准分割放疗同样有效。这些研究显示与辅助放疗相关的中等毒性。虽然某些剂量/方案可能更易耐受, 但需要进行前瞻性分析来确定最佳方案。

### 脑转移瘤的辅助放疗

黑色素瘤脑转移的手术后也可使用辅助放疗。对于各种类型癌症脑转移手术后或立体定向放射外科 (SRS) 后的患者, 多个前瞻性随机试验比较了辅助全脑放疗 (WBRT) 或观察的结果。<sup>356-362</sup> 除一项研究外, 所有这些研究都显示辅助 WBRT 可减少颅内复发, 一些研究还显示由于颅内进展速度和神经学原因, 功能独立的持续时间得到改善、死亡率降低。然而, 这些临床试验只包括了很少的黑色素瘤患者, 可能加起来不到 60 名患者, 并且没有专门报道黑色素瘤患者的结果。这些前瞻性随机试验中最大的一个试验纳入了

18 例黑色素瘤患者，并显示切除后 WBRT 或 SRS 辅助治疗减少了颅内进展，但没有导致总生存期 (OS) 或功能独立性持续时间出现有统计学显著性的改善。<sup>362</sup> 几个回顾性研究报道了黑色素瘤脑转移患者在手术后或 SRS 后接受辅助 WBRT 治疗的结局，但这些分析的数据不足以评估 WBRT 辅助治疗对黑色素瘤患者的临床价值。<sup>363,364</sup> 需要进一步的前瞻性随机试验研究来评估 WBRT 对黑色素瘤脑转移的影响，特别是在新出现的数据支持在黑色素瘤脑转移患者中使用全身性治疗的情况下。

目前还没有很好的前瞻性随机试验检测黑色素瘤脑转移患者手术后辅助 SRS 治疗的效果，但 SRS 正越来越多地被地应用，以降低 WBRT 相关的神经认知毒性风险。

### NCCN 建议

大多数原位或早期黑色素瘤患者仅通过一次切除即可治愈。然而，促结缔组织增生性黑色素瘤患者（尤其是广泛亲神经性者）的局部复发的风险很高，特别是切缘不理想的患者。可以考虑手术后进行辅助放疗以改善局部控制。

对于临床淋巴结阳性和预测有淋巴引流区复发高风险的选定患者，可以考虑辅助放疗。NCCN 专家组详细讨论了辅助放疗在高危复发患者中的价值。专家组成员达成共识，高水平的证据表明辅助放疗有助于延缓或预防淋巴结复发。然而，一些机构认为，放疗相关迟发性毒性发生率的增加可能会超过淋巴引流区复发减少所带来的益处。再加上放疗组出现统计学上无显著性的总生存期 (OS) 减少趋势，导致专家组成员对辅助淋巴引流区放疗的作用的意见分歧很大。患者特征提示可能接受放疗是上述三期试验中的入组标准。<sup>350</sup> 对这些患者使用辅助放疗是 2B 类推荐，反映了专家组在放疗价值上没有完全达成共识。根据阳性淋巴结的位置、大小、数目和大体（而不是组织学）淋巴结外侵犯情况仔细选择患者是至关重要的。必须权衡辅助放疗的益

处和可能影响生活质量的长期皮肤和局部毒性增加的可能性。应考虑放疗和全身性治疗之间的潜在相互作用。

目前关于脑转移瘤切除术后辅助放疗的数据，无论是全脑放疗 (WBRT) 还是立体定向放射治疗 (SRS)，都不足以形成一个具体的建议。对于这些患者，应根据具体情况考虑辅助放疗。随着更有效的全身性治疗的出现，与以前相比，黑色素瘤患者生存期变长，而且可能更容易受到 WBRT 的长期神经认知毒性的影响。

复发性疾病的辅助治疗见“复发治疗”章节。



## 黑色素瘤的辅助全身性治疗

### 黑色素瘤辅助治疗选择简史

对于通过手术达到无病状态的黑色素瘤患者的辅助治疗而言，传统的全身性治疗已被证明是无效的。干扰素 α (IFN α) 辅助治疗，特别是大剂量干扰素 α，多年来已广泛用于黑色素瘤患者。从已经从多个前瞻性随机试验中收集了大量临床证据，试验中将干扰素 α 辅助治疗与观察或现在被认为对黑色素瘤无效的对照治疗进行了比较。各临床试验的结果各不相同，一些试验显示无复发生存率 (RFS) 改善<sup>365-373</sup>，一些试验显示总生存率 (OS) 改善<sup>367,369,370,372</sup>，但其他试验显示 RFS 或 OS 没有改善，或效果接近有统计学显著性。<sup>370,371,374-381</sup> 包括大量试验数据的荟萃分析表明，RFS 和 OS 的改善在统计学上是有显著性的，但改善幅度很小。最近的一项荟萃分析报告了 5 年和 10 年无事件生存率和 OS 有低于 4% 的改善。<sup>382</sup>

然而，基于近期和正在进行的前瞻性随机试验的结果，干扰素 α 已被靶向治疗和免疫检查点抑制剂替代。<sup>383-387</sup> 虽然支持免疫检查点抑制剂和靶向治疗作为辅助治疗方案的临床试验没有将这些药物与干扰素 α 进行比较，但 NCCN 黑色素瘤专家组认为这些药物比干扰素 α 更有效，耐受性更好，因此不再推荐干扰素 α 辅助治疗皮肤黑色素瘤。

几年来，生物化疗一直是手术切除后的高危 III 期黑色素瘤的辅助治疗方案之一。将生物化疗作为辅助方案的依据是 SWOG S0008 三期随机临床试验的结果，试验结果显示顺铂、长春花碱、达卡巴嗪、IL-2 和干扰素 α 联合治疗与大剂量干扰素 α-2b 相比改善了无复发生存期 (RFS) (中位 RFS 4.0 年对 1.9 年；HR, 0.75, 95% CI, 0.58-0.97；*P* = 0.03)。<sup>388</sup> 虽然支持免疫检查点抑制剂辅助治疗和靶向治疗方案的研究没有将这些新方法与生物化

疗进行比较，但生物化疗已被从辅助方案列表中删除，由于其毒性高，而且出现了更有效的辅助治疗方案，生物化疗很少在 NCCN 成员机构中使用。

### NCCN 关于考虑全身性治疗的建议

对于 I/II 期患者，不建议在临床试验之外进行辅助治疗，尽管 NCCN 专家组对此理由各不相同。没有美国食品药品监督管理局 (FDA) 批准的针对这类患者的免疫检查点抑制剂辅助治疗或 BRAF 靶向治疗。尽管迄今为止的大多数试验都没有包括 I/II 期患者 (表 5)，但正在进行临床试验以明确辅助检查点抑制剂在高危 II 期患者中的作用。<sup>389,390</sup>

对于已经手术切除的晚期黑色素瘤患者，已有多项前瞻性随机试验提示免疫检查点抑制剂和 BRAF 靶向治疗是辅助治疗的有效方案。表 5 总结了这些试验的数据。这些临床试验、FDA 批准的适应症 (表 6)、以及基于这些试验的 NCCN 建议 (表 7) 将在下面的章节中进行更详细的讨论。手术切除后的晚期黑色素瘤患者的特异性辅助全身性治疗的选择取决于许多因素，包括复发风险、潜在临床获益、潜在毒性、患者意愿、患者年龄和合并症。其他选择包括参加临床试验和观察。

要考虑的最重要的因素是疾病复发和/或死亡的风险。IIIA 期是 NCCN Guidelines 建议考虑辅助治疗的最低风险组。最近一些免疫检查点抑制剂治疗或 BRAF 靶向治疗的三期随机临床试验包括了一些 IIIA 期患者；一般来说，这些试验只包括那些前哨淋巴结阳性且转移淋巴结直径至少为 1 mm 的患者，因为这些患者被认为具有较高的风险 (表 5)。然而，需要注意，这些试验的入组标准是基于 AJCC 第 7 版分期，且 AJCC 第 7 版分期定义的 IIIA 期疾病患者与 AJCC 第 8 版分期定义的 IIIA 期患者相比包含更高风险的患者组，后者还将 Breslow 厚度纳入 III 期疾病的标准 (AJCC 第 7 版分期 IIIA 期患者的 5 年黑色素瘤特异性生存率为 78%，而 AJCC 第 8 版分



期 IIIA 期患者的 5 年生存率为 93%)。<sup>391</sup> 对于复发风险低的 III 期患者 (如 AJCC 第 8 版 IIIA 期和/或前哨淋巴结转移灶直径 <1 mm 的患者), 辅助治疗的毒性可能大于益处, 应与患者讨论这一点。

对于支持辅助性全身治疗 (使用表 7 中所示的当前推荐方案) 用于已经手术切除的 III/IV 期患者的证据强度, 在 NCCN 专家组中意见不一。NCCN 专家组成员一致认为, 近期和正在进行的前瞻性随机试验 (表 5) 中报道的无复发生存期 (RFS) 改善支持了对全身性辅助治疗的推荐 (表 7)。一些专家组成员认为, RFS 的改善和现有的生存数据表明, 前期全身性辅助治疗是可取的, 并期望进一步的随访将证实辅助治疗 (使用当前推荐的药物) 可以改善疾病特异性生存率 (DSS)。其他专家组成员对现有数据不太信服, 他们更愿意等待更长期的随访, 确认观察到的 RFS 的改善转化为总生存率 (OS)/DSS 的改善, 这样才可为大多数 III 期疾病患者使用前期辅助治疗提供有力的证据。反对对所有已经手术切除的 III 期患者进行常规辅助治疗的论点是, 除非观察到的 RFS 改善转化为 OS/DSS 的相应改善, 否则对是否采用辅助治疗采取更严格的选择标准可能是谨慎的做法, 因为放弃前期辅助治疗, 在复发时再进行的话, 可能 OS/DSS 也相差无几, 但总体毒性风险较低。

当考虑辅助治疗是否适用于仅有临床隐匿性淋巴结转移的区域性疾病患者时, 还需要注意的是, 表 5 中所有试验的入选标准要求完全切除所有病变, 包括具有足够切缘的原发肿瘤切除以及前哨淋巴结活检 (SLNB) 检测到的淋巴结转移患者的完全性淋巴结清扫 (CLND)。然而, 两项前瞻性随机试

验 (MSLT-II 和 DeCOG) 的结果显示 CLND 并不能改善临床隐匿性淋巴结转移患者的 DSS 或 OS,<sup>275,392</sup> 因此有理由考虑用淋巴引流区超声监测来代替 CLND。虽然不清楚推荐的辅助治疗方案在 SLNB 结果阳性后在未行 CLND 的情况下是否具有类似的疗效, 但 NCCN 黑色素瘤专家组认为, 对于 SLNB 检测到淋巴结转移的患者, CLND 不应成为是否使用辅助治疗的一个考虑因素。

毒性风险是决定 III 期患者是否应该接受辅助治疗的另一个主要考虑因素。表 5 包括在每个前瞻性随机试验中, 免疫检查点抑制剂和 BRAF 靶向疗法作为辅助治疗所观察到的不良事件 (AE) 发生率。尽管抗 PD-1 药物和 BRAF/MEK 抑制剂治疗与以前的辅助治疗方案 (如干扰素  $\alpha$ , 生物化疗) 相比毒性较低, 但在辅助治疗试验的患者中 3-4 级不良事件 (全因) 的发生率为 25%-41%,<sup>385-387</sup> 接受免疫检查点抑制剂辅助治疗的患者中有一小部分可发展为终身免疫相关不良事件 (irAE)。对于先前曾接受过抗 PD-1 治疗且可选择伊匹单抗辅助治疗的患者, 在做出决定时应仔细考虑患者的个体复发风险及其对毒性的耐受力, 以及毒性反应的治疗。入选表 5 所示辅助治疗临床试验的患者均具有良好的体能状态 (ECOG 0 或 1), 免疫治疗临床试验也排除了患自身免疫性疾病或未控制感染的患者, 以及需要全身性糖皮质激素治疗的患者。<sup>384-387</sup> 在开始任何辅助治疗之前, NCCN 专家组建议审查备选的每种药物的美国处方信息, 以确保明确禁忌症以及剂量选择、给药方法和建议。对于与免疫检查点抑制剂相关的 irAE 的监测和管理, 请参考 [免疫治疗相关毒性管理 NCCN Guidelines](#)。





表 5. 免疫检查点抑制剂与靶向治疗：辅助治疗的随机临床试验数据

试验		入选者的分期 <sup>a</sup>	治疗组	中位随访	疗效分析 <sup>b</sup>			AEs <sup>c</sup> 所有分级	
名称和参考文献	试验分期设计				RFS 或 DFS	DMFS	OS	3-4 级	5 级
<b>免疫检查点抑制剂</b>									
EORTC 18071 NCT00636168 Eggermont 2016 <sup>384</sup>	III DB RCT	IIIA >1 mm, IIIB/C 无 IT	HD-Ipi (n = 475) Pbo (n = 476)	5.3 年	5 年: 41% 对 30% HR = 0.76 [0.64–0.89] P < 0.001	5 年: 48 对 39% HR = 0.76 [0.64–0.92] P = 0.002	5 年: 65% 对 54% HR = 0.72 [0.58–0.88] P = 0.001	99% 对 91% 54% 对 26% 1.5% 对 1.3%	
CheckMate 238 NCT02388906 Weber 2017 <sup>385</sup>	III DB RCT	IIIB/C <sup>d</sup> IV	Nivo + Pbo (n = 453) HD-Ipi + Pbo (n = 453)	1.6 年	1 年: 71% 对 61% <sup>e</sup> HR = 0.65 [0.51–0.83] P < 0.001	1 年: 80 对 73% HR = 0.73 [0.55–0.95]	NR	97% 对 99% 25% 对 55% 0 对 0.4%	
KEYNOTE-054 NCT02362594 Eggermont 2018 <sup>386</sup>	III DB RCT	IIIA >1 mm, IIIB/C 无 IT <sup>f</sup>	Pembro (n = 514) Pbo (n = 505)	1.2 年	1 年: 75% 对 61% HR = 0.57 [0.43–0.74] P < 0.001	NR <sup>g</sup>	NR	93% 对 90% 32% 对 19% 0.2% 对 0	
<b>BRAF 靶向治疗</b>									
COMBI-AD NCT01682083 Long 2017 <sup>387</sup>	III DB RCT	IIIA >1 mm, IIIB/C <sup>h</sup>	Dab + Tram (n = 438) Pbo (n = 432)	2.8 年	3 年: 58% 对 39% HR = 0.47 [0.39–0.58] P < 0.001	NR <sup>i</sup> HR = 0.51 [0.40–0.65] 名义 P < 0.001	3 年: 86% 对 77% HR = 0.57 [0.42–0.79] P = 0.0006 <sup>j</sup>	97% 对 88% 41% 对 14% 0.2% 对 0	
BRIM8 NCT01667419 Maio 2018 <sup>393</sup>	III DB RCT	IIC, IIIA >1 mm, IIIB/C 无 IT <sup>k</sup>	Vem (n = 250) Pbo (n = 248)	2.5 年, 2.8 年 <sup>l</sup>	2 年: 62% 对 53% HR = 0.65 [0.50–0.85] P = 0.0013	2 年: 72% 对 65% HR = 0.70 [0.52–0.96] P = 0.027	2 年: 90% 对 86% HR = 0.76 [0.49–1.18] P = 0.2165	NR 57% 对 15% 0.4% 对 0	

>1 mm, 至少有 1 个转移淋巴结直径 >1 mm; AE, 不良事件; Dab, 达拉非尼; DB, 双盲; DFS, 无病生存率; DMFS, 无远处转移生存率; HD-ipi, 大剂量伊匹单抗 (每 3 周 10 mg/kg, 共 4 次给药, 然后每 3 个月用药一次, 最长 3 年); HR, 危险比, 方括号内为 95% 置信区间; IFN, 干扰素; ipi, 伊匹单抗; IT, 中途转移; Nivo, 纳武单抗; NR, 未报告; OL, 开放标签; OS, 总生存率; Pbo, 安慰剂; Pembro, 派姆单抗; RCT, 随机对照试验; RFS, 无复发生存率; Tram, 曲美替尼; vem, 维罗非尼  
<sup>a</sup>按 AJCC 第 7 版分期定义。

<sup>b</sup>除非另有说明, 用 Kaplan-Meier 法计算 RFS、DFS、DMFS 和 OS。方括号显示 HR 的 95% 置信区间。

<sup>c</sup>出现 ≥1 级、3-4 级、5 级不良事件的患者的百分比。包括所有不良事件, 无论因果关系如何。请注意, 后面的表格中提供的不良事件发生率较低, 因为报告的是与研究治疗相关的不良事件发生率。

<sup>d</sup>判定为 IIIB/C 期患者要求有临床可检出的淋巴结 (经病理证实) 和/或溃疡性原发病灶。这意味着有中途转移病灶的患者可以包括在内, 前提是其也有 ≥1 个临床可检测的转移淋巴结和/或原发病灶中有溃疡。超过 90% 的 III 期患者有镜下或肉眼可见的淋巴结受累。

<sup>e</sup>1.5 年无复发生存率 (RFS): 纳武单抗和伊匹单抗组分别为 66% 和 3%。

<sup>f</sup>虽然入组标准排除了有中途转移灶的患者, 但分析纳入了 6 例有中途转移灶和淋巴结病灶的患者。

<sup>g</sup>派姆单抗组 78 例 (15.2%) 患者发生了远处转移, 安慰剂组 138 例 (27.3%) 患者发生了远处转移; 18 个月时派姆单抗组和安慰剂组中远处转移作为复发首发类型的发生率: 17% 对 30%, HR, 0.53; 95% 0.37-0.76。

<sup>h</sup>患者需有 BRAF V600E 或 V600K 突变。纳入标准包括了在诊断为 I 期或 II 期黑色素瘤后初次出现可切除的淋巴结复发的患者。在 dab/tram 组中有 51 例患者 (12%), 安慰剂组中有 36 例患者 (8%) 存在中途转移。患者被要求接受过完全性淋巴结清扫 (CLND), 因此似乎不太可能有仅为任何淋巴内病灶 (无淋巴结转移) 的患者被纳入试验。

<sup>i</sup>达拉非尼/曲美替尼组与安慰剂组远处转移或死亡 (整个研究期间) 的发生率: 25% 对 35%

<sup>j</sup>尽管 *P* 值很低, 但组间差异并不显著, 因为它没有越过预先规定的保守中期边界 *P* = 0.000019。

<sup>k</sup>要求患者有 BRAF V600 突变。

<sup>l</sup>IIC-IIIB 期、IIIC 期中位随访时间。

### 辅助治疗的特异性全身治疗选择

多项前瞻性随机试验表明, 免疫检查点抑制剂和 BRAF 靶向治疗对无法切除的 III 期和 IV 期黑色素瘤有效,<sup>92-95,136,403-413</sup> 这些药物现已获得 FDA 批准并广泛应用于该类患者。表 6 总结了 FDA 批准的适应症。基于这些治疗方法对无法切除的晚期疾病的疗效, 正在对其中许多治疗方法进行前瞻性随机试验, 以确定它们是否可作为已经手术切除的晚期疾病的辅助治疗提供临床益处。表 5 总结了来自前瞻性随机对照试验的已发表的有效性和安全性数据, 在这些试验中, 一些免疫检查点抑制剂 (伊匹单抗、纳武单抗、派姆单抗) 和靶向疗法 (维罗非尼、达拉非尼/曲美替尼) 作为已手术切除黑色素

瘤患者的辅助治疗。基于表 5 所示的数据, 其中一些疗法现在已经被批准用于已切除黑色素瘤患者的辅助治疗 (表 6)。

表 5 所示的大多数试验排除了先前接受过任何类型全身治疗的患者 (即 EORTC 1807、COMBI-AD、CheckMate 238、KEYNOTE-054、BRIM8)。<sup>384-387,393</sup> 表中的每一项试验都包含被认为风险足够高、需要辅助治疗的 III 期患者亚组, 但是不同试验中对“高风险”III 期的定义有所不同。注意, 所有这些试验均采用 AJCC 第 7 版分期, 而 NCCN Guidelines 已更新以反映 AJCC 第 8 版分期 (表 7)。这些辅助疗法的疗效和安全性数据将在下文中详细描述。



表 6. 后面应该有空格 批准的免疫检查点抑制剂和 BRAF/MEK 靶向治疗用于皮肤黑色素瘤患者的适应症

药物	转移性或无法切除性黑色素瘤的治疗	辅助治疗
<b>免疫检查点抑制剂</b>		
伊匹单抗 <sup>394</sup>	无法切除或转移性黑色素瘤	皮肤黑色素瘤病理累及的区域淋巴结直径超过 1 mm，已接受完全切除，包括完全性淋巴结清扫术
纳武单抗 <sup>395</sup>	无法切除或转移性黑色素瘤	有淋巴结受侵的或转移性黑色素瘤，已接受完全切除
派姆单抗 <sup>396</sup>	无法切除或转移性黑色素瘤	完全切除后伴淋巴结受累（一个或多个淋巴结）的黑色 色素瘤
纳武单抗/伊匹单抗 <sup>394,395</sup>	无法切除或转移性黑色素瘤	该治疗用于此类患者没有得到 FDA 批准
<b>BRAF 靶向治疗</b>		
达拉非尼 <sup>397</sup>	经 FDA 批准的测试检测到带有 <i>BRAF</i> V600E 突变的无法切 除或转移性黑色素瘤	该治疗用于此类患者没有得到 FDA 批准
维罗非尼 <sup>398</sup>	经 FDA 批准的测试检测到带有 <i>BRAF</i> V600E 突变的无法切 除或转移性黑色素瘤	该治疗用于此类患者没有得到 FDA 批准
<b>BRAF/MEK 组合</b>		
达拉非尼/曲美替尼 <sup>397,399</sup>	经 FDA 批准的测试检测到 带有 <i>BRAF</i> V600E 或 V600K 突变的无法切除的或转移性黑 色素瘤	完全切除后，经 FDA 批准的测试检测到带有 <i>BRAF</i> V600E 或 V600K 突变的黑色素瘤，并累及淋巴结（一个 或多个）
维罗非尼/考比替尼 <sup>398,400</sup>	经 FDA 批准的测试检测到带有 <i>BRAF</i> V600E 突变的无法切 除或转移性黑色素瘤	该治疗用于此类患者没有得到 FDA 批准
康奈非尼/比美替尼 <sup>401,402</sup>	经 FDA 批准的测试检测到带有 <i>BRAF</i> V600E 或 V600K 突 变的无法切除或转移性黑色素瘤	该治疗用于此类患者没有得到 FDA 批准



## 免疫检查点抑制剂

### 伊匹单抗

伊匹单抗是一种结合并阻断免疫检查点受体 CTLA-4 功能的单克隆抗体，已显示可显著改善无法切除或转移性黑色素瘤患者的无进展生存期 (PFS) 和总生存期 (OS)，<sup>403,404</sup> 该药最初于 2011 年获得 FDA 批准用于转移性黑色素瘤患者的治疗。基于其治疗转移性黑色素瘤的疗效，三期双盲、随机、多中心、国际 EORTC 18071 试验在选定的完全切除的 III 期黑色素瘤患者中比较了大剂量伊匹单抗(10 mg/kg) 辅助治疗与安慰剂治疗 (表 5)。<sup>383,384</sup> 符合条件的患者包括 AJCC 第 7 版中 IIIA 期 (如果为 N1a, 至少有一个转移灶 >1 mm)，或 IIIB-C 期但没有中途转移的患者。所有患者的原发肿瘤均已切除、切缘充分、并接受了完全性区域淋巴结清扫，但没有一例接受过黑色素瘤的全身治疗。<sup>383</sup> 试验证明，伊匹单抗改善了无复发生存率 (RFS)、无远处转移生存率 (DMFS) 和总生存率 (OS) (表 5)。基于这些结果，FDA 批准大剂量伊匹单抗作为黑色素瘤的辅助治疗。FDA 批准的适应症包括纳入试验的所有患者组、III 期中途转移患者 (前提是至少同时存在一个直径 >1 mm 的转移淋巴结)、以及那些先前接受过黑色素瘤全身治疗的患者。<sup>383,394</sup>

伊匹单抗辅助治疗经过测试，获得 FDA 批准的延长的大剂量方案如下：每 3 周 10 mg/kg，共 4 次用药，之后每 12 周 10 mg/kg，最长 3 年，或直到明确的疾病复发或毒性不可接受为止。<sup>383,394</sup> 相比之下，对于无法切除或转移性疾病的治疗，伊匹单抗的推荐剂量较低 (3 mg/kg)，治疗持续时间较短 (每三周一次，共 4 次用药)。<sup>394</sup> 伊匹单抗与多种免疫相关不良事件 (irAE) 相关，并且已证明这些毒性反应的发生频率和严重性随剂量增加而增

加。<sup>414-417</sup> 一项包括来自 22 个临床试验的 1265 名患者的荟萃分析发现，伊匹单抗 10 mg/kg 与 3 mg/kg 相比，irAE (高级别) 的风险高三倍。<sup>415</sup>

在 EORTC 18071 试验中，与安慰剂组相比，伊匹单抗组 3-4 级不良事件更常见 (表 5)。<sup>3845</sup> 例患者 (1%) 发生了致命的伊匹单抗相关不良事件，包括结肠炎 (n=3)、心肌炎 (n=1) 和多器官衰竭合并格林-巴利综合征 (n=1)。接受大剂量伊匹单抗辅助治疗的患者中，53% 的患者因不良事件而停止治疗，而接受安慰剂的患者中，这一比例为 5%。一项正在进行的三期随机试验 (ECOG 1609, NCT01274338) 正在测试使用 3 mg/kg 剂量的 ipilimumab 辅助治疗是否可在不降低临床获益的情况下减少毒性。在美国临床肿瘤学会 (ASCO) 上发布的初步结果表明，3 mg/kg 组和 10 mg/kg 剂量组的 RFS 可能相似，较低剂量可能降低 3-4 级不良事件的发生率。<sup>418</sup> 该试验还比较了伊匹单抗辅助治疗和干扰素辅助治疗，以确定伊匹单抗是否比以前的标准辅助治疗更有效，但尚未有来自 IFN α 组的数据报道。

### 抗 PD-1 单药治疗

程序性细胞死亡蛋白 1 抗体 (抗 PD-1) 干扰 T 细胞表面受体 PD-1 与配体的结合，从而增强 T 细胞活化。<sup>419,420</sup> 在两项三期随机试验 (分别为 CheckMate 238 和 KEYNOTE-054, 表 5) 中，已经测试了两种 PD-1 靶向的抗体 (纳武单抗和派姆单抗) 作为手术切除黑色素瘤的辅助治疗。<sup>385,386</sup>

CheckMate 238 研究在选定的手术切除后的 IIIB/C 期或 IV 期患者中对纳武单抗和伊匹单抗 (10 mg/kg) 作为辅助治疗进行了比较 (表 5)。在中位 19.5 个月的随访中，纳武单抗与无复发生存率 (RFS) 和无远处转移生存率 (DMFS) 的有临床意义和统计学显著性的改善相关。与伊匹单抗组相比，纳武单抗组发生 3-4 级不良事件的患者百分比低 30%。<sup>385</sup> 需要进一步的随访以确定纳武单抗与伊匹单抗相比是否对总生存率 (OS) 有较好的影响。亚组

分析还提示，无论 *BRAF* 突变状态或 PD-L1 表达状态如何，与伊匹单抗相比，纳武单抗均显著改善 RFS。基于 RFS 的改善，FDA 批准纳武单抗作为手术切除后的淋巴结转移或转移性黑色素瘤的辅助治疗（表 6）。尽管试验入组标准要求为 IIIB/C 期疾病患者（AJCC 第 7 版）有临床上可检测到的淋巴结和/或原发肿瘤有溃疡，FDA 批准的适应症更广泛，包括了所有“淋巴结受累”的患者。

在 KEYNOTE-054 试验中，在选定的已手术切除的 III 期黑色素瘤患者中，将派姆单抗与安慰剂进行了比较（表 1）。在中位 1.2 年的随访中，派姆单抗改善了 RFS 并降低了远处转移的风险；在提交初次报告时，OS 数据还不成熟。<sup>386</sup> 尽管两组中出现任何级别不良事件的患者比例相似，但在派姆单抗治疗组中，高级别不良事件更常见。亚组分析表明，派姆单抗治疗组 RFS 的改善（相对于安慰剂组）与 PD-L1 表达或 *BRAF* 突变状态无关。

虽然没有直接比较纳武单抗与派姆单抗作为辅助治疗的前瞻性随机试验数据，但 CheckMate 238 和 KEYNOTE-054 试验的结果表明，两种药物作为辅助治疗药物具有相似的疗效和安全性。<sup>385,386</sup>

### NCCN 推荐的辅助治疗用免疫检查点抑制剂

根据临床/病理分期和主要治疗方法，表 7 列出了 NCCN 推荐的全身性免疫检查点抑制剂辅助治疗的方案以及证据和共识级别。基于 CheckMate 238 的结果，NCCN 黑色素瘤专家组达成共识，纳武单抗应该被列为初发 III-IV 期患者以及复发 III/IV 期患者的术后辅助治疗方案。尽管 NCCN 专家组认为，与 CheckMate 238 试验相比，纳武单抗辅助治疗在更大范围的患者中也是合理选择，但基于研究患者群的构成和特定亚组数据的强度，纳武单抗仅在特定亚组中是 1 类推荐方案。NCCN 专家组达成共识，CheckMate 238 的结果提供了高水平的证据，表明术后纳武单抗辅助治疗对临床上出现

或复发淋巴结阳性的患者提供了无复发生存率 (RFS) 获益（表 7）。由于该试验排除了 IIIA 期患者（AJCC 第 7 版分期），专家组对前哨淋巴结活检 (SLNB) 检测到淋巴结病变的患者使用纳武单抗辅助治疗是否获益没有把握。使用纳武单抗辅助治疗的建议仅对于淋巴结转移的 IIIB/C 期患者（AJCC 第 7 版）是 1 类推荐，在该试验中是患者选择标准。请注意，在 AJCC 第 8 版的更新中，对 III 期亚期的定义进行了重大修订，使得某些在 AJCC 第 7 版中为 IIIB/C 期的病例在 AJCC 第 8 版中被重新划为 IIIA 期，也有正好反过来的情况。此外，一些根据 AJCC 第 7 版划分为 IIIC 期的病例将根据 AJCC 第 8 版重新划为 IIID 期。基于 AJCC 第 7 版分期的试验结果不能直接照搬到使用 AJCC 第 8 版分期的患者，并且所有治疗决策都应该通过对复发概率和所使用辅助治疗的风险和潜在益处的透彻了解后做出。虽然在本试验中可能有一些患者有（可切除的）中途转移病灶，但来自这些患者的数据没有单独报道，因此，如果完全切除、切缘阴性，纳武单抗是有卫星病灶/中途转移病灶（初发或复发）患者的 2A 类推荐。NCCN 专家组建议参考 FDA 关于纳武单抗的标签，以了解剂量和治疗管理的详细信息。<sup>395</sup>

基于 KEYNOTE-054 试验的结果，NCCN 专家组推荐派姆单抗作为（初发或复发）III 期患者的可选辅助治疗方案（表 7）。与纳武单抗的情况类似，与 KEYNOTE-054 试验中选择的患者群相比，NCCN 专家组认为派姆单抗辅助治疗用于更大范围的 III 期患者是一个合理的选择，但它仅在特定的患者亚群中是 1 类推荐方案（表 7）。NCCN 专家组同意 KEYNOTE-054 的结果支持派姆单抗辅助治疗作为临床检测到的淋巴结转移患者的 1 类推荐方案。对于临床上有隐匿性淋巴结病变的患者，1 类推荐仅限于纳入该试验的患者亚组：即，根据 AJCC 第 7 版分期定义，至少有一个转移淋巴结直



径 >1 mm 的 IIIA 期或 IIIB/C 期患者。中途转移患者被排除在该试验之外，因此派姆单抗对于该类患者是 2A 类推荐方案。

尽管 KEYNOTE-054 试验中未包括 IV 期患者，但 NCCN 专家组将派姆单抗辅助治疗作为手术切除的 IV 期患者的 2A 类推荐方案。因为迄今为止所有的前瞻性随机试验数据，无论是用作辅助治疗还是用于无法切除或远处转移性黑色素瘤的治疗——都表明派姆单抗和纳武单抗在疗效和安全性方面非常相似，所以 NCCN 专家组投票决定在所有推荐派姆单抗作为辅助治疗的情况中推荐派姆单抗（表 7）。

尽管来自 EORTC 18071 的结果显示，与安慰剂相比，大剂量伊匹单抗辅助治疗改善了无复发生存率 (RFS)、无远处转移生存率 (DMFS) 和总生存率 (OS)，但来自 CheckMate 238 的结果显示，纳武单抗辅助治疗与大剂量伊匹单抗相比改善了 RFS，且具有更好的安全性（表 5）。尽管与大剂量伊匹单抗辅助治疗相比，抗 PD-1 辅助治疗对 OS 的影响尚未报道，但专家组认为，在辅助治疗中毒性的相对差异更为重要。此外，由于前瞻性随机试验显示，在无法切除/远处转移性疾病患者中，抗 PD-1 治疗组与伊匹单抗组相比具有更好的 OS，<sup>421,422</sup> 因此将此发现外推到辅助治疗的情况是合理的。虽然并非所有支持抗 PD-1 治疗和 BRAF 靶向治疗作为辅助治疗方案的试验都将这些药物与伊匹单抗进行了比较，但 NCCN 黑色素瘤专家组认为这些药物比伊匹单抗更有效、耐受性更好，因此不再推荐伊匹单抗作为 III 期患者（手术切除后）的辅助治疗。在 ME-4、ME-5 和 ME-7 页的 III 期疾病的一线辅助全身治疗方案中，伊匹单抗已不再被列为首选方案（表 7）。

对于先前使用抗 PD-1 药物后出现淋巴结复发的患者，重复使用纳武单抗或派姆单抗作为辅助治疗可能效果较差。临床上对于该类患者，伊匹单抗仍作为可选辅助治疗方案（表 7，ME-14/15）。基于类似的逻辑，NCCN 专家

组投票决定纳入伊匹单抗辅助治疗，作为既往曾接受过抗 PD-1 药物的已手术切除的 IV 期患者的可选治疗方案（见算法中的表 7 和 ME-16）。NCCN 成员机构在辅助治疗中首选的伊匹单抗剂量各不相同，因为尽管 EORTC 18071 中证明了高剂量 (10 mg/kg) 伊匹单抗辅助治疗的疗效，但低剂量 (3 mg/kg) 更安全，而且在 ASCO 2017 上提交的 ECOG 1609 初步数据表明，低剂量用于辅助治疗中可能同样有效。<sup>418</sup> 目前，伊匹单抗辅助治疗的剂量减少代表了专家组审慎的、但尚未基于证据的数据推断，这些数据来自其他不同情况的试验。

### BRAF 靶向治疗

在两项前瞻性、双盲、随机对照试验 (COMBI-AD 和 BRIM8) 中，已经对 BRAF 靶向治疗作为已手术切除黑色素瘤的辅助治疗进行了测试（表 5）。<sup>387,393</sup> COMBI-AD 显示，在选定的已经手术切除的 III 期、带有 *BRAF* V600E/K 突变的患者中，BRAF/MEK 抑制剂组合达拉非尼/曲美替尼辅助治疗改善了无复发生存率 (RFS) 并降低了远处转移的风险，尽管具有较高的毒性风险（已经预料到）。<sup>387</sup> 与安慰剂相比，达拉非尼/曲美替尼组总生存率 (OS) 较高，但 P 值 ( $P = 0.0006$ ) 未达到预先规定的中期边界（表 5）。该试验纳入的患者符合 AJCC 第 7 版中，已经接受手术切除，至少有一个转移淋巴结直径 >1 mm 的 IIIA 期、IIIB 期或 IIIC 期患者。亚组分析显示，达拉非尼/曲美替尼明显改善 *BRAF* V600E 患者的 RFS，也可能改善少见的 *BRAF* V600K 突变患者的 RFS。基于 COMBI-AD 的结果，FDA 批准达拉非尼/曲美替尼联合治疗作为 *BRAF* V600E/K 突变患者的辅助治疗。尽管 COMBI-AD 纳入标准要求 IIIA 期患者 (AJCC 第 7 版) 至少有一个转移淋巴结直径 >1 mm，FDA 批准的适应症更广泛，包括了所有淋巴结受累的已完全切除的患者（表 6）。

BRIM8 显示，在已手术切除的 AJCC 第 7 版 IIC-III 期、*BRAF* V600 突变的选定患者中，与安慰剂相比，*BRAF* 抑制剂维罗非尼单药辅助治疗改善了无病生存率 (DFS)，并可能改善了无远处转移生存率 (DMFS) (表 5)。<sup>393</sup> 对 OS 的影响在统计学上并不显著，但这些数据仍不成熟。本试验中的 III 期患者仅限于 AJCC 第 7 版中 IIIA 期且至少有一个淋巴结直径 >1 mm 的患者，或 IIIB/C 期且无中途转移的患者 (表 5)。正如已经预料到的一样，BRIM8 的结果显示，与安慰剂相比，维罗非尼与毒性反应的发生率更高相关。<sup>393</sup> 与在无法切除或远处转移性黑色素瘤患者中比较 *BRAF*/MEK 抑制剂联合治疗与 *BRAF* 抑制剂单药治疗的前瞻性随机试验结果一致，<sup>411-</sup><sup>413</sup>BRIM8 的安全性结果显示，维罗非尼辅助治疗与过度增生性皮肤病不良事件增加相关 (维罗非尼组对安慰剂组为 16% 对 2%)。<sup>393</sup> 在 COMBI-AD 试验中，达拉非尼/曲美替尼 (与安慰剂相比) 没有出现这种不良事件增加。<sup>387</sup> 鉴于与 *BRAF* 抑制剂单药治疗相比，*BRAF*/MEK 抑制剂联合治疗的疗效/安全性有所改善，<sup>411-413</sup> 维罗非尼单药治疗未获 FDA 批准用于黑色素瘤的辅助治疗 (表 6)。

### NCCN 对 *BRAF* 靶向辅助治疗的建议

根据 COMBI-AD 试验的结果，达拉非尼/曲美替尼联合辅助治疗是携带 *BRAF* V600 激活突变的 III 期已手术切除或复发患者的推荐方案 (表 7)。达拉非尼/曲美替尼是所有 III 期患者的可选辅助治疗方案，甚至包括了未纳入该试验的患者类别。NCCN 专家组达成共识，COMBI-AD 试验的数据提

供了高水平的证据，证明达拉非尼/曲美替尼辅助治疗对初发或复发 (完全手术切除和完全性淋巴结清扫后) 时临床检测到淋巴结转移的患者有益。然而，在仅出现临床上隐匿的淋巴结转移的区域性黑色素瘤患者中，NCCN 1 类推荐仅限于疾病范围符合研究纳入标准的患者：即根据 AJCC 第 7 版分期定义的至少一个转移淋巴结直径 >1 mm 的 IIIA 期患者或 IIIB/C 期患者。虽然 COMBI-AD 试验中确实包括了有中途转移灶的患者，但这些患者的结果没有单独报道，因此达拉非尼/曲美替尼辅助治疗是有卫星灶/中途转移灶的患者 (如果完全切除、切缘阴性) 的 2A 类推荐方案。由于 COMBI-AD 试验排除了有远处转移的患者，不推荐达拉非尼/曲美替尼作为已手术切除的 IV 期患者的辅助治疗方案。

虽然 BRIM8 显示，与安慰剂相比，维罗非尼辅助治疗改善了无复发生存率 (RFS) 并降低了远处转移的风险，但维罗非尼不是 FDA 批准的辅助治疗治疗方案，NCCN 专家组也不推荐使用维罗非尼。过度增生性皮肤病不良事件的风险被认为超过任何临床益处，特别是作为辅助治疗的情况下。此外，由于在无法切除或远处转移性黑色素瘤 (且伴有 *BRAF* V600 突变) 患者中的试验显示，*BRAF*/MEK 抑制剂联合治疗与 *BRAF* 抑制剂单药治疗同等有效或更有效，并且具有更好的安全性 (过度增生性皮肤病不良事件风险较低)，而且由于 COMBI-AD 试验显示 *BRAF*/MEK 抑制剂联合治疗作为辅助治疗可改善无复发生存率 (RFS) 和无远处转移生存率 (DMFS) (相对于安慰剂)，达拉非尼/曲美替尼联合治疗是目前黑色素瘤首选的 *BRAF* 靶向辅助治疗。



表 7：NCCN 推荐的辅助全身治疗

算法页	临床/病理分期 <sup>a</sup>	主要治疗	推荐方案, <sup>b</sup> 证据和共识类别				
			Obs	Ipi	Nivo	Pembro	Dab/tram <sup>c</sup>
ME-4	III 期 (SLN+)	WLE 和 SLNB, 随后行 CLND 或淋巴结超声监测	2A	NR	1/2A <sup>d</sup>	1/2A <sup>e</sup>	1/2A <sup>e</sup>
ME-5	III 期 (cN+)	WLE 和 CLND	2A	NR	1	1	1
ME-6/7	III 期 (临床或显微镜检卫星灶/ 中途转移灶)	完全手术切除以获得阴性切缘	2A	NR	2A	2A	2A
ME-8/16	IV 期可切除	完全切除	2A	NR/2A <sup>f</sup>	1	2A	NR
ME-12/13	局部卫星病灶/中途转移复发病灶	完全手术切除以获得阴性切缘	2A	NR	2A	2A	2A
ME-14/15	淋巴结复发	转移淋巴结切除和 CLND (如果不完全/以前未行 CLND)	2A	NR/1 <sup>f</sup>	1	1	1

NR, 不推荐; cN+, 临床阳性淋巴结 (无中途转移灶或卫星转移灶); CLND, 完全性淋巴结清扫; dab/tram, 达拉非尼/曲美替尼组合; ipi, 大剂量伊匹单抗 (10 mg/kg); nivo, 纳武单抗; NR, 不推荐; Obs, 观察; pembro, 派姆单抗; SLN+, 区域病变仅限于临床隐匿性淋巴结转移; SLNB, 前哨淋巴结活检; WLE, 原发灶扩大局部切除。

<sup>a</sup> NCCN Guidelines 算法中描述的临床/病理分期。分期根据 AJCC 第 8 版分期定义。所有的淋巴结转移必须病理证实。如有可能或有临床指征, 应尽可能通过病理证实初次诊断的 IV 期疾病或临床复发。

<sup>b</sup> 参加临床试验得到治疗始终是推荐的选择。

<sup>c</sup> 仅对 BRAF V600 激活突变的患者推荐使用达拉非尼/曲美替尼。

<sup>d</sup> 对于 AJCC 第 7 版中的 IIIB/C 期患者是 1 类推荐。

<sup>e</sup> 对于 AJCC 第 7 版中的转移前哨淋巴结直径 >1 mm 的 IIIA 期患者或 IIIB/C 期疾病患者是 1 类推荐。

<sup>f</sup> 仅当患者之前曾接受过抗 PD-1 治疗时, 才推荐使用伊匹单抗。

### 新辅助全身治疗

来自先驱性研究和一/二期临床试验的数据显示, BRAF 靶向疗法和免疫检查点抑制剂作为新辅助治疗可切除的 III-IV 期黑色素瘤的结果很有希望。<sup>423-</sup>

<sup>428</sup> 有许多进行中的临床试验正在测试黑色素瘤的新辅助治疗。<sup>429-443</sup>

### NCCN 新辅助全身治疗推荐

目前没有足够的证据推荐任何特定的药物作为黑色素瘤的新辅助治疗, 但考虑到初步试验的结果很有希望, 以及目前现有的试验数量, NCCN 专家组建议, 对于临界可切除淋巴结病变患者或淋巴结切除术后复发风险非常高的患者, 应该参加新辅助全身治疗的临床试验。





### III 期中途转移病变的治疗

中途转移病变的肿瘤负荷、出现的时程和持续时间并不统一。在一些患者中，中途转移病变在多年来一直局限于身体的一个区域。可能为孤立发生，也可能与其他部位的转移性病变一起发生。在中途转移病变孤立发生的患者中，一个主要问题是随后发生内脏转移的可能性很高。孤立的中途转移病变的治疗可分为：

- 1) 局部治疗：局部治疗可降低中途转移病变治疗引起的伤害，但对新病变的出现的影响很小/影响不一。
- 2) 区域治疗：区域治疗对整个淋巴引流区进行治疗，不仅可以消除可见的肿瘤，还可以防止该区域新病变的生长。
- 3) 全身性治疗：全身治疗对已存在的中途转移病变具有抗肿瘤作用，并有助于延缓/预防进一步的局部或随后的全身复发。

有中途转移病变的 III 期患者可采用许多不同的治疗方案，大部分是局部治疗方案。治疗的选择取决于患者的健康状况和肿瘤负荷，后者根据肿瘤的大小、位置和数量确定。由于初诊时不一定了解中途转移的扩散速度，因此，合理的做法是，从保守的局部治疗开始，如果局部治疗的缓解时间很短，则转为区域/全身治疗。

#### 局部治疗

切除时获得阴性切缘是治疗有限的、可切除的中途转移病灶的主要方法。虽然出现中途转移病灶的患者有较高的临床隐匿性区域淋巴结受累率，且中途转移病灶伴前哨淋巴结阳性预示预后较差，但前哨淋巴结活检 (SLNB) 对结局的影响尚不明确。<sup>444</sup>

对于那些切除不可行、先前的切除不成功、或者拒绝手术的有中途转移灶的 III 期黑色素瘤患者，非手术的局部治疗方法包括病灶内注射、局部消融治疗、外用咪喹莫特和放疗。

#### 病灶内注射

对多种药物作为黑色素瘤的病灶内注射剂进行了测试。表 8 概述了那些显示最有希望的药物的主要结果。

#### Talimogene Laherparepvec

在几项小型临床研究中，在黑色素瘤转移瘤的病灶内或病灶周围注射粒细胞巨噬细胞集落刺激因子 (GM-CSF) 显示出中等的缓解率或疾病稳定率。<sup>445-448</sup> 这些研究和其他研究导致了 talimogene laherparepvec (T-VEC) 的开发，T-VEC 是一种改造的单纯疱疹病毒，可诱导肿瘤细胞裂解病灶并使得注射局部的 GM-CSF 表达。<sup>449</sup> 最近一项针对无法切除的 IIIB-IV 期黑色素瘤患者的三期临床试验中，将受试者随机分为病灶内注射 T-VEC 和皮下注射 GM-CSF。<sup>450</sup> 要求患者至少有一个直径 >10 mm、二维可测量的皮肤、皮下或淋巴结病灶、或多个病灶的聚集体、以及有限的远处转移性病变（有特定定义）。T-VEC 在注射的肿瘤中产生临床显著的持久缓解率 (DRR)，在一些未注射的非内脏和内脏肿瘤中产生旁观者效应（表 8）。<sup>451</sup> 在中位 44 个月（32-59 个月）的随访中，T-VEC 治疗的患者与 GM-CSF 治疗的患者相比，表现出更高的持久性疾病缓解率 (DDR)（16.3% 对 2.1%， $P < 0.001$ ）和总有效率 (ORR；26.4% 对 5.7%， $P < 0.001$ ；完全缓解率 11% 对 <1%)。<sup>450</sup>

探索性亚组分析表明 T-VEC 的缓解效果对于分期低的患者更为显著。T-VEC 治疗的 IIIB 期或 IIIC 期患者的 DRR 为 33%，而 GM-CSF 组的 DRR 为 0%。T-VEC 对 IV-M1a 期患者的 DRR 影响较小（T-VEC 对 GM-CSF：

16.0% 对 2.3%)。然而，对于 IV-M1b 或 -M1c 期疾病患者，T-VEC 对 DRR 和总生存期 (OS) 的影响较小，且无统计学显著性。T-VEC 对 DRR 的影响在从未接受过治疗的转移性黑色素瘤患者中 (T-VEC 对 GM-CSF: 23.9% 对 0%) 比先前接受过治疗的转移性黑色素瘤患者 (T-VEC 对 GM-CSF: 9.6% 对 5.6%) 大得多。

T-VEC 的常见毒性反应 (治疗中发生率 ≥20%，任何级别) 是疲劳、寒战、发热、恶心、流感样症状、注射部位疼痛和呕吐。<sup>450</sup>11% 的患者出现 3-4 级治疗相关毒性反应，包括注射部位反应 (如蜂窝组织炎、疼痛、外周水肿) 和全身毒性 (疲劳、呕吐和其他流感样症状)。

### 白介素-2

许多临床研究支持病灶内注射白介素-2 (IL-2) (表 8)。IL-2 注射的病变的完全缓解率可高达 70%。虽然在皮肤病变中的缓解率较高，但在皮下病变中也观察到良好的缓解率。<sup>452</sup>病灶内注射 IL-2 的毒性远低于大剂量静脉注射 IL-2。1-2 级不良反应常见但可控，3-4 级毒性极为罕见。<sup>452-454</sup>病变内注射 IL-2 往往出现注射部位的炎症反应、局部肿胀、红斑、疼痛，有时有坏死。常见的全身效应包括发热和其他流感样症状 (寒战、疲劳、恶心和呕

吐，有时还会出现胃痛、腹泻和头痛)，这些症状通常很轻微，用止痛剂治疗通常有效。<sup>452,453,455</sup>

### 不常用的病灶内注射药物

干扰素已被用作治疗中途转移黑色素瘤的病灶内注射剂，尽管很少有已发表的证据支持这种方法 (病例报告和一个小型回顾性研究<sup>456</sup>)。

已经证明，病灶内注射卡介苗 (BCG) 在大多数注射的病灶中提供至少短暂的完全或部分缓解，皮肤转移瘤和皮下转移瘤的缓解率更高 (表 8)。<sup>457-459</sup>虽然病变内注射卡介苗的初始缓解率较高，但有许多明显的局部不良反应，偶有明显的全身不良反应。<sup>458-460</sup>卡介苗注射已被其他局部注射方案替代，很少用于临床实践。

玫瑰红是一种光敏染料，也是一种研究性药物，病灶内注射 PV-10 (10% w/v 玫瑰红的生理盐水溶液) 是正在开发的另一种化学消融黑色素瘤转移灶的方法。<sup>461,462</sup>它具有与其他病变内注射药物相似的活性，但目前在临床试验 (NCT02288897) 之外还没有使用。

**表 8. 后面应该有空格**

注射药物	已发表的重要临床研究	缓解率	
		被注射的病灶	未被注射的病灶
Talimogene laherparepvec (T-VEC)	<ul style="list-style-type: none"> <li>三期临床试验<sup>450,451</sup> <a href="#">Chinese (PRC) ms melanoma cutaneous 2.2023 03092023 wm 1.docx</a></li> </ul>	尺寸减小 ≥50% 的比例：64%	<ul style="list-style-type: none"> <li>尺寸减小 ≥50% 的比例：</li> <li>非内脏：32%</li> <li>内脏：15%</li> </ul>
白介素-2	<ul style="list-style-type: none"> <li>&gt;5 项非比较性研究，包括几项二期临床试验<sup>452,453</sup> 和回顾性/观察性分析<sup>463-466</sup></li> <li>2014 年系统回顾和荟萃分析<sup>454</sup></li> </ul>	CR：67%-96% <ul style="list-style-type: none"> <li>皮肤 80%</li> <li>皮下 73%</li> </ul>	两个二期临床试验没有观察到缓解
卡介苗 (BCG)	<ul style="list-style-type: none"> <li>&gt;10 项前瞻性先驱性/回顾性研究<sup>a</sup></li> <li>1 项前瞻性随机研究<sup>459</sup></li> </ul>	CR： <ul style="list-style-type: none"> <li>皮肤 90%</li> <li>皮下 45%</li> </ul>	偶尔观察到缓解
Rose Bengal	<ul style="list-style-type: none"> <li>一期试验<sup>461</sup></li> <li>二期试验<sup>462</sup></li> </ul>	或：46%-58%	或：27%

CR，完全缓解，定义为病灶消失的百分比；NR，未报告；OR，客观缓解率，定义为病灶显示部分或完全缓解的百分比。

<sup>a</sup> 大部分研究纳入的患者少于 30 人。参见 Krown 等人，1978 年，<sup>458</sup> Morton 等人，1974 年，<sup>467</sup> 和表 5 中 Tan 等人，1993 年，<sup>457</sup> 15 项研究的汇总分析。

### 其他局部治疗

#### 局部消融

许多非对比性回顾性分析（15-100 名患者/研究）报告了激光消融（主要是二氧化碳激光消融）治疗黑色素瘤转移灶的疗效。<sup>468-474</sup> 消融治疗有效，毒性反应很小，<sup>468,470,471,474</sup> 但是该技术在很大程度上已被更现代的方法取代。

#### 外用治疗

在中途转移/局部转移患者中，病例报告提示咪喹莫特单药治疗可使皮肤转移患者部分和完全缓解，但对真皮深层或皮下转移灶不太可能有效。<sup>475-479</sup>

其他研究表明，咪喹莫特与另一种局部疗法联合使用，可在局部转移性黑色素瘤患者中提供较高的持久作用率。<sup>477,480-486</sup>

二苯基环丙烯酮 (DPCP) 单药治疗或者与其他伴随治疗联合的局部免疫治疗已经在有中途转移灶的黑色素瘤患者中进行了研究。与外用咪喹莫特一样，支持这种方法的证据主要来自于报道某些患者显著缓解的病例研究。<sup>487-494</sup> 一项回顾性研究包括了经 DPCP 治疗至少 1 个月的 50 名有中途转移灶的黑色素瘤患者。<sup>495</sup> 46% 的患者皮肤病灶被完全清除，另有 38% 的患者显示部分缓解。DPCP 未被 FDA 批准用于该适应症，但可以在临床试验中使用。

### 放疗

放疗可用于某些没有更好选择的无法切除的有症状的局部区域复发的患者。临床上使用了各式各样的剂量方案。参见姑息性放射治疗。

### 区域治疗：隔离肢体灌注和输注

对于不适合局部或外用治疗的局部复发性黑色素瘤患者，用隔离肢体灌注 (ILP) 或隔离肢体输注 (ILI) 局部给予细胞毒性化疗，目的是对患肢给予高剂量，同时避免与全身药物暴露相关的毒性。这些方法也可用于实施加热化疗，一些研究表明这可以提高细胞毒性药物的疗效，<sup>496-501</sup>但也增加了毒性。<sup>502,503</sup>这些方法仅限于一个肢端有局部转移的患者。

ILP 是此类技术中第一个被开发的，在 20 世纪 50 年代后期投入使用，并经过改良以提高缓解率并减少毒性。<sup>504,505</sup>虽然有其他药物已用于 ILP，还有许多药物仍有待测试，但马法兰 (L- 苯丙氨酸氮芥) 是最常用的细胞毒性药物，通常与放线菌素 D 或 TNF- $\alpha$  联合使用。<sup>505-508</sup>ILP 治疗后的缓解率随着治疗方法的改进而提高。一项大型系统综述 (n=2018 ILP, 22 项试验) 发现，对于无法切除的 IIIB-IIIC 期肢端转移性黑色素瘤患者，1990 年至 2008 年间发表的研究报告中位总缓解率 (ORR) 为 90% (范围 64%-100%)，中位完全缓解率为 58% (范围 25%-89%)。<sup>507</sup>中位完全缓解率因所用药物而有所不同，马法兰单药 47%，马法兰/放线菌素 D 联合用药 45% 至 65%，马法兰/TNF- $\alpha$  联合用药 70%。<sup>507</sup>这些缓解率大多来自回顾性研究，报告的缓解率差异受到缓解的定义 (通常跨越几十年) 和患者选择因素的极大影响。报道的缓解率差异可能不具有临床意义。例如，一项直接比较 ILP 热疗与马法兰单药与马法兰和 TNF- $\alpha$  联合用药的前瞻性随机临床试验没有显示出明显的缓解率差异。<sup>509</sup>TNF- $\alpha$  目前并未在美国使用。

ILP 的缺点包括技术复杂性和侵入性，这使得它在老年和虚弱患者中具有挑战性 (或禁忌)，并且在复发或进展时很难在同一患者中再次使用。<sup>510</sup>这种操作只应在具有实施该操作和处理潜在并发症经验的中心实施。

20 世纪 90 年代，开发了名为隔离肢体输注 (ILI) 的一种更简单、侵入性更小、<sup>511</sup>可以重复实施的方法，<sup>512</sup>并且可以安全地用于老年患者。<sup>513</sup>马法兰常用于 ILI，常与放线菌素 D 一起使用。<sup>514</sup>添加罂粟碱使得皮肤血管扩张已被证明可增加缓解率，但也有局部毒性的风险。<sup>515,516</sup>与 ILP 相比，ILI 具有较低的毒性和伤害，但 ILP 与 ILI 的效果和生存率的回顾性比较显示的结果各异。<sup>515,517-521</sup>对七项研究 (包括 576 例患有 III 期原发性黑色素瘤，用 ILI 法进行马法兰/放线菌素 D 组合治疗的患者) 的分析显示，ORR 为 73%，完全缓解率为 33% (范围：各研究为 26%–44%)，部分缓解率为 40% (33%–53%)、疾病稳定率为 14%。<sup>514</sup>对另外两项研究 (N = 58) 进行的一项较小汇总分析 (其中一项研究为非比较性二期研究 (NCT00004250)) 显示，IIIB 期与 IIIC 期的 ORR 相似 (48% 对 40%)，5 年生存率相似 (38% 对 52%)。<sup>522</sup>25% 的患者获得完全缓解，20% 的患者获得部分缓解。

### NCCN 建议

参加临床试验治疗是有中途转移病灶的患者的首选。对于那些有单个或少量可切除的中途转移病灶的患者，如果可行，最好采用组织学阴性切缘的完全手术切除。对于接受根治性切除的有孤立中途转移病灶的患者，可以考虑 SLNB (2B 类推荐)。

如果完全手术切除以获得阴性切缘不可行，参加临床试验治疗通常是首选。可以考虑其他局部、区域或全身疗法。如果患者中途转移病灶数量有限，特别是病变位于真皮，且不能完全手术切除，应考虑病灶内局部注射。至少有一处皮肤、皮下或淋巴结病变或病灶聚集直径 >10 mm 的患者，适合病灶

内注射 T-VEC。与 GM-CSF 单独注射相比，T-VEC 病灶内注射改善了缓解持续时间和总缓解率 (ORR)，因此推荐用于有无法切除的中途转移病灶的 III 期患者。如果没有 T-VEC，病灶内注射 IL-2 也是可选方案，也可注射卡介苗或干扰素注射。所有这些方案都是 2B 类建议。

基于非对比研究的结果，激光消融、外用咪喹莫特或放疗是 2B 类推荐方案，可能有助于缓解或实现某些无法切除的有中途转移灶患者的区域控制。外用咪喹莫特可作为治疗体积很小的皮肤转移灶的一种可选治疗方案。

对于局限于肢端的多发区域性中途转移灶患者，可以选择通过热灌注或热灌注进行区域性化疗。虽然 ILP 和 ILI 在技术上具有挑战性，但如果合理应用，它们可以实现较高的初始和持续区域缓解率。

随着更有效的全身性治疗的出现，这种方法越来越被考虑为局部复发性黑色素瘤的一线治疗方案。参见“晚期黑色素瘤的全身治疗”以了解可选治疗方案。

鉴于可供选择的方案不少，临床判断和多学科会诊通常有助于确定治疗的顺序。



## 无法切除的 III 期或远处转移性黑色素瘤（IV 期）的治疗

### 晚期黑色素瘤的全身治疗

随着近年来显示出比传统化疗更好疗效的新药物的开发，转移性黑色素瘤的治疗前景正在迅速改变。与传统疗法相比，第一代新型靶向和免疫治疗药物（如维罗非尼，达拉非尼，伊匹单抗）显示出缓解率和结局显著改善。随后，一些正在进行或最近完成的二期和三期临床试验测试了新的免疫疗法、靶向疗法、联合方案，取得了显著成果。<sup>93,406-413,421,422,450,523-531</sup> 第二代和新兴的第三代有效的药物和联合方案现在可用于治疗晚期、无法切除或转移性黑色素瘤。

### 免疫检查点抑制剂

免疫系统可能能够识别并摧毁某些恶性细胞，这一过程称为免疫监视。损害免疫系统的疾病或事件会导致癌细胞逃脱免疫监视。<sup>532-534</sup> 一旦癌细胞逃脱了免疫监视并开始增殖，它们的遗传和表型可塑性可使它们发展出其他机制，新生的肿瘤可以借此逃避、阻挠、甚至利用免疫系统。<sup>532-534</sup> 免疫疗法的目的是增强免疫反应，以克服或规避癌细胞和肿瘤所采用的免疫逃避机制。一些最有效的免疫疗法靶向免疫检查点，癌症往往利用这些检查点来降低免疫活性。例如，可以通过两个细胞之间的其他受体-配体相互作用来调节 T 辅助细胞与抗原呈递细胞 (APC) 上的抗原结合后的活化。例如，细胞毒性 T 淋巴细胞抗原 -4 (CTLA-4) 和程序性细胞死亡蛋白 1 (PD-1) 是 T 细胞上的两种受体，它们在与配体结合后触发抑制 T 细胞活化的信号级联，限制免疫反应。<sup>535-538</sup> 针对这些受体的抗体（如伊匹单抗、纳武单抗、派姆单抗）阻止受体-配体相互作用，消除 T 细胞活化的抑制，并“松开”免疫反应的刹车。<sup>419,420,539</sup> 最近 James Allison 和本庶佑因对 CTLA-4 和 PD-1 的研究而被授予 2018 年诺贝尔医学奖，这一研究的重要性得到认可。

### 伊匹单抗

伊匹单抗是一种针对免疫检查点受体 CTLA-4 的单克隆抗体。在无法切除的 III 期或 IV 期黑色素瘤患者中进行的两个三期临床试验支持使用伊匹单抗治疗这一晚期疾病（表 9）。这些试验的结果显示，伊匹单抗改善了先前接受过治疗或先前未接受过治疗的晚期患者的缓解率、缓解持续时间、无进展生存期 (PFS) 和总生存期 (OS)。<sup>403,404</sup> 最重要的是，延长的随访表明，伊匹单抗导致大约 20% 的患者长期生存（5 年总生存率：伊匹单抗组 18%，达卡巴嗪组 9%），<sup>540</sup> 与二期临床试验的结果一致。<sup>541,542,543</sup> 这些试验的安全性结果显示，伊匹单抗与免疫相关不良事件 (irAE) 的风险显著增加相关，包括 3-4 级不良事件（表 9）和药物相关死亡（CA184-002 中 7 例）。<sup>403</sup> 在 CA184-024 试验中，在使用伊匹单抗治疗的患者中观察到更高的 3-4 级免疫相关不良事件 (irAE) 发生率（表 9），这可能是由于使用了高剂量伊匹单抗 (10 mg/kg)，或由于与达卡巴嗪联合治疗，或两者兼而有之。<sup>404</sup> 因此，在临床实践中不使用伊匹单抗和达卡巴嗪的联合治疗，FDA 推荐的伊匹单抗剂量为 3 mg/kg，而不是 10 mg/kg。<sup>394</sup> CA184-169 是一项三期随机双盲试验，比较了 10mg/kg 和 3mg/kg 剂量的伊匹单抗，结果显示，较高的剂量改善了总生存率 (OS)，但治疗相关的不良事件发生率显著升高（表 9）。<sup>544</sup> 与伊匹单抗和其他免疫检查点抑制剂方案相关的免疫相关不良事件详见“免疫检查点抑制剂的毒性”章节。

鉴于免疫检查点抑制剂治疗后出现进展的高强度治疗后患者的可选治疗方案可能很少，值得一提的是，在 CA180-002 中，对显示初始临床获益（缓解或疾病稳定持续时间 ≥3 个月）后有进展的少数患者进行了伊匹单抗再诱导治疗。大多数患者 (20/31) 在伊匹单抗再诱导后获得了疾病控制（完全缓解、部分缓解或疾病稳定）。<sup>403,545</sup> 伊匹单抗相关免疫相关不良事件 (irAE)



的发生频率和类型在再诱导治疗时与初始治疗时相似，并且在初始治疗期间出现毒性反应的患者在再诱导治疗时并不一定出现相同的 irAE。<sup>545</sup>

表 9. 伊匹单抗治疗晚期黑色素瘤的临床试验<sup>a</sup>

名称和参考文献	试验		患者		治疗组	疗效 <sup>b</sup>			3-4 级 irAE <sup>c</sup>
	试验分期设计	中位随访时间 (月)	未接受过治疗	CNS 转移		缓解率	PFS 中位数 (月)	OS 中位数 (月)	
CA184-002 NCT00094653 <sup>403</sup>	III RDB	21.0 27.8 17.2	0% <sup>d</sup>	12% <sup>e</sup>	ipi + gp100 (n = 403) ipi (n = 137) gp100 (n = 136)	6% <i>P</i> = 0.04 11% <i>P</i> = 0.001 2%	2.8 <i>P</i> < 0.05 <sup>f</sup> 2.9 <i>P</i> < 0.001 <sup>f</sup> 2.8	10.0 <i>P</i> < 0.001 10.1 <i>P</i> = 0.003 6.4	} 10%–15% 3%
CA184-024 NCT00324155 404,540	III RDB	至少 36.6	100%	无	DTIC + ipi (n = 250) DTIC + pbo (n = 252)	15% 10% <i>P</i> = 0.09	ND <sup>g</sup> ND <sup>g</sup> <i>P</i> = 0.0006 <sup>f</sup>	11.2 9.1 <i>P</i> < 0.001	38% 4%
CA184-169 NCT01515189 <sup>544</sup>	III RDB	14.5 11.2	44% <sup>d</sup> 43% <sup>d</sup>	18% <sup>e</sup> 17% <sup>e</sup>	HD-ipi (n = 365) ipi (n = 362)	15% 12%	2.8 <i>P</i> = 0.16 2.8	15.7 <i>P</i> = 0.04 11.5	30% 14%

CNS 转移，基线时有中枢神经系统转移患者的百分比；DTIC，达卡巴嗪；gp100，gp100 肽疫苗；HD-ipi，大剂量 ipilimumab（10mg/kg，每三周一次）；ipi，标准剂量 ipilimumab（3 mg/kg 每三周一次）；irAEs，免疫相关不良事件；OL，开放标签；pbo，安慰剂；R，随机分组；RDB，随机、双盲；缓解率，以完全或部分缓解率作为患者总体最佳缓解百分比；未接受过治疗，有无法切除或远处转移性病灶的未曾接受过治疗的患者百分比。

<sup>a</sup> 无法切除的 III 期或 IV 期黑色素瘤。

<sup>b</sup> 中位无进展生存期 (PFS)、总生存期 (OS) 和 P 值是基于 Kaplan-Meier 分析的结果。P 值用于与对照组进行比较。

<sup>c</sup> 出现任何类型的与治疗相关的 3 或 4 级免疫相关不良事件 (irAE) 的患者百分比。

<sup>d</sup> 在 CA184-002 试验中，所有患者既往均接受过化疗或 IL-2 治疗，但不允许既往接受过抗 CTLA-4 或癌症疫苗治疗。在 CA184-169 试验中，允许先前接受过全身治疗，但先前使用过 BRAF 抑制剂或检查点抑制剂治疗的患者被排除在外。

<sup>e</sup> 该试验排除了有活动性中枢神经系统转移的患者。

<sup>f</sup> 尽管各组的中位无进展生存期 (PFS) 相似，但 P 值是基于对整个 Kaplan-Meier 曲线的分析，这些曲线在以后的时间点分离。

<sup>g</sup> 在 CA184-024 试验中，真正的中位 PFS 发生在第一次进展评估（第 12 周）之前。



### 抗 PD-1 药物

抗 CTLA-4 治疗似乎主要干扰 T 细胞和抗原呈递树突状细胞之间的反馈机制，而抗 PD-1 抑制剂被认为主要干扰 T 细胞和肿瘤细胞之间的反馈机制。<sup>546</sup>

### 派姆单抗

在无法切除的 III 期或 IV 期转移性黑色素瘤患者中进行的随机试验已经表明，与纳武单抗类似，派姆单抗（单药治疗）与化疗或 ipilimumab（单药治疗）相比，改善了缓解率和无进展生存率 (PFS)（表 10）。<sup>406,407,422,529</sup> 以前使用伊匹单抗后出现进展的无法切除的 III 期或 IV 期黑色素瘤患者，如果 BRAF V600 突变阳性，则使用 BRAF 抑制剂仍会进展。Keynote-002 试验在这些患者中比较了派姆单抗和研究者所选化疗方案。<sup>406</sup> 在这项试验中，超过 70% 的患者接受过两次或两次以上的全身性治疗。Keynote-002 试验的长期随访（中位 28 个月）显示，与化疗相比，派姆单抗提供了更高的缓解率和更长的持续时间，并且与无进展生存期 (PFS) 的长期改善相关（表 10）。<sup>529</sup> 然而，即使经过对交叉的调整，总生存期 (OS) 改善的趋势也没有统计学显著性。<sup>529</sup> 较差的 OS（与后来测试派姆单抗的试验相比，见表 10）和与化疗相比未能显著改善 OS 的部分原因可能是 Keynote-002 中的患者接受过大强度治疗。<sup>406,529</sup> Keynote-002 试验的结果显示，与化疗相比，派姆单抗的治疗相关不良事件的发生率略低，尽管唯一致命的治疗相关不良事件发生在使用派姆单抗的患者中，而免疫相关不良事件当然主要仅限于派姆单抗患者组。<sup>529</sup> 派姆单抗组的依从性、总体健康状况和与健康相关的生活质量均优于化疗组。<sup>547</sup>

KEYNOTE-006 试验的结果表明，在既往仅接受过一次或者没有接受过针对晚期疾病的全身治疗（且未曾接受过免疫检查点抑制剂治疗）的患者中，与伊匹单抗相比，派姆单抗改善了缓解率、无进展生存率 (PFS) 和总生存

率 (OS)（表 10）。<sup>407,422</sup> 长期随访显示，虽然派姆单抗和伊匹单抗都提供了极长时间的缓解，但与伊匹单抗单药治疗相比，派姆单抗提供了 PFS 和 OS 的长期改善（表 10）。<sup>422,548</sup> 长期随访（中位随访时间为 33.9 个月）后的事后子分析显示，与伊匹单抗相比，派姆单抗与之前接受过一次全身治疗的患者和之前未接受过治疗的患者的长期 PFS 和 OS 改善相关。<sup>549</sup>

尽管 KEYNOTE-006 的初始报告显示，与伊匹单抗相比，派姆单抗的治疗相关毒性反应发生率较低，但在长期随访后，治疗相关毒性反应的累积发生率在各治疗组之间是相似的。<sup>407,422</sup> 在研究治疗的前 12 周，伊匹单抗的毒性反应发生率较高，但在伊匹单抗方案（最多包括 4 个周期）完成 12 周后，新不良事件的频率逐渐减少。<sup>422</sup> 虽然派姆单抗组在前 12 周的研究中新不良事件的发生率较低，但在整个研究期间（超过 12 周），随着患者继续接受积极治疗（没有预先规定的最大治疗持续时间），派姆单抗组中新不良事件继续发生。<sup>422</sup>

KEYNOTE-006 的结果支持在无法切除或远处转移性疾病患者中应考虑将派姆单抗作为一线治疗的建议。

### 派姆单抗治疗的缓解动力学

在临床试验中，派姆单抗治疗后起效的中位时间大约为 3 个月，与伊匹单抗和纳武单抗治疗类似，也类似于化疗，这反映的是首次肿瘤缓解评估的时间（12 周）。<sup>406,407,550,551</sup> 多项研究的长期随访表明，在开始治疗一年多后，可以观察到派姆单抗治疗造成的迟发缓解，并且最初的部分缓解可能逐渐变成完全缓解。<sup>406,407,529,549,551</sup> 来自 KEYNOTE-001 的长期随访（中位随访 43 个月）队列的汇总分析显示，16% 的患者达到完全缓解，完全缓解的中位时间为 12 个月，范围从 3 个月到 36 个月不等。<sup>551</sup>





长期随访表明，派姆单抗治疗的缓解时间非常长，中位缓解持续时间从 23 个月（KEYNOTE-002 中的 2 mg/kg 每 3 周一次组）到更长（例如，在 KEYNOTE-006 中，即使在 33.9 个月的随访后仍未达到）。<sup>405,529,549,551</sup> 相比之下，KEYNOTE-002 试验中接受化疗的患者的中位缓解持续时间为 6.8 个月。<sup>529</sup> 对 Keynote-001 队列进行长期随访（中位 43 个月）的汇总分析

显示，尽管派姆单抗治疗需要一定时间才能达到完全缓解，但是缓解也是很持久的（在首次宣布完全缓解后中位随访 30 个月，88% 的患者缓解持续；在完全缓解 24 个月后的无病生存率为 91%），即使在停用派姆单抗的患者中也是如此。<sup>551</sup>

表 10. 派姆单抗治疗晚期黑色素瘤的临床试验<sup>a</sup>

试验		患者		治疗组	疗效 <sup>c</sup>			3-4 级治疗相关 AE <sup>d</sup>	
名称和参考文献	试验分期设计	中位随访时间 (月)	未接受过治疗		脑转移 <sup>b</sup>	缓解率	PFS 2 年百分比		OS 2 年百分比
KEYNOTE-002 NCT01704287 <sup>406,529</sup>	II R, OL	28	无 <sup>e</sup>	--	Pembro 2 mg/kg Q3W (n = 180)	22% <i>P</i> < 0.0001 <sup>f</sup>	16% <i>P</i> < 0.0001	36% <i>P</i> = 0.117 <sup>f</sup>	14%
					Pembro 10 mg/kg Q3W (n = 181)	28% <i>P</i> < 0.0001	22% <i>P</i> < 0.0001	38% <i>P</i> = 0.011	16% <sup>g</sup>
					化疗 (n = 179)	4%	<1%	30%	26%
KEYNOTE-006 NCT01866319 <sup>407,422</sup>	III R, OL	22.9	34% <sup>h</sup>	9%	Pembro 10 mg/kg Q2W (n = 279)	37% <i>P</i> < 0.001 <sup>i</sup>	31% <i>P</i> < 0.0001 <sup>i</sup>	55% <i>P</i> = 0.0009 <sup>i</sup>	17%
					Pembro 10 mg/kg Q3W (n = 277)	36% <i>P</i> < 0.001	28% <i>P</i> < 0.0001	55% <i>P</i> = 0.0008	17%
					Ipi 3 mg/kg Q3W x 4 次 (n = 278)	13%	14%	43%	20%

--, 数据未报告；AEs, 不良事件；化疗, 研究者选择的化疗；脑转移, 基线时中枢神经系统转移患者的百分比；ipi, ipilimumab；OL, 开放标签；pembro, 派姆单抗；Q2W, 每 2 周一次；Q3W, 每 3 周一次；R, 随机分组；未接受过治疗, 有无法切除或远处转移性病灶的未曾接受过治疗的患者百分比；Tx, 治疗。

<sup>a</sup> 无法切除的 III 期或 IV 期黑色素瘤。

<sup>b</sup> 该试验排除了有活动性中枢神经系统转移的患者。

<sup>c</sup> *P* 值用于与对照组进行比较。2 年的无进展生存率 (PFS) 和总生存率 (OS) 基于 Kaplan-Meier 法计算。

<sup>d</sup> 出现任何类型的与治疗相关的 3 或 4 级不良事件的患者百分比。

<sup>e</sup> 在 KEYNOTE-002 试验中，所有患者都曾接受伊匹单抗治疗并出现了进展；*BRAF* 突变的患者先前也曾用 *BRAF* 或 *MEK* 抑制剂治疗，或两者兼用。

<sup>f</sup> 在 KEYNOTE-002 试验中，派姆单抗 2 mg/kg 组与 10 mg/kg 组比较，显示总缓解率 (*P* = 0.214) 或总生存率 (OS) (*P* = 0.290) 没有差异。

<sup>g</sup> 在 KEYNOTE-002 试验中，在 10 mg/kg 派姆单抗组中有 1 例与治疗相关的死亡不良事件。

<sup>h</sup> 在 KEYNOTE-006 试验中，患者最多可接受过一次全身治疗，但先前使用检查点抑制剂治疗的患者被排除在外。

<sup>i</sup> 在 KEYNOTE-006 试验中，派姆单抗 2 周一次组和 3 周一次组的比较显示，总缓解率 (*P* = 0.82)，无进展生存率 (PFS) (*P* = 0.62) 和总生存率 (OS) (*P* = 0.93) 没有差异。



### 纳武单抗

既往伊匹单抗治疗后出现进展的无法切除的 III 期或 IV 期黑色素瘤患者，如果 *BRAF* V600 突变阳性，则使用 *BRAF* 抑制剂仍会进展。Checkmate

037 试验在这些患者中比较了纳武单抗和研究者所选化疗方案。<sup>523</sup> 在这项试验中，超过 70% 的患者接受过两次或两次以上的全身性治疗。

Checkmate 037 试验的结果显示，与化疗相比，纳武单抗改善了缓解率和缓解持续时间（表 11）。然而，在大约 2 年的随访后，缓解率的提高并没有转化为无进展生存率 (PFS) 或总生存率 (OS) 的改善（表 11）。<sup>410,523</sup> 安全性结果表明，在接受过高强度治疗的晚期患者中，纳武单抗可能比化疗耐受性更好（表 11）。<sup>410,523</sup>

随后在先前未接受过治疗的患者中进行的两个三期临床试验证明了纳武单抗对无法切除的 III 期或 IV 期黑色素瘤的疗效（表 11）。正如预期的那样，在 Checkmate 066 和 067 试验中纳武单抗对先前未接受治疗的患者的缓解率高于 Checkmate 037 试验中对先前已接受全身治疗的患者的缓解率（表 11）。来自 Checkmate 066 试验的结果显示，与化疗相比，纳武单抗改善了缓解率、无进展生存率 (PFS) 和总生存率 (OS)。<sup>526,530</sup> 纳武单抗组与化疗组相比，3-4 级治疗相关不良事件的发生率最初较低（12% 对 18%），<sup>526</sup> 但更长时间的随访显示，纳武单抗组持续发生治疗相关不良事件，缩小了两组之间的差异（表 11）。<sup>530</sup> 然而，需要特别指出的是，由于化疗组发生进展的时间较短，化疗组患者的治疗持续时间比纳武单抗组短。值得注意的是，生存曲线提示，纳武单抗可能使高达 40% 的患者长期生存。<sup>530</sup> 来自 Checkmate 067 试验的结果显示，与伊匹单抗（单药治疗）相比，纳武单抗（单药治疗）改善了缓解率、PFS 和 OS（表 11）。<sup>408,421,531</sup> 虽然最初的报告显示纳武单抗的毒性低于伊匹单抗（纳武单抗与伊匹单抗的 3-4 级治疗相关不良事件：16% 对 27%），<sup>408</sup> 更长时间的随访显示，治疗相关不良事件

在纳武单抗组中继续发生，减少了两组间的差异（表 11）。<sup>531</sup> 对 Checkmate 067 结果的分析也显示，因毒性停用纳武单抗的患者和继续治疗的患者的 PFS 和 OS 相似。<sup>531</sup>

Checkmate 066 和 067 试验的结果支持了纳武单抗应被考虑作为无法切除或转移性疾病患者的一线治疗的建议。

### 纳武单抗治疗的缓解动力学

纳武单抗治疗后的表面中位起效时间基本上反映的是首次缓解评估的时间（9 周或 12 周），<sup>408,410,523,526,528</sup> 与化疗、伊匹单抗和派姆单抗相似。

<sup>403,406,407</sup> 对 Checkmate 037、066 和 067 的初步分析得到的完全缓解率低于长期随访后发布的最终分析报告中的完全缓解率。<sup>408,410,421,523,526,530,531</sup> 与派姆单抗相似，纳武单抗治疗后的后期完全缓解在治疗开始一年多后才出现。在所有试验中，纳武单抗治疗发生的缓解往往持续很长时间，中位持续时间从 31.9 个月 (Checkmate 037) 到更长（例如，Checkmate 066 中，即使经过 38.4 个月的最少随访时间也没有达到）。<sup>409,410,421,530,531</sup> 相比之下，化疗对照组的缓解持续时间要短得多（Checkmate 037 试验中为 12.8 个月，Checkmate 066 试验中为 6.0 个月）。<sup>410,530</sup> 在整个试验中，纳武单抗治疗产生的缓解在停止治疗后趋于持续。<sup>409,410,523,528,530</sup>

表 11. 纳武单抗治疗晚期黑色素瘤的临床试验<sup>a</sup>

试验 名称和参考文献	试验 分期 设计	中位随 访时间 (月)	患者		治疗组	疗效 <sup>c</sup>			3-4 级治 疗相关 AE <sup>d</sup>			
			未接 受过 治疗	CNS 转移 <sup>b</sup>		缓解率	中位 PFS (月)	中位 OS (月)				
CheckMate 037 NCT01721746 <sup>410,523</sup>	III R, OL	~24	0 <sup>e</sup>	20% 14%	Nivo (n = 272)	27%	3.1 3.7	NS <sup>f</sup>	15.7 14.4	P = 0.716	14% 34%	
					化疗 (n = 133)	10%						
CheckMate 066 NCT01721772 <sup>526,530</sup>	III RDB	38 <sup>g</sup> 39 <sup>g</sup>	100%	3.6%	Nivo (n = 210) DTIC (n = 208)	43% 14%	P < 0.001	5.1 2.2	P < 0.001	37.5 11.2	P < 0.001	15% 18%
CheckMate 067 NCT01844505 408,421,531	III RDB	47 36 19	100%	3.6%	Nivo/ipi, 随后 nivo (n = 314)	58%	P < 0.0001 <sup>h</sup>	11.5	P < 0.0001 <sup>h</sup>	NR	P < 0.0001 <sup>h</sup>	59%
					Nivo (n = 316)	45%	P < 0.0001	6.9	P < 0.0001	36.9	P < 0.0001	22%
					Ipi (n = 315)	19%		2.9		19.9		28%
CheckMate 069 NCT01927419 <sup>409,528</sup>	II RDB	25	100%	3% <sup>g</sup>	Nivo/ipi, 随后 nivo (n = 95) Ipi (n = 47)	59% 11%	P < 0.0001	NR 3.0	P < 0.0001	NR NR	P = 0.26	54% 20%

化疗，研究者选择达卡巴嗪单药化疗或卡铂/紫杉醇联合化疗；CNS 转移，基线时中枢神经系统转移患者的百分比；DTIC，达卡巴嗪；ipi，伊匹单抗；nivo，纳武单抗；NR，未达到（需要更长时间的随访）；NS，无统计学显著性；OL，开放标签；R，随机分组；RDB，随机、双盲；未接受过治疗，有无法切除或远处转移性病灶的未接受过治疗的患者百分比。

<sup>a</sup> 无法切除的 III 期或 IV 期黑色素瘤。

<sup>b</sup> 该试验排除了有活动性中枢神经系统转移的患者。除了 Checkmate 067 外，所有研究都显示了有脑转移病史的患者的百分比。Checkmate 067 试验中显示了基线时发生脑转移的患者百分比。

<sup>c</sup> 缓解率是指达到完全或部分缓解的患者的百分比。P 值用于与对照组进行比较。中位无进展生存期 (PFS) 和总生存期 (OS) 采用 Kaplan-Meier 法计算。

<sup>d</sup> 出现任何类型的与治疗相关的 3 或 4 级不良事件的患者百分比。

<sup>e</sup> Checkmate 037 试验的纳入标准规定，患者必须是在 ipilimumab 治疗后出现进展，并且如果 BRAF-V600 突变阳性，则必须是 BRAF 抑制剂治疗后也出现进展。

<sup>f</sup> 在 Checkmate 037 试验中，两组的 PFS 没有差异 (HR, 1.03; 95% CI, 0.78–1.436)。

<sup>g</sup> 没有报告 Checkmate 066 试验的中位随访时间，但每组的最少随访时间为 39 个月。

<sup>h</sup> 在 Checkmate 067 试验中，纳武单抗/伊匹单抗联合治疗与纳武单抗单药治疗相比，客观缓解率更高：58% (95% CI, 52.6–63.8) 对 45% (95% CI, 39.1–50.3)。描述性分析表明，与纳武单抗单药治疗相比，纳武单抗/伊匹单抗联合治疗可改善 PFS (HR, 0.79; 95% CI, 0.65–0.97)，且有改善 OS 的趋势，但没有达到统计学显著性 (HR, 0.84; 95% CI, 0.67–1.05)。



### 抗 CTLA-4/抗 PD-1 联合治疗

CTLA-4 和 PD-1 抑制剂联合治疗无法切除的 III 期或 IV 期黑色素瘤已在大量试验中进行了研究（例如，CA209-004、Checkmate 064、Checkmate 067、Checkmate 069、Checkmate 204、NCT02731729、NCT02374242、Keynote-029）。<sup>408,528,552-558</sup> 来自两个随机试验

（Checkmate 067 和 Checkmate 069）的结果表明，伊匹单抗/纳武单抗联合治疗的缓解率显著高于伊匹单抗单药治疗（表 11）。<sup>408,409,421,528,531</sup> 两项试验均显示，与伊匹单抗单药治疗相比，联合治疗的无进展生存率（PFS）明显更佳（表 11）。<sup>408,421,531</sup> Checkmate 067 试验显示，与伊匹单抗单药治疗相比，联合治疗改善了总生存率（OS）（表 11），并且这些效果在长期随访中持续存在。在 Checkmate 067 试验中，伊匹单抗/纳武单抗组的 4 年生存率为 53%，纳武单抗单药治疗组为 46%，伊匹单抗单药治疗组为 30%。<sup>531</sup> Checkmate 069 是一个较小的随机二期研究，其 25 个月的中位随访结果显示，联合治疗与伊匹单抗单药治疗相比，OS 有改善的趋势（2 年 OS: 63.8% [95% CI, 53.3–72.6] 对 53.6% [38.1–66.8]，没有统计学显著性，不过在分析时，尚未达到两组的中位 OS（表 11）。<sup>409,528</sup>

Checkmate 067 试验包括了一组接受纳武单抗单药治疗的患者，不过统计功效不够，无法将其结果与联合治疗的患者进行比较。<sup>408</sup> 相比，纳武单抗/伊匹单抗联合治疗比纳武单抗单药治疗的缓解率更高（58% 对 45%），描述性分析显示 PFS 改善（HR, 0.79; 95% CI, 0.65–0.97）。<sup>531</sup> OS 也呈现类似趋势，但没有达到统计学显著差异（表 11，脚注 h）。<sup>531</sup> 亚组分析表明，PD-L1 表达水平高的患者使用纳武单抗单药治疗与使用毒性更强的联合治疗具有相似的 OS 和 PFS（参见 PD-L1 表达）。

Checkmate 067 和 069 试验也显示，与单药治疗相比，免疫检查点抑制剂联合治疗的毒性显著增加（表 11）。在这两个试验中，联合治疗与不良事件导致的更高的停药率相关。<sup>408,559</sup> 对这些试验的汇总分析发现，在接受纳武单抗/伊匹单抗联合治疗的患者中，那些在诱导期因不良事件而停药的患者与那些未因毒性而早期停药（但可能因其他原因而继续用药）的患者具有相似的缓解率、PFS 和 OS。<sup>560</sup> 目前正在进行临床试验，评价更低剂量的伊匹单抗联合用药，以减轻毒性，同时保持联合用药的协同作用。<sup>558,561,562</sup>

### 联合治疗的缓解动力学

与伊匹单抗单药相比，伊匹单抗和纳武单抗联合治疗显示出缓解率上升，但对于伊匹单抗单药治疗和纳武单抗单药治疗来说，表面中位起效时间反映的是首次缓解评估的时间（12 周）。<sup>408</sup> 纳武单抗单药治疗组在联合治疗开始一年多后出现后期完全缓解：在第一次初次报告（中位随访约 12 个月）和最近的分析（中位随访 47 个月）之间，完全缓解率几乎翻了一番（从 11.5% 增加到 21%）。<sup>408,531</sup> 抗 PD-1 单药治疗的疗效持续时间也较长。在 CheckMate 067 试验中，联合治疗的中位缓解时间为 50.1 个月，纳武单抗单药治疗的中位缓解时间在至少 48 个月的随访后仍未达到。<sup>531</sup>

### 抗 PD-1 治疗在患者亚群中的应用

#### BRAF 突变状态

Checkmate 和 KEYNOTE 试验中的亚组分析显示，与对照组（伊匹单抗单药治疗或化疗）相比，*BRAF* 突变型肿瘤患者和 *BRAF* 野生型肿瘤患者可从抗 PD-1 治疗中临床获益。<sup>406-408,421,422,523,526,529-531</sup> 同样，CheckMate 067 和 069 试验中的亚组分析显示，无论 *BRAF* 突变状态如何，纳武单抗/伊匹单抗联合治疗的疗效均优于伊匹单抗单药治疗。<sup>408,409,421,528,531</sup>

### PD-L1 表达

为了确定 PD-1 配体 (PD-L1) 是否可用于识别适合抗 PD-1 治疗的患者，在 CheckMate 和 KEYNOTE 试验中评估了患者肿瘤样本中的 PD-L1 表达，并分析各种表达水平的截断值，以了解 PD-L1 表达水平是否可作为生物标志物预测抗 PD-1 治疗效果。<sup>408,523,526,528,549,563</sup> 在所有试验中，抗 PD-1 治疗的缓解率、无进展生存率 (PFS) 和总生存率 (OS) 倾向于随着 PD-L1 表达的增加而提高。<sup>408,410,421,530,531,549,564</sup> 但是，有些患者尽管在其肿瘤样本中检测到很少或没有 PD-L1 表达，但抗 PD-1 治疗仍然产生了持久的缓解。<sup>408,410,421,526,531,549,564</sup> Checkpoint 067 试验的数据分析表明，尽管纳武单抗的疗效似乎随着 PD-L1 表达的增加而提高，但时间依赖的 ROC 曲线分析表明，仅凭 PD-L1 表达不足以预测纳武单抗治疗患者的 OS。<sup>531</sup> 在比较抗 PD-1 单药治疗与伊匹单抗单药治疗的试验中，按 PD-L1 表达进行的亚组分析显示，尽管在大多数 PD-L1 表达水平上，抗 PD-1 单药治疗组的缓解率、PFS 和 OS 高于伊匹单抗单药治疗组，但在 PD-L1 表达极低 (<1% 的细胞显示膜染色) 的患者中，因治疗方法不同造成的这些差异较小。<sup>531,549</sup> 然而，这些分析都没有能够找出用于选择抗 PD-1 药物还是其他治疗方案的 PD-L1 表达阈值。

在纳武单抗加伊匹单抗联合治疗的患者中，缓解率、PFS 和 OS 倾向于随着 PD-L1 表达水平的提高而增加。<sup>531,554</sup> 与纳武单抗单药治疗的结果相似，Checkmate 067 试验中的 ROC 曲线分析显示，仅凭 PD-L1 不足以预测纳武单抗/伊匹单抗联合治疗患者的 OS。<sup>531</sup> 与伊匹单抗单药治疗相比，纳武单抗/伊匹单抗联合治疗对于所有 PD-L1 表达水平的患者均改善了缓解率和结局，其中包括了 PD-L1 表达水平非常低的患者。<sup>531</sup> 描述性分析显示，在 PD-L1 低表达的患者中，纳武单抗/伊匹单抗似乎比纳武单抗单药治疗更能改善结局。在 PD-L1 水平较高的患者中，联合治疗与纳武单抗单药治疗相

比，结局改善并不明显。<sup>531</sup> PD-L1 的表面预测/预后价值受到各个研究中表达测试方法和不同的 PD-L1 阈值的限制。目前，不应使用 PD-1 表达水平将患者排除在抗 PD-1 单药治疗之外，但在抗 PD-1 单药治疗和伊匹单抗/纳武单抗联合治疗之间进行选择时 PD-1 表达水平可能有所帮助。

### 免疫检查点抑制剂使用顺序

多项正在进行的研究旨在确定伊匹单抗和 PD-1 抑制剂序贯单药治疗的疗效。一项随机二期临床试验的初步结果显示，与按相反顺序接受治疗的患者相比，纳武单抗继以伊匹单抗治疗的患者毒性反应发生率增加，但有改善缓解率和总生存率 (OS) 的趋势。<sup>552</sup> 交叉试验比较提示，与未曾接受过全身治疗的患者相比，伊匹单抗治疗后出现进展的患者接受抗 PD-1 药物治疗的缓解率较低、结局较差 (表 10-11)。对 Keynote-001 和 Keynote-006 试验的数据的亚组分析表明，派姆单抗作为一线药物比作为二线药物更有效，即使在未曾接受过有免疫检查点抑制剂治疗的患者中也是如此。<sup>405,549</sup> 一项回顾性分析显示，以前接受过伊匹单抗治疗的患者接受派姆单抗治疗的缓解情况与患者以前接受伊匹单抗治疗的缓解情况 (无进展生存期持续时间) 相关。<sup>565</sup>

### 脑转移瘤：免疫检查点抑制剂的疗效

使用免疫检查点抑制剂治疗黑色素瘤远处转移患者的大多数前瞻性随机试验都排除了活动性脑转移患者。虽然没有排除无症状的脑转移患者，但在许多这些研究中，脑转移患者的亚组很小，并且/或者来自这些亚组的数据没有报道。表 12 总结了包括 15 名或 15 名以上用免疫检查点抑制剂治疗的脑转移患者的前瞻性临床试验的发表的疗效数据。在本表包括的 6 项研究中，有 4 项仅研究脑转移患者。其中，只有 CA209-170 纳入了一项随机对照，在无症状脑转移瘤患者中比较了联合用药治疗与纳武单抗单药治疗。



# NCCN Guidelines 版本 2.2023

## 黑色素瘤：皮肤

汇总这些数据，这些试验表明免疫检查点抑制剂治疗可以缓解脑转移瘤，包括伊匹单抗单药治疗、抗 PD-1 单药治疗、以及伊匹单抗/纳武单抗联合治疗。这些数据没有提供治疗脑转移瘤（即使是无症状的脑转移瘤）的药物的任何可靠的比较。很容易得出这样的结论，纳武单抗/伊匹单抗联合治疗比抗 PD-1 单抗治疗提供更好的颅内缓解率，而抗 PD-1 单抗治疗可能比伊匹单抗单药治疗提供更高的缓解率和更好的总生存率 (OS)。然而，重要的是

要注意，在不同的试验中，受试人群可能会有相当大的差异，而且样本量太小，无法进行有意义的统计比较。表 12 中显示的几项试验正在进行中（即 NCT02085070、CA209-170、CheckMate 204），其他几项在脑转移患者中检测免疫检查点抑制剂的试验正在计划或进行中（例如，NCT02460068、NCT03728465、NCT03563729、NCT03340129、NCT02681549）。

Discussion  
update in  
progress



表 12. 后面应该有空格 检查点抑制剂对脑转移患者的疗效：前瞻性试验结果

名称和参考文献	试验分期 设计	中位随访时 间 (月)	患者			治疗组	缓解率 <sup>a</sup>		中位 PFS (月) <sup>a</sup>		中位 OS (月) <sup>a</sup>
			曾接 受全身 治疗	曾接受 脑局部 治疗	脑转移 症状		颅外	颅内	颅外	颅内	
<b>伊匹单抗</b>											
CA184-042 NCT00623766 <sup>136</sup>	II OL	--	78% <sup>b</sup>	41%	无	HD-ipi (n = 51)	14%	16%	2.6	1.5	7.0
			71% <sup>b</sup>	48%	全部	HD-ipi (n = 21)	5%	5%	1.3	1.2	3.7
CA184-169 亚组 NCT01515189 <sup>544</sup>	III RDB	14.5 <sup>c</sup> 11.2 <sup>c</sup>	56% <sup>c</sup>	--	无	HD-ipi (n = 65)	--	--	--	--	7.0 NS <sup>d</sup>
			57% <sup>c</sup>	--	无	Ipi (n = 62)	--	--	--	--	5.7
<b>派姆单抗</b>											
NCT02085070 <sup>566,567</sup>	II	11.6	70% <sup>e</sup>	78% <sup>e</sup>	无	Pembro (n = 23)	30%	26%	2		17
<b>纳武单抗，纳武单抗/伊匹单抗联合</b>											
CheckMate 037 亚组 NCT01721746 <sup>410,523</sup>	III R, OL	~24	100% <sup>f</sup>	--	无	Nivo (n = 55)	--	--	--	--	8.7 NS <sup>g</sup>
			--	--	无	化疗 (n = 18)	--	--	--	--	11.8
CA209-170 NCT02374242 <sup>557</sup>	II, R, OL	14	某些 <sup>h</sup>	无	无	A <sup>i</sup> : Nivo + ipi, 继以 Nivo, (n = 36)	57%	46%	13.8	NR	NR
		17	某些 <sup>h</sup>	无	无	B <sup>i</sup> : Nivo (n = 27)	29%	20%	2.6	2.5	18.5
		31	某些 <sup>h</sup>	某些 <sup>h</sup>	某些	C <sup>i</sup> : Nivo (n = 16)	25%	6%	2.6	2.3	5.1
CheckMate 204 NCT02320058 <sup>556</sup>	II	14	17% <sup>j</sup>	某些 <sup>j</sup>	无	Nivo + ipi, 继以 Nivo (n = 94)	50%	55%	NR	NR	NR

--, 数据未报告; 脑转移症状, 有症状脑转移患者的百分比; 化疗, 研究者选择达卡巴嗪单药治疗或卡铂/紫杉醇联合化疗; HD-ipi, 大剂量伊匹单抗 (10 mg/kg, 每3周一次); ipi, 标准剂量伊匹单抗 (3 mg/kg, 每3周一次); NR, 未达到中位时间 (需要进一步随访); NS, 组间无显著性差异; OL, 开放标签; pbo, 安慰剂; 曾接受全身治疗, 曾接受全身治疗的患者百分比; 曾接受脑局部治疗, 曾接受过脑转移局部治疗 (即, 手术或放疗) 的患者百分比; R, 随机分组; RDB, 随机、双盲; Tx, 治疗。



<sup>a</sup> 缓解率是指达到完全或部分缓解的患者的百分比。P 值用于与对照组进行比较。中位无进展生存期 (PFS) 和总生存期 (OS) 采用 Kaplan-Meier 法计算。

<sup>b</sup> 在 CA182-042 试验中，既往接受过检查点抑制剂治疗的患者被排除在外。

<sup>c</sup> 在 CA184-169 试验中，中位随访时间和既往接受过全身治疗的患者百分比是基于整个研究人群（不仅仅是有中枢神经系统转移的人群）。允许曾经接受过全身治疗，但排除曾经接受过 BRAF 抑制剂或检查点抑制剂治疗的患者。

<sup>d</sup> 对于 CA184-169 试验中的脑转移患者亚组，治疗组间总生存期 (OS) 无显著差异 (HR, 0.71; 95% CI, 0.49-1.04)。

<sup>e</sup> 在 NCT02085070 试验中，一些患者先前曾接受 BRAF 抑制剂 (n=4) 或伊匹单抗 (n=13) 治疗，但先前曾接受抗 PD-1 或抗 PD-L1 药物治疗的患者被排除在外。患者被要求至少有一个未经治疗的脑转移瘤，或局部治疗后明显进展的脑转移瘤。

<sup>f</sup> Checkmate 037 试验的入组标准规定，患者必须是 ipilimumab 治疗后出现进展，并且如果 BRAFV600 突变阳性，那么必须是用 BRAF 抑制剂治疗后也出现进展。

<sup>g</sup> 在 Checkmate 037 试验的脑转移患者亚组中，治疗组之间 OS 无显著差异 (HR, 1.42; 95% CI, 0.73–2.76)。

<sup>h</sup> 在 CA209-170 试验中，允许患者曾接受过全身治疗，但如果患者曾接受过检查点抑制剂治疗，则被排除在外。曾接受过 BRAF 抑制剂治疗的患者必须有颅内疾病进展。

<sup>i</sup> 在 CA209-170 试验中，既往未接受过脑转移局部治疗，且无软脑膜病灶的无症状脑转移患者被随机分为接受 nivo+ipi 治疗（队列 A）或 nivo 单药治疗（队列 B）。局部治疗失败，有症状和/或有软脑膜病灶的脑转移患者仅使用纳武单抗治疗（队列 C）。所有的队列患者都被允许曾接受过全身治疗。

<sup>j</sup> 在 CheckMate 204 试验中，要求患者至少有 1 个未经放疗且不需要立即手术或放疗的脑转移灶。该研究允许最多一个脑转移灶曾接受过局部治疗，仅限于立体定向放射治疗 (SRS) 或切除。既往接受过全脑放疗 (WBRT) 的患者被排除在外。允许患者曾接受过辅助全身治疗，但对于晚期患者，仅允许曾接受过 IL-2 或 IFN- $\alpha$  治疗。17% 的患者曾接受过全身治疗，但其中包括辅助全身治疗。

### 可注射治疗的转移灶：免疫检查点抑制剂联合 T-VEC 病灶内注射

几项正在进行的试验正在对全身免疫检查点抑制剂治疗与 T-VEC 病灶内注射相结合，对患有无法切除的 IIIB-IV 期黑色素瘤且有可注射治疗的皮肤、皮下或淋巴结转移的患者进行试验（例如 MASTERKEY-265

[NCT02263508]、S1607 [NCT02965716]、NCT01740297）。在所有这些试验中，患者也被允许存在不可注射治疗的转移灶。来自一期临床试验的报告显示，T-VEC 联合伊匹单抗或派姆单抗的联合治疗有很好的缓解率，没有意外的安全性信号（表 13）。<sup>568,569</sup> NCT01740297 的二期临床结果显示，随机接受 T-VEC/ipilimumab 联合治疗的患者比接受 ipilimumab 单药治疗的患者缓解率更高（表 13）。<sup>570</sup> 治疗组间的缓解时间和缓解持续时间无明显差异。联合应用 T-VEC 和伊匹单抗不仅对可注射治疗的病灶，而且对一些

不可注射治疗的内脏肿瘤都能更好地减轻肿瘤负荷，提示联合治疗可能增强伊匹单抗单药治疗后的全身缓解。然而，该试验对临床实践的影响有限，这既是因为伊匹单抗不是首选的一线免疫检查点抑制剂，也是因为缓解率的改善没有转化为无进展生存期 (PFS) 的改善（表 13）。<sup>570</sup> 这项研究的随访时间太短，无法评论这种联合治疗对总生存期 (OS) 的影响。高级别不良事件 ( $\geq 3$  级) 的发生率在各治疗组之间相似，安全性特征反映了先前的 T-VEC 单药治疗和伊匹单抗单药治疗的研究中观察到的情况，没有出现未预料到的毒性反应类型。MASTERKEY-265 试验包括比较派姆单抗/T-VEC 联合治疗与派姆单抗单药治疗的三期随机研究。MASTERKEY-265 试验的结果更有可能影响临床实践，因为派姆单抗是首选的一线免疫检查点抑制剂。



表 13: T-VEC 联合检查点抑制剂<sup>a</sup>

试验			患者		治疗组	疗效 <sup>c</sup>			3-4 级治疗相关 AE <sup>d</sup>
名称和参考文献	试验分期设计	中位随访时间 (月)	未接受过治疗	CNS 转移 <sup>b</sup>		缓解率 (irRC)	中位 PFS (月)	中位 OS (月)	
MASTERKEY-265/ Keynote-034 NCT02263508 <sup>568</sup>	Ib, OL	18.6	100%	--	T-VEC + Pembro (n = 21)	62%	NR	NR	38%
NCT01740297 <sup>569</sup>	Ib, OL	20.0	100%	0%	T-VEC + Ipi (n = 19)	50%	NR	NR	26%
NCT01740297 <sup>570</sup>	II, R	15.9	96%	--	T-VEC + Ipi (n = 98)	39%	8.2 P = 0.35	-- NS <sup>e</sup>	45%
		13.5	97%	--	Ipi (n = 100)	18%			

--, 数据未报告; CNS 转移, 基线时中枢神经系统转移患者的百分比; Ipi, 伊匹单抗; irRC, 免疫相关缓解标准; NR, 未达到 (需要更长时间的随访); NS, 无统计学显著性; OL, 开放标签; pembro, 派姆单抗; R, 随机分组; T-VEC, talimogene laherparepvec 病灶内注射; 未接受过治疗, 有无法切除或远处转移性病灶的未曾接受过治疗的患者百分比。

<sup>a</sup> 所有试验均包括患有无法切除的 IIIB-IVM1c 期淋巴瘤且有可注射治疗病变 (皮肤、皮下或淋巴结) 的患者。

<sup>b</sup> 活动性脑转移患者被排除在试验之外。

<sup>c</sup> 缓解率是指按照免疫相关缓解标准达到完全或部分缓解的患者百分比。P 值用于与对照组进行比较。中位无进展生存期 (PFS) 和总生存期 (OS) 采用 Kaplan-Meier 法计算。

<sup>d</sup> 出现任何类型的与治疗相关的 3 或 4 级不良事件的患者百分比。

<sup>e</sup> 中位 OS 未报道, 但 OS 在治疗组之间无显著差异 (HR, 0.8; 95% CI, 0.44–1.46)。

### 免疫检查点抑制剂用药

对于无法切除或远处转移的黑色素瘤患者, 每三周给予 3 mg/kg 伊匹单抗, 共四次的方案得到了临床试验数据的充分支持, 并获得了 FDA 的批准。<sup>394,403,404</sup> 这还是有临床指征时与 PD-1 阻断剂联合使用时的批准剂量。

然而, 支持抗 PD-1 药物的最佳治疗剂量和治疗持续时间的数据较少。

KEYNOTE-001 I 期试验的随机队列分析显示, 3 种派姆单抗方案 (即 2 mg/kg 每 3 周一次, 10 mg/kg 每 3 周一次, 10 mg/kg 每两周一次) 在缓解

率、无进展生存率 (PFS) 和总生存率 (OS) 方面没有临床意义上的差异。

<sup>405,550</sup>Keynote-002 和 Keynote-006 的结果支持这一发现 (表 10)。纳武单抗的剂量探索试验包括了多种癌症类型的患者, 在黑色素瘤患者中测试的每个剂量水平的样本量都太小, 无法确定专门针对黑色素瘤患者的最佳剂量。<sup>571-578</sup>

表 14 总结了支持抗 PD-1 药物用于无法切除或转移性黑色素瘤的枢纽试验中使用的治疗剂量和治疗持续时间, 以及当前 FDA 推荐的剂量。支持纳武单抗和派姆单抗用于治疗无法切除或远处转移性黑色素瘤的枢纽试验中的使

用剂量与 FDA 推荐剂量不同。纳武单抗和派姆单抗的统一剂量方案是通过药代动力学模型确定的，该模型基于大量人群的体重、暴露和毒性数据，这些数据来自多种肿瘤类型的许多试验。<sup>575-577,579,580</sup>

尽管纳武单抗和派姆单抗的产品标签表明治疗应持续到疾病进展或不可接受的毒性为止，<sup>395,396</sup> 但已发表的试验允许在某些情况下缩短或延长治疗时间。如上所述，在抗 PD-1 药物（单药治疗或与伊匹单抗联合治疗）试验中的长期随访表明，缓解非常持久，并且往往在治疗停止后持续数年。

<sup>530,531,551,581</sup> 越来越多的证据表明，尽管大多数抗 PD-1 治疗的缓解在 6 个月内发生，<sup>406,409,410,528,530,551</sup> 但也有相当一部分缓解需要很长时间才能发生，有些患者甚至在缓解之前出现进展（实体瘤疗效评估标准 (RECIST) 定义）。<sup>406-408,410,421,422,523,526,529-531,549,551,582</sup> 纳武单抗的二/三期试验

(Checkmate 037, 066, 067) 的探索性分析报告，在高度选择的患者中，根据研究人员的判断，允许在进展后的有限时间内进行治疗，有时可观察到随后肿瘤负荷减轻。<sup>523,526,583</sup> 对 8 项临床试验数据的汇总分析发现，在接受抗 PD-1 药物（单独或联合）治疗、并且出现超过 RECIST 定义的进展的患者中，19% 的患者肿瘤负荷进一步降低了 30% 或更多，并且与那些在进展时停止治疗的患者相比，进展后继续治疗的患者的 OS 得到改善。<sup>584</sup> 其他的探索性试验分析表明，抗 PD-1 治疗的早期停用（即由于不良事件引起）不会影响临床结局，<sup>531,560</sup> 并且在停止治疗后会出现缓解。<sup>560</sup> 目前尚不清楚是否治疗时出现进展之后继续治疗是否是观察到的积极结果的真正原因。需要前瞻性随机试验来确定所需的抗 PD1 治疗的持续时间，以优化临床获益和尽量减少毒性风险。



表 14. 免疫检查点抑制剂治疗方案

	剂量	治疗持续时间
<b>纳武单抗</b>		
CheckMate 066 <sup>526</sup>	3 mg/kg Q2W	直到疾病进展或出现不可接受的毒性反应。 有临床益处的患者可以选择出现进展后继续治疗，只要他们没有出现严重不良事件。
CheckMate 067 <sup>408</sup>		
CheckMate 037 <sup>523</sup>		
FDA 处方信息 <sup>395</sup>	240 mg Q2W 或 480 mg Q4W	直到疾病进展或出现不可接受的毒性反应。
<b>派姆单抗</b>		
KEYNOTE-002 <sup>406</sup>	2 mg/kg 或 10 mg/kg Q3W	直到疾病进展或出现不可接受的毒性反应。 12 周扫描时出现 PD 的患者可以选择继续治疗，直到下次扫描时确诊 PD。
KEYNOTE-006 <sup>407</sup>	10 mg/kg Q2W 或 Q3W	直到疾病进展，出现不可接受的毒性反应，或达到 24 个月。 完全缓解 (CR) 持续 ≥6 个月的患者，再加用 2 次治疗即可停药。
FDA 处方信息 <sup>396</sup>	200 mg Q3W	直到疾病进展或出现不可接受的毒性反应。
<b>伊匹单抗/纳武单抗组合</b>		
CheckMate 067 <sup>408</sup>	1 mg/kg nivo + 3 mg/kg ipi (同一日)，Q3W，共 4 次；然 后 3 mg/kg nivo 单药治疗，Q2W	直到疾病进展或出现不可接受的毒性反应。 有临床益处的患者可以选择出现进展后继续治疗，只要他们没有出现严重不良事件。
CheckMate 069 <sup>528</sup>		
FDA 处方信息 <sup>585</sup>	1 mg/kg nivo + 3 mg/kg ipi (同一日)，Q3W，共 4 次；然 后 240 mg Q2W 或 480 mg Q4W	直到疾病进展或出现不可接受的毒性反应。

CR，完全缓解；ipi，伊匹单抗；nivo，纳武单抗；PD，疾病进展；Q2W，每 2 周 1 次；Q3W，每 3 周 1 次。

### 免疫检查点抑制剂的毒性

大多数与免疫检查点抑制剂相关的治疗相关不良事件本质上是自身免疫性的。与免疫检查点抑制剂相关的一系列免疫相关毒性（包括所有癌症类型），以及每种药物的管理建议，可以在[免疫治疗相关毒性管理 NCCN](#)

[Guidelines](#) 中找到。表 15 列出了前瞻性随机试验中最常见的毒性类型和发生率，这些试验比较了免疫检查点抑制剂在无法切除的 III 期或 IV 期皮肤黑色素瘤患者中的作用。在表 15 所示的所有三种免疫检查点抑制剂方案中（伊匹单抗、抗 PD-1 单药治疗，伊匹单抗/纳武单抗联合治疗），最常见



的不良事件是皮肤毒性反应（皮疹、瘙痒、斑丘疹和白癜风）、胃肠道毒性（腹泻/结肠炎）和疲劳。除了这 3 种类型的毒性，临床试验中观察到的最常见的高级别毒性反应是内分泌疾病（如垂体炎、肾上腺功能不全、甲状腺功能减退或亢进），胰腺炎（脂肪酶和淀粉酶升高）和肝脏不良事件（如 ALT/AST 升高，肝炎）。<sup>394</sup> 其他不太常见但可能危及生命的高级别免疫相关毒性包括肾炎、肺炎和心肌炎。[免疫治疗相关毒性反应管理 NCCN Guidelines](#) 中总结了这些异常事件的处理。对世卫组织药物警戒数据库的分析（包括针对任何适应症使用免疫检查点抑制剂治疗的患者）发现，对于使用抗 CTLA-4 治疗的患者而言，结肠炎导致的不良事件相关死亡最多，而使用抗 PD-1/PD-L1 药物治疗的不良事件相关死亡最常是死于肺炎、肝炎和神经毒性作用。<sup>586</sup> 联合应用 PD-1/CTLA-4 抑制剂治疗的患者中，不良事件相关死亡最常见的是结肠炎或心肌炎。<sup>586</sup>

虽然没有直接比较纳武单抗和派姆单抗的前瞻性随机试验数据，但它们似乎具有相似的安全性（表 15）。来自随机二期/三期临床试验的安全性结果显示，与伊匹单抗或纳武单抗单药治疗相比，纳武单抗和伊匹单抗联合治疗与更多的毒性反应相关（表 15）。<sup>408,409,528,531</sup> 伊匹单抗/纳武单抗联合治疗增加了所有级别的治疗相关不良事件患者总数，并显著增加了 3-4 级不良事件（表 15）和导致治疗中断的不良事件的发生（纳武单抗/伊匹单抗联合治疗的发生率为 40%，而纳武单抗单药治疗的发生率为 13%，伊匹单抗单药治疗的发生率为 15%）。<sup>531</sup> 表 15 显示，与免疫检查点抑制剂单药治疗相比，伊匹单抗与抗 PD-1 联合方案的许多常见毒性更多见或级别更高。尽管早期的报道表明抗 PD-1 单药治疗与伊匹单抗相比毒性更小，但从长期随访来看，这些差异似乎并不显著（表 15）。<sup>407-409,422,528,531</sup>

### 免疫相关毒性动力学

对免疫检查点抑制剂治疗无法切除或远处转移性黑色素瘤患者的前瞻性试验数据的汇总分析显示，不同类型的不良事件发生时间和消退时间不同。

<sup>587,588</sup> 大多数皮肤相关不良事件早期出现，但在整个治疗过程中发生皮肤不良事件的风险持续存在。在高级别不良事件中，胃肠道和肝脏毒性的出现时间相对于皮肤不良事件要晚一点，而肺、内分泌和肾不良事件要更晚一点。虽然这些趋势很明显，但对于许多免疫相关不良事件 (irAE) 来说，发生时间的范围相当大。虽然不常见，但开始治疗一年内就观察到 irAE 出现。大多数常见高级别不良事件的中位消退时间相似，大约为几个月，但内分泌不良事件可能不能消退。高达 20% 的高级别皮肤不良事件似乎也会无限期持续。<sup>587,588</sup> 对世卫组织药物警戒数据库的分析发现，与免疫检查点抑制剂（所有适应症）相关的致命不良事件通常发生在治疗的头 2 个月内。<sup>586</sup>



National  
Comprehensive **NCCN Guidelines** 版本 2.2023  
Cancer  
Network® **黑色素瘤：皮肤**

表 15. 检查点免疫疗法：治疗相关毒性<sup>a</sup>

研究： 药物： 等级：	CheckMate 067 和 069 <sup>409,531</sup>						KEYNOTE-006 <sup>407,422</sup>			
	伊匹单抗		纳武单抗 <sup>b</sup>		伊匹单抗 + 纳武单抗		伊匹单抗		派姆单抗	
	3-4	任何	3-4	任何	3-4	任何	3-5	任何	3-5	任何
所有类型	20-28	86-94	22	86	54-59	90-96	20 <sup>c</sup>	73-74 <sup>c</sup>	12-17 <sup>c</sup>	76-80 <sup>c</sup>
腹泻	6-11 <sup>***</sup>		3 <sup>**</sup>		10 <sup>*****</sup>		3 <sup>c ***c</sup>		2-3 <sup>d ***c</sup>	
结肠炎	2-8 <sup>*</sup>		1		8-13 <sup>**</sup>		6 <sup>*</sup>		3	
恶心	1-2 <sup>**</sup>		0 <sup>*</sup>		1-2 <sup>***</sup>		<1 <sup>c *c</sup>		<1 <sup>c *c</sup>	
呕吐	<1 <sup>*</sup>		<1 <sup>*</sup>		1-2 <sup>**</sup>		0 <sup>*</sup>		<1	
食欲减退	<1 <sup>*</sup>		0 <sup>*</sup>		≤1 <sup>**</sup>		0 <sup>*</sup>		0 <sup>*</sup>	
皮疹	≤2 <sup>***</sup>		<1 <sup>**</sup>		3-4 <sup>****</sup>		≤1 <sup>c ***c</sup>		0 <sup>c ***c</sup>	
瘙痒症	<1 <sup>****</sup>		<1 <sup>**</sup>		1-2 <sup>****</sup>		<1 <sup>c ***c</sup>		0 <sup>c ***c</sup>	
斑丘疹	<1 <sup>*</sup>		1 <sup>*</sup>		2-3 <sup>**</sup>		<1		<1	
白癜风	0 <sup>b *b</sup>		<1 <sup>*</sup>		0 <sup>b *</sup>		0		0 <sup>*</sup>	
疲劳	≤1 <sup>*****</sup>		1 <sup>****</sup>		4-5 <sup>****</sup>		1 <sup>c ***c</sup>		≤1 <sup>c ***c</sup>	
发热	<1 <sup>*</sup>		0 <sup>*</sup>		1-3 <sup>**</sup>		0		0	
关节痛 <sup>b</sup>	0 <sup>b *b</sup>		<1 <sup>b *</sup>		1 <sup>*b</sup>		≤1 <sup>c *c</sup>		<1 <sup>c *c</sup>	
肌痛	0 <sup>*</sup>		<1 <sup>*</sup>		<1 <sup>*</sup>		<1		<1	
虚弱	1 <sup>b *b</sup>		<1 <sup>*</sup>		<1 <sup>b *b</sup>		1 <sup>*</sup>		<1 <sup>*</sup>	
头痛	<1 <sup>*</sup>		0 <sup>*</sup>		1-2 <sup>*</sup>		0		0	
呼吸困难	0		<1 <sup>*</sup>		1-2 <sup>*</sup>		<1		<1	
咳嗽	0 <sup>*</sup>		1 <sup>*</sup>		0 <sup>*</sup>		0		0	
腹痛	1-2 <sup>*</sup>		0 <sup>*</sup>		<1 <sup>*</sup>		0 <sup>*</sup>		0	
寒战	0 <sup>*</sup>		0		0 <sup>*</sup>		0		0	
ALT 升高	≤2 <sup>*</sup>		1		9-11 <sup>***</sup>		1		<1	
AST 升高	≤1 <sup>*</sup>		1		6-7 <sup>***</sup>		1		<1	
垂体炎	2-4 <sup>*</sup>		<1		2 <sup>*</sup>		1		<1	
甲状腺功能减退	0 <sup>*</sup>		0 <sup>*</sup>		<1 <sup>**</sup>		0 <sup>c c</sup>		<1 <sup>c *c</sup>	



甲状腺机能亢进	0 <sup>b</sup>	0	1 <sup>b</sup> <sup>ab</sup>	<1	0
脂肪酶升高	≤4 *	5 *	10-11 **	-- --	-- --
淀粉酶升高	≤1	2 *	2-3 *	-- --	-- --
非感染性肺炎	<1	<1	1-2 *	-- --	-- --
肌酐升高	0	<1	≤1	0	0

--, 未报告

<sup>a</sup> 在至少一种检查点免疫治疗方案中, 所列的特定不良事件发生在 ≥10% 的患者中。这个表格显示了至少出现一次任何等级、3-4 级或 3-5 级不良事件的患者的百分比。在任意等级列, 受特定不良事件 (任意等级) 影响的患者百分比被四舍五入到最接近的 10% 的整倍数, 然后按照每 10% 的患者分配一个星号 (\*)。空白表示出现这种不良事件的患者少于 <5%。

<sup>b</sup> 两项试验中仅有一个试验有对应数据。

<sup>c</sup> 对于 KEYNOTE-006 试验, 除非另有说明, 所示数据来自基于中位随访 7.9 个月的第一次期中分析。脚注显示的数据来自后一份基于中位随访 22.9 个月的报告。后一份报告没有包括完整的不良事件清单。<sup>422</sup>

## BRAF 靶向疗法

大约一半的转移性皮肤黑色素瘤患者存在 *BRAF* 激活突变, *BRAF* 是 MAPK 途径中的一种细胞内信号激酶。<sup>89-91</sup> 大多数发生在黑色素瘤中的 *BRAF* 激活突变在残基 V600 处 (通常是 V600E, 但偶尔有 V600K 或其他替换)。<sup>90,589</sup> *BRAF* 抑制剂已被证明对具有 *BRAF* V600 突变的无法切除的转移性黑色素瘤具有临床活性。与 *BRAF* 下游信号分子 MEK 的抑制剂的联合用药增强了这些效应。测试 *BRAF* 和 MEK 抑制剂的大型随机试验的疗效和安全性数据显著影响了 *BRAF* 突变阳性的无法切除的晚期黑色素瘤患者的推荐治疗方案。

## *BRAF* 抑制剂单药治疗

维罗非尼和达拉非尼用于抑制带 V600 突变的 *BRAF*。<sup>590-592</sup> 对于带有 *BRAF* V600 突变的未曾接受过治疗的 IV 期或无法切除的 III 期黑色素瘤患

者, 三期试验 (即 BRIM-3、BREAK-3) 表明, 与化疗相比, 这些药物的单药治疗提高了缓解率、PFS 和 OS (达卡巴嗪; 表 17-18)。维罗非尼 (表 16) 和达拉非尼 (表 17) 对于曾接受过治疗的无法切除晚期患者 (包括曾接受伊匹单抗治疗的患者) 的疗效得到单组开放标签试验 (NCT00949702, BREAK-2) 的支持, 这些试验显示了与三期试验 (即 BRIM-3、BREAK-3) 相似的缓解率、中位 PFS 和中位 OS。三期试验结果显示, *BRAF* 抑制剂的起效时间 (中位时间约 1.5 个月) 可能比化疗短。<sup>92,94,95</sup> 然而, *BRAF* 抑制剂单药治疗的缓解时间相对较短, 中位持续时间约为 5-10 个月。<sup>94,412,525,593-597</sup> 同样, 维罗非尼和达拉非尼治疗组中 PFS 和 OS 的 Kaplan-Meier 曲线在治疗的最初几个月几乎没有下降或没有下降 (即 PFS 约为 1.5 个月, OS 约为 3 个月), 然后突然开始下降。<sup>93,94</sup>

表 16. 维罗非尼单药治疗晚期黑色素瘤<sup>a</sup>：关键试验

试验			患者			治疗组	疗效 <sup>b</sup>			不良事件等级 <sup>c</sup>		
名称和参考文献	试验分期设计	中位随访时间 (月)	曾接受过 BRAFi	未接受过治疗	脑转移		缓解率	中位 PFS (月)	中位 OS (月)	3	4	5
NCT00949702 <sup>a593</sup>	II OL	12.9	0	0	<1%	Vem (n = 132)	53%	6.8	15.9	60%	4%	<1%
BRIM-3 NCT01006980 <sup>92,93,598</sup>	III R, OL	13.4; 12.5 <sup>d</sup> 9.2; 9.5 <sup>d</sup>	0 0	100%	NR <sup>e</sup>	Vem (n = 337) DTIC (n = 338)	48% 5% $P < 0.001$	6.9 1.6 $P < 0.0001$	13.6 9.7 $P = 0.003$	67% 33%	7% 9%	2% 1%
NCT01307397 <sup>525,594</sup>	IV OL	32.2	0	50%	23% <sup>e</sup>	Vem (n = 3222)	36%	5.6	12.1	53%		4%

--, 数据未报告; *BRAF* V600E(K), *BRAF* V600E 患者的百分比 (*BRAF* V600K 患者的百分比); BRAFi, BRAF 抑制剂; 脑转移, 基线时脑转移患者的百分比; DTIC, 达卡巴嗪; R, 随机分组; OL, 开放标签; 未接受过治疗, 有无法切除或远处转移性病灶的未曾接受过治疗的患者百分比; vem, 维罗非尼。

<sup>a</sup> 无法切除的 III 期或 IV 期黑色素瘤; NCT00949702 仅包括 IV 期黑色素瘤。所有患者均有 *BRAF* V600 突变。*BRAF* 突变为 V600E (91%-92%), V600K (8%-9%) 或未报告。

<sup>b</sup> 缓解率是指达到完全或部分缓解的患者的百分比。P 值用于与对照组进行比较。中位无进展生存期 (PFS)、中位总生存期 (OS) 和 P 值用 Kaplan-Meier 法计算。P 值用于与对照组进行比较。

<sup>c</sup> 对于 BRIM-3 和 NCT01307397 试验来说, 显示的比例是任何原因 (治疗或其他原因) 的造成的有  $\geq 1$  个不良事件的患者百分比。对于 NCT00949702 试验来说, 显示的比例是出现  $\geq 1$  个治疗相关不良事件的患者百分比。

<sup>d</sup> 调查总生存期 (OS)、安全性分析、缓解率和无进展生存期 (PFS) 的中位随访时间。

<sup>e</sup> 有活动性中枢神经系统转移的患者被排除在这些试验之外。

表 17. 达拉非尼单药治疗晚期黑色素瘤<sup>a</sup>：关键试验

名称和参考文献	试验		患者			治疗组	疗效 <sup>b</sup>			3-4 级不良事件 <sup>c</sup>
	试验分期设计	中位随访时间 (月)	曾接受过 BRAFi	未接受过治疗	脑转移		缓解率	中位 PFS (月)	中位 OS (月)	
BREAK-2 NCT01153763 <sup>595</sup>	II OL	11.9	0	16%	0%	Dab (n = 92)	59% (13%) <sup>d</sup>	6.3 (4.5) <sup>d</sup>	13.1 (12.9) <sup>d</sup>	27%
BREAK-3 NCT01227889 <sup>94,95</sup>	III R, OL	15.2 12.7	0 0	100%	0%	Dab (n = 187) DTIC (n = 63)	50% 5%	5.1 2.7 <i>P</i> < 0.0001	18.2 15.6 HR = 0.76	53% <sup>e</sup> 44% <sup>e</sup>

--, 数据未报告; *BRAF*V600E(K), *BRAF*V600E 突变患者的百分比 (*BRAF*V600K 突变患者的百分比); BRAFi, BRAF 抑制剂; 脑转移, 基线时脑转移患者的百分比; dab, 达拉非尼; DTIC, 达卡巴嗪; R, 随机分组; OL, 开放标签; 未接受过治疗, 有无法切除或远处转移性病灶的未曾接受过治疗的患者百分比。

<sup>a</sup> IV 期黑色素瘤; BREAK-3 试验还包括无法切除的 III 期黑色素瘤。所有患者均有 *BRAF*V600 突变。*BRAF* 突变为 V600E (83%-100%) 或 V600K (0%-17%) 突变。

<sup>b</sup> 缓解率是指达到完全或部分缓解的患者的百分比。P 值用于与对照组进行比较。采用 Kaplan-Meier 法测定中位无进展生存期 (PFS)、中位总生存期 (OS)、P 值和风险比 (HR)。

<sup>c</sup> 出现任何类型的与治疗相关的 3 或 4 级不良事件的患者百分比。

<sup>d</sup> 所示数据来自 *BRAF*V600E (V600K) 突变患者。

<sup>e</sup> 出现 2 级或更高级别不良事件患者的百分比。未报告 ≥3 级不良事件发生率。

表 18. 康奈非尼单药治疗晚期黑色素瘤<sup>a</sup>

名称和参考文献	试验		患者			治疗组	疗效 <sup>b</sup>			3-4 级不良事件 <sup>c</sup>
	试验分期设计	中位随访时间 (月)	曾接受过 BRAFi	未接受过治疗	脑转移		缓解率	中位 PFS (月)	中位 OS (月)	
NCT01436656 <sup>599</sup>	一期、剂量递增	--	0	--	-- <sup>d</sup>	Encor (n = 25)	60%	--	--	70%
			100%	0	-- <sup>d</sup>	Encor (n = 29)	10%	--	--	
	一期、剂量扩展	--	0	--	-- <sup>d</sup>	Encor (n = 15)	60%	12.4	NR	--
			100%	0	-- <sup>d</sup>	Encor (n = 18)	22%	1.9	9.07	

--, 数据未报告; *BRAF*V600E(K), *BRAF*V600E 突变患者的百分比 (*BRAF*V600K 突变患者的百分比); BRAFi, BRAF 抑制剂; 脑转移, 基线时脑转移患者的百分比; Encor, encorafenib; NR, 未达到; 未接受过治疗, 有无法切除或远处转移性病灶的未曾接受过治疗的患者百分比。

<sup>a</sup> 无法切除的 IIIB-IV 期黑色素瘤。所有患者均有 *BRAF*V600 突变。据报道, 在 87%-94% 的患者中出现 *BRAF*V600E 突变。

<sup>b</sup> 缓解率是指达到完全或部分缓解的患者的百分比。中位无进展生存期 (PFS) 和总生存期 (OS) 采用 Kaplan-Meier 法计算。

<sup>c</sup> 出现任何类型的与治疗相关的 3 或 4 级不良事件的患者百分比。

<sup>d</sup> 无症状/无活动性脑转移被允许纳入研究但未报告其结果。





### BRAF/MEK 抑制剂联合治疗

尽管初始缓解率较高，但由于耐药性的发展，使用 BRAF 靶向单药治疗的患者中有一半在 6 个月内复发。<sup>94,412,525,593-597</sup> 正在探索靶向 MAP 激酶途径的替代方法，以克服对 BRAF 抑制剂治疗的耐药性。曲美替尼、考比替尼和比美替尼是口服小分子 MEK1 和 MEK2 抑制剂，MEK1 和 MEK2 是 MAP 激酶途径中 BRAF 下游的信号分子。一项三期随机试验 (NCT01245062) 的结果显示，在以前未接受过 BRAF 抑制剂治疗的 BRAF 突变转移性黑色素瘤患者中，与化疗相比，曲美替尼改善了无进展生存率 (PFS) 和总生存率 (OS)。<sup>600</sup> 虽然曲美替尼的有效率 (22%) 明显优于化疗 (8%,  $P = 0.01$ )，但低于二/三期试验中的维罗非尼 (48%, 53%) 和达拉非尼 (50%) 的有效率。<sup>593,92,94</sup> 此外，在一项开放标签的二期研究中，曲美替尼未能诱导 40 名以前接受过 BRAF 抑制剂治疗的患者产生客观缓解。<sup>601</sup> 在一项 3 期随机试验中，对于 NRAS Q61R/K/L 突变的无法切除的 IIIC 期或 IV 期黑色素瘤患者，与达卡巴嗪 (DTIC) 治疗相比，binimetinib 治疗也显示出更好的缓解率和 PFS。<sup>602</sup> 尽管如此，比美替尼治疗的患者的总缓解率 (15%) 和无进展生存期 (中位 2.8 个月) 与其他试验中的 BRAF 抑制剂相比较差。

尽管 MEK 抑制剂单药治疗晚期转移性黑色素瘤的效用有限，但几个三期试验现已证明，对于以前未治疗过的无法切除或远处转移性疾病，BRAF 和 MEK 抑制剂的联合治疗比 BRAF 抑制剂单药治疗具有更好的疗效 (表 19)。<sup>411-413,597,603,604</sup> 与达拉非尼单药治疗或维罗非尼单药治疗相比，BRAF/MEK 抑制剂联合治疗 (达拉非尼 + 曲美替尼或维罗非尼 + 考比替尼) 可改善缓解率、缓解持续时间、PFS 和 OS。<sup>411-413,597</sup> 最近的一项三期随机试验 (COLUMBUS) 显示，BRAF 抑制剂康奈非尼与 MEK 抑制剂比美替尼联合使用时，与维罗非尼单药治疗相比，可改善 PFS 和 OS。

<sup>605,606</sup> COLUMBUS 试验中的患者为局部晚期、无法切除或转移性黑色素瘤患者，以前未接受过治疗，或者在以前的一线免疫治疗中或之后病情进展；这些患者不允许以前接受过其他治疗。本试验还比较了康奈非尼/比美替尼联合治疗与恩可拉非尼单药治疗，但 PFS 和 OS 的改善未达到统计学显著差异。尽管在多个试验中，对于以前未接受过治疗的转移性疾病患者，维罗非尼单药治疗和达拉非尼单药治疗的缓解率和 PFS 差不多；<sup>92-95,411-413,597,598,603,604</sup> COLUMBUS 试验的结果显示，与维罗非尼单药治疗相比，康奈非尼单药治疗改善了 PFS 和 OS。<sup>605,606</sup>

BRAF/MEK 抑制剂联合治疗对曾经接受过治疗的晚期黑色素瘤患者的疗效是一个正在进行的研究的主题。来自一/二期研究的结果 (表 19) 显示，曾经接受 BRAF 抑制剂治疗的患者与未曾接受过 BRAF 抑制剂治疗的患者相比，BRAF/MEK 抑制剂联合治疗的缓解率、PFS 和 OS 相对较差。<sup>527,607-611</sup> 同样，尽管在未曾接受过 BRAF 抑制剂治疗的患者中，康奈非尼与维罗非尼相比可以改善缓解率和 PFS (表 19)，不过一项一期临床试验的数据表明，先前接受过达拉非尼或维罗非尼治疗的患者使用康奈非尼治疗的缓解率相当低、PFS 差 (表 18)。<sup>599</sup> 然而，新出现的数据提示，对 BRAF 靶向治疗的耐药性可能并不像之前认为的那样不可逆转。其中一项研究 (NCT01072175) 的亚组分析显示，在一线 BRAF 抑制剂治疗中病情快速发展的患者 (至进展时间 <6 个月)，与对一线 BRAF 抑制剂单药治疗的耐药性出现较慢 ( $\geq 6$  个月) 的患者相比，使用二线 BRAF/MEK 抑制剂联合治疗的临床获益很少或根本没有 (缓解率: 0% 对 26%; 中值 PFS: 1.8 个月对 3.9 个月,  $P = 0.018$ )。<sup>527</sup> 一项单臂二期研究 (NCT02296996) 将招募的患者限制为 BRAF 靶向治疗后病情进展，和在抗 CTLA-4 或抗 PD-1 治疗后病情进展，并且自结束其最后一次 BRAF 靶向治疗至少 12 周的患者，研究发现与在 BRAF 靶向治疗后病情进展的患者中测试 BRAF/MEK 抑制剂治



# NCCN Guidelines 版本 2.2023

## 黑色素瘤：皮肤

疗的其他前瞻性研究相比，该研究的缓解率相对较高 (32%) (在 BRIM-7、NCT01072175、NCT01619774 试验中缓解率为 10%-15%；见表 19)。<sup>527,610,611</sup> 再治疗起效的一些患者曾经在接受 BRAF/MEK 抑制剂联合治疗后出现病情进展。<sup>611</sup> NCT01072175 和 NCT02296996 试验的这些结果表明，至少在某些患者中，对 BRAF 靶向治疗的耐药性可能是可逆的。确定再治疗的最佳患者人选是一个正在进行的研究的主题。

在所有试验中，所有 BRAF/MEK 抑制剂组合的表面起效时间反映的是首次肿瘤缓解评估的时间 (在 BRIM-7 试验中为 6 周，在其他试验中为 8 周)。<sup>413,596,605,607</sup> 多项随机试验结果表明，BRAF/MEK 抑制剂联合治疗与 BRAF 抑制剂单药治疗相比，可能会改善缓解持续时间，尽管这种效果的幅度不同，中位缓解持续时间增加 2-6 个月。<sup>412,596,597,603,606</sup>

Discussion  
update in  
progress

表 19. BRAF/MEK 抑制剂联合治疗晚期黑色素瘤<sup>a</sup>：关键试验

试验		患者			治疗组	疗效 <sup>b</sup>			3-4 级不良事件 <sup>c</sup>	
名称和参考文献	试验分期设计	中位随访时间 (月)	曾接受过 BRAFi	未接受过治疗		脑转移	缓解率	中位 PFS (月)		中位 OS (月)
BRIM-7 <sup>607-609</sup> NCT01271803	Ib OL, 剂量 递增	26	0 <sup>d</sup>	某些 <sup>d</sup>	NR <sup>e</sup>	Vem + cobin (n = 63)	87%	13.8	31.2	78%
		8	100% <sup>d</sup>	0 <sup>d</sup>		Vem + cobin (n = 66)	15%	2.8	8.5	47%
NCT02296996 <sup>611</sup>	II OL	6.8	100% <sup>f</sup>	0	68%	Dab + tram (n = 25)	32%	4.9	NR	8%
NCT01072175 <sup>527</sup>	I/II OL	35.3	100% <sup>g</sup>	0	23%	Dab + tram (n = 26)	15%	3.6	10.0	61%
		27.4	100% <sup>g</sup>	0	9%	Dab + tram (n = 45)	13%	3.6	11.8	44%
NCT01072175 C 部分 <sup>596,612</sup>	II R	66.5	0	某些 <sup>h</sup>	4% <sup>e</sup>	Dab (150 mg BID) + tram (2 mg QD) (n = 54)	76% P = 0.03	9.4 P < 0.001	25.0	67%
			0		13% <sup>e</sup>	Dab (150 mg BID) + tram (1 mg QD) (n = 54)	50% P = 0.77	9.2 P = 0.006	22.5	54%
			0		7% <sup>e</sup>	Dab (150 mg BID)	54%	5.8	20.2	47%
NCT01619774 <sup>610</sup>	II	5.9	100% <sup>g</sup>	0	-- <sup>e</sup>	Dab + tram (n = 23)	10%	3.0	10.2	71%
COMBI-d <sup>411,603</sup> NCT01584648	III RDB	20	0	100%	-- <sup>e</sup>	Dab + tram (n = 211)	69% P =	11.0 P =	25.1 P =	48% <sup>i</sup>
		16	0			Dab + pbo (n = 212)	53% 0.0014	8.8 0.0004	18.7 0.0107	50% <sup>i</sup>
COMBI-v <sup>412</sup> NCT01597908	III R, OL	11	0	100%	-- <sup>e</sup>	Dab + tram (n = 352)	64% P < 0.001	11.4 P < 0.001	NR P =	52%
		10	0			Vem (n = 352)	51%	7.3 P < 0.001	17.2 0.005	63%
Co-BRIM <sup>413,597,604</sup> NCT01689519	III RDB	14.2; 18.5 <sup>j</sup>	0	100%	<1% <sup>e</sup>	Vem + cobin (n = 247)	70% P <	12.3 P <	22.3 P =	75%
			0		<1% <sup>e</sup>	Vem + pbo (n = 248)	50% 0.0001	7.2 0.0001	17.4 0.005	61%
COLUMBUS <sup>605,606</sup> NCT01909453	III R, OL	32.1(PFS) 36.8(OS)	0	70% <sup>k</sup>	5% <sup>e</sup>	Encor + bini (n = 192)	64%	14.9 P < 0.0001 <sup>l</sup>	33.6 P < 0.0001 <sup>l</sup>	64%
			0	70% <sup>k</sup>	-- <sup>e</sup>	Encor (n = 194)	52%	9.6 P = 0.0038 <sup>l</sup>	23.5 P = 0.033 <sup>l</sup>	67%
			0	70% <sup>k</sup>	2% <sup>e</sup>	Vem (n = 191)	41%	7.3	16.9	66%

--, 数据未报告; bini, 比美替尼; BRAF V600E(K), BRAF V600E 突变患者的百分比 (BRAF V600K 突变患者的百分比); BRAFi, BRAF 抑制剂; 脑转移, 基线时脑转移患者的百分比; cobin, 考比替尼; dab, 达拉非尼; encor, 康奈非尼; NR, 未达到; OL, 开放标签; R, 随机分组; RDB, 随机、双盲; tram, 曲美替尼; 未接受过治疗, 有无法切除或远处转移性病灶的未曾接受过治疗的患者百分比; vem, 维罗非尼。



- <sup>a</sup> 无法切除 (AJCC 第 7 版) 的 IIIc 期或 IV 期黑色素瘤。COLUMBUS 也包括 (AJCC 第 7 版) IIIB 期疾病患者。所有患者均有 *BRAF* V600 突变。*BRAF* 突变为 V600E (83%-92%)、V600K (4%-17%)、或未说明。
- <sup>b</sup> 缓解率是指达到完全或部分缓解的患者的百分比。P 值用于与对照组进行比较。采用 Kaplan-Meier 法测定中位无进展生存期 (PFS)、中位总生存期 (OS)、P 值和风险比 (HR)。
- <sup>c</sup> 任何原因 (治疗或其他原因) 的 3-4 级不良事件患者百分比。
- <sup>d</sup> BRIM-7 试验中包括了一组最近接受维罗非尼治疗后出现病情进展的患者 (n = 66) 和一组未接受过 *BRAF* 抑制剂治疗的患者 (n = 63)。每位患者可能都接受过其他类型的全身治疗。后一组中以前未接受过任何治疗的患者人数没有报告。
- <sup>e</sup> 活动性脑转移患者被排除在试验之外。治疗稳定的脑转移瘤患者是允许纳入试验的。
- <sup>f</sup> 在 NCT02296996 试验中, 招募的患者是在以前的 *BRAF* 抑制剂治疗 (或 *BRAF*/*MEK* 抑制剂联合治疗) 后病情进展的患者, 和在以前的抗 CTLA-4 或抗 PD-1 检查点抑制剂治疗后病情进展的患者。
- <sup>g</sup> Johnson 于 2014 年<sup>527</sup> 报告了 NCT01072175 试验中两个队列的结果, 这些队列中的患者为以前 *BRAF* 抑制剂单药治疗后病情进展的患者。NCT01619774 试验中的患者是在以前的 *BRAF* 抑制剂单药治疗后病情进展的患者。
- <sup>h</sup> 在 NCT01072175 试验的 C 部分中, 所有患者没有接受过 *BRAF* 或 *MEK* 抑制剂治疗, 但一些患者接受过化疗 (13% 对 28% 对 22%), 一些患者接受过免疫治疗 (24% 对 30% 对 15%)。未曾接受过全身治疗的人数没有报道。
- <sup>i</sup> 基于对所有存活患者 ≥36 个月的随访后的分析。
- <sup>j</sup> 显示 Co-BRIM 试验的中位随访时间, 以对缓解时间反应、无进展生存期 (PFS)、总生存期 (OS) 和安全性进行分析。
- <sup>k</sup> 在 COLUMBUS 试验中, 每组有 30% 的患者曾接受过全身免疫治疗, 多为干扰素或白细胞介素。既往接受过其他类型的全身治疗的患者是不允许入组的。
- <sup>l</sup> 在 COLUMBUS 试验中, 康奈非尼/比美替尼联合治疗与康奈非尼单药治疗相比, PFS (HR, 0.75; 95% CI, 0.56–1.00; *P* = 0.050) 或 OS (HR, 0.81; 95% CI, 0.61–1.06; *P* = 0.12) 没有显著差异。

### 脑转移瘤的 *BRAF* 靶向治疗

如表 17、18 和 20 所示, 活动性脑转移患者被排除在测试 *BRAF* 靶向治疗的前瞻性对比试验之外。稳定无症状的脑转移患者有时也被允许纳入试验, 但对于许多此类研究来说, 这一亚组很小。几项前瞻性非对比试验在脑转移瘤患者中测试了达拉非尼单药治疗、维罗非尼单药治疗、达拉非尼/曲美替尼联合治疗 (表 20)。<sup>594,613-616</sup> 这些研究中有些包括有症状的脑转移患者,<sup>613,614,616</sup> 有些包括局部治疗后颅内疾病进展的患者。<sup>614-616</sup> 表 20 中所示的所有研究都包括曾接受过转移性黑色素瘤全身治疗的患者, 但大多数排除了曾接受过 *BRAF* 抑制剂治疗的患者。这些试验的结果表明, *BRAF* 抑制剂单药治

疗或 *BRAF*/*MEK* 抑制剂联合治疗可以使黑色素瘤脑转移瘤缓解, 尽管缓解率低于颅外疾病。值得注意的是, 即使在接受过全身治疗的转移性疾病、有症状的脑转移和局部治疗后颅内疾病进展的患者中也可以看到颅内缓解。这些人群往往难以治疗。其中一项针对有症状脑转移患者的研究也报道了基于皮质类固醇使用减少和体能状态评分增加的症状改善。<sup>613</sup> COMBI-MB 试验的结果表明, 在脑转移患者中, 达拉非尼/曲美替尼联合治疗可能比 *BRAF* 抑制剂单药治疗有更高的缓解率。然而, 在脑转移患者的研究中进行交叉比较试验特别困难, 因为有许多因素会大大影响测定结局 — 包括颅内疾病的范围和位置、症状的严重程度、既往全身和颅内局部治疗的数量和类型。需要前瞻性随机试验来确定哪些 *BRAF* 靶向治疗方案对脑转移患者效果最好。



表 20. 脑转移患者 BRAF/MEK 抑制剂疗效观察：前瞻性试验结果

试验		患者 <sup>a</sup>					治疗组	缓解率 <sup>b</sup>		中位 PFS (月) <sup>b</sup>		中位 OS (月) <sup>b</sup>
名称和参考文献	试验分期设计	中位随访时间 (月)	曾接受过 BRAFi	曾接受全身治疗	曾接受脑局部治疗	脑转移症状		颅外	颅内	颅外	颅内	
NCT01253564 <sup>613</sup>	先驱性, OL	--	0	83%	79%	100%	Vem (n = 24)	62%	16%	3.8		5.3
MO25515 亚组 <sup>525,594</sup> NCT01307397	IV, OL	32.2 <sup>b</sup>	1% <sup>c</sup>	50% <sup>c</sup>	-- <sup>c</sup>	0	Vem (n = 753)	24%		3.7		7.4
McArthur 2017 <sup>614</sup>	II	9.6	0 0	20% 30%	0 100% <sup>d</sup>	某些 <sup>e</sup>	1: Vem (n = 90) 2: Vem (n = 56)	33% 23%	18% 18%	-- --	3.7 4.0	8.9 9.6
BREAK-MB NCT01266967 <sup>615</sup>	II OL	≥4 ≥4	0 0	≥26% <sup>f</sup> ≥42% <sup>f</sup>	0 100% <sup>c</sup>	0 0	A: Dab (n = 89) B: Dab (n = 83)	38% (0) <sup>g,h</sup> 31% <sup>f</sup> (28%) <sup>g,h</sup>	39% (7%) <sup>g</sup> 31% (22%) <sup>g</sup>	3.8 (1.9) <sup>g</sup> 3.9 (3.7) <sup>g</sup>		7.7 (3.8) <sup>g</sup> 7.3 (5.1) <sup>g</sup>
COMBI-MB NCT02039947 <sup>616</sup>	II, OL	8.5 20.0 9.5 11.0	0 0 0 0	22% <sup>i</sup> 31% <sup>i</sup> 19% <sup>i</sup> 41% <sup>i</sup>	0 100% <sup>c</sup> 某些 <sup>c</sup> 某些 <sup>c</sup>	0 0 0 100%	A: Dab + Tram (n = 76) B: Dab + Tram (n = 16) C: Dab + Tram (n = 16) D: Dab + Tram (n = 17)	55% 44% 75% 41%	58% 56% 44% 59%	5.6 7.2 4.2 5.5		10.8 24.3 10.2 11.5

--, 数据未报告；脑转移症状，有症状脑转移患者的百分比；OL，开放标签；曾接受全身治疗，曾接受全身治疗的患者百分比；曾接受脑局部治疗，曾接受过脑转移局部治疗（即手术或放疗）的患者百分比；Tx，治疗。

<sup>a</sup> 所有患者均有 BRAF V600 突变。BRAF 突变为 V600E(83%-100%)、V600K(4%-22%)、或未说明。

<sup>b</sup> 缓解率是指达到完全或部分缓解的患者的百分比。中位无进展生存期 (PFS) 和总生存期 (OS) 采用 Kaplan-Meier 法计算。

<sup>c</sup> 在 MO25515 试验中，中位随访时间和既往接受过全身治疗的患者百分比是基于整个研究人群，而不是仅基于那些有脑转移者。曾经对脑转移瘤局部治疗的患者被允许入组，但未报告曾经对脑转移瘤进行放疗或手术的患者数量。

<sup>d</sup> 既往接受过脑转移瘤局部治疗的患者在入组时要求有颅内进展。

<sup>e</sup> 试验允许有症状或无症状的脑转移患者入组。

<sup>f</sup> BREAK-MB 试验纳入最多 2 次既往全身治疗的患者，既往 BRAF 或 MEK 抑制剂治疗的患者被排除。队列 A 和 B 中分别有 26% 和 42% 的患者曾接受过化疗，6% 和 17% 的患者曾接受过免疫治疗。

<sup>g</sup> 在 BREAK-MB 试验中，报告了 BRAF V600E(V600K) 患者的缓解率、无进展生存率 (PFS) 和总生存率 (OS) 数据。

<sup>h</sup> BREAK-MB 试验没有报告颅外缓解。所示数据为总体缓解率。

<sup>i</sup> COMBI-MB 试验纳入了最多 2 次既往全身治疗的患者，既往接受过 BRAF 或 MEK 抑制剂治疗的患者被排除。既往替莫唑胺和辅助性干扰素不计为既往全身治疗。

**BRAF 和 MEK 抑制剂安全性**

表 21 汇总了比较 BRAF/MEK 抑制剂联合治疗与 BRAF 抑制剂单药治疗的三期试验的安全性数据。与 BRAF 抑制剂单药治疗相比，BRAF/MEK 抑制剂联合治疗的毒性风险（所有级别，3-5 级）相似。BRAF 抑制剂单药治疗（即维罗非尼、达拉非尼、康奈非尼）和 BRAF/MEK 抑制剂联合治疗（即达拉非尼/曲美替尼、维罗非尼/考比替尼、康奈非尼/比美替尼）与如下流感样症状的高发生率相关：发热和寒战、疲劳和乏力、头痛、各种类型的肌肉骨骼疼痛（如关节痛、肌痛）和胃肠道不适（如腹泻、恶心、呕吐）。<sup>412,524,597,603,606</sup>

BRAF/MEK 抑制剂联合治疗与发热和腹泻的高风险相关，而 BRAF 抑制剂单药治疗与肌肉骨骼症状的高风险相关。脱发、皮疹和其他皮肤毒性在所有类型的 BRAF 靶向治疗中也很常见，但在三期试验中，与 BRAF/MEK 抑制剂联合治疗相比，这些毒性实际上更常见于 BRAF 抑制剂单药治疗。BRAF 抑制剂单药治疗的患者的过度增生性皮肤毒性反应（包括皮肤角化过度、掌跖疾患、角化棘皮瘤和皮肤鳞状细胞癌）的发生率显著高于 BRAF 抑制剂/MEK 抑制剂联合治疗的患者。由于 BRAF/MEK 抑制剂联合治疗更好的疗效和不同的毒性特性，特别是某些增殖性皮肤毒性的风险更低，BRAF/MEK 抑制剂联合治疗通常比 BRAF 抑制剂单药治疗更可取。在 NCCN 成员机构的临床实践中，从使用 BRAF 抑制剂单药治疗到使用 BRAF/MEK 抑制剂联合治疗的处方模式的变化降低了由于低增生性皮肤毒性反应和肌肉骨骼症状而导致的停药率；（使用 BRAF/MEK 抑制剂联合治疗）流感样症状仍然很常见，但似乎不太可能导致中断治疗，特别是如果患者被预先警告的话。有少数患者在 BRAF/MEK 抑制剂联合治疗中出现某些毒性反应，这些毒性反应（例如，深静脉血栓形成、视网膜问题、免疫抑制问题）被认为是由 MEK 抑制剂引起的，对于这些患者停用 MEK 抑制剂可能是有帮助的。由于没有将任何方案进行直接比较，几乎没有任何数据可用于选择 BRAF/MEK 抑制剂联合治疗方案（即达拉非尼/曲美替尼、维罗非尼/考比替尼、康奈非尼/比美替尼）。

在 BRAF 抑制剂单药治疗或 BRAF/MEK 抑制剂联合治疗的试验中，5 级毒性很少见（三期试验中 ≤2%）。<sup>412,593-598,603,606,607</sup> 在多个临床试验中观察到的 5 级不良事件包括心血管或脑血管事件（如脑/颅内出血、脑缺血、急性冠脉综合征、心脏骤停/心衰、急性心肌梗死、肺栓塞）、与感染相关的不良事件（如肺炎、胸膜感染、脓毒症）和多器官衰竭。<sup>412,594,596,597,603,606</sup> 目前尚不清楚这些 5 级不良事件中哪些真正与治疗有关。除了表 21 所示之外，来自多个临床试验的报告还强调了其他几种特别令人关注的罕见高级别不良事件，包括各种眼部不良事件（如视网膜病变、视力模糊、视网膜脱离、葡萄膜炎）、QT 延长、射血分数降低、血栓事件和出现新的原发性恶性肿瘤。<sup>92,412,525,527,603-605,607,617</sup>

来自几个前瞻性试验的数据分析显示，BRAF 靶向治疗的大多数不良事件在治疗的最初几个月内出现，尽管不良事件在整个治疗过程中都会出现，不过后期出现率较低。<sup>525,596,604,605</sup> 有证据表明，与 BRAF 抑制剂单药治疗相比，BRAF/MEK 抑制剂联合治疗的不良事件发生可能较晚，至少对于某些类型的不良事件是如此。<sup>604,605</sup> 在 COLUMBUS 试验中，康奈非尼/比美替尼联合治疗与康奈非尼或维罗非尼单药治疗相比，首次出现 3-4 级毒性反应的中位时间更长（8.4 个月对 2.8 个月，3.7 个月）。<sup>605</sup> 在 Co-BRIM 试验中，一些最常见的不良事件在两组中都早发（如发热、皮疹、肌酸磷酸激酶 [CPK] 升高、肝功能测试 [LFT] 异常），在考比替尼/维罗非尼联合治疗组中腹泻迅速发生，但在维罗非尼单药治疗组中发生腹泻会晚一些。<sup>604</sup> 无论是接受哪种治疗，与其他类型的不良事件相比，皮肤鳞状细胞癌 (cSCC)/角化棘皮瘤、光敏性反应、浆液性视网膜病变和左室射血分数 (LVEF) 下降的发生时间范围更宽（因此中位发生时间更长）。<sup>604</sup> 对维罗非尼的一项大型四期试验的结果也表明，cSCC 的发生时间比其他类型的不良事件要长。<sup>525</sup> Co-BRIM 试验的结果表明，与维罗非尼单药治疗相比，考比替尼/维罗非尼治疗组中这些皮肤不良事件和眼部不良事件的中位发生时间更长。<sup>604</sup> 消退时间因不良事件类型和治疗类型的不同而异，不过大多数患者在 3 个月内消退。<sup>604</sup>

表 21. BRAF 和 MEK 抑制剂：毒性<sup>a</sup>

研究： 药物： 等级：	COMBI-d <sup>b,524,603</sup>				COMBI-v <sup>412</sup>				Co-BRIM <sup>597</sup>				COLUMBUS <sup>606</sup>					
	Dab		Dab/Tram		Vem		Dab/Tram		Vem		Vem/Cobi		Vem		Encor		Encor/Bini	
	3-5	任何	3-5	任何	3-5	任何	3-5	任何	3-5	任何	3-5	任何	3-4 <sup>c</sup>	任何	3-4 <sup>c</sup>	任何	3-4 <sup>c</sup>	任何
所有类型	50	97	48	97	59	99	49	98	61	98	75	99	66	--	67	--	64	--
全身症状性：																		
发热	2 ***		7 *****		1 **		4 *****		0 **		1 ***		0 ***		1 *		4 **	
寒战	1 **		1 ***		0 *		1 ***		0 *		0 *		-- --		-- --		-- --	
头痛	1 ***		1 ***		1 **		1 ***		2 **		<1 **		1 **		3 ***		2 ***	
疲劳	1 ****		2 ****		2 ***		1 ***		3 ***		5 *****		2 ***		1 ***		2 ***	
虚弱	1 <sup>b</sup> *b		<1 <sup>b</sup> *b		1 **		1 **		1 **		2 **		4 **		3 **		2 **	
食欲减退	1 <sup>b</sup> *b		<1 <sup>b</sup> *b		0 **		1 *		<1 **		0 **		1 **		1 **		0 *	
外周性水肿	1 *		1 **		<1 *		<1 *		<1 *		0 *		1 *		0 *		2 *	
咳嗽	0 **		0 **		0 *		0 **		0 *		0 *		1 *		1 *		1 *	
全身性检查结果：																		
高血压	6 **		6 **		10 **		14 ***		3 *		6 **		3 *		3 *		6 *	
ALT 升高	1 *		2 *		4 **		3 *		6 **		11 ****		2 *		1 *		5 *	
AST 升高	1		3 *		3 *		1 *		2 *		9 **		2 *		1		2 *	
GGT 升高	-- --		-- --		-- --		-- --		10 **		15 **		3 *		5 *		9 **	
血 CPK 升高	-- --		-- --		-- --		-- --		<1		12 ****		0		0		7 ***	
血 ALP 升高	-- --		-- --		-- --		-- --		2 *		5 **		1 *		0		1 *	
脂肪酶升高	-- --		-- --		-- --		-- --		1		3		1		1		2	
贫血	-- --		-- --		-- --		-- --		3 *		2 **		3 *		3 *		5 **	
肌肉骨骼/疼痛：																		
关节痛	0 ***		1 ***		4 *****		1 **		5 *****		2 ****		6 *****		9 ****		1 ***	
肌痛	0 <sup>b</sup> *b		<1 <sup>b</sup> *b		1 *		0 **		2 *		<1 **		1 **		10 ***		0 **	
四肢疼痛	-- --		-- --		<1 *		1 *		2 **		1 *		1 *		1 **		1 *	
疼痛	-- --		-- --		-- --		-- --		<1		0		0		4 *		1	
肌肉骨骼疼痛	-- --		-- --		-- --		-- --		<1 *		1		1 *		3 **		0 *	



表 21 (续)

研究： 药物： 等级：	COMBI-d <sup>b,524,603</sup>		COMBI-v <sup>412</sup>		Co-BRIM <sup>597</sup>		COLUMBUS <sup>606</sup>		
	Dab 3-5	Dab/Tram 任何 3-5	Vem 3-5	Dab/Tram 任何 3-5	Vem 3-5	Vem/Cobi 任何 3-5	Vem 3-4 <sup>c</sup>	Encor 任何 3-4 <sup>c</sup>	Encor/Bini 任何 3-4 <sup>c</sup>
胃肠道：									
腹泻	1 **	1 ***	<1 ****	1 ***	1 ***	7 *****	2 ***	2 *	3 ****
恶心	1 ***	1 ****	1 ****	<1 ***	1 ***	1 ****	2 ***	4 ****	2 ****
呕吐	1 *	1 ***	1 **	1 ***	1 *	2 ***	1 **	5 ***	2 ***
便秘	0 <sup>b</sup> *b	<1 <sup>b</sup> *b	<1 *	0 *	0 *	0 *	1 *	0 **	0 **
皮肤：									
皮疹	1 **	0 ***	9 ****	1 **	6 ****	5 ****	3 ***	2 **	2 *
瘙痒	0 <sup>b</sup> *b	0 <sup>b</sup> *b	1 **	0 *	<1 **	1 **	0 *	1 **	1 *
斑丘疹	-- --	-- --	-- --	-- --	5 **	7 **	4 *	1 *	0
全身性皮炎	-- --	-- --	-- --	-- --	1	<1	4 *	1 *	0
脱发	0 ***	1 *	<1 ****	0 *	<1 ***	<1 **	0 ****	0 *****	0 *
皮肤干燥	0 <sup>b</sup> *b	0 <sup>b</sup> *b	<1 **	0 *	0 **	1 **	0 **	0 ***	0 **
皮肤角化过度	1 ****	0 *	1 **	0	2 ***	<1 *	0 ***	4 ****	1 **
毛囊角化症	-- --	-- --	0 *	0	0 *	0	0 **	0 **	0
掌跖感觉丧失性红斑综合征	-- --	-- --	<1 <sup>d</sup> ***d	0 <sup>d</sup> d	<1	0 *	1 *	14 *****	0 *
掌跖角皮症	1 **	1 *			0 *	0	1 **	2 ***	0 *
皮肤乳头状瘤	0 **	0	1 **	0	<1 *	0 *	0 **	0 *	0 *
光敏性反应	0	0	<1 **	0	0 **	3 ***	1 **	0	1
角化棘皮瘤	1 *	2	-- --	-- --	9 *	1	3 *	0 *	1
cSCC			<1	0	13 *	4	4 *	0	0
基底细胞癌	1 *	3	-- --	-- --	2	6 *	1	1	0

--, 数据未报告; ALT, 丙氨酸氨基转移酶; ALP, 碱性磷酸酶; AST, 天冬氨酸氨基转移酶; CPK, 肌酸激酶; cSCC, 皮肤鳞状细胞癌; GGT, γ-谷氨酰转氨酶。

<sup>a</sup> 显示的不良事件率包括所有不良事件, 无论是否与治疗相关。表中包括在所示四项试验的任何一项中发生率超过 20% 的所有不良事件, 或发生率超过 3% 的高级别不良事件 (3-4 级或 3-5 级)。该值是至少出现过一次任何级别、3-4 级或 3-5 级不良事件的患者的百分比。在任意等级列, 受特定不良事件 (任意等级) 影响的患者百分比被四舍五入到最接近的 10% 的整倍数, 然后按照每 10% 的患者分配一个星号 (\*)。空白表示出现这种不良事件的患者少于 <5%。

<sup>b</sup> 对于 Long 等人 (2017) 文章中未报告的不良事件, <sup>603</sup> 显示的是 Long 等人 (2014) 文章 <sup>524</sup> 中报告的不良事件数据。除另有说明外, COMBI-d 数据均来自 Long (2017)<sup>603</sup>。

<sup>c</sup> 在 COLUMBUS 试验中, 导致死亡的毒性未被记录为 CTCAE 5 级不良事件, 而是根据死亡前的严重程度将其划分为 1 至 4 级。

<sup>d</sup> 在 COMBI-v 试验中, 掌跖感觉丧失性红斑、掌跖角化过度和掌跖角化病被报道为合并术语“手足综合征”。





### 其他靶向疗法：伊马替尼

*KIT* 突变最常与黑色素瘤的黏膜和肢端亚型相关。<sup>22</sup>在有 *KIT* 突变或 *KIT* 扩增的转移性黑色素瘤患者中，对 *KIT* 突变抑制剂伊马替尼或尼洛替尼的二期研究显示，总缓解率 (ORR) 为 17% 至 30%，疾病控制率为 35% 至 57%。<sup>96-98,618-620</sup>不幸的是，这些缓解的持续时间大都不长。这些二期研究包括了相当一部分非皮肤黑色素瘤患者（29%-71% 为黏膜型）。结果显示，与单纯扩增相比，*KIT* 突变患者有更好的缓解趋势，在一些研究中，与肢端/慢性日光损伤型 (CSD) 亚型的黑色素瘤相比，黏膜黑色素瘤患者有更好的缓解趋势。<sup>97,98,618</sup>与 BRAF 抑制剂一样，用分子筛查进行患者选择对于找出可能受益的患者至关重要；先前对未筛选患者的研究没有得到有意义的缓解。<sup>621,622</sup>

### 白介素-2

大剂量白介素-2 (IL-2) 已广泛用于转移性黑色素瘤的一线 and 二线治疗。虽然总缓解率 (ORR) 不高 (<20%)，但获得完全缓解 (<10%) 的人往往有极其持久的缓解和较高的长期生存率。<sup>623-627</sup>因此，虽然中位 OS 通常为 11-12 个月，但约 10% 的患者获得长期生存 (>5 年)。<sup>623,625-629</sup>在一项回顾性分析中，305 例患者有曾接受过治疗的可测量的转移病灶。这些患者接受了 IL-2 单药治疗，4% 的患者获得完全缓解，中位缓解时间 >176 个月（范围为 12 个月至 >253 个月）。<sup>623</sup>在 12 例完全缓解的患者中，有 10 例生存 13 年以上。一项回顾性对比研究发现，先前接受过伊匹单抗治疗的患者与未接受过免疫检查点抑制剂治疗的患者相比，使用大剂量 IL-2 后的缓解率更高 (ORR 21% 对 12%)。<sup>630</sup>

大剂量 IL-2 与显著的毒性相关。安全有效的用药要求仔细选择患者、密切监测、并遵守用药和不良事件管理方案。<sup>631</sup>大剂量 IL-2 治疗应限制在医务人员对这些用药方案及其管理经验丰富的机构。

### 细胞毒性治疗

转移性黑色素瘤患者常用的细胞毒性药物包括达卡巴嗪、<sup>632,633</sup>替莫唑胺、<sup>633</sup>和紫杉醇加或不加卡铂。<sup>634-638</sup>这些药物作为一线和二线治疗的缓解率不到 20%。尽管早期临床试验表明，纳布紫杉醇可能提供更高的缓解率（在以前未接受过化疗的转移性黑色素瘤患者的二期试验中缓解率为 22%-26%），<sup>639,640</sup>但一项针对以前未接受过化疗的 IV 期黑色素瘤患者的三期试验表明，纳布紫杉醇与达卡巴嗪相比并没有产生更高的缓解率（15% 对 11%； $P = 0.239$ ）。<sup>641</sup>该试验和其他比较化疗方案的三期随机试验未能确定任何相对于同类方案可提供更好缓解率和总生存率 (OS) 的方案。<sup>633-635,641,642</sup>一项针对以前未接受过化疗的转移性黑色素瘤患者的随机三期试验显示，与达卡巴嗪单药治疗相比，基于体外敏感性测定选择联合化疗方案并不能提高缓解率、PFS 或 OS，反而导致高得多的 3-4 级不良事件的发生率（40% 对 12%； $P < 0.001$ ）。<sup>643</sup>

对于转移性黑色素瘤患者的最佳标准化疗方案尚无共识，这很可能反映了较老的 FDA 批准药物活性低，以及比较性三期试验的结果不明确。<sup>642,644</sup>

### 颅外转移灶的放射治疗

#### 症状性颅外转移灶的姑息放疗

与人们普遍认为黑色素瘤有放射抗拒性相反，放疗通常能缓解症状性转移性疾病，包括内脏、骨和中枢神经系统转移。<sup>645-648</sup>在严格挑选的患者中，放疗后病灶的临床显著消退率高达 60%。<sup>649,650</sup>根据部位和/或临床适应症，可

以采用多种治疗方案。大剂量和/或低分次方案可能与更持久的姑息有关。<sup>646,648</sup>可以在算法中的“黑色素瘤放射治疗原则”中找到带有参考文献支持的潜在疗法。<sup>647,649,651,652</sup>

### 颅外转移灶的消融治疗

采用适形技术（如立体定向体部放射治疗 (SBRT)）的较高剂量放疗可能提供更持久的局部控制，避免区域或远距离进展。<sup>653-655</sup>SBRT 可以用于某些寡转移的患者。<sup>653</sup>这种潜在的益处必须与潜在的毒性进行权衡，建议严格遵守正常的组织放射剂量限制。在算法中的“黑色素瘤放射治疗原则”中列出了脊柱和其他身体部位的 SBRT 剂量方案示例，以及参考文献引用。

### 脑转移灶的放射治疗

立体定向放射治疗 (SRS) 在黑色素瘤中枢神经系统转移治疗中越来越重要。回顾性研究显示，有局限性中枢神经系统转移灶的患者的 1 年局部肿瘤控制率为 72% 至 100%，但多发或较大 (>2 cm) 肿瘤患者的控制率较低。<sup>656-661</sup>随着立体定向放疗的使用越来越多，WBRT 在黑色素瘤脑转移患者中的价值越来越不清楚和有争议。几乎所有关于放疗治疗黑色素瘤脑转移的信息都来自于回顾性研究。患者选择与治疗效果联系密切，密不可分。最近比较了接受 SRS 的患者和接受 WBRT 的患者的回顾性研究的结果受到选择偏倚的严重影响，因为 WBRT 更可能用于疾病更严重的患者。<sup>661,662</sup>因为研究表明 WBRT 对认知功能的后期不良影响，在临床实践中，SRS 在数量不多的小体积脑肿瘤患者中的应用正获得更广泛的接受。<sup>361,663-665</sup>需要进行前瞻性随机研究，以确定黑色素瘤脑肿瘤的最佳放射治疗方法。

### 放疗联合全身治疗

一些全身治疗方案在与放疗同时使用时可能增加毒性。多个病例研究报道 BRAF 抑制剂维罗非尼和达拉非尼具有放射治疗增敏作用，<sup>666-674</sup>Hecht 及其同事的回顾性分析发现，<sup>675</sup>70 例接受伴随治疗的患者中有 57% 出现急性或晚期毒性。病例报告表明，在接受放疗后接受 BRAF 抑制治疗的患者中也可发生放射治疗增敏反应。<sup>672-674</sup>放射性皮炎是这些毒性中最常见的，在 36% 的放疗联合达拉非尼或维罗非尼治疗的患者中发生急性事件 (≥2 级)。<sup>675</sup>在接受 WBRT 和 BRAF 抑制剂治疗（同时或序贯）的患者中也有急性皮炎的报道。<sup>670,671</sup>在 Hecht 及其同事的回顾性研究中，<sup>675</sup>加入 BRAF 抑制剂治疗与 WBRT 治疗患者急性皮炎风险增加相关 (44% 对 8%； $P = 0.07$ )。相反，Gaudy-Marqueste 及其同事<sup>676</sup>的一项回顾性研究在 30 例接受 SRS 联合 BRAF 抑制剂治疗的患者中没有发现放射性皮炎的证据。据报道，多种其他毒性与放疗联合 BRAF 抑制剂治疗有关；报告例数多于一例的毒性反应包括滤泡囊性增生 (13%)、听力障碍 (4%) 和吞咽困难 (2%)。

回顾性研究结果提示，对于转移性黑色素瘤（包括脑转移）患者，检查点免疫治疗（伊匹单抗或纳武单抗）联合对中枢神经或非中枢神经转移灶的放疗并不显著增加毒性风险。<sup>139,677-683</sup>然而，针对伊匹单抗的多项回顾性研究和针对纳武单抗的一项回顾性研究中，对于因脑转移接受放疗的患者，至少在缓解率和总生存率 (OS) 方面未能显示增加检查点免疫治疗提供额外的临床益处。<sup>139,677,678,681,684</sup>几项分析发现，同时进行或一前一后紧接着进行放疗和全身治疗提高了缓解率和 OS，尽管关于最佳治疗顺序的结果并不一致。<sup>677,679,682,685</sup>已观察到未辐照肿瘤的远隔缓解，但需要前瞻性试验来证实这些效应，因为伊匹单抗治疗的延迟缓解动力学使回顾性数据的解释变得复杂。<sup>679,686-688</sup>



### **NCCN 对远处转移性疾病的建议**

对于 IV 期转移性黑色素瘤患者，应进行多学科专家肿瘤会诊。治疗取决于疾病是局限的（可切除的）还是播散的（无法切除的），如下所述。

### **局限转移性疾病的建议**

对于局限转移性疾病，治疗方案包括切除（如果可行）或全身治疗。鉴于即使对于非常局限的 IV 期疾病患者，也已经有了更有效的主动治疗方案，观察不再是一个推荐的选项。全身治疗后应进行再次扫描，以排除病灶更广泛扩散的可能性，并更有利于选择可进行手术干预的患者。全身性治疗后，应重新评估病灶可切除患者是否需要手术。

如果被完全切除，无疾病证据 (NED) 的患者可以被观察或对其进行辅助治疗。选择辅助全身治疗还是观察，应考虑患者的黑色素瘤复发风险和治疗毒性风险。推荐的辅助治疗方法在“黑色素瘤的辅助全身治疗”章节中有描述。

对于有局限性转移的不完全切除后残留病灶的患者，应按以下弥散性黑色素瘤章节所述进行治疗。

### **关于弥散性黑色素瘤的建议**

根据转移性病灶的位置和程度，弥散性黑色素瘤可以通过以下一个或多个方案进行治疗：临床试验、全身治疗、局部治疗或最佳支持性护理（参见[姑息治疗 NCCN Guidelines](#)）。对于所有全身性治疗方案，请参考处方信息以获得剂量建议。如下面两节所述，有许多可供选择的全身性治疗方案。

对于颅外转移灶，局部治疗可包括病灶内注射 T-VEC、切除或放疗。可将 T-VEC 注射入淋巴结或远处转移灶，以帮助控制疾病，但对生存率的影响尚不清楚。它可能对病灶很局限的 IV 期疾病患者有用，或可与其他治疗模

式联合发挥作用。有症状的颅外转移灶可以采用姑息性切除和/或放疗治疗。放射治疗可用于缓解内脏、骨和中枢神经系统转移。算法中的“黑色素瘤放射治疗原则”中列出了针对身体各部位的推荐技术和放射剂量，以及对应的参考文献。

对于脑转移病灶，“脑转移患者的治疗”中推荐了局部治疗方案和选择全身治疗的考虑因素。

对于拟采用多模式疗法治疗弥散性病灶的患者，需要非常仔细地考虑放射治疗和全身治疗（如 BRAF 抑制剂、IFN  $\alpha$ -2b、免疫检查点抑制剂）之间的相互作用，因为存在增加毒性的可能性，特别是在使用较高剂量的放疗时。由于 BRAF 和/或 MEK 抑制剂可能与放疗相互作用，应考虑在分次放疗前后  $\geq 3$  天和 SRS（或其他高剂量每分次方案）前后  $\geq 1$  天暂停 BRAF 和/或 MEK 抑制剂。<sup>689</sup>

除了通过手术导致无疾病证据 (NED) 的患者外，所有接受积极治疗的有远处转移病灶患者都应定期通过临床检查和影像学检查评估缓解或进展。推荐的影像学检查方式与初始检查相同，如《黑色素瘤患者影像学检查通用指南》所述。

### **全身治疗建议**

#### **一线全身治疗的建议**

对于无法切除的或远处转移性黑色素瘤，推荐的一线治疗方案包括免疫检查点抑制剂、针对激活 BRAF V600 突变患者的 BRAF 靶向治疗或临床试验。

对于此类患者的免疫检查点抑制剂方案包括使用派姆单抗（1类推荐）或纳武单抗（1类推荐）的抗 PD-1 单药治疗或纳武单抗/伊匹单抗联合治疗（1类推荐）。免疫检查点抑制剂已经被证明是有效的，无论 *BRAF* 突变状态如何。NCCN 专家组考虑了所有推荐的免疫检查点抑制剂方案，它们都适用于 *BRAF* 突变型和 *BRAF* 野生型转移性疾病。使用 PD-L1 作为选择抗 PD-1 治疗和/或纳武单抗/伊匹单抗联合治疗的生物标志物是一个新兴的研究课题，在 NCCN 成员机构中的应用不统一（2B 类推荐）。描述性分析提示，相对于纳武单抗单药治疗，低 PD-L1 表达的患者可能受益于纳武单抗/伊匹单抗联合治疗。这些分析显示，高 PD-L1 表达的患者可能不能从纳武单抗添加伊匹单抗的联合治疗中获益，纳武单抗单药治疗即可取得同等疗效，并且避免了联合治疗相关的毒性风险的增加。

尽管伊匹单抗被 FDA 批准用于治疗无法切除或转移性黑色素瘤，包括以前未曾接受过治疗的患者和以前接受过治疗的患者，但伊匹单抗单药治疗不再是 NCCN 推荐的一线治疗方案，因为来自 CheckMate 067 三期试验的结果显示，与伊匹单抗单药治疗相比，抗 PD-1 单药治疗或纳武单抗/伊匹单抗联合治疗的结局改善。

在选择抗 PD-1 单药治疗和纳武单抗/伊匹单抗联合治疗时应考虑到，尽管联合治疗相对于纳武单抗单药治疗可能改善无进展生存率 (PFS)，但与纳武单抗单药治疗相比，联合治疗的严重免疫介导毒性的风险高得多。因此，治疗方案的选择应考虑到患者的整体健康状况、病史、伴随治疗、合并症以及对不良事件的主动监测管理的依从性。与 PD-1 单药治疗相比，联合应用纳武单抗/伊匹单抗的相对适应证包括：患者愿意承担免疫相关不良事件 (irAE) 的高风险；没有会增加 irAE 风险的合并症或自身免疫过程；患者的社会支持和对医疗团队治疗毒性反应的预期依从性；组织 PD-L1 表达缺失/低表达。

对于存在 *BRAF* V600 激活突变的无法切除或远处转移性黑色素瘤患者，*BRAF* 靶向治疗的一线方案包括达拉非尼/曲美替尼、维罗非尼/考比替尼、或康奈非尼/比美替尼等 *BRAF*/MEK 抑制剂联合治疗。所有这些方案都是基于一线治疗的三期试验（即 COMBI-d、COMBI-v、CoBRIM、COLUMBUS）结果得出的 1 类推荐方案。虽然维罗非尼和达拉非尼被 FDA 批准单药治疗 *BRAF* V600E 突变的远处转移或无法切除的黑色素瘤患者，<sup>397,398</sup> 但这些药物几乎都是和 MEK 抑制剂联合用药。*BRAF*/MEK 抑制剂联合治疗与 *BRAF* 抑制剂单药治疗相比，具有更好的缓解率、无进展生存率 (PFS) 和总生存率 (OS)，以及相似或更好的毒性特性，因此 NCCN 专家组仅在联合治疗禁忌的罕见病例中推荐 *BRAF* 抑制剂单药治疗。对于这类患者，*BRAF* 抑制剂单药治疗仍然是一种可选治疗方案，特别是如果患者不适合免疫检查点抑制剂治疗时。达拉非尼/曲美替尼、维罗非尼/考比替尼和康奈非尼/比美替尼联合治疗方案经 FDA 批准用于治疗 *BRAF* V600E 或 V600K 突变的无法切除或远处转移性黑色素瘤患者。<sup>397-401,690</sup> Cobas 4800 *BRAF* V600 突变测试，是检测 *BRAF* V600E 突变的测试，已经获得 FDA 批准用于选择接受维罗非尼治疗的患者的辅助诊断。用于检测 *BRAF* V600E 或 V600K 突变的 THxID *BRAF* 试剂盒获得 FDA 批准，作为选择使用达拉非尼和曲美替尼治疗的患者的辅助诊断方法。NCCN 专家组建议 *BRAF* 突变状态应使用 FDA 批准的测试或临床实验室改进修正案 (CLIA) 批准的机构进行测试。免疫组化 (IHC) 染色发现肿瘤 VE1 阳性足以对有症状或疾病进展迅速的患者开始靶向治疗。由于存在假阳性和假阴性的风险，所有 VE1 IHC 结果，无论是阳性还是阴性，都应通过测序来确认。NCCN 专家组建议从当前转移灶活检（首选）或保存的样本中获取用于基因分析的组织。NCCN 专家组认为 *BRAF*/MEK 抑制剂联合治疗（如果禁忌联合治疗，则单剂 *BRAF* 抑制剂治疗）是有任何类型激活 *BRAF* V600 突变（包括 V600E、V600K、V600R、V600D 等）的转移性疾病的合适治疗方案。虽



然曲美替尼单药治疗被 FDA 批准用于 *BRAF* V600E 突变的无法切除或转移性黑色素瘤患者，<sup>399</sup> 但由于与 *BRAF* 抑制剂单药治疗和 *BRAF/MEK* 抑制剂联合治疗相比疗效相对较差，曲美替尼单药治疗不再是 NCCN 推荐的治疗方案。

对于已经明确有 *BRAF* V600 突变的患者，由于缺乏比较一线免疫检查点抑制剂或 *BRAF* 靶向治疗的三期临床试验，在两者之间进行选择比较困难。正在进行临床试验，以解决关于这些药物的最佳用药顺序和/或组合的未决问题。一线全身治疗的建议应根据疾病进展速度、有无癌症相关症状、患者自身免疫疾病的个人病史或免疫治疗触发自身免疫的估计风险（基于家族史）来确定。考虑到免疫检查点抑制剂的起效较慢，在疾病有症状或进展迅速或患者的整体健康状况恶化的情况下，首选 *BRAF* 靶向治疗。其他无症状转移性黑色素瘤患者可能适合用免疫检查点抑制剂治疗，因为可能有足够时间等待持久抗肿瘤免疫反应出现。*BRAF* 靶向治疗与免疫检查点抑制剂治疗的安全性和不良事件管理方法显著不同；因此，治疗方案的选择应考虑患者的整体健康状况、病史、伴随治疗、并发症和依从性。

### 何时停止治疗或转换全身治疗

与 FDA 的处方信息一致，NCCN 专家组建议在出现不可接受的毒性反应时停止全身治疗。如果停药时仍有残留病灶，建议改用不同类别的疗法。请参阅《先前接受过治疗的患者的治疗选择指南》。

所有接受全身治疗的远处转移性黑色素瘤患者应定期通过临床检查和影像学检查评估疗效或进展情况。推荐的影像学检查方式与初始检查相同，如《黑色素瘤患者影像学检查通用指南》所述。

NCCN 专家组认为，如果在全身治疗过程中或之后确定疾病进展，则应转换全身治疗。此外，对于那些接受 *BRAF* 靶向治疗的患者，如果已经获得最大的临床获益（但没有完全缓解），可以考虑转为免疫检查点抑制剂治疗。虽然没有最大临床获益的标准定义，但通常定义为间隔至少 12 周的至少两次连续扫描中没有发现肿瘤进一步消退迹象。但是，对于接受 *BRAF* 靶向治疗且后续治疗选择有限的患者（即那些免疫检查点抑制剂治疗已经失败或没有资格接受该治疗的患者），在确认部分缓解或疾病稳定之后继续 *BRAF* 靶向治疗并非不合理，因为改用效果较差的治疗方法可能会导致疾病进展。在达到持久的完全缓解、部分缓解或疾病稳定后，*BRAF* 靶向治疗的最佳持续时间尚不清楚。

接受免疫检查点抑制剂治疗的患者可能出现后期缓解或后期进一步缓解。一些专家组成员可能偶尔会在病情进展后继续免疫检查点抑制剂治疗，因为已经有初始进展后出现缓解（有时称为“假进展”）的报告。因此，在接受免疫检查点抑制剂治疗的患者中，建议在决定改用其他类型的治疗之前确认病情进展情况。这对于后续治疗选择有限的患者（即 *BRAF*-V600 野生型患者）尤其重要。对于那些在使用免疫检查点抑制剂达到完全缓解、部分缓解或病情稳定的患者，在达到最佳临床缓解后治疗的最佳持续时间仍然不明。尽管前瞻性试验的探索性分析显示，在免疫检查点抑制剂治疗中断后很长时间内，缓解很持久，但尚无比较规定疗程的治疗与达到最佳临床缓解后持续治疗的前瞻性随机试验数据。由于缺乏高质量的前瞻性数据，因此具体临床实践中的差异很大。

### 二线或后继治疗的建议

对于以前治疗过的远处转移性黑色素瘤患者，有关特定全身治疗的有效性和安全性的数据通常不如一线治疗的数据那么可靠。有前瞻性数据显示，多种药物在曾经接受过治疗的患者中具有活性，但比较这些方案的前瞻性试验有



限，而且大部分试验中包括了那些先前的治疗中没有接受过 BRAF 靶向和免疫检查点抑制剂治疗的患者，而这些治疗方案现在是首选的一线治疗。由于患者群体先前接受的全身治疗的数量和类型、转移病灶的位置和范围以及进展速度（有症状还是无症状）方面具有高度的异质性，因此根据这些资料对数据进行解读是具有挑战性的。鉴于缺乏高质量的数据和临床中具体情况多样化，NCCN 专家组列出了大量可接受的二线或后继全身治疗方案，并普遍建议考虑那些作用机制不同于先前的缓解率差或出现疾病进展的疗法的治疗方案。下面的章节首先描述了包括二线或后继全身治疗的每一个方案的机理，然后讨论了在这些方案中进行选择的建议。

### 二线或后继全身治疗的选择

#### BRAF 靶向治疗与免疫检查点抑制剂

基于支持推荐一线治疗的三期试验获得了积极结果，以下免疫检查点抑制剂和 BRAF 靶向治疗方案已被纳入指南，作为符合条件的患者二线或后继全身治疗的选择：纳武单抗、派姆单抗、纳武单抗/伊匹单抗联合治疗、达拉非尼/曲美替尼、维罗非尼/考比替尼或康奈非尼/比美替尼联合治疗。然而，由于缺乏曾经接受过治疗的转移性黑色素瘤患者的三期试验数据，这些方案是二线或后继全身治疗的 2A 类（而非 1 类）推荐方案。如前几节所述，曾接受过治疗的晚期黑色素瘤患者的一/二期试验结果支持对其中一些方案（如维罗非尼/考比替尼、达拉非尼/曲美替尼、派姆单抗）用于二线或后继全身治疗。三期试验数据 (Checkmate 037) 支持在该类曾接受过治疗的患者中使用纳武单抗单药治疗，尽管其结果不如在一线治疗中的结果可靠。与一线治疗中的情形一样，BRAF 抑制剂单药治疗仅在 BRAF/MEK 抑制剂联合治疗为禁忌的情况下才被推荐；BRAF 靶向治疗 (BRAF 抑制剂单药治疗或 BRAF/MEK 抑制剂联合治疗) 仅推荐用于 *BRAF* V600 激活突变的患者，对于使用 PD-L1 表达作为选择抗 PD-1 治疗（单药治疗或纳武单抗/伊

匹单抗联合治疗）的生物标志物尚未达成专家组共识。有关 *BRAF* 突变测试的指南，请参见“一线全身治疗的建议”。

尽管 Checkmate 067 试验显示，与纳武单抗/伊匹单抗联合治疗相比，以及与纳武单抗单药治疗相比，伊匹单抗治疗的缓解率、无进展生存率 (PFS) 和总生存率 (OS) 较差，但该试验仅包括先前未对晚期疾病进行过全身治疗的患者。目前尚不清楚，在以前接受过全身治疗的患者中，尤其是在以前接受过免疫检查点抑制剂治疗的患者中，结果是否相同。因此，在曾接受过治疗的患者中，伊匹单抗被纳入全身治疗的可接受方案中。此外，有几项前瞻性试验证明了伊匹单抗在曾接受过治疗的无法切除的 III/IV 期黑色素瘤患者中的活性，不过先前的治疗并不包括 BRAF 靶向治疗或免疫检查点抑制剂。

#### 白介素-2

尽管 IL-2 具有严重毒性的显著风险，但 IL-2 仍可作为二线或后继治疗的选择，因为它可以为小部分完全缓解的患者 (<10%) 提供长期生存。<sup>623-627</sup> 然而，由于低缓解率和高毒性，IL-2 并不是首选方案，因为它被认为比免疫检查点抑制剂或 BRAF 靶向治疗方案的安全性和有效性低。

#### T-VEC ± 伊匹单抗

基于一项随机二期试验的结果显示，在全身伊匹单抗治疗的患者中，病灶内 T-VEC 注射提高了缓解率，<sup>570</sup> 该联合用药被列为可注射治疗的转移病灶的一个治疗方案。由于试验结果未显示无进展生存率 (PFS) 或总生存率 (OS) 改善，伊匹单抗/T-VEC 联合治疗是 2B 类推荐，仅列为二线或后继治疗（非一线治疗）的一个方案，不是首选方案。尽管抗 PD-1 治疗通常优于伊匹单抗，但 NCCN 专家组投票决定不将 T-VEC 加全身抗 PD-1 治疗的联合

治疗作为推荐方案，这既是因为关于这种特定联合治疗的随机试验数据不足，也是因为在伊匹单抗治疗中加 T-VEC 的效果相当有限。

### 伊马替尼

激活 *KIT* 突变在皮肤黑色素瘤患者中很少见，但对于有此突变者，伊马替尼可能有助于疾病控制。在 *KIT* 激活突变的患者中，伊马替尼治疗的患者只有不到一半出现缓解，并且目前还没有评估其对无进展生存率 (PFS) 和总生存率 (OS) 影响的随机试验。<sup>96-98</sup> 由于这些原因，伊马替尼没有被列为首选药物，即使是对符合条件的突变患者也是如此，但对于那些不符合更有效治疗（如免疫检查点抑制剂、BRAF 靶向治疗）的资格或更有效治疗无法缓解的患者来说，伊马替尼可能是有用的。

### 细胞毒性治疗

鉴于随机试验已经证明免疫检查点抑制剂和 BRAF 靶向方案都比化疗更有效，因此即使在先前接受过治疗的患者中，细胞毒性疗法也不是全身治疗的首选方案。然而，对于更有效治疗已经失败或者不符合接受更有效治疗的资格的患者，可以考虑细胞毒性治疗。偶尔观察到细胞毒疗法造成明显缓解，这些方法可以帮助疾病控制或减少肿瘤负荷。

### 最佳支持治疗

鉴于有不少可供选择的有效方案，积极治疗对大多数患者是合适的。最佳支持治疗通常保留给那些体能状况非常差的人，他们尽管接受过多种治疗仍出现病情进展，并且不符合接受首选的全身治疗方案的资格。

### **先前接受过治疗的患者治疗选择指南**

由于对这些患者缺乏前瞻性随机比较试验，且大部分数据来自于接受过的治疗不包括目前推荐的一线方案（即 BRAF/MEK 抑制剂联合治疗，抗 PD-1

单药治疗，伊匹单抗/纳武单抗联合治疗）的患者，因此选择二线或后继全身治疗仍然是一个重大挑战。NCCN 的一个宗旨是，根据证据、相对疗效、毒性和其他影响治疗选择的因素为治疗方案选择提供指导，NCCN 黑色素瘤专家组将所有推荐的全身治疗方案归类为“首选”、“其他推荐”或“在某些情况下有用”。对于晚期疾病的二线或后继全身治疗，治疗偏好分层特别具有挑战性，因为治疗偏好高度依赖于每位患者的临床病史细节。在选择二线治疗时，应考虑许多病例特异性因素，包括先前治疗是否造成缓解、以及毒性反应、基础疾病的进展速度（有无症状）、有无中枢神经系统进展、症状、患者的生理储备、患者的偏好和依从性。

一般情况下，如果患者在全身治疗期间或治疗后不久出现黑色素瘤进展，再次使用相同或同类治疗不太可能产生缓解，因此不推荐使用。这一规则的例外是，对于免疫检查点抑制剂单药治疗时出现进展的患者，纳武单抗/伊匹单抗联合治疗是合理的治疗选择。此外，虽然抗 CTLA-4（伊匹单抗）和抗 PD-1（即纳武单抗、派姆单抗）都是免疫检查点抑制剂，但由于它们靶向不同的分子，因此不被视为同一类药物。因此，对于以前接受过伊匹单抗治疗的患者，后续使用抗 PD-1 治疗是推荐的选择，反之亦然。鉴于免疫检查点抑制剂和 BRAF 靶向治疗均有数据显示再次用药时的缓解，NCCN 专家组建议，对于出现疾病控制（完全缓解、部分缓解或病情稳定）且无残留毒性，但随后在治疗中断后 3 个月以上出现疾病进展/复发的患者，可以考虑使用相同或同类药物进行再次诱导。

### **免疫检查点抑制剂用药**

对于所有全身性治疗方案，请参考处方信息以获得剂量建议。

使用抗 CTLA-4 或抗 PD-1 药物治疗的患者中，与治疗相关的不良事件发生率很高，而接受抗 PD-1 治疗的患者中，多达 22% 的患者发生 3-4 级治疗

相关不良事件，接受伊匹单抗单药治疗的患者的发生率为 20% 至 30%，接受纳武单抗/伊匹单抗联合治疗的患者发生率为 50% 至 60%。因此，精心选择患者以及不良事件监测和管理对安全使用所有这些药物至关重要。除其他因素外，患者的选择应考虑年龄、合并症（例如，其表现可能与免疫相关性反应混淆的疾病过程）、合并用药（例如，免疫抑制治疗）和总体体能状态。有潜在自身免疫性疾病的患者一般被排除在免疫检查点抑制剂治疗之外。

在接受免疫检查点抑制剂的患者中，密切监测潜在的致死性免疫相关不良事件 (irAE) 是至关重要的。除了主动询问症状外，患者和护理者教育以及与治疗团队的频繁沟通对于识别和有效管理 irAE 是必不可少的。在[免疫治疗相关毒性管理 NCCN Guidelines](#) 中总结了与免疫检查点抑制剂相关的免疫相关毒性的监测和管理建议。irAE 的监测和管理有两大类：一类用于含伊匹单抗的方案，另一类用于抗 PD-1 单药治疗。临床医生需要自我教育，了解毒性反应的模式和对这些毒性反应的认识，以及管理策略。强烈推荐正式的培训项目，同时仔细并经常参考 1) [免疫治疗相关毒性管理 NCCN Guidelines](#)<sup>691</sup> 和相关的药品说明书<sup>394-396</sup>；2) FDA 批准的其他材料，其中详细描述了与伊匹单抗相关的 irAE 的体征和症状以及详细的管理方案<sup>692</sup>；3) 监测和管理 irAE 的标准机构规程，规程由多学科专家的意见汇编。

### **BRAF 抑制剂毒性的预防与管理**

发热在接受 BRAF 靶向治疗的患者中常见，并且常常是发作性的，通常在治疗开始后 2-4 周发生。发热可能伴有寒战、盗汗、皮疹、脱水、电解质异常和低血压。发热应通过停止治疗和使用退热药如对乙酰氨基酚和/或非甾体类抗炎药来处理。在发热时停止或暂停使用 BRAF/MEK 抑制剂治疗往往会中断发热发作。在发热和发热相关症状消退后，可尝试以降低的剂量恢复 BRAF/MEK 抑制剂治疗。恢复 BRAF/MEK 抑制剂治疗后，可再次发生发

热事件。还应告知接受 BRAF 靶向治疗的患者，出现关节疼痛和肿胀、视力变化以及皮肤表现时应报告。出现皮肤并发症的患者应及时转诊给皮肤科医生进行管理和监测。患者应被告知与这些药物相关的光敏反应的可能性，并建议尽量减少紫外线照射，穿紫外线防护服，使用高 SPF 的防晒霜。

BRAF 和/或 MEK 抑制剂可与辐照相互作用，导致中枢神经系统、肺、皮肤和内脏毒性增加。应考虑在分次放疗前后 ≥3 天和 SRS 前后 ≥1 天（或其他高剂量分割方案）停用 BRAF 和/或 MEK 抑制剂。

### **白细胞介素 -2 毒性反应的管理**

由于报道的高毒性，在使用大剂量 IL-2 时需要谨慎。如果考虑使用 IL-2，NCCN 专家组建议患者到具有相关专业经验的机构接受治疗。IL-2 的禁忌症包括器官储备不足、体能状态差、未治疗过的或活动性脑受累。此外，专家组成员比较关注伊匹单抗与大剂量 IL-2 治疗之间的潜在协同毒性，尤其是胃肠道毒性。

### **脑转移患者的治疗建议**

对于脑转移患者，中枢神经系统病灶的治疗通常优先考虑，以延缓或预防颅内出血、癫痫发作或神经功能障碍。如[中枢神经系统癌症 NCCN Guidelines](#) 所述，黑色素瘤脑转移的治疗基于症状、病变的数量和病变的位置。SRS 和/或 WBRT 既可作为主要治疗，也可作为手术切除后的辅助治疗。与 WBRT 相比，SRS 可能具有更好的长期安全性，并且中枢神经系统病情会较早达到确定的稳定状态，从而可以更早地采用需要中枢神经系统病情稳定的全身性药物和进入要求中枢神经系统病情稳定的临床试验。对于 BRAF 突变并伴有全身性和中枢神经系统病灶的患者，BRAF 或 BRAF/MEK 抑制剂全身性治疗有时可作为一线治疗，并根据需要采用放射



治疗。脑部治疗后，颅外病灶的处理方案与无脑转移的患者相同。伊匹单抗治疗有长期控制中枢神经系统以外的病灶的潜力。

对于既有脑转移又有颅外转移的患者，可以在治疗中枢神经系统病灶期间或之后进行全身治疗，但大剂量 IL-2 治疗除外，后者对先前未经治疗的脑转移患者无效，并且可能使围绕未经治疗的转移灶的水肿加重。对于脑转移灶小、无明显转移灶周围水肿的患者，IL-2 治疗的价值存在分歧；IL-2 可考虑用于某些病例（2B 类推荐）。放疗和全身治疗之间的相互作用需要非常仔细地考虑，因为有可能增加毒性，特别是同时或先后连续进行 BRAF 靶向治疗和放射治疗。

### 随访

在缺乏明确数据的情况下，关于黑色素瘤患者的适当随访意见分歧很大。对适当的监测方法、检查或其他检测的频率存在争论。迄今为止，尚无数据支持内脏转移的症状前检测可改善患者结局。虽然对无疾病证据 (NED) 患者进行持续监测的明显近期临床目标是发现复发或第二原发性黑色素瘤，但重要的是要考虑持续监测对生存率改善、患者生活质量的长期影响和暴露于与某些监测方法相关的风险。<sup>693-695</sup>

### 监测模式

经测试的对黑色素瘤患者进行随访的方法包括患者自我检查或症状报告、临床体检、血液测试和各种影像学检查方法（如胸部 X 线、超声、CT、PET/CT、MRI）。在回顾性和观察性研究中，通过所采用的监测方法检测到的病变（复发和第二原发性黑色素瘤）的比例对这些方法的实用性进行了评估。这些研究表明，大多数复发是由患者或在诊所体检时发现的。在不同的研究中，患者发现复发的比例存在差异（17%-67%），医生体检发现复发

的比例也存在差异（14%-55%），但显然这两种方法对于随访期间的有效监测都是必不可少的。<sup>696-702</sup> 影像学检查发现 7% 到 49% 的复发。<sup>126,696,698-702</sup> 检测复发的影像学检查包括 CT 扫描、淋巴结超声、胸部 X 线或腹部超声；脑 MRI 或其他影像学方法很少发现复发。<sup>696,698,700-702</sup> 即使在定期进行实验室检测的前瞻性试验中，通过血液检查结果发现复发的情况也极为罕见。<sup>126,700</sup>

患者或医生临床检查发现的复发通常是局部病灶、区域性卫星灶或中途转移灶，或淋巴结灶，远距离转移灶较少发现。<sup>126,700</sup> 另一方面，影像学检测到的复发更可能是远处转移灶和淋巴结转移灶；影像学检查很少能发现局部或中途转移复发。<sup>126,700</sup> 这些发现，结合某些研究中影像学检查对复发的低发现率，<sup>696,698,701,702</sup> 提示影像学检查几乎不能用于监测，尤其是在早期黑色素瘤患者中，这些患者不太可能出现全身性复发转移灶。

### 影像学方法：敏感性、选择性和安全性

对影像学的研究报告了影像学检查发现率低、假阳性高（通常使得患者焦虑增加，与进一步检查相关的医疗费用增加）、以及累积辐射暴露的风险。<sup>693,694,703-709</sup> 一项大型荟萃分析比较了超声成像、CT、PET 和 PET/CT 对黑色素瘤患者的分期和监测。<sup>134</sup> 包括了含 10,528 名患者的 74 项研究的数据。在分期和监测方面，超声对淋巴结转移的敏感性和特异性最高，而 PET/CT 在检测远处转移方面表现出优势。然而，CT 和 PET/CT 的安全性是一个值得关注的问题，因为基于大量人群的研究表明，反复 CT 和核医学影像检查的累积辐射暴露可能与癌症风险增加有关。<sup>694,695,710</sup>

淋巴引流区超声已经成为一种监测有资格接受前哨淋巴结活检 (SLNB) 但未行 SLNB，或 SLNB 在技术上不成功或不可行的患者的方法。超声监测常用于前哨淋巴结阳性而选择不接受完全性淋巴结清扫 (CLND) 的患者。一项

前瞻性随机试验将前哨淋巴结阳性患者的淋巴引流区超声监测与 CLND 进行比较，结果表明超声监测是安全的。<sup>275</sup> 一项类似但规模更大的试验的结果正在被热切期待。<sup>276</sup>

### 复发模式

为了设计高效、有效的随访计划，必须了解总的分期特异性复发风险、至初次复发的中位时间以及复发的可能位置。

### 分期特异性复发概率

复发的可能性取决于原发病初诊时的分期。初发时分期高则复发风险增加，复发分布也发生变化。<sup>126,697,700,711,712</sup> 完全切除的原位黑色素瘤的复发率很低，除了某些亚型可能局部复发（如恶性雀斑样痣）外，患者在切除后被认为是治愈的。<sup>243,244,246,713</sup>

对于 I-II 期、且初始治疗后处于无病状态的黑色素瘤患者，复发分布如下：约 15%-20% 为局部或中途转移，约 50% 发生区域淋巴结转移，29% 发生远处转移。<sup>711,712</sup> 在 III 期黑色素瘤患者中，远处复发的可能性更高（约 50%），其余的复发为局部复发和区域淋巴结复发。<sup>126</sup> 初诊时 III 期亚期越高，远处复发的比例越加大。

### 复发时间

一般来说，早期黑色素瘤复发的频率较低，而复发时间较晚，而晚期黑色素瘤复发的频率较高，复发时间较早。对于所有分期的黑色素瘤，复发的风险一般随时间延长（从诊断开始）而降低，尽管在任何时候都不会达到零。

<sup>126,697,698,700,712</sup> 研究表明复发风险的平台期的复发率在 2% 到 5%。

<sup>126,697,714,715</sup> 延迟复发（诊断后 10 年以上）有据可查，特别是对于初诊时为早期黑色素瘤的患者。<sup>714-716</sup> 几项研究的数据表明，复发风险达到低平台所

需的时间取决于初诊时疾病的分期。在一项对初诊时为 I 期黑色素瘤的患者 (N=1568) 的回顾性研究中，293 例患者中 80% 的复发发生在头 3 年内，但一些复发 (<8%) 是在初始治疗的 5-10 年后发现。<sup>697</sup> 一项前瞻性研究发现，初诊时为 I 期或 II 期的患者初次诊断后 4.4 年复发风险达到低水平。<sup>700</sup> 而初诊时为 III 期的患者仅 2.7 年后复发的风险就达到了低水平。<sup>700</sup> 一项对初诊时为 III 期的患者进行的回顾性研究计算了复发风险降至 5% 或更低所需的时间，并发现这一时间随着初诊时亚期（从 IIIA 期到 IIIC 期）的增加而缩短。<sup>126</sup> 与局部或区域性复发相比，远处部位的复发发生的时间更长，并且初诊时患有较晚期黑色素瘤患者的所有类型的复发（局部、区域性和远处）都发生较快。<sup>126,712</sup> 初诊时为 IIIA 和 IIIB 期黑色素瘤的患者，超过 95% 的区域淋巴结和远处复发在 3 年内发现，而 IIIC 期黑色素瘤的这一时间为 2 年。<sup>126</sup>

总之，初诊时更晚期的患者更有可能复发，而且复发得更快。初诊时较早期的患者复发的可能性较小，而且复发的速度较慢，特别是远处复发的时间很长。在已经有过一次复发的患者中，后续的复发间隔时间往往越来越短。<sup>712</sup>

### 发生第二个原发性黑色素瘤的风险

初发原发性黑色素瘤治愈的患者发生第二个原发性黑色素瘤的风险增加。虽然比率各不相同，但大多数研究报告，有 2% 至 10% 的患上第一个原发性黑色素瘤的患者患上第二个原发性黑色素瘤。<sup>697,700,717-720</sup> 出现第二个原发性黑色素瘤的风险通常随着第一个原发性黑色素瘤诊断之后的时间的延长而降低。<sup>721</sup> 大约三分之一的第二个原发性黑色素瘤是在首个黑色素瘤诊断的同时或头 3 个月内发现，<sup>717</sup> 大约一半是在第一年内被确诊。<sup>718</sup> 对于已经发生 2 个原发性黑色素瘤的患者，发生第三个的风险更高（1 年为 16%，5 年为 31%）。<sup>718</sup> 第二个原发性黑色素瘤很可能发生在与原发病灶相同的身体区



域，<sup>720</sup>并且通常比原发病灶薄，<sup>718,722</sup>这可能是由于临床监测频率增加的缘故。非典型/发育不良痣的存在和黑色素瘤的阳性家族史增加了发生第二个原发性黑色素瘤的概率。<sup>718,722</sup>

### 监测的长期影响

很难确定强化监测对黑色素瘤患者结局的影响。有组织的随访计划可以在更有治愈可能的早期发现复发。这种随访在理论上特别适用于有发生第二个原发性黑色素瘤风险的患者、没有接受前哨淋巴结活检 (SLNB) 的有淋巴结复发风险的患者、或者那些前哨淋巴结阳性但选择不接受完全性淋巴结切除术的患者。

进行有组织的随访计划的其他几个原因包括：提供持续的社会心理支持、找出家族史、筛查第二个不是黑色素瘤的原发性恶性肿瘤、对患者进行教育以及记录治疗结果。<sup>722-724</sup>

### 复发后生存率

早期发现复发被认为是有益的，因为较低的肿瘤负荷和较年轻的年龄与改善的治疗缓解率和生存率相关。然而，这一概念尚未得到证实，即使可以使用更有效的治疗晚期黑色素瘤的疗法。需要前瞻性随机试验来评估监测是否提高生存率，并确定随访监测的最佳频率和持续时间。在没有此类试验的情况下，复发后生存的模式和危险因素可以帮助设计适当的监测时间表。

### 复发后生存的危险因素

复发后的生存率一般较低，这取决于初诊时的黑色素瘤分期、复发部位、复发分期、无病间隔时间、肿瘤厚度、溃疡情况以及复发后初始治疗是否起效等因素的影响。<sup>711,715,725-727</sup> 淋巴结或远处转移复发者的生存率也取决于最大转移的直径、转移的数目和是否有内脏转移。<sup>711,726</sup>

### 患者的生活质量和情绪健康

在设计随访时间表时，一个额外的考虑因素是监测对患者生活质量的影响。虽然检查结果正常可以对患者的情绪健康产生积极的影响，但随访也会引起与前往诊所、检查经历和等待结果相关的压力。一项对 15 项早期 (I/II) 黑色素瘤患者心理社会结局研究的荟萃分析发现，尽管随访时焦虑是常见的，但患者对得到结果后的安心、信息和心理社会支持也很看重。<sup>728</sup> 随访检查或影像学检查主要是由患者主动要求的并不少见。

对患者的心理社会支持不仅影响其生活质量，而且可能影响临床结局。在一项随机研究中，那些在诊断和初次手术治疗后不久就参加了有组织的心理小组干预的患者显示，与那些没有进行心理小组干预的患者相比，复发率下降，生存率明显提高。<sup>723</sup> 值得注意的是，积极行为应对的改善与长时间后结局改善相关。

### 患者教育

对黑色素瘤患者及其家属应进行皮肤癌预防教育。<sup>729,730</sup> 越来越多的证据表明，经常使用防晒霜可能会降低今后黑色素瘤的发病率。<sup>731</sup> 患者可以了解讨论皮肤癌预防的各种资源。美国皮肤癌预防委员会提供了有用的资源列表，网址为 <http://www.skincancerprevention.org/resources>。

### NCCN 建议

本节所述的随访建议是用于监测无疾病证据 (NED) 的患者的复发情况。关于评估疗效的建议在具体治疗章节中描述，或由医生自行决定。

NCCN 的随访建议主要基于回顾性研究，普遍接受的临床实践和专家组共识，因此并不是硬性规定。专家组认为，以与风险相称的频率对黑色素瘤患者进行终生皮肤病学监测的建议是适当的。风险评估应包括复发、转移、或



第二原发性黑色素瘤或其他皮肤癌的可能性。建议根据个体临床情况酌情决定适当的随访时间表。专家组建议制定医疗机构的随访规程，尽管各医疗机构因机构结构、资源和程序以及所服务人口的特点而有所不同，但这些规程可以与指南的宏观指标保持一致。由于今后患黑色素瘤和非黑色素瘤皮肤癌的终生风险增加，因此以与风险相称的频率进行终生皮肤病学监测是适当的。

为了在成本和临床疗效之间取得平衡，随访时间表应取决于与复发风险，第二原发黑色素瘤风险以及复发或第二原发黑色素瘤可有效治疗的概率相关的多种患者和疾病特异性因素。尽管最佳的随访时间仍有争议，但对所有转移性黑色素瘤患者进行超过 5 年的深入随访可能不具有成本效益。

重要的是要强调指出，大多数复发是通过患者报告的症状和医师或患者报告的体检结果检测出来的，而不是通过影像学监测发现的。随访计划应考虑这些不同监测方法在不同情况下的效用。对于诊断为 I/II 期黑色素瘤的患者，随访的重点是体检和症状记录，而对于更晚期或有其他复发危险因素的症状患者，可将影像学检查纳入随访。

### 对所有患者的共同建议

对于所有黑色素瘤患者，包括那些在 0 期原位黑色素瘤治疗后无疾病证据 (NED) 的患者，建议终身至少每年进行一次皮肤检查和监测。应仔细进行年度检查，因为常规临床检查具有最大的诊断价值；它是早期发现可治疗疾病的最具成本效益的方法，而根据症状或临床发现进行影像学检查可提供额外的诊断效益。具有与后续原发性黑色素瘤风险增加相关的危险因素的患者，如先前的多发原发性黑色素瘤、黑色素瘤家族史、非典型/发育不良痣的存在，应参加更强化的监测计划，并可受益于诸如高分辨率全身摄影等辅助检查手段。建议在临床团队之间进行协调，以避免年度检查（以及任何进

一步的测试）在各个科室之间重复。临床医生应教育所有治疗后的 IA 至 IV 期黑色素瘤（并且处于无疾病证据状态）患者，应定期进行皮肤和淋巴结的自我检查。

区域淋巴结超声可用于淋巴结体检不明确的患者、建议进行但未行前哨淋巴结活检 (SLNB) 的患者、有行 SLNB 的指征但不可能行 SLNB 或 SLNB 不成功的患者、或 SLNB 阳性但未行完全性淋巴结清扫 (CLND) 的患者。淋巴引流区超声不能替代 SLNB 或 CLND。

不建议使用血常规检查来检测复发。在出现复发的相关体征和/或症状时，应立即进行适当的检查，包括放射影像学检查。

随访计划应根据复发风险、既往原发性黑色素瘤、以及黑色素瘤家族史来制定，并包括其他因素，例如非典型痣、痣/发育不良痣以及患者/医师的关注。

### 具体建议

#### IA-IIA 期

对于 IA 至 IIA 期的黑色素瘤患者，应在 5 年内每 6 至 12 个月进行一次全面的问诊和体检，重点是区域淋巴结和皮肤，此后应根据临床要求每年进行一次。专家组的共识是，用影像学检查来筛查无症状复发/转移对这些患者无用。

#### IIB-IV 期

对于 IIB-IV 期黑色素瘤患者，应在 2 年内每 3 至 6 个月进行一次全面的问诊和体检；随后 3 年内每隔 3 至 12 个月进行一次；此后每年进行一次。监测间隔应根据亚期和复发危险因素的评估定制。由于缺乏严格的影像学检查



常规监测与 IIB-IIC 期患者的长期结局改善之间关系的有意义的的数据，这些建议仍存在争议。3 年内定期中枢神经影像学检查监测可避免诊断为症状性中枢神经复发的 IIIC 期患者的一些严重病情。然而，超出三年的脑部 MRI 监测的检出率很低，因此不太可能有用。

尽管在基线时并不推荐，但在缺乏确切数据的情况下，专家组认可医生自行决定是否每 3-12 个月检查一次胸部 X 线、CT、脑部 MRI 和/或 PET/CT（除非参与的临床试验另有规定）以筛查复发（2B 类推荐）。由于大多数复发在最初 3 年内出现（取决于分期和其他风险因素），因此不建议在 3-5 年后用常规影像学检查来筛查无症状复发。

既往脑转移会增加新发脑转移的风险，治疗成功率随着脑肿瘤负荷的降低而增加；因此，推荐对于有脑转移的患者进行更频繁的脑部 MRI 检查。

### 随访计划定制：主要考虑因素

随访的频率和断层成像的频率应基于患者处于无病状态后任何时间点复发的条件概率，以及治疗方案。对高风险患者的监测应比对低风险患者的监测更频繁，尤其是在头两年。

假阳性的可能性、避免不必要治疗的愿望、患者的焦虑、累积辐射暴露的潜在不利影响、医疗费用以及在检测到无症状复发的情况下可用的治疗方案，以上这些都会影响到断层成像的检查频率和结果解读。

所有关于复发风险、监测和生存的可用数据都是基于在较老的、普遍无效的化疗时代接受治疗的患者，而不是基于目前的靶向治疗或检查点免疫治疗的患者。有必要进行前瞻性分析，以确定使用更新的靶向疗法和免疫疗法是否会影响无症状高危患者的监测建议。

## 复发的治疗

### NCCN 建议

#### 持续性病灶或局部瘢痕复发

专家组认识到初次不充分切除后真性局部瘢痕复发（这很可能代表局部持续性病灶）和初次充分切除后局部复发（这可能代表在扩大切除瘢痕附近出现真皮淋巴瘤灶）之间的区别。<sup>732</sup>在前一种情况下，根据原位和/或水平生长期，再切除后的预后与复发病灶的镜下分期相关，而后一种情况的预后与复发的区域性疾病相似。

而持续性病灶，即初次不充分切除后真性局部瘢痕复发，需要活检来确认。活检的指导原则应与原发性肿瘤的指导原则相同。检查是根据镜下分期特征，应类似于对原发性肿瘤的检查。根据原发性肿瘤的特点，建议再切除至适当的切缘，同时进行或不进行淋巴显影和前哨淋巴结活检 (SLNB)。辅助治疗应根据复发的病理分期，应与相同分期的原发性肿瘤相似。

#### 局部、卫星灶和/或中途转移灶复发

可能情况下或有临床指征时，应以病理证实最初临床复发。如果可行，应通过细针穿刺 (FNA) 细胞学检查、或空芯针活检、切口活检或切除活检进行病理证实。局部或卫星灶复发位于黑色素瘤瘢痕内的真皮深层或皮下脂肪内，或位于邻近黑色素瘤瘢痕的卫星转移灶内。根据定义，它们是最初充分扩大切除后的复发，并且缺乏原位或水平生长期。如果患者正被考虑进行靶向治疗或入组突变状态作为入选标准的临床试验，则应评估复发组织（首选）或以前保存的组织的突变状态。推荐基线影像学检查（CT 和/或 PET/CT 或 MRI）以进行分期和评估特定体征或症状（2B 类推荐）。



所有局部、卫星或中途转移病灶复发的病例应考虑参与临床试验。在没有区域外病灶的情况下，建议在可行的情况下彻底手术切除以获得阴性切缘。可切除的中途转移患者可根据个人情况考虑使用淋巴显影加前哨淋巴结活检 (SLNB) (2B 类推荐)。SLNB 阳性对已经确认局部区域复发患者的预后意义尚不明确。

治疗无法切除的局部、卫星或中途转移复发的方案包括病灶内注射 T-VEC、马法兰隔离肢体灌注 (ILP) 或隔离肢体输注 (ILI)、或全身治疗 (与对转移性疾病的推荐相同)。以下是 2B 类推荐的替代方案：卡介苗、IFN  $\alpha$  或 IL-2 的病灶内注射、咪喹莫特外用 (用于真皮浅层病变)、局部消融治疗或放疗。

其中任何一种治疗达到完全缓解后，后继的可选方案包括参加临床试验或观察。对于那些通过手术达到无病状态的患者，另外一种辅助治疗方案是高剂量干扰素  $\alpha$  (2B 类推荐)。

### 区域淋巴结复发

对于诊断为区域淋巴结复发的患者，临床诊断应通过细针穿刺活检 (首选) 或空芯针活检、切口活检或切除活检来确认。如果患者正被考虑进行靶向治疗或入组突变状态作为入选标准的临床试验，则应评估复发组织 (首选) 或以前保存的组织的突变状态。推荐基线影像学检查 (CT 和/或 PET/CT 或 MRI) 以进行分期和评估特定体征或症状 (2B 类推荐)。

对于以前未行淋巴结清扫或有过不完全淋巴结清扫的患者，建议行完全性淋巴结清扫 (CLND)。如果患者以前接受过 CLND，如果可能的话，建议切除复发病灶至阴性切缘。在完全切除淋巴结复发后，辅助治疗的选择包括临床试验、观察、或对于先前未接受治疗的患者以高剂量干扰素  $\alpha$  或聚乙二醇

化干扰素  $\alpha$  治疗、高剂量伊匹单抗 (2B 类推荐) 或生物化疗 (2B 类推荐)。在选定的高危患者中，根据受累淋巴结的大小、位置和数目，和/或肉眼可见的淋巴结外侵犯，也可考虑对淋巴引流区进行辅助放疗 (2B 类推荐)。对于未完全切除的淋巴结复发，无法切除的病灶或全身性黑色素瘤患者，治疗方案包括全身性治疗 (首选)、临床试验、姑息性放疗、瘤内注射 T-VEC 或最佳支持治疗 (参见[姑息治疗 NCCN Guidelines](#))。

### 远处复发

对于出现远处复发的患者，检查和治疗方案与先前所述初诊时即为 IV 期转移性疾病的患者相似。

### 总结

黑色素瘤 NCCN Guidelines 代表了将大量的知识和经验提炼和简化为相当简单的管理算法的努力。通常，原发性肿瘤治疗建议的支持数据要优于复发性疾病治疗建议的支持数据。这些准则旨在作为一个起点，专家组认识到所有有关个体患者管理的临床决策都必须受临床医生的判断和其他因素 (例如当地资源和专业知识以及个体患者的需求、愿望和期望) 控制。此外，黑色素瘤 NCCN Guidelines 每年都会进行修订，并随着新数据的出现而不断更新。



### 参考文献

1. Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer statistics, 2016. *CA Cancer J Clin* 2016;66:7-30. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26742998>.
2. Jemal A, Saraiya M, Patel P, et al. Recent trends in cutaneous melanoma incidence and death rates in the United States, 1992-2006. *J Am Acad Dermatol* 2011;65:S17-25 e11-13. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22018063>.
3. National Cancer Institute. Surveillance Epidemiology and End Results. 2008. Available at: <http://seer.cancer.gov/statfacts/html/melan.html#ref11>. Accessed April 18, 2014.
4. Ekwueme DU, Guy GP, Jr., Li C, et al. The health burden and economic costs of cutaneous melanoma mortality by race/ethnicity—United States, 2000 to 2006. *J Am Acad Dermatol* 2011;65:S133-143. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22018062>.
5. Naeyaert JM, Brochez L. Clinical practice. Dysplastic nevi. *N Engl J Med* 2003;349:2233-2240. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14657431>.
6. Rigel DS, Rivers JK, Kopf AW, et al. Dysplastic nevi. Markers for increased risk for melanoma. *Cancer* 1989;63:386-389. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2910446>.
7. Evans RD, Kopf AW, Lew RA, et al. Risk factors for the development of malignant melanoma--I: Review of case-control studies. *J Dermatol Surg Oncol* 1988;14:393-408. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/3280634>.
8. Williams ML, Sagebiel RW. Melanoma risk factors and atypical moles. *West J Med* 1994;160:343-350. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8023484>.
9. Ivry GB, Ogle CA, Shim EK. Role of sun exposure in melanoma. *Dermatol Surg* 2006;32:481-492. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16681655>.
10. Colantonio S, Bracken MB, Beecker J. The association of indoor tanning and melanoma in adults: systematic review and meta-analysis. *J Am Acad Dermatol* 2014;70:847-857 e841-818. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24629998>.
11. Gordon D, Gillgren P, Eloranta S, et al. Time trends in incidence of cutaneous melanoma by detailed anatomical location and patterns of ultraviolet radiation exposure: a retrospective population-based study. *Melanoma Res* 2015;25:348-356. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26050147>.
12. Green AC, Wallingford SC, McBride P. Childhood exposure to ultraviolet radiation and harmful skin effects: epidemiological evidence. *Prog Biophys Mol Biol* 2011;107:349-355. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21907230>.
13. Tsoo H, Atkins MB, Sober AJ. Management of cutaneous melanoma. *N Engl J Med* 2004;351:998-1012. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15342808>.
14. Balch CM, Gershenwald JE, Soong SJ, et al. Final version of 2009 AJCC melanoma staging and classification. *J Clin Oncol* 2009;27:6199-6206. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19917835>.
15. Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer statistics, 2015. *CA Cancer J Clin* 2015;65:5-29. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25559415>.
16. Oliveira Filho RS, Ferreira LM, Biasi LJ, et al. Vertical growth phase and positive sentinel node in thin melanoma. *Braz J Med Biol Res* 2003;36:347-350. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12640499>.
17. Yonick DV, Ballo RM, Kahn E, et al. Predictors of positive sentinel lymph node in thin melanoma. *Am J Surg* 2011;201:324-327; discussion 327-328. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21367372>.
18. 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;11:247-258. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14993019>.



19. Kesmodel SB, Karakousis GC, Botbyl JD, et al. Mitotic rate as a predictor of sentinel lymph node positivity in patients with thin melanomas. *Ann Surg Oncol* 2005;12:449-458. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15864482>.
20. Kibbi N, Kluger H, Choi JN. Melanoma: Clinical Presentations. *Cancer Treat Res* 2016;167:107-129. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26601860>.
21. Mihajlovic M, Vlajkovic S, Jovanovic P, Stefanovic V. Primary mucosal melanomas: a comprehensive review. *Int J Clin Exp Pathol* 2012;5:739-753. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23071856>.
22. Curtin JA, Busam K, Pinkel D, Bastian BC. Somatic activation of KIT in distinct subtypes of melanoma. *J Clin Oncol* 2006;24:4340-4346. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16908931>.
23. Luke JJ, Triozzi PL, McKenna KC, et al. Biology of advanced uveal melanoma and next steps for clinical therapeutics. *Pigment Cell Melanoma Res* 2015;28:135-147. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25113308>.
24. Shields CL, Kaliki S, Furuta M, et al. American Joint Committee on Cancer Classification of Uveal Melanoma (Anatomic Stage) Predicts Prognosis in 7731 Patients: The 2013 Zimmerman Lecture. *Ophthalmology* 2015;122:1180-1186. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25813452>.
25. Tacastacas JD, Bray J, Cohen YK, et al. Update on primary mucosal melanoma. *J Am Acad Dermatol* 2014;71:366-375. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24815565>.
26. Coit DG. NCCN Guidelines and quality cancer care: where have we come from, and where should we be going? *J Natl Compr Canc Netw* 2016;14:373-377. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27059186>.
27. Edge SB, Carducci M, Byrd DR, eds. *AJCC Cancer Staging Manual* (ed 7). New York: Springer-Verlag New York, LLC; 2009.
28. Balch CM, Gershenwald JE, Soong SJ, et al. Multivariate analysis of prognostic factors among 2,313 patients with stage III melanoma: comparison of nodal micrometastases versus macrometastases. *J Clin Oncol* 2010;28:2452-2459. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20368546>.
29. 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;29:2199-2205. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21519009>.
30. Balch CM, Soong SJ, Gershenwald JE, et al. Age as a prognostic factor in patients with localized melanoma and regional metastases. *Ann Surg Oncol* 2013;20:3961-3968. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23838920>.
31. Maurichi A, Miceli R, Camerini T, et al. Prediction of survival in patients with thin melanoma: results from a multi-institution study. *J Clin Oncol* 2014;32:2479-2485. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25002727>.
32. Eriksson H, Frohm-Nilsson M, Jaras J, et al. Prognostic factors in localized invasive primary cutaneous malignant melanoma: results of a large population-based study. *Br J Dermatol* 2015;172:175-186. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24910143>.
33. In 't Hout FE, Haydu LE, Murali R, et al. Prognostic importance of the extent of ulceration in patients with clinically localized cutaneous melanoma. *Ann Surg* 2012;255:1165-1170. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22566014>.
34. Lyth J, Hansson J, Ingvar C, et al. Prognostic subclassifications of T1 cutaneous melanomas based on ulceration, tumour thickness and Clark's level of invasion: results of a population-based study from the Swedish Melanoma Register. *Br J Dermatol* 2013;168:779-786. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23066913>.
35. Piris A, Mihm MC, Jr., Duncan LM. AJCC melanoma staging update: impact on dermatopathology practice and patient management. *J Cutan Pathol* 2011;38:394-400. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21385199>.





36. 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;97:1488-1498. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12627514>.

37. 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;11:426-433. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15070604>.

38. Gimotty PA, Elder DE, Fraker DL, et al. Identification of high-risk patients among those diagnosed with thin cutaneous melanomas. *J Clin Oncol* 2007;25:1129-1134. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17369575>.

39. Xu X, Chen L, Guerry D, et al. Lymphatic invasion is independently prognostic of metastasis in primary cutaneous melanoma. *Clin Cancer Res* 2012;18:229-237. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22096024>.

40. Barnhill RL, Katzen J, Spatz A, et al. The importance of mitotic rate as a prognostic factor for localized cutaneous melanoma. *J Cutan Pathol* 2005;32:268-273. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15769275>.

41. College of American Pathologists. Protocol for the Examination of Specimens from Patients with Melanoma of the Skin. 2013. Available at: [http://www.cap.org/apps/docs/committees/cancer/cancer\\_protocols/2013/SkinMelanoma\\_13protocol\\_3300.pdf](http://www.cap.org/apps/docs/committees/cancer/cancer_protocols/2013/SkinMelanoma_13protocol_3300.pdf). Accessed April 18, 2014.

42. 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;53:2183-2187. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/6704906>.

43. Bichakjian CK, Halpern AC, Johnson TM, et al. Guidelines of care for the management of primary cutaneous melanoma. American Academy of Dermatology. *J Am Acad Dermatol* 2011;65:1032-1047. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21868127>.

44. Sober AJ, Chuang TY, Duvic M, et al. Guidelines of care for primary cutaneous melanoma. *J Am Acad Dermatol* 2001;45:579-586. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11568750>.

45. Taylor RC, Patel A, Panageas KS, et al. Tumor-infiltrating lymphocytes predict sentinel lymph node positivity in patients with cutaneous melanoma. *J Clin Oncol* 2007;25:869-875. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17327608>.

46. Nagore E, Oliver V, Botella-Estrada R, et al. Prognostic factors in localized invasive cutaneous melanoma: high value of mitotic rate, vascular invasion and microscopic satellitosis. *Melanoma Res* 2005;15:169-177. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15917698>.

47. Raskin L, Ludgate M, Iyer RK, et al. Copy number variations and clinical outcome in atypical spitz tumors. *Am J Surg Pathol* 2011;35:243-252. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21263245>.

48. Gerami P, Cook RW, Russell MC, et al. Gene expression profiling for molecular staging of cutaneous melanoma in patients undergoing sentinel lymph node biopsy. *J Am Acad Dermatol* 2015;72:780-785 e783. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25748297>.

49. Gerami P, Cook RW, Wilkinson J, et al. Development of a prognostic genetic signature to predict the metastatic risk associated with cutaneous melanoma. *Clin Cancer Res* 2015;21:175-183. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25564571>.

50. Clarke LE, Warf BM, Flake DD, 2nd, et al. Clinical validation of a gene expression signature that differentiates benign nevi from malignant melanoma. *J Cutan Pathol* 2015;42:244-252. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25727210>.

51. Nsengimana J, Laye J, Filia A, et al. Independent replication of a melanoma subtype gene signature and evaluation of its prognostic value and biological correlates in a population cohort. *Oncotarget* 2015;6:11683-11693. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25871393>.



52. Cirenajwis H, Ekedahl H, Lauss M, et al. Molecular stratification of metastatic melanoma using gene expression profiling: Prediction of survival outcome and benefit from molecular targeted therapy. *Oncotarget* 2015;6:12297-12309. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25909218>.

53. Lallas A, Kyrgidis A, Ferrara G, et al. Atypical Spitz tumours and sentinel lymph node biopsy: a systematic review. *Lancet Oncol* 2014;15:e178-183. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24694641>.

54. Hung T, Piris A, Lobo A, et al. Sentinel lymph node metastasis is not predictive of poor outcome in patients with problematic spitzoid melanocytic tumors. *Hum Pathol* 2013;44:87-94. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22939951>.

55. Sepehr A, Chao E, Trefrey B, et al. Long-term outcome of Spitz-type melanocytic tumors. *Arch Dermatol* 2011;147:1173-1179. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21680758>.

56. Meyers MO, Yeh JJ, Deal AM, et al. Age and Breslow depth are associated with a positive sentinel lymph node in patients with cutaneous melanocytic tumors of uncertain malignant potential. *J Am Coll Surg* 2010;211:744-748. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20869269>.

57. Ghazi B, Carlson GW, Murray DR, et al. Utility of lymph node assessment for atypical spitzoid melanocytic neoplasms. *Ann Surg Oncol* 2010;17:2471-2475. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20224858>.

58. Ludgate MW, Fullen DR, Lee J, et al. The atypical Spitz tumor of uncertain biologic potential: a series of 67 patients from a single institution. *Cancer* 2009;115:631-641. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19123453>.

59. Ji AL, Bichakjian CK, Swetter SM. Molecular Profiling in Cutaneous Melanoma. *J Natl Compr Canc Netw* 2016;14:475-480. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27059194>.

60. Winnepeninckx V, Lazar V, Michiels S, et al. Gene expression profiling of primary cutaneous melanoma and clinical outcome. *J Natl Cancer Inst* 2006;98:472-482. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16595783>.

61. Brunner G, Reitz M, Heinecke A, et al. A nine-gene signature predicting clinical outcome in cutaneous melanoma. *J Cancer Res Clin Oncol* 2013;139:249-258. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23052696>.

62. Timar J, Gyorffy B, Raso E. Gene signature of the metastatic potential of cutaneous melanoma: too much for too little? *Clin Exp Metastasis* 2010;27:371-387. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20177751>.

63. Kim K, Zakharkin SO, Allison DB. Expectations, validity, and reality in gene expression profiling. *J Clin Epidemiol* 2010;63:950-959. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20579843>.

64. Zakharkin SO, Kim K, Mehta T, et al. Sources of variation in Affymetrix microarray experiments. *BMC Bioinformatics* 2005;6:214. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16124883>.

65. Bammler T, Beyer RP, Bhattacharya S, et al. Standardizing global gene expression analysis between laboratories and across platforms. *Nat Methods* 2005;2:351-356. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15846362>.

66. Shedden K, Chen W, Kuick R, et al. Comparison of seven methods for producing Affymetrix expression scores based on False Discovery Rates in disease profiling data. *BMC Bioinformatics* 2005;6:26. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15705192>.

67. Lee SC, Tan HT, Chung MC. Prognostic biomarkers for prediction of recurrence of hepatocellular carcinoma: current status and future prospects. *World J Gastroenterol* 2014;20:3112-3124. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24696598>.

68. Hornberger J, Alvarado MD, Rebecca C, et al. Clinical validity/utility, change in practice patterns, and economic implications of risk stratifiers to predict outcomes for early-stage breast cancer: a systematic review. *J Natl Cancer Inst* 2012;104:1068-1079. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22767204>.



69. Laas E, Mallon P, Duhoux FP, et al. Low concordance between gene expression Signatures in ER positive HER2 negative breast carcinoma could impair their clinical application. PLoS One 2016;11:e0148957. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26895349>.

70. Liu Z, Zhang XS, Zhang S. Breast tumor subgroups reveal diverse clinical prognostic power. Sci Rep 2014;4:4002. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24499868>.

71. 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 Clin Oncol 2001;19:3622-3634. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11504744>.

72. Cascinelli N, Belli F, Santinami M, et al. Sentinel lymph node biopsy in cutaneous melanoma: the WHO Melanoma Program experience. Ann Surg Oncol 2000;7:469-474. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10894144>.

73. Staus Muller MG, van Leeuwen PA, de Lange-De Klerk ES, et al. The sentinel lymph node status is an important factor for predicting clinical outcome in patients with Stage I or II cutaneous melanoma. Cancer 2001;91:2401-2408. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11413531>.

74. van Lanschot CG, Koljenovic S, Grunhagen DJ, et al. Pigmentation in the sentinel node correlates with increased sentinel node tumor burden in melanoma patients. Melanoma Res 2014;24:261-266. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24608184>.

75. van der Ploeg AP, van Akkooi AC, Haydu LE, et al. The prognostic significance of sentinel node tumour burden in melanoma patients: an international, multicenter study of 1539 sentinel node-positive melanoma patients. Eur J Cancer 2014;50:111-120. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24074765>.

76. Egger ME, Callender GG, McMasters KM, et al. Diversity of stage III melanoma in the era of sentinel lymph node biopsy. Ann Surg Oncol 2013;20:956-963. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23064795>.

77. Cadili A, Scolyer RA, Brown PT, et al. Total sentinel lymph node tumor size predicts nonsentinel node metastasis and survival in patients with melanoma. Ann Surg Oncol 2010;17:3015-3020. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20552405>.

78. Ulmer A, Dietz K, Hodak I, et al. Quantitative measurement of melanoma spread in sentinel lymph nodes and survival. PLoS Med 2014;11:e1001604. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24558354>.

79. Kim C, Economou S, Amatruda TT, et al. Prognostic significance of microscopic tumor burden in sentinel lymph node in patients with cutaneous melanoma. Anticancer Res 2015;35:301-309. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25550564>.

80. Roka F, Mastan P, Binder M, et al. Prediction of non-sentinel node status and outcome in sentinel node-positive melanoma patients. Eur J Surg Oncol 2008;34:82-88. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17360144>.

81. Khosrotehrani K, van der Ploeg AP, Siskind V, et al. Nomograms to predict recurrence and survival in stage IIIB and IIIC melanoma after therapeutic lymphadenectomy. Eur J Cancer 2014;50:1301-1309. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24613127>.

82. Spillane AJ, Pasquali S, Haydu LE, Thompson JF. Patterns of recurrence and survival after lymphadenectomy in melanoma patients: clarifying the effects of timing of surgery and lymph node tumor burden. Ann Surg Oncol 2014;21:292-299. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24052314>.

83. Grotz TE, Huebner M, Pockaj BA, et al. Limitations of lymph node ratio, evidence-based benchmarks, and the importance of a thorough lymph node dissection in melanoma. Ann Surg Oncol 2013;20:4370-4377. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24046102>.

84. Wevers KP, Bastiaannet E, Poos HP, et al. Therapeutic lymph node dissection in melanoma: different prognosis for different macrometastasis sites? Ann Surg Oncol 2012;19:3913-3918. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22588472>.



85. Bastiaannet E, Hoekstra OS, de Jong JR, et al. Prognostic value of the standardized uptake value for (18)F-fluorodeoxyglucose in patients with stage IIIB melanoma. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2012;39:1592-1598. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22801730>.
86. Allan CP, Hayes AJ, Thomas JM. Iliioinguinal lymph node dissection for palpable metastatic melanoma to the groin. *ANZ J Surg* 2008;78:982-986. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18959697>.
87. Neuman HB, Patel A, Ishill N, et al. A single-institution validation of the AJCC staging system for stage IV melanoma. *Ann Surg Oncol* 2008;15:2034-2041. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18465172>.
88. Weide B, Elsasser M, Buttner P, et al. Serum markers lactate dehydrogenase and S100B predict independently disease outcome in melanoma patients with distant metastasis. *Br J Cancer* 2012;107:422-428. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22782342>.
89. Davies H, Bignell GR, Cox C, et al. Mutations of the BRAF gene in human cancer. *Nature* 2002;417:949-954. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12068308>.
90. Long GV, Menzies AM, Nagrial AM, et al. Prognostic and clinicopathologic associations of oncogenic BRAF in metastatic melanoma. *J Clin Oncol* 2011;29:1239-1246. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21343559>.
91. Dhillon AS, Hagan S, Rath O, Kolch W. MAP kinase signalling pathways in cancer. *Oncogene* 2007;26:3279-3290. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17496922>.
92. Chapman PB, Hauschild A, Robert C, et al. Improved survival with vemurafenib in melanoma with BRAF V600E mutation. *N Engl J Med* 2011;364:2507-2516. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21639808>.
93. McArthur GA, Chapman PB, Robert C, et al. Safety and efficacy of vemurafenib in BRAF(V600E) and BRAF(V600K) mutation-positive melanoma (BRIM-3): extended follow-up of a phase 3, randomised, open-label study. *Lancet Oncol* 2014;15:323-332. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24508103>.
94. Hauschild A, Grob JJ, Demidov LV, et al. Dabrafenib in BRAF-mutated metastatic melanoma: a multicentre, open-label, phase 3 randomised controlled trial. *Lancet* 2012;380:358-365. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22735384>.
95. Hauschild A, Grob JJ, Demidov LV, et al. An update on BREAK-3, a phase III, randomized trial: Dabrafenib (DAB) versus dacarbazine (DTIC) in patients with BRAF V600E-positive mutation metastatic melanoma (MM). *ASCO Meeting Abstracts* 2013;31:9013. Available at: [http://meeting.ascopubs.org/cgi/content/abstract/31/15\\_suppl/9013](http://meeting.ascopubs.org/cgi/content/abstract/31/15_suppl/9013).
96. 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. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21690468>.
97. Carvajal RD, Antonescu CR, Wolchok JD, et al. KIT as a therapeutic target in metastatic melanoma. *JAMA* 2011;305:2327-2334. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21642685>.
98. 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;31:3182-3190. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23775962>.
99. Chang GA, Tadepalli JS, Shao Y, et al. Sensitivity of plasma BRAF mutant and NRAS mutant cell-free DNA assays to detect metastatic melanoma in patients with low RECIST scores and non-RECIST disease progression. *Mol Oncol* 2016;10:157-165. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26440707>.
100. Gonzalez-Cao M, Mayo-de-Las-Casas C, Molina-Vila MA, et al. BRAF mutation analysis in circulating free tumor DNA of melanoma patients treated with BRAF inhibitors. *Melanoma Res* 2015;25:486-495. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26366702>.
101. Marchant J, Mange A, Larrieux M, et al. Comparative evaluation of the new FDA approved THxID-BRAF test with High Resolution Melting and Sanger sequencing. *BMC Cancer* 2014;14:519. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25037456>.



102. Qu K, Pan Q, Zhang X, et al. Detection of BRAF V600 mutations in metastatic melanoma: comparison of the Cobas 4800 and Sanger sequencing assays. *J Mol Diagn* 2013;15:790-795. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23994118>.

103. Santiago-Walker A, Gagnon R, Mazumdar J, et al. Correlation of BRAF Mutation Status in Circulating-Free DNA and Tumor and Association with Clinical Outcome across Four BRAFi and MEKi Clinical Trials. *Clin Cancer Res* 2016;22:567-574. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26446943>.

104. Skorokhod A. Universal BRAF State Detection by the Pyrosequencing((R))-Based U-BRAF (V600) Assay. *Methods Mol Biol* 2015;1315:63-82. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26103892>.

105. Long E, Ilie M, Lassalle S, et al. Why and how immunohistochemistry should now be used to screen for the BRAFV600E status in metastatic melanoma? The experience of a single institution (LCEP, Nice, France). *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2015;29:2436-2443. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26377147>.

106. Aung KL, Donald E, Ellison G, et al. Analytical validation of BRAF mutation testing from circulating free DNA using the amplification refractory mutation testing system. *J Mol Diagn* 2014;16:343-349. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24631158>.

107. Lamy PJ, Castan F, Lozano N, et al. Next-Generation Genotyping by Digital PCR to Detect and Quantify the BRAF V600E Mutation in Melanoma Biopsies. *J Mol Diagn* 2015;17:366-373. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25952101>.

108. Routhier CA, Mochel MC, Lynch K, et al. Comparison of 2 monoclonal antibodies for immunohistochemical detection of BRAF V600E mutation in malignant melanoma, pulmonary carcinoma, gastrointestinal carcinoma, thyroid carcinoma, and gliomas. *Hum Pathol* 2013;44:2563-2570. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24071017>.

109. Ihle MA, Fassunke J, Konig K, et al. Comparison of high resolution melting analysis, pyrosequencing, next generation sequencing and immunohistochemistry to conventional Sanger sequencing for the detection of p.V600E and non-p.V600E BRAF mutations. *BMC Cancer* 2014;14:13. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24410877>.

110. Tetzlaff MT, Pattanaprichakul P, Wargo J, et al. Utility of BRAF V600E Immunohistochemistry Expression Pattern as a Surrogate of BRAF Mutation Status in 154 Patients with Advanced Melanoma. *Hum Pathol* 2015;46:1101-1110. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26058727>.

111. Nardin C, Puzenat E, Pretet JL, et al. BRAF mutation screening in melanoma: is sentinel lymph node reliable? *Melanoma Res* 2015;25:328-334. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26020488>.

112. Saroufim M, Habib RH, Gerges R, et al. Comparing BRAF mutation status in matched primary and metastatic cutaneous melanomas: implications on optimized targeted therapy. *Exp Mol Pathol* 2014;97:315-320. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25236573>.

113. Riveiro-Falkenbach E, Villanueva CA, Garrido MC, et al. Intra- and Inter-Tumoral Homogeneity of BRAF(V600E) Mutations in Melanoma Tumors. *J Invest Dermatol* 2015;135:3078-3085. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26083553>.

114. Shain AH, Yeh I, Kovalyshyn I, et al. The Genetic Evolution of Melanoma from Precursor Lesions. *N Engl J Med* 2015;373:1926-1936. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26559571>.

115. Dai B, Cai X, Kong YY, et al. Analysis of KIT expression and gene mutation in human acral melanoma: with a comparison between primary tumors and corresponding metastases/recurrences. *Hum Pathol* 2013;44:1472-1478. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23528861>.

116. Buzaid AC, Sandler AB, Mani S, et al. Role of computed tomography in the staging of primary melanoma. *J Clin Oncol* 1993;11:638-643. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8478659>.

117. Wang TS, Johnson TM, Cascade PN, et al. Evaluation of staging chest radiographs and serum lactate dehydrogenase for localized melanoma. *J Am Acad Dermatol* 2004;51:399-405. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15337983>.

118. Yancovitz M, Finelt N, Warycha MA, et al. Role of radiologic imaging at the time of initial diagnosis of stage T1b-T3b melanoma. *Cancer* 2007;110:1107-1114. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17620286>.



119. Aloia TA, Gershenwald JE, Andtbacka RH, et al. Utility of computed tomography and magnetic resonance imaging staging before completion lymphadenectomy in patients with sentinel lymph node-positive melanoma. *J Clin Oncol* 2006;24:2858-2865. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16782925>.

120. Gold JS, Jaques DP, Busam KJ, et al. Yield and predictors of radiologic studies for identifying distant metastases in melanoma patients with a positive sentinel lymph node biopsy. *Ann Surg Oncol* 2007;14:2133-2140. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17453294>.

121. Miranda EP, Gertner M, Wall J, et al. Routine imaging of asymptomatic melanoma patients with metastasis to sentinel lymph nodes rarely identifies systemic disease. *Arch Surg* 2004;139:831-836; discussion 836-837. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15302691>.

122. Pandalai PK, Dominguez FJ, Michaelson J, Tanabe KK. Clinical value of radiographic staging in patients diagnosed with AJCC stage III melanoma. *Ann Surg Oncol* 2011;18:506-513. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20734149>.

123. Buzaid AC, Tinoco L, Ross MI, et al. Role of computed tomography in the staging of patients with local-regional metastases of melanoma. *J Clin Oncol* 1995;13:2104-2108. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7636554>.

124. Johnson TM, Fader DJ, Chang AE, et al. Computed tomography in staging of patients with melanoma metastatic to the regional nodes. *Ann Surg Oncol* 1997;4:396-402. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9259966>.

125. Kuvshinoff BW, Kurtz C, Coit DG. Computed tomography in evaluation of patients with stage III melanoma. *Ann Surg Oncol* 1997;4:252-258. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9142387>.

126. 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;28:3042-3047. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20479405>.

127. 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;141:284-288. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16549694>.

128. Maubec E, Lumbroso J, Masson F, et al. F-18 fluorodeoxy-D-glucose positron emission tomography scan in the initial evaluation of patients with a primary melanoma thicker than 4 mm. *Melanoma Res* 2007;17:147-154. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17505260>.

129. Wagner JD, Schauwecker D, Davidson D, et al. Inefficacy of F-18 fluorodeoxy-D-glucose-positron emission tomography scans for initial evaluation in early-stage cutaneous melanoma. *Cancer* 2005;104:570-579. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15977211>.

130. Bikhchandani J, Wood J, Richards AT, Smith RB. No benefit in staging fluorodeoxyglucose-positron emission tomography in clinically node-negative head and neck cutaneous melanoma. *Head Neck* 2014;36:1313-1316. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23956077>.

131. Brady MS, Akhurst T, Spanknebel K, et al. Utility of preoperative [(18)]f fluorodeoxyglucose-positron emission tomography scanning in high-risk melanoma patients. *Ann Surg Oncol* 2006;13:525-532. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16474909>.

132. Schule SC, Eigentler TK, Garbe C, et al. Influence of (18)F-FDG PET/CT on therapy management in patients with stage III/IV malignant melanoma. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2016;43:482-488. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26384681>.

133. Schroer-Gunther MA, Wolff RF, Westwood ME, et al. F-18-fluoro-2-deoxyglucose positron emission tomography (PET) and PET/computed tomography imaging in primary staging of patients with malignant melanoma: a systematic review. *Syst Rev* 2012;1:62. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23237499>.

134. 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;103:129-142. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21081714>.



135. Rodriguez Rivera AM, Alabbas H, Ramjaun A, Meguerditchian AN. Value of positron emission tomography scan in stage III cutaneous melanoma: a systematic review and meta-analysis. *Surg Oncol* 2014;23:11-16. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24556310>.

136. Margolin K, Ernstoff MS, Hamid O, et al. Ipilimumab in patients with melanoma and brain metastases: an open-label, phase 2 trial. *Lancet Oncol* 2012;13:459-465. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22456429>.

137. Sia J, Paul E, Dally M, Ruben J. Stereotactic radiosurgery for 318 brain metastases in a single Australian centre: the impact of histology and other factors. *J Clin Neurosci* 2015;22:303-307. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25304434>.

138. Press RH, Prabhu RS, Nickleach DC, et al. Novel risk stratification score for predicting early distant brain failure and salvage whole-brain radiotherapy after stereotactic radiosurgery for brain metastases. *Cancer* 2015;121:3836-3843. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26242475>.

139. Patel KR, Shoukat S, Oliver DE, et al. Ipilimumab and Stereotactic Radiosurgery Versus Stereotactic Radiosurgery Alone for Newly Diagnosed Melanoma Brain Metastases. *Am J Clin Oncol* 2015. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26017484>.

140. Ostheimer C, Bormann C, Fiedler E, et al. Malignant melanoma brain metastases: Treatment results and prognostic factors - a single-center retrospective study. *Int J Oncol* 2015;46:2439-2448. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25891163>.

141. Minniti G, Scaringi C, Paolini S, et al. Repeated stereotactic radiosurgery for patients with progressive brain metastases. *J Neurooncol* 2016;126:91-97. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26369769>.

142. Lucas JT, Jr., Colmer HGt, White L, et al. Competing Risk Analysis of Neurologic versus Nonneurologic Death in Patients Undergoing Radiosurgical Salvage After Whole-Brain Radiation Therapy Failure: Who Actually Dies of Their Brain Metastases? *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2015;92:1008-1015. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26050609>.

143. Hauswald H, Stenke A, Debus J, Combs SE. Linear accelerator-based stereotactic radiosurgery in 140 brain metastases from malignant melanoma. *BMC Cancer* 2015;15:537. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26201853>.

144. Goyal S, Silk AW, Tian S, et al. Clinical Management of Multiple Melanoma Brain Metastases: A Systematic Review. *JAMA Oncol* 2015;1:668-676. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26181286>.

145. Johnson TM, Sondak VK, Bichakjian CK, Sabel MS. The role of sentinel lymph node biopsy for melanoma: evidence assessment. *J Am Acad Dermatol* 2006;54:19-27. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16384752>.

146. Bedrosian I, Faries MB, Guerry Dt, et al. Incidence of sentinel node metastasis in patients with thin primary melanoma (< or = 1 mm) with vertical growth phase. *Ann Surg Oncol* 2000;7:262-267. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10819365>.

147. Staius Muller MG, van Leeuwen PA, van Diest PJ, et al. No indication for performing sentinel node biopsy in melanoma patients with a Breslow thickness of less than 0.9 mm. *Melanoma Res* 2001;11:303-307. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11468520>.

148. Rousseau DL, Jr., Ross MI, Johnson MM, et al. Revised American Joint Committee on Cancer staging criteria accurately predict sentinel lymph node positivity in clinically node-negative melanoma patients. *Ann Surg Oncol* 2003;10:569-574. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12794025>.

149. Olah J, Gyulai R, Korom I, et al. Tumour regression predicts higher risk of sentinel node involvement in thin cutaneous melanomas. *Br J Dermatol* 2003;149:662-663. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14511013>.

150. Jimenez-Heffernan A, Ellmann A, Sado H, et al. Results of a Prospective Multicenter International Atomic Energy Agency Sentinel Node Trial on the Value of SPECT/CT Over Planar Imaging in Various Malignancies. *J Nucl Med* 2015;56:1338-1344. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26229148>.



151. Stoffels I, Boy C, Poppel T, et al. Association between sentinel lymph node excision with or without preoperative SPECT/CT and metastatic node detection and disease-free survival in melanoma. *JAMA* 2012;308:1007-1014. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22968889>.

152. Abrahamsen HN, Hamilton-Dutoit SJ, Larsen J, Steiniche T. Sentinel lymph nodes in malignant melanoma: extended histopathologic evaluation improves diagnostic precision. *Cancer* 2004;100:1683-1691. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15073857>.

153. Gershenwald JE, Colome MI, Lee JE, et al. Patterns of recurrence following a negative sentinel lymph node biopsy in 243 patients with stage I or II melanoma. *J Clin Oncol* 1998;16:2253-2260. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9626228>.

154. Yu LL, Flotte TJ, Tanabe KK, et al. Detection of microscopic melanoma metastases in sentinel lymph nodes. *Cancer* 1999;86:617-627. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10440689>.

155. van Akkooi AC, de Wilt JH, Verhoef C, et al. Clinical relevance of melanoma micrometastases (<0.1 mm) in sentinel nodes: are these nodes to be considered negative? *Ann Oncol* 2006;17:1578-1585. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16968875>.

156. Scheri RP, Essner R, Turner RR, et al. Isolated tumor cells in the sentinel node affect long-term prognosis of patients with melanoma. *Ann Surg Oncol* 2007;14:2861-2866. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17882497>.

157. Gambichler T, Scholl L, Stucker M, et al. Clinical characteristics and survival data of melanoma patients with nevus cell aggregates within sentinel lymph nodes. *Am J Clin Pathol* 2013;139:566-573. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23596107>.

158. Wrightson WR, Wong SL, Edwards MJ, et al. Complications associated with sentinel lymph node biopsy for melanoma. *Ann Surg Oncol* 2003;10:676-680. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12839853>.

159. Morton DL, Cochran AJ, Thompson JF, et al. Sentinel node biopsy for early-stage melanoma: accuracy and morbidity in MSLT-I, an international multicenter trial. *Ann Surg* 2005;242:302-311; discussion 311-303. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16135917>.

160. van den Broek FJ, Sloots PC, de Waard JW, Roumen RM. Sentinel lymph node biopsy for cutaneous melanoma: results of 10 years' experience in two regional training hospitals in the Netherlands. *Int J Clin Oncol* 2013;18:428-434. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22402887>.

161. Neves RI, Reynolds BQ, Hazard SW, et al. Increased post-operative complications with methylene blue versus lymphazurin in sentinel lymph node biopsies for skin cancers. *J Surg Oncol* 2011;103:421-425. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21400527>.

162. Gad D, Hoiland-Carlson PF, Bartram P, et al. Staging patients with cutaneous malignant melanoma by same-day lymphoscintigraphy and sentinel lymph node biopsy: a single-institutional experience with emphasis on recurrence. *J Surg Oncol* 2006;94:94-100. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16847917>.

163. de Vries M, Vonkeman WG, van Ginkel RJ, Hoekstra HJ. Morbidity after axillary sentinel lymph node biopsy in patients with cutaneous melanoma. *Eur J Surg Oncol* 2005;31:778-783. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15993029>.

164. Chakera AH, Drzewiecki KT, Eigtved A, Juhl BR. Sentinel node biopsy for melanoma: a study of 241 patients. *Melanoma Res* 2004;14:521-526. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15577324>.

165. Wasserberg N, Tulchinsky H, Schachter J, et al. Sentinel-lymph-node biopsy (SLNB) for melanoma is not complication-free. *Eur J Surg Oncol* 2004;30:851-856. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15336731>.

166. Voss RK, Cromwell KD, Chiang YJ, et al. The long-term risk of upper-extremity lymphedema is two-fold higher in breast cancer patients than in melanoma patients. *J Surg Oncol* 2015;112:834-840. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26477877>.





167. Read RL, Pasquali S, Haydu L, et al. Quality assurance in melanoma surgery: The evolving experience at a large tertiary referral centre. *Eur J Surg Oncol* 2015;41:830-836. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25595509>.

168. White I, Mills JK, Diggs B, et al. Sentinel lymph node biopsy for melanoma: comparison of lymphocele rates by surgical technique. *Am Surg* 2013;79:388-392. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23574849>.

169. Fontaine D, Parkhill W, Greer W, Walsh N. Partial regression of primary cutaneous melanoma: is there an association with sub-clinical sentinel lymph node metastasis? *Am J Dermatopathol* 2003;25:371-376. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14501285>.

170. Borgognoni L, Urso C, Vaggelli L, et al. Sentinel node biopsy procedures with an analysis of recurrence patterns and prognosis in melanoma patients: technical advantages using computer-assisted gamma probe with adjustable collimation. *Melanoma Res* 2004;14:311-319. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15305163>.

171. Kruper LL, Spitz FR, Czerniecki BJ, et al. Predicting sentinel node status in AJCC stage I/II primary cutaneous melanoma. *Cancer* 2006;107:2436-2445. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17058288>.

172. Cascinelli N, Bombardieri E, Bufalino R, et al. Sentinel and nonsentinel node status in stage IB and II melanoma patients: two-step prognostic indicators of survival. *J Clin Oncol* 2006;24:4464-4471. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16983115>.

173. 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;370:599-609. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24521106>.

174. Nowecki ZI, Rutkowski P, Nasierowska-Guttmejer A, Ruka W. Survival analysis and clinicopathological factors associated with false-negative sentinel lymph node biopsy findings in patients with cutaneous melanoma. *Ann Surg Oncol* 2006;13:1655-1663. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17016755>.

175. Azimi F, Scolyer RA, Rumcheva P, et al. Tumor-infiltrating lymphocyte grade is an independent predictor of sentinel lymph node status and survival in patients with cutaneous melanoma. *J Clin Oncol* 2012;30:2678-2683. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22711850>.

176. Speijers MJ, Bastiaannet E, Sloot S, et al. Tumor mitotic rate added to the equation: melanoma prognostic factors changed? : a single-institution database study on the prognostic value of tumor mitotic rate for sentinel lymph node status and survival of cutaneous melanoma patients. *Ann Surg Oncol* 2015;22:2978-2987. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25605514>.

177. Munsch C, Lauwers-Cances V, Lamant L, et al. Breslow thickness, clark index and ulceration are associated with sentinel lymph node metastasis in melanoma patients: a cohort analysis of 612 patients. *Dermatology* 2014;229:183-189. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25171688>.

178. Morris KT, Busam KJ, Bero S, et al. Primary cutaneous melanoma with regression does not require a lower threshold for sentinel lymph node biopsy. *Ann Surg Oncol* 2008;15:316-322. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18004626>.

179. Baker JJ, Meyers MO, Deal AM, et al. Prognostic significance of tumor mitotic rate in T2 melanoma staged with sentinel lymphadenectomy. *J Surg Oncol* 2015;111:711-715. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25663414>.

180. Cavanaugh-Hussey MW, Mu EW, Kang S, et al. Older Age is Associated with a Higher Incidence of Melanoma Death but a Lower Incidence of Sentinel Lymph Node Metastasis in the SEER Databases (2003-2011). *Ann Surg Oncol* 2015;22:2120-2126. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25940571>.

181. Mahiques Santos L, Oliver Martinez V, Alegre de Miquel V. Sentinel lymph node status in melanoma: prognostic value in a tertiary hospital and correlation with mitotic activity. *Actas Dermosifiliogr* 2014;105:60-68. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24021663>.



182. Lima Sanchez J, Sanchez Medina M, Garcia Duque O, et al. Sentinel lymph node biopsy for cutaneous melanoma: a 6 years study. *Indian J Plast Surg* 2013;46:92-97. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23960312>.

183. 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;109:100-108. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17146784>.

184. Balch CM, Thompson JF, Gershenwald JE, et al. Age as a predictor of sentinel node metastasis among patients with localized melanoma: an inverse correlation of melanoma mortality and incidence of sentinel node metastasis among young and old patients. *Ann Surg Oncol* 2014;21:1075-1081. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24531700>.

185. Yamamoto M, Fisher KJ, Wong JY, et al. Sentinel lymph node biopsy is indicated for patients with thick clinically lymph node-negative melanoma. *Cancer* 2015;121:1628-1636. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25677366>.

186. Wright BE, Scheri RP, Ye X, et al. Importance of sentinel lymph node biopsy in patients with thin melanoma. *Arch Surg* 2008;143:892-899; discussion 899-900. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18794428>.

187. Freeman SR, Gibbs BB, Brodland DG, Zitelli JA. Prognostic value of sentinel lymph node biopsy compared with that of Breslow thickness: implications for informed consent in patients with invasive melanoma. *Dermatol Surg* 2013;39:1800-1812. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24299573>.

188. Andtbacka RH, Gershenwald JE. Role of sentinel lymph node biopsy in patients with thin melanoma. *J Natl Compr Canc Netw* 2009;7:308-317. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19401063>.

189. Venna SS, Thummala S, Nosrati M, et al. Analysis of sentinel lymph node positivity in patients with thin primary melanoma. *J Am Acad Dermatol* 2013;68:560-567. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23182069>.

190. Han D, Zager JS, Shyr Y, et al. Clinicopathologic predictors of sentinel lymph node metastasis in thin melanoma. *J Clin Oncol* 2013;31:4387-4393. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24190111>.

191. Ranieri JM, Wagner JD, Wenck S, et al. The prognostic importance of sentinel lymph node biopsy in thin melanoma. *Ann Surg Oncol* 2006;13:927-932. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16788753>.

192. Wong SL, Brady MS, Busam KJ, Coit DG. Results of sentinel lymph node biopsy in patients with thin melanoma. *Ann Surg Oncol* 2006;13:302-309. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16485151>.

193. Murali R, Haydu LE, Quinn MJ, et al. Sentinel lymph node biopsy in patients with thin primary cutaneous melanoma. *Ann Surg* 2012;255:128-133. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21975320>.

194. Wat H, Senthilselvan A, Salopek TG. A retrospective, multicenter analysis of the predictive value of mitotic rate for sentinel lymph node (SLN) positivity in thin melanomas. *J Am Acad Dermatol* 2016;74:94-101. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26542815>.

195. Stitzenberg KB, Groben PA, Stern SL, et al. Indications for lymphatic mapping and sentinel lymphadenectomy in patients with thin melanoma (Breslow thickness < or =1.0 mm). *Ann Surg Oncol* 2004;11:900-906. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15383424>.

196. Puleo CA, Messina JL, Riker AI, et al. Sentinel node biopsy for thin melanomas: which patients should be considered? *Cancer Control* 2005;12:230-235. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16258494>.

197. Hershko DD, Robb BW, Lowy AM, et al. Sentinel lymph node biopsy in thin melanoma patients. *J Surg Oncol* 2006;93:279-285. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16496355>.

198. Jacobs IA, Chang CK, DasGupta TK, Salti GI. Role of sentinel lymph node biopsy in patients with thin (<1 mm) primary melanoma. *Ann Surg Oncol* 2003;10:558-561. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12794023>.



199. Cecchi R, Pavesi M, Buralli L, et al. Tumour regression does not increase the risk of sentinel node involvement in thin melanomas. *Chir Ital* 2008;60:257-260. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18689175>.

200. 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;21:2252-2258. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24652352>.

201. Mozzillo N, Pennacchioli E, Gandini S, et al. Sentinel node biopsy in thin and thick melanoma. *Ann Surg Oncol* 2013;20:2780-2786. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23720068>.

202. Bleicher RJ, Essner R, Foshag LJ, et al. Role of sentinel lymphadenectomy in thin invasive cutaneous melanomas. *J Clin Oncol* 2003;21:1326-1331. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12663722>.

203. Cooper C, Wayne JD, Damstetter EM, et al. A 10-year, single-institution analysis of clinicopathologic features and sentinel lymph node biopsy in thin melanomas. *J Am Acad Dermatol* 2013;69:693-699. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23978604>.

204. Vermeeren L, Van der Ent F, Sastrowijoto P, Hulsewe K. Sentinel lymph node biopsy in patients with thin melanoma: occurrence of nodal metastases and its prognostic value. *Eur J Dermatol* 2010;20:30-34. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19889594>.

205. Murali R, Shaw HM, Lai K, et al. Prognostic factors in cutaneous desmoplastic melanoma: a study of 252 patients. *Cancer* 2010;116:4130-4138. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20564101>.

206. Mohebbati A, Ganly I, Busam KJ, et al. The role of sentinel lymph node biopsy in the management of head and neck desmoplastic melanoma. *Ann Surg Oncol* 2012;19:4307-4313. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22766985>.

207. Han D, Zager JS, Yu D, et al. Desmoplastic melanoma: is there a role for sentinel lymph node biopsy? *Ann Surg Oncol* 2013;20:2345-2351. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23389470>.

208. Broer PN, Walker ME, Goldberg C, et al. Desmoplastic melanoma: a 12-year experience with sentinel lymph node biopsy. *Eur J Surg Oncol* 2013;39:681-685. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23522951>.

209. Gyorki DE, Busam K, Panageas K, et al. Sentinel lymph node biopsy for patients with cutaneous desmoplastic melanoma. *Ann Surg Oncol* 2003;10:403-407. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12734089>.

210. Pawlik TM, Ross MI, Prieto VG, et al. Assessment of the role of sentinel lymph node biopsy for primary cutaneous desmoplastic melanoma. *Cancer* 2006;106:900-906. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16411225>.

211. Smith VA, Lentsch EJ. Sentinel node biopsy in head and neck desmoplastic melanoma: an analysis of 244 cases. *Laryngoscope* 2012;122:116-120. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22072330>.

212. Livestro DP, Muzikansky A, Kaine EM, et al. Biology of desmoplastic melanoma: a case-control comparison with other melanomas. *J Clin Oncol* 2005;23:6739-6746. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16170181>.

213. Sassen S, Shaw HM, Colman MH, et al. The complex relationships between sentinel node positivity, patient age, and primary tumor desmoplasia: analysis of 2303 melanoma patients treated at a single center. *Ann Surg Oncol* 2008;15:630-637. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18080717>.

214. Eppsteiner RW, Swick BL, Milhem MM, et al. Sentinel node biopsy for head and neck desmoplastic melanoma: not a given. *Otolaryngol Head Neck Surg* 2012;147:271-274. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22399279>.

215. Weissinger SE, Keil P, Silvers DN, et al. A diagnostic algorithm to distinguish desmoplastic from spindle cell melanoma. *Mod Pathol* 2014;27:524-534. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24051699>.



216. Lin MJ, Mar V, McLean C, et al. Diagnostic accuracy of malignant melanoma according to subtype. *Australas J Dermatol* 2014;55:35-42. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24283461>.

217. Jaimes N, Chen L, Dusza SW, et al. Clinical and dermoscopic characteristics of desmoplastic melanomas. *JAMA Dermatol* 2013;149:413-421. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23325288>.

218. Chen JY, Hruby G, Scolyer RA, et al. Desmoplastic neurotropic melanoma: a clinicopathologic analysis of 128 cases. *Cancer* 2008;113:2770-2778. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18823042>.

219. Hall BJ, Schmidt RL, Sharma RR, Layfield LJ. Fine-needle aspiration cytology for the diagnosis of metastatic melanoma: systematic review and meta-analysis. *Am J Clin Pathol* 2013;140:635-642. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24124141>.

220. Cangiarella J, Symmans WF, Shapiro RL, et al. Aspiration biopsy and the clinical management of patients with malignant melanoma and palpable regional lymph nodes. *Cancer* 2000;90:162-166. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10896329>.

221. Basler GC, Fader DJ, Yahanda A, et al. The utility of fine needle aspiration in the diagnosis of melanoma metastatic to lymph nodes. *J Am Acad Dermatol* 1997;36:403-408. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9091471>.

222. Veronesi U, Cascinelli N. Narrow excision (1-cm margin). A safe procedure for thin cutaneous melanoma. *Arch Surg* 1991;126:438-441. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2009058>.

223. Veronesi U, Cascinelli N, Adamus J, et al. Thin stage I primary cutaneous malignant melanoma. Comparison of excision with margins of 1 or 3 cm. *N Engl J Med* 1988;318:1159-1162. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/3079582>.

224. 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;89:1495-1501. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11013363>.

225. Khayat D, Rixe O, Martin G, et al. Surgical margins in cutaneous melanoma (2 cm versus 5 cm for lesions measuring less than 2.1-mm thick). *Cancer* 2003;97:1941-1946. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12673721>.

226. 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;378:1635-1642. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22027547>.

227. 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;8:101-108. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11258773>.

228. Balch CM, Urist MM, Karakousis CP, et al. Efficacy of 2-cm surgical margins for intermediate-thickness melanomas (1 to 4 mm). Results of a multi-institutional randomized surgical trial. *Ann Surg* 1993;218:262-267; discussion 267-269. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8373269>.

229. Haigh PI, DiFronzo LA, McCready DR. Optimal excision margins for primary cutaneous melanoma: a systematic review and meta-analysis. *Can J Surg* 2003;46:419-426. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14680348>.

230. Hayes AJ, Maynard L, Coombes G, et al. Wide versus narrow excision margins for high-risk, primary cutaneous melanomas: long-term follow-up of survival in a randomised trial. *Lancet Oncol* 2016;17:184-192. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26790922>.

231. Pasquali S, Haydu LE, Scolyer RA, et al. The importance of adequate primary tumor excision margins and sentinel node biopsy in achieving optimal locoregional control for patients with thick primary melanomas. *Ann Surg* 2013;258:152-157. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23426339>.

232. Koskivuo I, Giordano S, Verajankorva E, Vihinen P. One-cm Versus 2-cm Excision Margins for Patients With Intermediate Thickness Melanoma: A Matched-Pair Analysis. *Dermatol Surg* 2015;41:1130-1136. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26356846>.



233. 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;72:1054-1059. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25877659>.

234. 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;23:1082-1089. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26561405>.

235. 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;23:1071-1081. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25956574>.

236. Doepker MP, Thompson ZJ, Fisher KJ, et al. Is a Wider Margin (2 cm vs. 1 cm) for a 1.01-2.0 mm Melanoma Necessary? *Ann Surg Oncol* 2016;23:2336-2342. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26957503>.

237. Thomas JM, Newton-Bishop J, A'Hern R, et al. Excision margins in high-risk malignant melanoma. *N Engl J Med* 2004;350:757-766. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14973217>.

238. Hazan C, Dusza SW, Delgado R, et al. Staged excision for lentigo maligna and lentigo maligna melanoma: A retrospective analysis of 117 cases. *J Am Acad Dermatol* 2008;58:142-148. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18029055>.

239. Gardner KH, Hill DE, Wright AC, et al. Upstaging From Melanoma in Situ to Invasive Melanoma on the Head and Neck After Complete Surgical Resection. *Dermatol Surg* 2015;41:1122-1125. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26356849>.

240. Felton S, Taylor RS, Srivastava D. Excision Margins for Melanoma In Situ on the Head and Neck. *Dermatol Surg* 2016;42:327-334. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26866286>.

241. Kunishige JH, Brodland DG, Zitelli JA. Surgical margins for melanoma in situ. *J Am Acad Dermatol* 2012;66:438-444. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22196979>.

242. Hilari H, Llorca D, Traves V, et al. Conventional surgery compared with slow Mohs micrographic surgery in the treatment of lentigo maligna: a retrospective study of 62 cases. *Actas Dermosifiliogr* 2012;103:614-623. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22572575>.

243. Duffy KL, Truong A, Bowen GM, et al. Adequacy of 5-mm surgical excision margins for non-lentiginous melanoma in situ. *J Am Acad Dermatol* 2014;71:835-838. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25219711>.

244. Akhtar S, Bhat W, Magdum A, Stanley PR. Surgical excision margins for melanoma in situ. *J Plast Reconstr Aesthet Surg* 2014;67:320-323. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24444795>.

245. Walling HW, Scupham RK, Bean AK, Ceilley RI. Staged excision versus Mohs micrographic surgery for lentigo maligna and lentigo maligna melanoma. *J Am Acad Dermatol* 2007;57:659-664. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17870430>.

246. de Vries K, Greveling K, Prens LM, et al. Recurrence rate of lentigo maligna after micrographically controlled staged surgical excision. *Br J Dermatol* 2016;174:588-593. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26616840>.

247. Hou JL, Reed KB, Knudson RM, et al. Five-year outcomes of wide excision and Mohs micrographic surgery for primary lentigo maligna in an academic practice cohort. *Dermatol Surg* 2015;41:211-218. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25590473>.

248. Cotter MA, McKenna JK, Bowen GM. Treatment of lentigo maligna with imiquimod before staged excision. *Dermatol Surg* 2008;34:147-151. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18093206>.

249. Naylor MF, Crowson N, Kuwahara R, et al. Treatment of lentigo maligna with topical imiquimod. *Br J Dermatol* 2003;149 Suppl 66:66-70. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14616356>.

250. Powell AM, Russell-Jones R, Barlow RJ. Topical imiquimod immunotherapy in the management of lentigo maligna. *Clin Exp Dermatol* 2004;29:15-21. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14723712>.



251. Spenny ML, Walford J, Werchniak AE, et al. Lentigo maligna (melanoma in situ) treated with imiquimod cream 5%: 12 case reports. *Cutis* 2007;79:149-152. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17388218>.

252. Buettiker UV, Yawalkar NY, Braathen LR, Hunger RE. Imiquimod treatment of lentigo maligna: an open-label study of 34 primary lesions in 32 patients. *Arch Dermatol* 2008;144:943-945. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18645150>.

253. Mahoney MH, Joseph MG, Temple C. Topical imiquimod therapy for lentigo maligna. *Ann Plast Surg* 2008;61:419-424. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18812714>.

254. Powell AM, Robson AM, Russell-Jones R, Barlow RJ. Imiquimod and lentigo maligna: a search for prognostic features in a clinicopathological study with long-term follow-up. *Br J Dermatol* 2009;160:994-998. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19222462>.

255. Ly L, Kelly JW, O'Keefe R, et al. Efficacy of imiquimod cream, 5%, for lentigo maligna after complete excision: a study of 43 patients. *Arch Dermatol* 2011;147:1191-1195. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22006136>.

256. Hyde MA, Hadley ML, Tristani-Firouzi P, et al. A randomized trial of the off-label use of imiquimod, 5%, cream with vs without tazarotene, 0.1%, gel for the treatment of lentigo maligna, followed by conservative staged excisions. *Arch Dermatol* 2012;148:592-596. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22431716>.

257. Wong JG, Toole JW, Demers AA, et al. Topical 5% imiquimod in the treatment of lentigo maligna. *J Cutan Med Surg* 2012;16:245-249. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22784516>.

258. Read T, Noonan C, David M, et al. A systematic review of non-surgical treatments for lentigo maligna. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2016;30:748-753. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26299846>.

259. Kai AC, Richards T, Coleman A, et al. Five-year recurrence rate of lentigo maligna after treatment with imiquimod. *Br J Dermatol* 2016;174:165-168. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26595446>.

260. Gautschi M, Oberholzer PA, Baumgartner M, et al. Prognostic markers in lentigo maligna patients treated with imiquimod cream: A long-term follow-up study. *J Am Acad Dermatol* 2016;74:81-87 e81. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26601565>.

261. Mora AN, Karia PS, Nguyen BM. A quantitative systematic review of the efficacy of imiquimod monotherapy for lentigo maligna and an analysis of factors that affect tumor clearance. *J Am Acad Dermatol* 2015;73:205-212. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26088690>.

262. Swetter SM, Chen FW, Kim DD, Egbert BM. Imiquimod 5% cream as primary or adjuvant therapy for melanoma in situ, lentigo maligna type. *J Am Acad Dermatol* 2015;72:1047-1053. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25791801>.

263. Kirtschig G, van Meurs T, van Doorn R. Twelve-week treatment of lentigo maligna with imiquimod results in a high and sustained clearance rate. *Acta Derm Venereol* 2015;95:83-85. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24696093>.

264. Alarcon I, Carrera C, Alos L, et al. In vivo reflectance confocal microscopy to monitor the response of lentigo maligna to imiquimod. *J Am Acad Dermatol* 2014;71:49-55. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24725478>.

265. Fogarty GB, Hong A, Scolyer RA, et al. Radiotherapy for lentigo maligna: a literature review and recommendations for treatment. *Br J Dermatol* 2014;170:52-58. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24032599>.

266. Hedblad MA, Mallbris L. Grenz ray treatment of lentigo maligna and early lentigo maligna melanoma. *J Am Acad Dermatol* 2012;67:60-68. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22030019>.

267. Robinson JK. Use of digital epiluminescence microscopy to help define the edge of lentigo maligna. *Arch Dermatol* 2004;140:1095-1100. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15381550>.

268. Cascinelli N, Morabito A, Santinami M, et al. Immediate or delayed dissection of regional nodes in patients with melanoma of the trunk: a randomised trial. WHO Melanoma Programme. *Lancet* 1998;351:793-796. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9519951>.



269. Matthey-Gie ML, Gie O, Deretti S, et al. Prospective Randomized Study to Compare Lymphocele and Lymphorrhea Control Following Inguinal and Axillary Therapeutic Lymph Node Dissection With or Without the Use of an Ultrasonic Scalpel. *Ann Surg Oncol* 2016;23:1716-1720. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26714939>.

270. Slagelse C, Petersen KL, Dahl JB, et al. Persistent postoperative pain and sensory changes following lymph node excision in melanoma patients: a topical review. *Melanoma Res* 2014;24:93-98. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24346167>.

271. Theodore JE, Frankel AJ, Thomas JM, et al. Assessment of morbidity following regional nodal dissection in the axilla and groin for metastatic melanoma. *ANZ J Surg* 2017;87:44-48. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27102082>.

272. Hynstrom JR, Chiang YJ, Cromwell KD, et al. Prospective assessment of lymphedema incidence and lymphedema-associated symptoms following lymph node surgery for melanoma. *Melanoma Res* 2013;23:290-297. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23752305>.

273. Kretschmer L, Bertsch HP, Zapf A, et al. Nodal Basin Recurrence After Sentinel Lymph Node Biopsy for Melanoma: A Retrospective Multicenter Study in 2653 Patients. *Medicine (Baltimore)* 2015;94:e1433. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26356697>.

274. Guggenheim MM, Hug U, Jung FJ, et al. Morbidity and recurrence after completion lymph node dissection following sentinel lymph node biopsy in cutaneous malignant melanoma. *Ann Surg* 2008;247:687-693. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18362633>.

275. 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;17:757-767. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27161539>.

276. Morton DL. Overview and update of the phase III Multicenter Selective Lymphadenectomy Trials (MSLT-I and MSLT-II) in melanoma. *Clin Exp Metastasis* 2012;29:699-706. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22729520>.

277. Lee JH, Essner R, Torisu-Itakura H, et al. Factors predictive of tumor-positive nonsentinel lymph nodes after tumor-positive sentinel lymph node dissection for melanoma. *J Clin Oncol* 2004;22:3677-3684. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15365064>.

278. Sabel MS, Griffith K, Sondak VK, et al. Predictors of nonsentinel lymph node positivity in patients with a positive sentinel node for melanoma. *J Am Coll Surg* 2005;201:37-47. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15978442>.

279. Govindarajan A, Ghazarian DM, McCready DR, Leong WL. Histological features of melanoma sentinel lymph node metastases associated with status of the completion lymphadenectomy and rate of subsequent relapse. *Ann Surg Oncol* 2007;14:906-912. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17136471>.

280. Cadili A, McKinnon G, Wright F, et al. Validation of a scoring system to predict non-sentinel lymph node metastasis in melanoma. *J Surg Oncol* 2010;101:191-194. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20039281>.

281. Quaglino P, Ribero S, Osella-Abate S, et al. Clinico-pathologic features of primary melanoma and sentinel lymph node predictive for non-sentinel lymph node involvement and overall survival in melanoma patients: a single centre observational cohort study. *Surg Oncol* 2011;20:259-264. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21145730>.

282. Glumac N, Hocevar M, Zadnik V, Snoj M. Inguinal or inguino-iliac/obturator lymph node dissection after positive inguinal sentinel lymph node in patients with cutaneous melanoma. *Radiol Oncol* 2012;46:258-264. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23077465>.

283. Nagaraja V, Eslick GD. Is complete lymph node dissection after a positive sentinel lymph node biopsy for cutaneous melanoma always necessary? A meta-analysis. *Eur J Surg Oncol* 2013;39:669-680. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23571104>.

284. Gyorki DE, Boyle JO, Ganly I, et al. Incidence and location of positive nonsentinel lymph nodes in head and neck melanoma. *Eur J Surg Oncol* 2014;40:305-310. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24361245>.



285. Bertolli E, Macedo MP, Pinto CA, et al. Metastatic area ratio can help predict nonsentinel node positivity in melanoma patients. *Melanoma Res* 2016;26:42-45. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26397049>.

286. Kibrite A, Milot H, Douville P, et al. Predictive factors for sentinel lymph nodes and non-sentinel lymph nodes metastatic involvement: a database study of 1,041 melanoma patients. *Am J Surg* 2016;211:89-94. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26275921>.

287. Rutkowski P, Szydłowski K, Nowecki ZI, et al. The long-term results and prognostic significance of cutaneous melanoma surgery using sentinel node biopsy with triple technique. *World J Surg Oncol* 2015;13:299. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26462471>.

288. Gershenwald JE, Andtbacka RH, Prieto VG, et al. Microscopic tumor burden in sentinel lymph nodes predicts synchronous nonsentinel lymph node involvement in patients with melanoma. *J Clin Oncol* 2008;26:4296-4303. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18606982>.

289. Holtkamp LH, Wang S, Wilmott JS, et al. Detailed pathological examination of completion node dissection specimens and outcome in melanoma patients with minimal (<0.1 mm) sentinel lymph node metastases. *Ann Surg Oncol* 2015;22:2972-2977. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25990968>.

290. Elias N, Tanabe KK, Sober AJ, et al. Is completion lymphadenectomy after a positive sentinel lymph node biopsy for cutaneous melanoma always necessary? *Arch Surg* 2004;139:400-404; discussion 404-405. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15078708>.

291. Dewar DJ, Newell B, Green MA, et al. The microanatomic location of metastatic melanoma in sentinel lymph nodes predicts nonsentinel lymph node involvement. *J Clin Oncol* 2004;22:3345-3349. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15310779>.

292. Rossi CR, De Salvo GL, Bonandini E, et al. Factors predictive of nonsentinel lymph node involvement and clinical outcome in melanoma patients with metastatic sentinel lymph node. *Ann Surg Oncol* 2008;15:1202-1210. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18165880>.

293. Leung AM, Morton DL, Ozao-Choy J, et al. Staging of regional lymph nodes in melanoma: a case for including nonsentinel lymph node positivity in the American Joint Committee on Cancer staging system. *JAMA Surg* 2013;148:879-884. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23903435>.

294. Fritsch VA, Cunningham JE, Lentsch EJ. Completion Lymph Node Dissection Based on Risk of Nonsentinel Metastasis in Cutaneous Melanoma of the Head and Neck. *Otolaryngol Head Neck Surg* 2016;154:94-103. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26399717>.

295. Wevers KP, Murali R, Bastiaannet E, et al. Assessment of a new scoring system for predicting non-sentinel node positivity in sentinel node-positive melanoma patients. *Eur J Surg Oncol* 2013;39:179-184. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23137997>.

296. Feldmann R, Fink AM, Jurecka W, et al. Accuracy of the non-sentinel node risk score (N-SNORE) in patients with cutaneous melanoma and positive sentinel lymph nodes: a retrospective study. *Eur J Surg Oncol* 2014;40:73-76. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24075029>.

297. Murali R, Desilva C, Thompson JF, Scolyer RA. Non-Sentinel Node Risk Score (N-SNORE): a scoring system for accurately stratifying risk of non-sentinel node positivity in patients with cutaneous melanoma with positive sentinel lymph nodes. *J Clin Oncol* 2010;28:4441-4449. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20823419>.

298. 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;29:2206-2214. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21519012>.

299. Starz H, Balda BR, Kramer KU, et al. A micromorphometry-based concept for routine classification of sentinel lymph node metastases and its clinical relevance for patients with melanoma. *Cancer* 2001;91:2110-2121. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11391592>.





300. Cadili A, Dabbs K, Scolyer RA, et al. Re-evaluation of a scoring system to predict nonsentinel-node metastasis and prognosis in melanoma patients. *J Am Coll Surg* 2010;211:522-525. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20729103>.

301. Egger ME, Bower MR, Czystoczon IA, et al. Comparison of sentinel lymph node micrometastatic tumor burden measurements in melanoma. *J Am Coll Surg* 2014;218:519-528. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24491245>.

302. McMasters KM, Wong SL, Edwards MJ, et al. Frequency of nonsentinel lymph node metastasis in melanoma. *Ann Surg Oncol* 2002;9:137-141. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11888869>.

303. Kettlewell S, Moyes C, Bray C, et al. Value of sentinel node status as a prognostic factor in melanoma: prospective observational study. *BMJ* 2006;332:1423. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16735303>.

304. Pasquali S, Mocellin S, Mozzillo N, et al. Nonsentinel lymph node status in patients with cutaneous melanoma: results from a multi-institution prognostic study. *J Clin Oncol* 2014;32:935-941. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24516022>.

305. Brown RE, Ross MI, Edwards MJ, et al. The prognostic significance of nonsentinel lymph node metastasis in melanoma. *Ann Surg Oncol* 2010;17:3330-3335. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20645010>.

306. Ghaferi AA, Wong SL, Johnson TM, et al. Prognostic significance of a positive nonsentinel lymph node in cutaneous melanoma. *Ann Surg Oncol* 2009;16:2978-2984. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19711133>.

307. Satzger I, Meier A, Zapf A, et al. Is there a therapeutic benefit of complete lymph node dissection in melanoma patients with low tumor burden in the sentinel node? *Melanoma Res* 2014;24:454-461. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24811213>.

308. Bamboat ZM, Konstantinidis IT, Kuk D, et al. Observation after a positive sentinel lymph node biopsy in patients with melanoma. *Ann Surg Oncol* 2014;21:3117-3123. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24833100>.

309. van der Ploeg AP, van Akkooi AC, Rutkowski P, et al. Prognosis in patients with sentinel node-positive melanoma without immediate completion lymph node dissection. *Br J Surg* 2012;99:1396-1405. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22961519>.

310. Egger ME, Brown RE, Roach BA, et al. Addition of an iliac/obturator lymph node dissection does not improve nodal recurrence or survival in melanoma. *J Am Coll Surg* 2014;219:101-108. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24726566>.

311. Strobbe LJ, Jonk A, Hart AA, et al. Positive iliac and obturator nodes in melanoma: survival and prognostic factors. *Ann Surg Oncol* 1999;6:255-262. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10340884>.

312. Kretschmer L, Neumann C, Preusser KP, Marsch WC. Superficial inguinal and radical ilioinguinal lymph node dissection in patients with palpable melanoma metastases to the groin--an analysis of survival and local recurrence. *Acta Oncol* 2001;40:72-78. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11321665>.

313. Kretschmer L, Preusser KP, Marsch WC, Neumann C. Prognostic factors of overall survival in patients with delayed lymph node dissection for cutaneous malignant melanoma. *Melanoma Res* 2000;10:483-489. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11095410>.

314. Kretschmer L, Preusser KP, Neumann C. Locoregional cutaneous metastasis in patients with therapeutic lymph node dissection for malignant melanoma: risk factors and prognostic impact. *Melanoma Res* 2002;12:499-504. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12394192>.

315. Khosrotehrani K, Dasgupta P, Byrom L, et al. Melanoma survival is superior in females across all tumour stages but is influenced by age. *Arch Dermatol Res* 2015;307:731-740. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26103951>.



316. Glover AR, Allan CP, Wilkinson MJ, et al. Outcomes of routine ilioinguinal lymph node dissection for palpable inguinal melanoma nodal metastasis. *Br J Surg* 2014;101:811-819. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24752717>.

317. van Akkooi AC, Bouwhuis MG, van Geel AN, et al. Morbidity and prognosis after therapeutic lymph node dissections for malignant melanoma. *Eur J Surg Oncol* 2007;33:102-108. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17161577>.

318. van der Ploeg IM, Kroon BB, Valdes Olmos RA, Nieweg OE. Evaluation of lymphatic drainage patterns to the groin and implications for the extent of groin dissection in melanoma patients. *Ann Surg Oncol* 2009;16:2994-2999. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19653043>.

319. Mozzillo N, Pasquali S, Santinami M, et al. Factors predictive of pelvic lymph node involvement and outcomes in melanoma patients with metastatic sentinel lymph node of the groin: A multicentre study. *Eur J Surg Oncol* 2015;41:823-829. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25800935>.

320. Pasquali S, Mocellin S, Bigolin F, et al. Pelvic lymph node status prediction in melanoma patients with inguinal lymph node metastasis. *Melanoma Res* 2014;24:462-467. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24999756>.

321. Karakousis GC, Pandit-Taskar N, Hsu M, et al. Prognostic significance of drainage to pelvic nodes at sentinel lymph node mapping in patients with extremity melanoma. *Melanoma Res* 2013;23:40-46. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23250048>.

322. Chu CK, Delman KA, Carlson GW, et al. Inguinopelvic lymphadenectomy following positive inguinal sentinel lymph node biopsy in melanoma: true frequency of synchronous pelvic metastases. *Ann Surg Oncol* 2011;18:3309-3315. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21541825>.

323. West CA, Saleh DB, Peach H. Combined clearance of pelvic and superficial nodes for clinical groin melanoma. *J Plast Reconstr Aesthet Surg* 2014;67:1711-1718. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25219338>.

324. Koh YX, Chok AY, Zheng H, et al. Cloquet's node trumps imaging modalities in the prediction of pelvic nodal involvement in patients with lower limb melanomas in Asian patients with palpable groin nodes. *Eur J Surg Oncol* 2014;40:1263-1270. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24947073>.

325. Coit DG. Extent of groin dissection for melanoma. *Surg Clin North Am* 1992;1:271-280. Available at: <http://www.surgical.theclinics.com/>.

326. Coit DG, Brennan MF. Extent of lymph node dissection in melanoma of the trunk or lower extremity. *Arch Surg* 1989;124:162-166. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2464981>.

327. Shen P, Conforti AM, Essner R, et al. Is the node of Cloquet the sentinel node for the iliac/obturator node group? *Cancer J* 2000;6:93-97. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11069226>.

328. Mann GB, Coit DG. Does the extent of operation influence the prognosis in patients with melanoma metastatic to inguinal nodes? *Ann Surg Oncol* 1999;6:263-271. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10340885>.

329. Soderman M, Thomsen JB, Sorensen JA. Complications following inguinal and ilioinguinal lymphadenectomies: a meta-analysis. *J Plast Surg Hand Surg* 2016;50:315-320. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27146716>.

330. Bertheuil N, Sulpice L, Levi Sandri GB, et al. Inguinal lymphadenectomy for stage III melanoma: a comparative study of two surgical approaches at the onset of lymphoedema. *Eur J Surg Oncol* 2015;41:215-219. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25524886>.

331. Urist MM, Maddox WA, Kennedy JE, Balch CM. Patient risk factors and surgical morbidity after regional lymphadenectomy in 204 melanoma patients. *Cancer* 1983;51:2152-2156. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/6839303>.

332. Friedman JF, Sunkara B, Jehnsen JS, et al. Risk factors associated with lymphedema after lymph node dissection in melanoma patients. *Am J Surg* 2015;210:1178-1184; discussion 1184. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26482511>.



333. Tsutsumida A, Takahashi A, Namikawa K, et al. Frequency of level II and III axillary nodes metastases in patients with positive sentinel lymph nodes in melanoma: a multi-institutional study in Japan. *Int J Clin Oncol* 2016;21:796-800. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26759315>.

334. Gentile D, Covarelli P, Picciotto F, et al. Axillary Lymph Node Metastases of Melanoma: Management of Third-level Nodes. *In Vivo* 2016;30:141-145. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26912825>.

335. Nessim C, Law C, McConnell Y, et al. How often do level III nodes bear melanoma metastases and does it affect patient outcomes? *Ann Surg Oncol* 2013;20:2056-2064. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23370671>.

336. Dossett LA, Castner NB, Pow-Sang JM, et al. Robotic-Assisted Transperitoneal Pelvic Lymphadenectomy for Metastatic Melanoma: Early Outcomes Compared with Open Pelvic Lymphadenectomy. *J Am Coll Surg* 2016;222:702-709. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26875071>.

337. Jakub JW, Terando AM, Sarnaik A, et al. Safety and Feasibility of Minimally Invasive Inguinal Lymph Node Dissection in Patients With Melanoma (SAFE-MILND): Report of a Prospective Multi-institutional Trial. *Ann Surg* 2017;265:192-196. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28009745>.

338. Jakub JW, Terando AM, Sarnaik A, et al. Training High-Volume Melanoma Surgeons to Perform a Novel Minimally Invasive Inguinal Lymphadenectomy: Report of a Prospective Multi-Institutional Trial. *J Am Coll Surg* 2016;222:253-260. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26711792>.

339. Pathak I, O'Brien CJ, Petersen-Schaeffer K, et al. Do nodal metastases from cutaneous melanoma of the head and neck follow a clinically predictable pattern? *Head Neck* 2001;23:785-790. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11505490>.

340. Strom T, Caudell JJ, Han D, et al. Radiotherapy influences local control in patients with desmoplastic melanoma. *Cancer* 2014;120:1369-1378. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24142775>.

341. Guadagnolo BA, Prieto V, Weber R, et al. The role of adjuvant radiotherapy in the local management of desmoplastic melanoma. *Cancer* 2014;120:1361-1368. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24142803>.

342. Oliver DE, Patel KR, Switchenko J, et al. Roles of adjuvant and salvage radiotherapy for desmoplastic melanoma. *Melanoma Res* 2015. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26397051>.

343. Vongtama R, Safa A, Gallardo D, et al. Efficacy of radiation therapy in the local control of desmoplastic malignant melanoma. *Head Neck* 2003;25:423-428. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12784232>.

344. National Institutes of Health. A Randomised Trial of Post-operative Radiation Therapy Following Wide Excision of Neurotropic Melanoma of the Head and Neck (RTN2). Available at: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/record/NCT00975520>. Accessed January 21, 2016.

345. Agrawal S, Kane JM, 3rd, Guadagnolo BA, et al. The benefits of adjuvant radiation therapy after therapeutic lymphadenectomy for clinically advanced, high-risk, lymph node-metastatic melanoma. *Cancer* 2009;115:5836-5844. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19701906>.

346. Pinkham MB, Foote MC, Burmeister E, et al. Stage III melanoma in the axilla: patterns of regional recurrence after surgery with and without adjuvant radiation therapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2013;86:702-708. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23773393>.

347. Strojjan P, Jancar B, Cemazar M, et al. Melanoma metastases to the neck nodes: role of adjuvant irradiation. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2010;77:1039-1045. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19910139>.

348. Bibault JE, Dewas S, Mirabel X, et al. Adjuvant radiation therapy in metastatic lymph nodes from melanoma. *Radiat Oncol* 2011;6:12. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21294913>.



349. 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;16:1049-1060. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26206146>.

350. 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;13:589-597. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22575589>.

351. Beadle BM, Guadagnolo BA, Ballo MT, et al. Radiation therapy field extent for adjuvant treatment of axillary metastases from malignant melanoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2009;73:1376-1382. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18774657>.

352. Chang DT, Amdur RJ, Morris CG, Mendenhall WM. Adjuvant radiotherapy for cutaneous melanoma: comparing hypofractionation to conventional fractionation. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2006;66:1051-1055. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16973303>.

353. Mendenhall WM, Shaw C, Amdur RJ, et al. Surgery and adjuvant radiotherapy for cutaneous melanoma considered high-risk for local-regional recurrence. *Am J Otolaryngol* 2013;34:320-322. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23375588>.

354. Hallemeier CL, Garces YI, Neben-Wittich MA, et al. Adjuvant hypofractionated intensity modulated radiation therapy after resection of regional lymph node metastases in patients with cutaneous malignant melanoma of the head and neck. *Pract Radiat Oncol* 2013;3:e71-77. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24674323>.

355. Conill C, Valduvico I, Domingo-Domenech J, et al. Loco-regional control after postoperative radiotherapy for patients with regional nodal metastases from melanoma. *Clin Transl Oncol* 2009;11:688-693. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19828412>.

356. Patchell RA, Tibbs PA, Walsh JW, et al. A randomized trial of surgery in the treatment of single metastases to the brain. *N Engl J Med* 1990;322:494-500. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2405271>.

357. Vecht CJ, Haaxma-Reiche H, Noordijk EM, et al. Treatment of single brain metastasis: radiotherapy alone or combined with neurosurgery? *Ann Neurol* 1993;33:583-590. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8498838>.

358. Mintz AH, Kestle J, Rathbone MP, et al. A randomized trial to assess the efficacy of surgery in addition to radiotherapy in patients with a single cerebral metastasis. *Cancer* 1996;78:1470-1476. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8839553>.

359. Patchell RA, Tibbs PA, Regine WF, et al. Postoperative radiotherapy in the treatment of single metastases to the brain: a randomized trial. *JAMA* 1998;280:1485-1489. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9809728>.

360. Aoyama H, Shirato H, Tago M, et al. Stereotactic radiosurgery plus whole-brain radiation therapy vs stereotactic radiosurgery alone for treatment of brain metastases: a randomized controlled trial. *JAMA* 2006;295:2483-2491. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16757720>.

361. 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;10:1037-1044. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19801201>.

362. Kocher M, Soffiotti R, Abacioglu U, et al. Adjuvant whole-brain radiotherapy versus observation after radiosurgery or surgical resection of one to three cerebral metastases: results of the EORTC 22952-26001 study. *J Clin Oncol* 2011;29:134-141. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21041710>.

363. Samlowski WE, Watson GA, Wang M, et al. Multimodality treatment of melanoma brain metastases incorporating stereotactic radiosurgery (SRS). *Cancer* 2007;109:1855-1862. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17351953>.

364. Hauswald H, Dittmar JO, Habermehl D, et al. Efficacy and toxicity of whole brain radiotherapy in patients with multiple cerebral metastases from malignant melanoma. *Radiat Oncol* 2012;7:130. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22857154>.



365. Pehamberger H, Soyer HP, Steiner A, et al. Adjuvant interferon alfa-2a treatment in resected primary stage II cutaneous melanoma. Austrian Malignant Melanoma Cooperative Group. J Clin Oncol 1998;16:1425-1429. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9552047>.

366. Grob JJ, Dreno B, de la Salmoniere P, et al. Randomised trial of interferon alpha-2a as adjuvant therapy in resected primary melanoma thicker than 1.5 mm without clinically detectable node metastases. French Cooperative Group on Melanoma. Lancet 1998;351:1905-1910. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9654256>.

367. Garbe C, Radny P, Linse R, et al. Adjuvant low-dose interferon {alpha}2a with or without dacarbazine compared with surgery alone: a prospective-randomized phase III DeCOG trial in melanoma patients with regional lymph node metastasis. Ann Oncol 2008;19:1195-1201. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18281266>.

368. Hansson J, Aamdal S, Bastholt L, et al. Two different durations of adjuvant therapy with intermediate-dose interferon alfa-2b in patients with high-risk melanoma (Nordic IFN trial): a randomised phase 3 trial. Lancet Oncol 2011;12:144-152. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21256809>.

369. 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 Clin Oncol 1996;14:7-17. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8558223>.

370. 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. Clin Cancer Res 2004;10:1670-1677. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15014018>.

371. Kirkwood JM, Ibrahim JG, Sondak VK, 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;18:2444-2458. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10856105>.

372. 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 IIB-III melanoma: results of intergroup trial E1694/S9512/C509801. J Clin Oncol 2001;19:2370-2380. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11331315>.

373. Eggermont AM, Suci 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;372:117-126. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18620949>.

374. Cascinelli N, Belli F, MacKie RM, et al. Effect of long-term adjuvant therapy with interferon alpha-2a in patients with regional node metastases from cutaneous melanoma: a randomised trial. Lancet 2001;358:866-869. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11567700>.

375. Hancock BW, Wheatley K, Harris S, et al. Adjuvant interferon in high-risk melanoma: the AIM HIGH Study--United Kingdom Coordinating Committee on Cancer Research randomized study of adjuvant low-dose extended-duration interferon Alfa-2a in high-risk resected malignant melanoma. J Clin Oncol 2004;22:53-61. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14665609>.

376. Kleeberg UR, Suci S, Brocker EB, et al. Final results of the EORTC 18871/DKG 80-1 randomised phase III trial. rIFN-alpha2b versus rIFN-gamma versus ISCADOR M versus observation after surgery in melanoma patients with either high-risk primary (thickness >3 mm) or regional lymph node metastasis. Eur J Cancer 2004;40:390-402. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14746858>.

377. Eggermont AM, Suci S, Rutkowski P, et al. Long term follow up of the EORTC 18952 trial of adjuvant therapy in resected stage IIB-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. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26790144>.



378. McMasters KM, Egger ME, Edwards MJ, et al. Final Results of the Sunbelt Melanoma Trial: A Multi-Institutional Prospective Randomized Phase III Study Evaluating the Role of Adjuvant High-Dose Interferon Alfa-2b and Completion Lymph Node Dissection for Patients Staged by Sentinel Lymph Node Biopsy. *J Clin Oncol* 2016;34:1079-1086. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26858331>.

379. Agarwala SS, Lee SJ, Yip W, et al. Phase III Randomized Study of 4 Weeks of High-Dose Interferon-alpha-2b in Stage T2bNO, T3a-bNO, T4a-bNO, 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;35:885-892. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28135150>.

380. Creagan ET, Dalton RJ, Ahmann DL, et al. Randomized, surgical adjuvant clinical trial of recombinant interferon alfa-2a in selected patients with malignant melanoma. *J Clin Oncol* 1995;13:2776-2783. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7595738>.

381. Eggermont AM, Suci 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;30:3810-3818. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23008300>.

382. Ives NJ, Suci S, Eggermont AMM, et al. Adjuvant interferon-alpha for the treatment of high-risk melanoma: An individual patient data meta-analysis. *Eur J Cancer* 2017;82:171-183. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28692949>.

383. Eggermont AM, Chiarion-Sileni V, Grob JJ, et al. Adjuvant ipilimumab versus placebo after complete resection of high-risk stage III melanoma (EORTC 18071): a randomised, double-blind, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2015;16:522-530. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25840693>.

384. Eggermont AM, Chiarion-Sileni V, Grob JJ, et al. Prolonged Survival in Stage III Melanoma with Ipilimumab Adjuvant Therapy. *N Engl J Med* 2016;375:1845-1855. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27717298>.

385. 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;377:1824-1835. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28891423>.

386. Eggermont AMM, Blank CU, Mandala M, et al. Adjuvant Pembrolizumab versus Placebo in Resected Stage III Melanoma. *N Engl J Med* 2018;378:1789-1801. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29658430>.

387. Long GV, Hauschild A, Santinami M, et al. Adjuvant Dabrafenib plus Trametinib in Stage III BRAF-Mutated Melanoma. *N Engl J Med* 2017;377:1813-1823. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28891408>.

388. Flaherty LE, Othus M, Atkins MB, et al. Southwest Oncology Group S0008: a phase III trial of high-dose interferon Alfa-2b versus cisplatin, vinblastine, and dacarbazine, plus interleukin-2 and interferon in patients with high-risk melanoma--an intergroup study of cancer and leukemia Group B, Children's Oncology Group, Eastern Cooperative Oncology Group, and Southwest Oncology Group. *J Clin Oncol* 2014;32:3771-3778. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25332243>.

389. ClinicalTrials.gov. Safety and Efficacy of Pembrolizumab Compared to Placebo in Resected High-risk Stage II Melanoma (MK-3475-716/KEYNOTE-716). Available at: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03553836>. Accessed Feb 26, 2019.

390. ClinicalTrials.gov. Nivolumab in Treating Patients With Stage IIB-IIC Melanoma That Can Be Removed by Surgery. Available at: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/record/NCT03405155>. Accessed Feb 26, 2019.

391. 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. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29028110>.

392. Faries MB, Thompson JF, Cochran AJ, et al. Completion Dissection or Observation for Sentinel-Node Metastasis in Melanoma. *N Engl J Med* 2017;376:2211-2222. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28591523>.



393. 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;19:510-520. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29477665>.

394. E.R. Squibb & Sons, LLC. Prescribing information: YERVOY® (ipilimumab) injection, for intravenous use. 2018. Available at: [https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda\\_docs/label/2018/125377s096bl.pdf](https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2018/125377s096bl.pdf). Accessed Oct 15, 2018.

395. Bristol-Myers Squibb Company. Prescribing information: OPDIVO (nivolumab) injection, for intravenous use. 2019. Available at: [https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda\\_docs/label/2019/125554s072bl.pdf](https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2019/125554s072bl.pdf). Accessed Feb 2019.

396. Merck & Co., Inc. Prescribing information: KEYTRUDA® (pembrolizumab) injection, for intravenous use. 2019. Available at: [https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda\\_docs/label/2019/125514s040bl.pdf](https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2019/125514s040bl.pdf). Accessed Feb 19, 2019.

397. GlaxoSmithKline. Prescribing information: TAFINLAR (dabrafenib) capsules, for oral use. 2018. Available at: [https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda\\_docs/label/2018/202806s010bl.pdf](https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2018/202806s010bl.pdf). Accessed Oct 15, 2018.

398. Genentech, Inc. Prescribing information: ZELBORAF® (vemurafenib) tablet for oral use. 2017. Available at: [https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda\\_docs/label/2017/202429s016bl.pdf](https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2017/202429s016bl.pdf). Accessed Oct 15, 2018.

399. GlaxoSmithKline. Prescribing information: MEKINIST (trametinib) tablets, for oral use. 2018. Available at: [https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda\\_docs/label/2018/204114Orig1s009lbl.pdf](https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2018/204114Orig1s009lbl.pdf). Accessed Oct 15, 2018.

400. Genentech, Inc. Prescribing information: COTELLIC (cobimetinib) tablets, for oral use. 2018. Available at: [https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda\\_docs/label/2018/206192s002bl.pdf](https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2018/206192s002bl.pdf). Accessed Oct 15, 2018.

401. Array BioPharma Inc. Prescribing information: MEKTOVI (binimetinib) tablets, for oral use. 2018. Available at: [https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda\\_docs/label/2018/210498lbl.pdf](https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2018/210498lbl.pdf). Accessed Oct 15, 2018.

402. Array BioPharma Inc. Prescribing information: BRAFTOVI (encorafenib) capsules, for oral use. 2019. Available at: [https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda\\_docs/label/2019/210496s001bl.pdf](https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2019/210496s001bl.pdf). Accessed Feb 2019.

403. Hodi FS, O'Day SJ, McDermott DF, et al. Improved survival with ipilimumab in patients with metastatic melanoma. *N Engl J Med* 2010;363:711-723. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20525992>.

404. Robert C, Thomas L, Bondarenko I, et al. Ipilimumab plus dacarbazine for previously untreated metastatic melanoma. *N Engl J Med* 2011;364:2517-2526. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21639810>.

405. Ribas A, Hamid O, Daud A, et al. Association of Pembrolizumab With Tumor Response and Survival Among Patients With Advanced Melanoma. *JAMA* 2016;315:1600-1609. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27092830>.

406. Ribas A, Puzanov I, Dummer R, et al. Pembrolizumab versus investigator-choice chemotherapy for ipilimumab-refractory melanoma (KEYNOTE-002): a randomised, controlled, phase 2 trial. *Lancet Oncol* 2015;16:908-918. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26115796>.

407. Robert C, Schachter J, Long GV, et al. Pembrolizumab versus ipilimumab in Advanced Melanoma. *N Engl J Med* 2015;372:2521-2532. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25891173>.

408. Larkin J, Chiarion-Sileni V, Gonzalez R, et al. Combined Nivolumab and Ipilimumab or Monotherapy in Untreated Melanoma. *N Engl J Med* 2015;373:23-34. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26027431>.



409. Hodi FS, Chesney J, Pavlick AC, et al. Combined nivolumab and ipilimumab versus ipilimumab alone in patients with advanced melanoma: 2-year overall survival outcomes in a multicentre, randomised, controlled, phase 2 trial. *Lancet Oncol* 2016;17:1558-1568. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27622997>.

410. Larkin J, Minor D, D'Angelo S, et al. Overall Survival in Patients With Advanced Melanoma Who Received Nivolumab Versus Investigator's Choice Chemotherapy in CheckMate 037: A Randomized, Controlled, Open-Label Phase III Trial. *J Clin Oncol* 2018;36:383-390. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28671856>.

411. 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;386:444-451. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26037941>.

412. Robert C, Karaszewska B, Schachter J, et al. Improved overall survival in melanoma with combined dabrafenib and trametinib. *N Engl J Med* 2015;372:30-39. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25399551>.

413. Larkin J, Ascierto PA, Dreno B, et al. Combined vemurafenib and cobimetinib in BRAF-mutated melanoma. *N Engl J Med* 2014;371:1867-1876. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25265494>.

414. Feng Y, Roy A, Masson E, et al. Exposure-response relationships of the efficacy and safety of ipilimumab in patients with advanced melanoma. *Clin Cancer Res* 2013;19:3977-3986. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23741070>.

415. Bertrand A, Kostine M, Barnette T, et al. Immune related adverse events associated with anti-CTLA-4 antibodies: systematic review and meta-analysis. *BMC Med* 2015;13:211. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26337719>.

416. Wolchok JD, Weber JS, Hamid O, et al. Ipilimumab efficacy and safety in patients with advanced melanoma: a retrospective analysis of HLA subtype from four trials. *Cancer Immunol* 2010;10:9. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20957980>.

417. Wolchok JD, Neyns B, Linette G, et al. Ipilimumab monotherapy in patients with pretreated advanced melanoma: a randomised, double-blind, multicentre, phase 2, dose-ranging study. *Lancet Oncol* 2010;11:155-164. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20004617>.

418. Tarhini AA, Lee SJ, Hodi FS, et al. A phase III randomized study of adjuvant ipilimumab (3 or 10 mg/kg) versus high-dose interferon alfa-2b for resected high-risk melanoma (U.S. Intergroup E1609): Preliminary safety and efficacy of the ipilimumab arms (abstract). *J Clin Oncol* 2017;35:Abstr 9500. Available at: [http://ascopubs.org/doi/abs/10.1200/JCO.2017.35.15\\_suppl.9500](http://ascopubs.org/doi/abs/10.1200/JCO.2017.35.15_suppl.9500).

419. Woo SR, Turnis ME, Goldberg MV, et al. Immune inhibitory molecules LAG-3 and PD-1 synergistically regulate T-cell function to promote tumoral immune escape. *Cancer Res* 2012;72:917-927. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22186141>.

420. Wang C, Thudium KB, Han M, et al. In vitro characterization of the anti-PD-1 antibody nivolumab, BMS-936558, and in vivo toxicology in non-human primates. *Cancer Immunol Res* 2014;2:846-856. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24872026>.

421. Wolchok JD, Chiarion-Sileni V, Gonzalez R, et al. Overall Survival with Combined Nivolumab and Ipilimumab in Advanced Melanoma. *N Engl J Med* 2017;377:1345-1356. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28889792>.

422. Schachter J, Ribas A, Long GV, et al. Pembrolizumab versus ipilimumab for advanced melanoma: final overall survival results of a multicentre, randomised, open-label phase 3 study (KEYNOTE-006). *Lancet* 2017;390:1853-1862. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28822576>.

423. 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;19:181-193. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29361468>.

424. Blank CU, Rozeman EA, Fanchi LF, et al. Neoadjuvant versus adjuvant ipilimumab plus nivolumab in macroscopic stage III melanoma. *Nat Med* 2018. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30297911>.





425. Amaria RN, Reddy SM, Tawbi HA, et al. Neoadjuvant immune checkpoint blockade in high-risk resectable melanoma. *Nat Med* 2018. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30297909>.

426. Tarhini AA, Edington H, Butterfield LH, et al. Immune monitoring of the circulation and the tumor microenvironment in patients with regionally advanced melanoma receiving neoadjuvant ipilimumab. *PLoS One* 2014;9:e87705. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24498358>.

427. Retseck J, VanderWeele R, Lin HM, et al. Phenotypic and functional testing of circulating regulatory T cells in advanced melanoma patients treated with neoadjuvant ipilimumab. *J Immunother Cancer* 2016;4:38. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27330811>.

428. Tarhini AA, Zahoor H, Lin Y, et al. Baseline circulating IL-17 predicts toxicity while TGF-beta1 and IL-10 are prognostic of relapse in ipilimumab neoadjuvant therapy of melanoma. *J Immunother Cancer* 2015;3:39. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26380086>.

429. National Institutes of Health. Neoadjuvant Dabrafenib, Trametinib and/or Pembrolizumab in BRAF Mutant Resectable Stage III Melanoma (NeoTrio). Available at: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/record/NCT02858921>. Accessed June 6, 2017.

430. National Institutes of Health. ML29255 Neoadjuvant Vemurafenib and Cobimetinib Melanoma. Available at: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/record/NCT03005639>. Accessed June 6, 2017.

431. National Institutes of Health. Neoadjuvant and Adjuvant Dabrafenib and Trametinib in Patients With Clinical Stage III Melanoma (Combi-Neo). Available at: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/record/NCT02231775>. Accessed June 6, 2017.

432. National Institutes of Health. Study of Neo-adjvant Use of Vemurafenib Plus Cobimetinib for BRAF Mutant Melanoma With Palpable Lymph Node Metastases. Available at: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/record/NCT02036086>. Accessed June 6, 2017.

433. National Institutes of Health. Neoadjuvant Dabrafenib + Trametinib for AJCC Stage IIIB-C BRAF V600 Mutation Positive Melanoma. Available at: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/record/NCT01972347>. Accessed June 6, 2017.

434. National Institutes of Health. Neoadjuvant Vemurafenib + Cobimetinib in Melanoma: NEO-VC. Available at: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/record/NCT02303951>. Accessed January 25, 2016.

435. National Institutes of Health. Neoadjuvant Pembrolizumab for Unresectable Stage III and Unresectable Stage IV Melanoma (NeoPembroMel). Available at: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/record/NCT02306850>. Accessed June 6, 2017.

436. National Institutes of Health. Pembrolizumab in Treating Patients With Stage III-IV High-Risk Melanoma Before and After Surgery. Available at: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03698019>. Accessed Oct 17, 2018.

437. National Institutes of Health. CMP-001 in Combo With Nivolumab in Stage IIIB/C/D Melanoma Patients With Clinically Apparent Lymph Node Disease. Available at: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/record/NCT03618641>. Accessed Oct 17, 2018.

438. National Institutes of Health. Neoadjuvant Combination Targeted and Immunotherapy for Patients With High-Risk Stage III Melanoma (NeoACTIVATE). Available at: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03554083>. Accessed Oct 17, 2018.

439. National Institutes of Health. Neoadjuvant Trial of Nivolumab in Combination With HF10 Oncolytic Viral Therapy in Resectable Stage IIIB, IIIC, IVM1a Melanoma. Available at: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/record/NCT03259425>. Accessed Oct 17, 2018.

440. National Institutes of Health. Nivolumab With or Without Ipilimumab or Relatlimab Before Surgery in Treating Patients With Stage IIIB-IV Melanoma That Can Be Removed by Surgery. Available at: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02519322>. Accessed Oct 17, 2018.



441. National Institutes of Health. A Tissue Collection Study of Pembrolizumab (MK-3475) in Subjects With Resectable Advanced Melanoma. Available at: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02434354>. Accessed Oct 17, 2018.

442. National Institutes of Health. Neoadjuvant Combination Biotherapy With Pembrolizumab and High Dose IFN- $\alpha$ 2b. Available at: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02339324>. Accessed Oct 17, 2018.

443. National Institutes of Health. Efficacy and Safety of Talimogene Laherparepvec Neoadjuvant Treatment Plus Surgery Versus Surgery Alone for Melanoma. Available at: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02211131>. Accessed Oct 17, 2018.

444. Yao KA, Hsueh EC, Essner R, et al. Is sentinel lymph node mapping indicated for isolated local and in-transit recurrent melanoma? *Ann Surg* 2003;238:743-747. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14578738>.

445. Ridolfi L, Ridolfi R. Preliminary experiences of intralesional immunotherapy in cutaneous metastatic melanoma. *Hepato-gastroenterology* 2002;49:335-339. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11995445>.

446. Si Z, Hersey P, Coates AS. Clinical responses and lymphoid infiltrates in metastatic melanoma following treatment with intralesional GM-CSF. *Melanoma Res* 1996;6:247-255. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8819128>.

447. Nasi ML, Lieberman P, Busam KJ, et al. Intradermal injection of granulocyte-macrophage colony-stimulating factor (GM-CSF) in patients with metastatic melanoma recruits dendritic cells. *Cytokines Cell Mol Ther* 1999;5:139-144. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10641571>.

448. Hoeller C, Jansen B, Heere-Ress E, et al. Perilesional injection of r-GM-CSF in patients with cutaneous melanoma metastases. *J Invest Dermatol* 2001;117:371-374. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11511318>.

449. Kaufman HL, Ruby CE, Hughes T, Slingluff CL, Jr. Current status of granulocyte-macrophage colony-stimulating factor in the immunotherapy of melanoma. *J Immunother Cancer* 2014;2:11. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24971166>.

450. Andtbacka RH, Kaufman HL, Collichio F, et al. Talimogene Laherparepvec Improves Durable Response Rate in Patients With Advanced Melanoma. *J Clin Oncol* 2015;33:2780-2788. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26014293>.

451. Andtbacka RHI, Chastain M, Li A, et al. Phase 2, multicenter, randomized, open-label trial assessing efficacy and safety of talimogene laherparepvec (T-VEC) neoadjuvant treatment (tx) plus surgery vs surgery for resectable stage IIIB/C and IVM1a melanoma (MEL). *ASCO Meeting Abstracts* 2015;33:TPS9094. Available at: [http://meeting.ascopubs.org/cgi/content/abstract/33/15\\_suppl/TPS9094](http://meeting.ascopubs.org/cgi/content/abstract/33/15_suppl/TPS9094).

452. Weide B, Derhovanessian E, Pflugfelder A, et al. High response rate after intratumoral treatment with interleukin-2: results from a phase 2 study in 51 patients with metastasized melanoma. *Cancer* 2010;116:4139-4146. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20564107>.

453. Radny P, Caroli UM, Bauer J, et al. Phase II trial of intralesional therapy with interleukin-2 in soft-tissue melanoma metastases. *Br J Cancer* 2003;89:1620-1626. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14583759>.

454. Byers BA, Temple-Oberle CF, Hurdle V, McKinnon JG. Treatment of in-transit melanoma with intra-lesional interleukin-2: a systematic review. *J Surg Oncol* 2014;110:770-775. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24996052>.

455. Temple-Oberle CF, Byers BA, Hurdle V, et al. Intra-lesional interleukin-2 therapy for in transit melanoma. *J Surg Oncol* 2014;109:327-331. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24453036>.

456. Ilic D, Spaventi S, Padovan I, et al. Local interferon therapy for melanoma patients. *Int J Dermatol* 1995;34:872-874. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8647672>.



457. Tan JK, Ho VC. Pooled analysis of the efficacy of bacille Calmette-Guerin (BCG) immunotherapy in malignant melanoma. *J Dermatol Surg Oncol* 1993;19:985-990. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8245304>.

458. Krown SE, Hilal EY, Pinsky CM, et al. Intralesional injection of the methanol extraction residue of Bacillus Calmette-Guerin (MER) into cutaneous metastases of malignant melanoma. *Cancer* 1978;42:2648-2660. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/728866>.

459. Cohen MH, Jessup JM, Felix EL, et al. Intralesional treatment of recurrent metastatic cutaneous malignant melanoma: a randomized prospective study of intralesional Bacillus Calmette-Guerin versus intralesional dinitrochlorobenzene. *Cancer* 1978;41:2456-2463. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/657108>.

460. Mastrangelo MJ, Sulit HL, Prehn LM, et al. Intralesional BCG in the treatment of metastatic malignant melanoma. *Cancer* 1976;37:684-692. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/766947>.

461. Thompson JF, Agarwala SS, Smithers BM, et al. Phase 2 Study of Intralesional PV-10 in Refractory Metastatic Melanoma. *Ann Surg Oncol* 2015;22:2135-2142. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25348780>.

462. Thompson JF, Hersey P, Wachter E. Chemoablation of metastatic melanoma using intralesional Rose Bengal. *Melanoma Res* 2008;18:405-411. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18830132>.

463. Boyd KU, Wehrli BM, Temple CL. Intra-lesional interleukin-2 for the treatment of in-transit melanoma. *J Surg Oncol* 2011;104:711-717. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21744347>.

464. Garcia MS, Ono Y, Martinez SR, et al. Complete regression of subcutaneous and cutaneous metastatic melanoma with high-dose intralesional interleukin 2 in combination with topical imiquimod and retinoid cream. *Melanoma Res* 2011;21:235-243. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21464773>.

465. Weide B, Eigentler TK, Pflugfelder A, et al. Survival after intratumoral interleukin-2 treatment of 72 melanoma patients and response upon the first chemotherapy during follow-up. *Cancer Immunol Immunother* 2011;60:487-493. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21174093>.

466. Dehesa LA, Vilar-Alejo J, Valeron-Almazan P, Carretero G. [Experience in the treatment of cutaneous in-transit melanoma metastases and satellitosis with intralesional interleukin-2]. *Actas Dermosifiliogr* 2009;100:571-585. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19715642>.

467. Morton DL, Eilber FR, Holmes EC, et al. BCG immunotherapy of malignant melanoma: summary of a seven-year experience. *Ann Surg* 1974;180:635-643. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/4412271>.

468. van Jarwaarde JA, Wessels R, Nieweg OE, et al. CO2 laser treatment for regional cutaneous malignant melanoma metastases. *Dermatol Surg* 2015;41:78-82. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25521108>.

469. Kandamany N, Mahaffey P. Carbon dioxide laser ablation as first-line management of in-transit cutaneous malignant melanoma metastases. *Lasers Med Sci* 2009;24:411-414. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18566850>.

470. Gibson SC, Byrne DS, McKay AJ. Ten-year experience of carbon dioxide laser ablation as treatment for cutaneous recurrence of malignant melanoma. *Br J Surg* 2004;91:893-895. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15227697>.

471. Hill S, Thomas JM. Use of the carbon dioxide laser to manage cutaneous metastases from malignant melanoma. *Br J Surg* 1996;83:509-512. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8665245>.

472. Lingam MK, McKay AJ. Carbon dioxide laser ablation as an alternative treatment for cutaneous metastases from malignant melanoma. *Br J Surg* 1995;82:1346-1348. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7489160>.



473. Waters RA, Clement RM, Thomas JM. Carbon dioxide laser ablation of cutaneous metastases from malignant melanoma. *Br J Surg* 1991;78:493-494. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1903320>.

474. Hill S, Thomas JM. Treatment of cutaneous metastases from malignant melanoma using the carbon-dioxide laser. *Eur J Surg Oncol* 1993;19:173-177. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8491321>.

475. Turza K, Dengel LT, Harris RC, et al. Effectiveness of imiquimod limited to dermal melanoma metastases, with simultaneous resistance of subcutaneous metastasis. *J Cutan Pathol* 2010;37:94-98. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19602071>.

476. Bong AB, Bonnekoh B, Franke I, et al. Imiquimod, a topical immune response modifier, in the treatment of cutaneous metastases of malignant melanoma. *Dermatology* 2002;205:135-138. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12218228>.

477. Kibbi N, Ariyan S, Faries M, Choi JN. Treatment of In-Transit Melanoma With Intralesional Bacillus Calmette-Guerin (BCG) and Topical Imiquimod 5% Cream: A Report of 3 Cases. *J Immunother* 2015;38:371-375. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26448581>.

478. Heber G, Helbig D, Ponitzsch I, et al. Complete remission of cutaneous and subcutaneous melanoma metastases of the scalp with imiquimod therapy. *J Dtsch Dermatol Ges* 2009;7:534-536. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19250248>.

479. Miller AK, Dusing R, Meggison A, Aires D. Regression of internal melanoma metastases following application of topical imiquimod to overlying skin. *J Drugs Dermatol* 2011;10:302-305. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21369648>.

480. Arbiser JL, Bips M, Seidler A, et al. Combination therapy of imiquimod and gentian violet for cutaneous melanoma metastases. *J Am Acad Dermatol* 2012;67:e81-83. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22794825>.

481. Shistik G, Prakash AV, Fenske NA, Glass LF. Treatment of locally metastatic melanoma: a novel approach. *J Drugs Dermatol* 2007;6:830-832. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17763615>.

482. Li X, Naylor MF, Le H, et al. Clinical effects of in situ photoimmunotherapy on late-stage melanoma patients: a preliminary study. *Cancer Biol Ther* 2010;10:1081-1087. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20890121>.

483. Florin V, Desmedt E, Vercambre-Darras S, Mortier L. Topical treatment of cutaneous metastases of malignant melanoma using combined imiquimod and 5-fluorouracil. *Invest New Drugs* 2012;30:1641-1645. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21748297>.

484. Green DS, Bodman-Smith MD, Dalglish AG, Fischer MD. Phase I/II study of topical imiquimod and intralesional interleukin-2 in the treatment of accessible metastases in malignant melanoma. *Br J Dermatol* 2007;156:337-345. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17223875>.

485. Kidner TB, Morton DL, Lee DJ, et al. Combined intralesional Bacille Calmette-Guerin (BCG) and topical imiquimod for in-transit melanoma. *J Immunother* 2012;35:716-720. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23090081>.

486. Shi VY, Tran K, Patel F, et al. 100% Complete response rate in patients with cutaneous metastatic melanoma treated with intralesional interleukin (IL)-2, imiquimod, and topical retinoid combination therapy: Results of a case series. *J Am Acad Dermatol* 2015;73:645-654. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26259990>.

487. Hinz T, Ehler LK, Bieber T, Schmid-Wendtner MH. Complete remission of extensive cutaneous metastatic melanoma on the scalp under topical mono-immunotherapy with diphenylcyclopropenone. *Eur J Dermatol* 2013;23:532-533. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24002471>.

488. Kim YJ. Topical diphenylcyclopropenone as an effective treatment for cutaneous metastatic melanoma. *Ann Dermatol* 2012;24:373-375. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22879730>.

489. Damian DL, Thompson JF. Topical diphenylcyclopropenone immunotherapy for a large primary melanoma on an elderly leg. *Am J Clin Dermatol* 2011;12:403-404. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21967115>.



490. Martiniuk F, Damian DL, Thompson JF, et al. TH17 is involved in the remarkable regression of metastatic malignant melanoma to topical diphencyprone. *J Drugs Dermatol* 2010;9:1368-1372. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21061759>.

491. Damian DL, Thompson JF. Treatment of extensive cutaneous metastatic melanoma with topical diphencyprone. *J Am Acad Dermatol* 2007;56:869-871. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17276544>.

492. Damian DL, Shannon KF, Saw RP, Thompson JF. Topical diphencyprone immunotherapy for cutaneous metastatic melanoma. *Australas J Dermatol* 2009;50:266-271. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19916970>.

493. Harland CC, Saihan EM. Regression of cutaneous metastatic malignant melanoma with topical diphencyprone and oral cimetidine. *Lancet* 1989;2:445. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2569622>.

494. Trefzer U, Sterry W. Topical immunotherapy with diphenylcyclopropenone in combination with DTIC and radiation for cutaneous metastases of melanoma. *Dermatology* 2005;211:370-371. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16286751>.

495. Damian DL, Saw RP, Thompson JF. Topical immunotherapy with diphencyprone for in transit and cutaneously metastatic melanoma. *J Surg Oncol* 2014;109:308-313. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24522938>.

496. Omlor G, Gross G, Ecker KW, et al. Optimization of isolated hyperthermic limb perfusion. *World J Surg* 1992;16:1117-1119. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1455882>.

497. Stehlin JS, Jr., Giovannella BC, de Ipolyi PD, Anderson RF. Results of eleven years' experience with heated perfusion for melanoma of the extremities. *Cancer Res* 1979;39:2255-2257. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/445425>.

498. Ko SH, Ueno T, Yoshimoto Y, et al. Optimizing a novel regional chemotherapeutic agent against melanoma: hyperthermia-induced enhancement of temozolomide cytotoxicity. *Clin Cancer Res* 2006;12:289-297. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16397054>.

499. Lindner P, Doubrovsky A, Kam PC, Thompson JF. Prognostic factors after isolated limb infusion with cytotoxic agents for melanoma. *Ann Surg Oncol* 2002;9:127-136. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11888868>.

500. Barbour AP, Thomas J, Suffolk J, et al. Isolated limb infusion for malignant melanoma: predictors of response and outcome. *Ann Surg Oncol* 2009;16:3463-3472. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19830498>.

501. Di Filippo F, Garinei R, Giannarelli D, et al. Hyperthermic antitlastic perfusion in the treatment of locoregional spreading limb melanoma. *J Exp Clin Cancer Res* 2003;22:89-95. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16767913>.

502. Vrouwenraets BC, Eggermont AM, Hart AA, et al. Regional toxicity after isolated limb perfusion with melphalan and tumour necrosis factor-alpha versus toxicity after melphalan alone. *Eur J Surg Oncol* 2001;27:390-395. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11417986>.

503. Thompson JF, Eksborg S, Kam PC, et al. Determinants of acute regional toxicity following isolated limb perfusion for melanoma. *Melanoma Res* 1996;6:267-271. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8819130>.

504. Creech O, Jr., Ryan RF, Kremenz ET. Treatment of melanoma by isolation-perfusion technique. *J Am Med Assoc* 1959;169:339-343. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/13610669>.

505. Thompson JF, Lai DT, Ingvar C, Kam PC. Maximizing efficacy and minimizing toxicity in isolated limb perfusion for melanoma. *Melanoma Res* 1994;4 Suppl 1:45-50. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8038596>.

506. Thompson JF, Hunt JA, Shannon KF, Kam PC. Frequency and duration of remission after isolated limb perfusion for melanoma. *Arch Surg* 1997;132:903-907. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9267277>.



507. Moreno-Ramirez D, de la Cruz-Merino L, Ferrandiz L, et al. Isolated limb perfusion for malignant melanoma: systematic review on effectiveness and safety. *Oncologist* 2010;15:416-427. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20348274>.

508. Noorda EM, Vrouwenraets BC, Nieweg OE, et al. Isolated limb perfusion for unresectable melanoma of the extremities. *Arch Surg* 2004;139:1237-1242. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15545572>.

509. Cornett WR, McCall LM, Petersen RP, et al. Randomized multicenter trial of hyperthermic isolated limb perfusion with melphalan alone compared with melphalan plus tumor necrosis factor: American College of Surgeons Oncology Group Trial Z0020. *J Clin Oncol* 2006;24:4196-4201. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16943537>.

510. Kroon HM. Treatment of locally advanced melanoma by isolated limb infusion with cytotoxic drugs. *J Skin Cancer* 2011;2011:106573. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21822495>.

511. Thompson JF, Kam PC, Waugh RC, Harman CR. Isolated limb infusion with cytotoxic agents: a simple alternative to isolated limb perfusion. *Semin Surg Oncol* 1998;14:238-247. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9548607>.

512. Kroon HM, Lin DY, Kam PC, Thompson JF. Efficacy of repeat isolated limb infusion with melphalan and actinomycin D for recurrent melanoma. *Cancer* 2009;115:1932-1940. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19288571>.

513. Kroon HM, Lin DY, Kam PC, Thompson JF. Safety and efficacy of isolated limb infusion with cytotoxic drugs in elderly patients with advanced locoregional melanoma. *Ann Surg* 2009;249:1008-1013. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19474677>.

514. Kroon HM, Huismans AM, Kam PC, Thompson JF. Isolated limb infusion with melphalan and actinomycin D for melanoma: a systematic review. *J Surg Oncol* 2014;109:348-351. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24522939>.

515. 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;208:706-715; discussion 715-707. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19476821>.

516. Santillan AA, Delman KA, Beasley GM, et al. Predictive factors of regional toxicity and serum creatine phosphokinase levels after isolated limb infusion for melanoma: a multi-institutional analysis. *Ann Surg Oncol* 2009;16:2570-2578. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19543771>.

517. Lidsky ME, Turley RS, Beasley GM, et al. Predicting disease progression after regional therapy for in-transit melanoma. *JAMA Surg* 2013;148:493-498. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23558401>.

518. Chai CY, Deneve JL, Beasley GM, et al. A multi-institutional experience of repeat regional chemotherapy for recurrent melanoma of extremities. *Ann Surg Oncol* 2012;19:1637-1643. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22143576>.

519. Raymond AK, Beasley GM, Broadwater G, et al. Current trends in regional therapy for melanoma: lessons learned from 225 regional chemotherapy treatments between 1995 and 2010 at a single institution. *J Am Coll Surg* 2011;213:306-316. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21493111>.

520. Reintgen M, Reintgen C, Nobo C, et al. Regional Therapy for Recurrent Metastatic Melanoma Confined to the Extremity: Hyperthermic Isolated Limb Perfusion vs. Isolated Limb Infusion. *Cancers (Basel)* 2010;2:43-50. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24281032>.

521. Sharma K, Beasley G, Turley R, et al. Patterns of recurrence following complete response to regional chemotherapy for in-transit melanoma. *Ann Surg Oncol* 2012;19:2563-2571. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22476748>.

522. Steinman J, Ariyan C, Rafferty B, Brady MS. Factors associated with response, survival, and limb salvage in patients undergoing isolated limb infusion. *J Surg Oncol* 2014;109:405-409. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24318953>.



523. Weber JS, D'Angelo SP, Minor D, et al. Nivolumab versus chemotherapy in patients with advanced melanoma who progressed after anti-CTLA-4 treatment (CheckMate 037): a randomised, controlled, open-label, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2015;16:375-384. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25795410>.

524. Long GV, Stroyakovskiy D, Gogas H, et al. Combined BRAF and MEK inhibition versus BRAF inhibition alone in melanoma. *N Engl J Med* 2014;371:1877-1888. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25265492>.

525. Larkin J, Del Vecchio M, Ascierto PA, et al. Vemurafenib in patients with BRAF(V600) mutated metastatic melanoma: an open-label, multicentre, safety study. *Lancet Oncol* 2014;15:436-444. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24582505>.

526. Robert C, Long GV, Brady B, et al. Nivolumab in previously untreated melanoma without BRAF mutation. *N Engl J Med* 2015;372:320-330. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25399552>.

527. Johnson DB, Flaherty KT, Weber JS, et al. Combined BRAF (Dabrafenib) and MEK inhibition (Trametinib) in patients with BRAFV600-mutant melanoma experiencing progression with single-agent BRAF inhibitor. *J Clin Oncol* 2014;32:3697-3704. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25287827>.

528. Postow MA, Chesney J, Pavlick AC, et al. Nivolumab and ipilimumab versus ipilimumab in untreated melanoma. *N Engl J Med* 2015;372:2006-2017. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25891304>.

529. Hamid O, Puzanov I, Dummer R, et al. Final analysis of a randomised trial comparing pembrolizumab versus investigator-choice chemotherapy for ipilimumab-refractory advanced melanoma. *Eur J Cancer* 2017;86:37-45. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28961465>.

530. Ascierto PA, Long GV, Robert C, et al. Survival Outcomes in Patients With Previously Untreated BRAF Wild-Type Advanced Melanoma Treated With Nivolumab Therapy: Three-Year Follow-up of a Randomized Phase 3 Trial. *JAMA Oncol* 2018. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30422243>.

531. Hodi FS, Chiarion-Sileni V, Gonzalez R, et al. Nivolumab plus ipilimumab or nivolumab alone versus ipilimumab alone in advanced melanoma (CheckMate 067): 4-year outcomes of a multicentre, randomised, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2018. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30361170>.

532. Finn OJ. Immuno-oncology: understanding the function and dysfunction of the immune system in cancer. *Ann Oncol* 2012;23 Suppl 8:viii6-9. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22918931>.

533. Bhatia A, Kumar Y. Cellular and molecular mechanisms in cancer immune escape: a comprehensive review. *Expert Rev Clin Immunol* 2014;10:41-62. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24325346>.

534. Vinay DS, Ryan EP, Pawelec G, et al. Immune evasion in cancer: Mechanistic basis and therapeutic strategies. *Semin Cancer Biol* 2015;35 Suppl:S185-198. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25818339>.

535. Krummel MF, Allison JP. CD28 and CTLA-4 have opposing effects on the response of T cells to stimulation. *J Exp Med* 1995;182:459-465. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7543139>.

536. Pardoll DM. The blockade of immune checkpoints in cancer immunotherapy. *Nat Rev Cancer* 2012;12:252-264. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22437870>.

537. Huard B, Prigent P, Tournier M, et al. CD4/major histocompatibility complex class II interaction analyzed with CD4- and lymphocyte activation gene-3 (LAG-3)-Ig fusion proteins. *Eur J Immunol* 1995;25:2718-2721. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7589152>.

538. Grosso JF, Kelleher CC, Harris TJ, et al. LAG-3 regulates CD8+ T cell accumulation and effector function in murine self- and tumor-tolerance systems. *J Clin Invest* 2007;117:3383-3392. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17932562>.

539. Peggs KS, Quezada SA, Chambers CA, et al. Blockade of CTLA-4 on both effector and regulatory T cell compartments contributes to the antitumor activity of anti-CTLA-4 antibodies. *J Exp Med* 2009;206:1717-1725. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19581407>.



540. Maio M, Grob JJ, Aamdal S, et al. Five-Year Survival Rates for Treatment-Naive Patients With Advanced Melanoma Who Received Ipilimumab Plus Dacarbazine in a Phase III Trial. *J Clin Oncol* 2015;33:1191-1196. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25713437>.

541. Wolchok JD, Weber JS, Maio M, et al. Four-year survival rates for patients with metastatic melanoma who received ipilimumab in phase II clinical trials. *Ann Oncol* 2013;24:2174-2180. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23666915>.

542. Lebbe C, Weber JS, Maio M, et al. Survival follow-up and ipilimumab retreatment of patients with advanced melanoma who received ipilimumab in prior phase II studies. *Ann Oncol* 2014;25:2277-2284. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25210016>.

543. Schadendorf D, Hodi FS, Robert C, et al. Pooled Analysis of Long-Term Survival Data From Phase II and Phase III Trials of Ipilimumab in Unresectable or Metastatic Melanoma. *J Clin Oncol* 2015;33:1889-1894. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25667295>.

544. Ascierto PA, Del Vecchio M, Robert C, et al. Ipilimumab 10 mg/kg versus ipilimumab 3 mg/kg in patients with unresectable or metastatic melanoma: a randomised, double-blind, multicentre, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2017. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28359784>.

545. Robert C, Schadendorf D, Messina M, et al. Efficacy and safety of retreatment with ipilimumab in patients with pretreated advanced melanoma who progressed after initially achieving disease control. *Clin Cancer Res* 2013;19:2232-2239. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23444228>.

546. Topalian SL, Drake CG, Pardoll DM. Immune checkpoint blockade: a common denominator approach to cancer therapy. *Cancer Cell* 2015;27:450-461. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25858804>.

547. Schadendorf D, Dummer R, Hauschild A, et al. Health-related quality of life in the randomised KEYNOTE-002 study of pembrolizumab versus chemotherapy in patients with ipilimumab-refractory melanoma. *Eur J Cancer* 2016;67:46-54. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27596353>.

548. Robert C, Long GV, Schachter J, et al. Long-term outcomes in patients (pts) with ipilimumab (ipi)-naive advanced melanoma in the phase 3 KEYNOTE-006 study who completed pembrolizumab (pembro) treatment. *J Clin Oncol* 2017;35:9504-9504. Available at: [http://ascopubs.org/doi/abs/10.1200/JCO.2017.35.15\\_suppl.9504](http://ascopubs.org/doi/abs/10.1200/JCO.2017.35.15_suppl.9504).

549. Carlino MS, Long GV, Schadendorf D, et al. Outcomes by line of therapy and programmed death ligand 1 expression in patients with advanced melanoma treated with pembrolizumab or ipilimumab in KEYNOTE-006: A randomised clinical trial. *Eur J Cancer* 2018;101:236-243. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30096704>.

550. Robert C, Ribas A, Wolchok JD, et al. Anti-programmed-death-receptor-1 treatment with pembrolizumab in ipilimumab-refractory advanced melanoma: a randomised dose-comparison cohort of a phase 1 trial. *Lancet* 2014;384:1109-1117. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25034862>.

551. Robert C, Ribas A, Hamid O, et al. Durable Complete Response After Discontinuation of Pembrolizumab in Patients With Metastatic Melanoma. *J Clin Oncol* 2018;36:1668-1674. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29283791>.

552. Weber JS, Gibney G, Sullivan RJ, et al. Sequential administration of nivolumab and ipilimumab with a planned switch in patients with advanced melanoma (CheckMate 064): an open-label, randomised, phase 2 trial. *Lancet Oncol* 2016;17:943-955. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27269740>.

553. Wolchok JD, Kluger H, Callahan MK, et al. Nivolumab plus ipilimumab in advanced melanoma. *N Engl J Med* 2013;369:122-133. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23724867>.

554. Callahan MK, Kluger H, Postow MA, et al. Nivolumab Plus Ipilimumab in Patients With Advanced Melanoma: Updated Survival, Response, and Safety Data in a Phase I Dose-Escalation Study. *J Clin Oncol* 2018;36:391-398. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29040030>.





555. Di Giacomo AM, Annesi D, Ascierto PA, et al. A randomized, phase III study of fotemustine versus the combination of fotemustine and ipilimumab or the combination of ipilimumab and nivolumab in patients with metastatic melanoma with brain metastasis: the NIBIT-M2 trial. ASCO Meeting Abstracts 2015;33:TPS9090. Available at: [http://meeting.ascopubs.org/cgi/content/abstract/33/15\\_suppl/TPS9090](http://meeting.ascopubs.org/cgi/content/abstract/33/15_suppl/TPS9090).

556. Tawbi HA, Forsyth PA, Algazi A, et al. Combined Nivolumab and Ipilimumab in Melanoma Metastatic to the Brain. N Engl J Med 2018;379:722-730. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30134131>.

557. 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;19:672-681. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29602646>.

558. 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;18:1202-1210. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28729151>.

559. Hodi FS, Postow MA, Chesney JA, et al. Clinical response, progression-free survival (PFS), and safety in patients (pts) with advanced melanoma (MEL) receiving nivolumab (NIVO) combined with ipilimumab (IPI) vs IPI monotherapy in CheckMate 069 study. ASCO Meeting Abstracts 2015;33:9004. Available at: [http://meeting.ascopubs.org/cgi/content/abstract/33/15\\_suppl/9004](http://meeting.ascopubs.org/cgi/content/abstract/33/15_suppl/9004).

560. Schadendorf D, Wolchok JD, Hodi FS, et al. Efficacy and Safety Outcomes in Patients With Advanced Melanoma Who Discontinued Treatment With Nivolumab and Ipilimumab Because of Adverse Events: A Pooled Analysis of Randomized Phase II and III Trials. J Clin Oncol 2017;35:JCO2017732289. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28841387>.

561. Olson D, Luke JJ, Hallmeyer S, et al. Phase II trial of pembrolizumab (pembro) plus 1 mg/kg ipilimumab (ipi) immediately following progression on anti-PD-1 Ab in melanoma (mel) (abstract). 2018;36:Abs 9514. Available at: [http://ascopubs.org/doi/abs/10.1200/JCO.2018.36.15\\_suppl.9514](http://ascopubs.org/doi/abs/10.1200/JCO.2018.36.15_suppl.9514).

562. Lebbé C, Meyer N, Mortier L, et al. Initial results from a phase IIIb/IV study evaluating two dosing regimens of nivolumab (NIVO) in combination with ipilimumab (IPI) in patients with advanced melanoma (CheckMate 511)(abstract). Ann Oncol 2018;29:LBA47. Available at: <http://dx.doi.org/10.1093/annonc/mdy424.057>.

563. Puzanov I, Dummer R, Schachter J, et al. Efficacy based on tumor PD-L1 expression in KEYNOTE-002, a randomized comparison of pembrolizumab (pembro; MK-3475) versus chemotherapy in patients (pts) with ipilimumab-refractory (IPI-R) advanced melanoma (MEL). ASCO Meeting Abstracts 2015;33:3012. Available at: [http://meeting.ascopubs.org/cgi/content/abstract/33/15\\_suppl/3012](http://meeting.ascopubs.org/cgi/content/abstract/33/15_suppl/3012).

564. Daud AI, Wolchok JD, Robert C, et al. Programmed Death-Ligand 1 Expression and Response to the Anti-Programmed Death 1 Antibody Pembrolizumab in Melanoma. J Clin Oncol 2016;34:4102-4109. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27863197>.

565. Shreders A, Joseph R, Peng C, et al. Prolonged Benefit from Ipilimumab Correlates with Improved Outcomes from Subsequent Pembrolizumab. Cancer Immunol Res 2016;4:569-573. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27197063>.

566. Goldberg SB, Gettinger SN, Mahajan A, et al. Pembrolizumab for patients with melanoma or non-small-cell lung cancer and untreated brain metastases: early analysis of a non-randomised, open-label, phase 2 trial. Lancet Oncol 2016;17:976-983. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27267608>.

567. Kluger HM, Chiang V, Mahajan A, et al. Long-Term Survival of Patients With Melanoma With Active Brain Metastases Treated With Pembrolizumab on a Phase II Trial. J Clin Oncol 2018;36:JCO1800204. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30407895>.

568. Ribas A, Dummer R, Puzanov I, et al. Oncolytic Virotherapy Promotes Intratumoral T Cell Infiltration and Improves Anti-PD-1 Immunotherapy. Cell 2017;170:1109-1119 e1110. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28886381>.

569. Puzanov I, Milhem MM, Minor D, et al. Talimogene Laherparepvec in Combination With Ipilimumab in Previously Untreated, Unresectable Stage IIIB-IV Melanoma. J Clin Oncol 2016;34:2619-2626. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27298410>.



570. Chesney J, Puzanov I, Collichio F, et al. Randomized, Open-Label Phase II Study Evaluating the Efficacy and Safety of Talimogene Laherparepvec in Combination With Ipilimumab Versus Ipilimumab Alone in Patients With Advanced, Unresectable Melanoma. *J Clin Oncol* 2018;36:1658-1667. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28981385>.

571. Agrawal S, Feng Y, Roy A, et al. Nivolumab dose selection: challenges, opportunities, and lessons learned for cancer immunotherapy. *J Immunother Cancer* 2016;4:72. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27879974>.

572. Topalian SL, Sznol M, McDermott DF, et al. Survival, durable tumor remission, and long-term safety in patients with advanced melanoma receiving nivolumab. *J Clin Oncol* 2014;32:1020-1030. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24590637>.

573. Weber JS, Kudchadkar RR, Yu B, et al. Safety, efficacy, and biomarkers of nivolumab with vaccine in ipilimumab-refractory or -naive melanoma. *J Clin Oncol* 2013;31:4311-4318. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24145345>.

574. Freeman-Keller M, Kim Y, Cronin H, et al. Nivolumab in Resected and Unresectable Metastatic Melanoma: Characteristics of Immune-Related Adverse Events and Association with Outcomes. *Clin Cancer Res* 2016;22:886-894. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26446948>.

575. Zhao X, Suryawanshi S, Hruska M, et al. Assessment of nivolumab benefit-risk profile of a 240-mg flat dose relative to a 3-mg/kg dosing regimen in patients with advanced tumors. *Ann Oncol* 2017;28:2002-2008. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28520840>.

576. Long GV, Tykodi SS, Schneider JG, et al. Assessment of nivolumab exposure and clinical safety of 480 mg every 4 weeks flat-dosing schedule in patients with cancer. *Ann Oncol* 2018. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30215677>.

577. Wang X, Feng Y, Bajaj G, et al. Quantitative Characterization of the Exposure-Response Relationship for Cancer Immunotherapy: A Case Study of Nivolumab in Patients With Advanced Melanoma. *CPT Pharmacometrics Syst Pharmacol* 2017;6:40-48. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28019090>.

578. Larkin J, Lao CD, Urba WJ, et al. Efficacy and Safety of Nivolumab in Patients With BRAF V600 Mutant and BRAF Wild-Type Advanced Melanoma: A Pooled Analysis of 4 Clinical Trials. *JAMA Oncol* 2015;1:433-440. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26181250>.

579. Freshwater T, Kondic A, Ahamadi M, et al. Evaluation of dosing strategy for pembrolizumab for oncology indications. *J Immunother Cancer* 2017;5:43. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28515943>.

580. Bajaj G, Wang X, Agrawal S, et al. Model-Based Population Pharmacokinetic Analysis of Nivolumab in Patients With Solid Tumors. *CPT Pharmacometrics Syst Pharmacol* 2017;6:58-66. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28019091>.

581. Long GV, Schachter J, Ribas A, et al. 4-year survival and outcomes after cessation of pembrolizumab (pembro) after 2-years in patients (pts) with ipilimumab (ipi)-naive advanced melanoma in KEYNOTE-006 (abstract). *J Clin Oncol* 2018;36:abstr 9503. Available at: <https://meetinglibrary.asco.org/record/159075/abstract>.

582. Hodi FS, Hwu WJ, Kefford R, et al. Evaluation of Immune-Related Response Criteria and RECIST v1.1 in Patients With Advanced Melanoma Treated With Pembrolizumab. *J Clin Oncol* 2016;34:1510-1517. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26951310>.

583. Long GV, Weber JS, Larkin J, et al. Nivolumab for Patients With Advanced Melanoma Treated Beyond Progression: Analysis of 2 Phase 3 Clinical Trials. *JAMA Oncol* 2017;3:1511-1519. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28662232>.

584. Beaver JA, Hazarika M, Mulkey F, et al. Patients with melanoma treated with an anti-PD-1 antibody beyond RECIST progression: a US Food and Drug Administration pooled analysis. *Lancet Oncol* 2018;19:229-239. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29361469>.

585. Bristol-Myers Squibb Company. Prescribing information: OPDIVO (nivolumab) injection, for intravenous use. 2018. Available at: [https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda\\_docs/label/2018/125554s0691.pdf](https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2018/125554s0691.pdf). Accessed Nov 30, 2018.



586. Wang DY, Salem JE, Cohen JV, et al. Fatal Toxic Effects Associated With Immune Checkpoint Inhibitors: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA Oncol* 2018;4:1721-1728. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30242316>.

587. Weber JS, Hodi FS, Wolchok JD, et al. Safety Profile of Nivolumab Monotherapy: A Pooled Analysis of Patients With Advanced Melanoma. *J Clin Oncol* 2017;35:785-792. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28068177>.

588. Sznol M, Ferrucci PF, Hogg D, et al. Pooled Analysis Safety Profile of Nivolumab and Ipilimumab Combination Therapy in Patients With Advanced Melanoma. *J Clin Oncol* 2017;35:3815-3822. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28915085>.

589. Ekedahl H, Cirenajwis H, Harbst K, et al. The clinical significance of BRAF and NRAS mutations in a clinic-based metastatic melanoma cohort. *Br J Dermatol* 2013;169:1049-1055. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23855428>.

590. Sala E, Mologni L, Truffa S, et al. BRAF silencing by short hairpin RNA or chemical blockade by PLX4032 leads to different responses in melanoma and thyroid carcinoma cells. *Mol Cancer Res* 2008;6:751-759. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18458053>.

591. Halaban R, Zhang W, Bacchiocchi A, et al. PLX4032, a selective BRAF(V600E) kinase inhibitor, activates the ERK pathway and enhances cell migration and proliferation of BRAF melanoma cells. *Pigment Cell Melanoma Res* 2010;23:190-200. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20149136>.

592. Lemech C, Infante J, Arkenau HT. The potential for BRAF V600 inhibitors in advanced cutaneous melanoma: rationale and latest evidence. *Ther Adv Med Oncol* 2012;4:61-73. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22423265>.

593. Sosman JA, Kim KB, Schuchter L, et al. Survival in BRAF V600-mutant advanced melanoma treated with vemurafenib. *N Engl J Med* 2012;366:707-714. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22356324>.

594. Blank CU, Larkin J, Arance AM, et al. Open-label, multicentre safety study of vemurafenib in 3219 patients with BRAF(V600) mutation-positive metastatic melanoma: 2-year follow-up data and long-term responders' analysis. *Eur J Cancer* 2017;79:176-184. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28501764>.

595. Ascierto PA, Minor D, Ribas A, et al. Phase II trial (BREAK-2) of the BRAF inhibitor dabrafenib (GSK2118436) in patients with metastatic melanoma. *J Clin Oncol* 2013;31:3205-3211. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23918947>.

596. Long GV, Eroglu Z, Infante J, et al. Long-Term Outcomes in Patients With BRAF V600-Mutant Metastatic Melanoma Who Received Dabrafenib Combined With Trametinib. *J Clin Oncol* 2018;36:667-673. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28991513>.

597. Ascierto PA, McArthur GA, Dreno B, et al. Cobimetinib combined with vemurafenib in advanced BRAF(V600)-mutant melanoma (coBRIM): updated efficacy results from a randomised, double-blind, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2016;17:1248-1260. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27480103>.

598. Chapman PB, Robert C, Larkin J, et al. Vemurafenib in patients with BRAFV600 mutation-positive metastatic melanoma: final overall survival results of the randomized BRIM-3 study. *Ann Oncol* 2017;28:2581-2587. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28961848>.

599. Delord JP, Robert C, Nyakas M, et al. Phase I Dose-Escalation and Expansion Study of the BRAF Inhibitor Encorafenib (LGX818) in Metastatic BRAF-Mutant Melanoma. *Clin Cancer Res* 2017;23:5339-5348. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28611198>.

600. Flaherty KT, Robert C, Hersey P, et al. Improved survival with MEK inhibition in BRAF-mutated melanoma. *N Engl J Med* 2012;367:107-114. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22663011>.

601. 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. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23248257>.



602. Dummer R, Schadendorf D, Ascierto PA, et al. Binimetinib versus dacarbazine in patients with advanced NRAS-mutant melanoma (NEMO): a multicentre, open-label, randomised, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2017;18:435-445. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28284557>.

603. Long GV, Flaherty KT, Stroyakovskiy D, et al. Dabrafenib plus trametinib versus dabrafenib monotherapy in patients with metastatic BRAF V600E/K-mutant melanoma: long-term survival and safety analysis of a phase 3 study. *Ann Oncol* 2017;28:1631-1639. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28475671>.

604. Dreno B, Ribas A, Larkin J, et al. Incidence, course, and management of toxicities associated with cobimetinib in combination with vemurafenib in the coBRIM study. *Ann Oncol* 2017;28:1137-1144. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28444112>.

605. Dummer R, Ascierto PA, Gogas HJ, et al. Encorafenib plus binimetinib versus vemurafenib or encorafenib in patients with BRAF-mutant melanoma (COLUMBUS): a multicentre, open-label, randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2018;19:603-615. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29573941>.

606. Dummer R, Ascierto PA, Gogas HJ, et al. Overall survival in patients with BRAF-mutant melanoma receiving encorafenib plus binimetinib versus vemurafenib or encorafenib (COLUMBUS): a multicentre, open-label, randomised, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2018;19:1315-1327. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30219628>.

607. Ribas A, Gonzalez R, Pavlick A, et al. Combination of vemurafenib and cobimetinib in patients with advanced BRAF(V600)-mutated melanoma: a phase 1b study. *Lancet Oncol* 2014;15:954-965. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25037139>.

608. Pavlick AC, Ribas A, Gonzalez R, et al. Extended follow-up results of phase 1b study (BRIM7) of vemurafenib (VEM) with cobimetinib (COBI) in BRAF-mutant melanoma. *ASCO Meeting Abstracts* 2015;33:9020. Available at: [http://meeting.ascopubs.org/cgi/content/abstract/33/15\\_suppl/9020](http://meeting.ascopubs.org/cgi/content/abstract/33/15_suppl/9020).

609. Daud A, Pavlick AC, Ribas A, et al. Extended follow-up results of a phase 1B study (BRIM7) of cobimetinib (C) and vemurafenib (V) in BRAF-mutant melanoma (abstract). *J Clin Oncol* 2016;34:Abstr 9510. Available at: [http://ascopubs.org/doi/abs/10.1200/JCO.2016.34.15\\_suppl.9510](http://ascopubs.org/doi/abs/10.1200/JCO.2016.34.15_suppl.9510).

610. Chen G, McQuade JL, Panka DJ, et al. Clinical, Molecular, and Immune Analysis of Dabrafenib-Trametinib Combination Treatment for BRAF Inhibitor-Refractory Metastatic Melanoma: A Phase 2 Clinical Trial. *JAMA Oncol* 2016;2:1056-1064. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27124486>.

611. Schreuer M, Jansen Y, Planken S, et al. Combination of dabrafenib plus trametinib for BRAF and MEK inhibitor pretreated patients with advanced BRAFV600-mutant melanoma: an open-label, single arm, dual-centre, phase 2 clinical trial. *Lancet Oncol* 2017;18:464-472. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28268064>.

612. Flaherty KT, Infante JR, Daud A, et al. Combined BRAF and MEK inhibition in melanoma with BRAF V600 mutations. *N Engl J Med* 2012;367:1694-1703. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23020132>.

613. Dummer R, Goldinger SM, Turttschi CP, et al. Vemurafenib in patients with BRAF(V600) mutation-positive melanoma with symptomatic brain metastases: final results of an open-label pilot study. *Eur J Cancer* 2014;50:611-621. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24295639>.

614. McArthur GA, Maio M, Arance A, et al. Vemurafenib in metastatic melanoma patients with brain metastases: an open-label, single-arm, phase 2, multicentre study. *Ann Oncol* 2017;28:634-641. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27993793>.

615. Long GV, Trefzer U, Davies MA, et al. Dabrafenib in patients with Val600Glu or Val600Lys BRAF-mutant melanoma metastatic to the brain (BREAK-MB): a multicentre, open-label, phase 2 trial. *Lancet Oncol* 2012;13:1087-1095. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23051966>.



616. Davies MA, Saiag P, Robert C, et al. Dabrafenib plus trametinib in patients with BRAF(V600)-mutant melanoma brain metastases (COMBI-MB): a multicentre, multicohort, open-label, phase 2 trial. *Lancet Oncol* 2017;18:863-873. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28592387>.

617. de la Cruz-Merino L, Di Guardo L, Grob JJ, et al. Clinical features of serous retinopathy observed with cobimetinib in patients with BRAF-mutated melanoma treated in the randomized coBRIM study. *J Transl Med* 2017;15:146. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28646893>.

618. Lee SJ, Kim TM, Kim YJ, et al. Phase II Trial of Nilotinib in Patients With Metastatic Malignant Melanoma Harboring KIT Gene Aberration: A Multicenter Trial of Korean Cancer Study Group (UN10-06). *Oncologist* 2015. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26424760>.

619. 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. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28327988>.

620. Delyon J, Chevret S, Jouary T, et al. STAT3 Mediates Nilotinib Response in KIT-Altered Melanoma: A Phase II Multicenter Trial of the French Skin Cancer Network. *J Invest Dermatol* 2018;138:58-67. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28843487>.

621. Wyman K, Atkins MB, Prieto V, et al. Multicenter Phase II trial of high-dose imatinib mesylate in metastatic melanoma: significant toxicity with no clinical efficacy. *Cancer* 2006;106:2005-2011. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16565971>.

622. Ugurel S, Hildenbrand R, Zimpfer A, et al. Lack of clinical efficacy of imatinib in metastatic melanoma. *Br J Cancer* 2005;92:1398-1405. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15846297>.

623. Smith FO, Downey SG, Klapper JA, et al. Treatment of metastatic melanoma using interleukin-2 alone or in conjunction with vaccines. *Clin Cancer Res* 2008;14:5610-5618. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18765555>.

624. Rosenberg SA, Yang JC, Topalian SL, et al. Treatment of 283 consecutive patients with metastatic melanoma or renal cell cancer using high-dose bolus interleukin 2. *JAMA* 1994;271:907-913. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8120958>.

625. Atkins MB, Kunkel L, Sznol M, Rosenberg SA. High-dose recombinant interleukin-2 therapy in patients with metastatic melanoma: long-term survival update. *Cancer J Sci Am* 2000;6 Suppl 1:S11-14. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10685652>.

626. Davar D, Ding F, Saul M, et al. High-dose interleukin-2 (HD IL-2) for advanced melanoma: a single center experience from the University of Pittsburgh Cancer Institute. *J Immunother Cancer* 2017;5:74. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28923120>.

627. Alva A, Daniels GA, Wong MK, et al. Contemporary experience with high-dose interleukin-2 therapy and impact on survival in patients with metastatic melanoma and metastatic renal cell carcinoma. *Cancer Immunol Immunother* 2016;65:1533-1544. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27714434>.

628. Schwartzentruer DJ, Lawson DH, Richards JM, et al. gp100 peptide vaccine and interleukin-2 in patients with advanced melanoma. *N Engl J Med* 2011;364:2119-2127. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21631324>.

629. Dillman RO, Depriest C, McClure SE. High-dose IL2 in metastatic melanoma: better survival in patients immunized with antigens from autologous tumor cell lines. *Cancer Biother Radiopharm* 2014;29:53-57. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24380630>.

630. Buchbinder EI, Gunturi A, Perritt J, et al. A retrospective analysis of High-Dose Interleukin-2 (HD IL-2) following Ipilimumab in metastatic melanoma. *J Immunother Cancer* 2016;4:52. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27660706>.

631. Schwartz RN, Stover L, Dutcher J. Managing toxicities of high-dose interleukin-2. *Oncology (Williston Park)* 2002;16:11-20. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12469935>.



632. Serrone L, Zeuli M, Segal FM, Cognetti F. Dacarbazine-based chemotherapy for metastatic melanoma: thirty-year experience overview. *J Exp Clin Cancer Res* 2000;19:21-34. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10840932>.

633. 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;18:158-166. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10623706>.

634. Flaherty KT, Lee SJ, Schuchter LM, et al. Final results of E2603: a double-blind, randomized phase III trial comparing carboplatin (C)/paclitaxel (P) with or without sorafenib (S) in metastatic melanoma [abstract]. *J Clin Oncol* 2010;28(Suppl 15):8511. Available at: [http://meeting.ascopubs.org/cgi/content/abstract/28/15\\_suppl/8511](http://meeting.ascopubs.org/cgi/content/abstract/28/15_suppl/8511).

635. Hauschild A, Agarwala SS, Trefzer U, et al. Results of a phase III, randomized, placebo-controlled study of sorafenib in combination with carboplatin and paclitaxel as second-line treatment in patients with unresectable stage III or stage IV melanoma. *J Clin Oncol* 2009;27:2823-2830. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19349552>.

636. Agarwala SS, Keilholz U, Hogg D, et al. Randomized phase III study of paclitaxel plus carboplatin with or without sorafenib as second-line treatment in patients with advanced melanoma [abstract]. *J Clin Oncol* 2007;25(Suppl 18):8510. Available at: [http://meeting.ascopubs.org/cgi/content/abstract/25/18\\_suppl/8510](http://meeting.ascopubs.org/cgi/content/abstract/25/18_suppl/8510).

637. Rao RD, Holtan SG, Ingle JN, et al. Combination of paclitaxel and carboplatin as second-line therapy for patients with metastatic melanoma. *Cancer* 2006;106:375-382. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16342250>.

638. Papadopoulos NE, Bedikian A, Ring S, et al. Phase I/II Study of a Cisplatin-Taxol-Dacarbazine Regimen in Metastatic Melanoma. *Am J Clin Oncol* 2009. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19506454>.

639. Hersh EM, O'Day SJ, Ribas A, et al. A phase 2 clinical trial of nab-paclitaxel in previously treated and chemotherapy-naïve patients with metastatic melanoma. *Cancer* 2010;116:155-163. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19877111>.

640. Kottschade LA, Suman VJ, Amatruda T, 3rd, et al. A phase II trial of nab-paclitaxel (ABI-007) and carboplatin in patients with unresectable stage IV melanoma : a North Central Cancer Treatment Group Study, N057E(1). *Cancer* 2011;117:1704-1710. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21472717>.

641. Hersh EM, Del Vecchio M, Brown MP, et al. A randomized, controlled phase III trial of nab-Paclitaxel versus dacarbazine in chemotherapy-naïve patients with metastatic melanoma. *Ann Oncol* 2015. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26410620>.

642. Eigentler TK, Caroli UM, Radny P, Garbe C. Palliative therapy of disseminated malignant melanoma: a systematic review of 41 randomised clinical trials. *Lancet Oncol* 2003;4:748-759. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14662431>.

643. Ugurel S, Loquai C, Terheyden P, et al. Chemosensitivity-directed therapy compared to dacarbazine in chemo-naïve advanced metastatic melanoma: a multicenter randomized phase-3 DeCOG trial. *Oncotarget* 2017;8:76029-76043. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29100289>.

644. Houghton AN, Coit DG, Daud A, et al. Melanoma. *J Natl Compr Canc Netw* 2006;4:666-684. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16884669>.

645. Konefal JB, Emami B, Pilepich MV. Analysis of dose fractionation in the palliation of metastases from malignant melanoma. *Cancer* 1988;61:243-246. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/3334956>.

646. Olivier KR, Schild SE, Morris CG, et al. A higher radiotherapy dose is associated with more durable palliation and longer survival in patients with metastatic melanoma. *Cancer* 2007;110:1791-1795. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17721993>.

647. Huguenin PU, Kieser S, Glanzmann C, et al. Radiotherapy for metastatic carcinomas of the kidney or melanomas: an analysis using palliative end points. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1998;41:401-405. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9607358>.



648. Gerszten PC, Burton SA, Quinn AE, et al. Radiosurgery for the treatment of spinal melanoma metastases. *Stereotact Funct Neurosurg* 2005;83:213-221. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16534253>.

649. 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;20:429-432. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1995527>.

650. Seegenschmiedt MH, Keilholz L, Altendorf-Hofmann A, et al. Palliative radiotherapy for recurrent and metastatic malignant melanoma: prognostic factors for tumor response and long-term outcome: a 20-year experience. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1999;44:607-618. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10348291>.

651. Overgaard J, Gonzalez Gonzalez D, Hulshof MC, et al. Randomised trial of hyperthermia as adjuvant to radiotherapy for recurrent or metastatic malignant melanoma. European Society for Hyperthermic Oncology. *Lancet* 1995;345:540-543. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7776772>.

652. Overgaard J, von der Maase H, Overgaard M. A randomized study comparing two high-dose per fraction radiation schedules in recurrent or metastatic malignant melanoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1985;11:1837-1839. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/4044346>.

653. Stinauer MA, Kavanagh BD, Scheffer TE, et al. Stereotactic body radiation therapy for melanoma and renal cell carcinoma: impact of single fraction equivalent dose on local control. *Radiat Oncol* 2011;6:34. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21477295>.

654. Youland RS, Blanchard ML, Dronca R, et al. Role of radiotherapy in extracranial metastatic malignant melanoma in the modern era. *Clin Transl Radiat Oncol* 2017;6:25-30. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29594220>.

655. Franceschini D, Franzese C, De Rose F, et al. Role of extra cranial stereotactic body radiation therapy in the management of Stage IV melanoma. *Br J Radiol* 2017;90:20170257. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28707533>.

656. 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. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23162795>.

657. Frakes JM, Figura ND, Ahmed KA, et al. Potential role for LINAC-based stereotactic radiosurgery for the treatment of 5 or more radioresistant melanoma brain metastases. *J Neurosurg* 2015:1-7. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26140482>.

658. 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;59:1097-1106. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15234044>.

659. Bernard ME, Wegner RE, Reineman K, et al. Linear accelerator based stereotactic radiosurgery for melanoma brain metastases. *J Cancer Res Ther* 2012;8:215-221. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22842364>.

660. 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;34:5079-5082. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25202094>.

661. Christ SM, Mahadevan A, Floyd SR, et al. Stereotactic radiosurgery for brain metastases from malignant melanoma. *Surg Neurol Int* 2015;6:S355-365. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26392919>.

662. Bates JE, Youn P, Usuki KY, et al. Brain metastasis from melanoma: the prognostic value of varying sites of extracranial disease. *J Neurooncol* 2015;125:411-418. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26354772>.

663. DeAngelis LM, Delattre JY, Posner JB. Radiation-induced dementia in patients cured of brain metastases. *Neurology* 1989;39:789-796. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2725874>.

664. Nieder C, Leicht A, Motaref B, et al. Late radiation toxicity after whole brain radiotherapy: the influence of antiepileptic drugs. *Am J Clin Oncol* 1999;22:573-579. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10597741>.



665. Soffietti R, Kocher M, Abacioglu UM, et al. A European Organisation for Research and Treatment of Cancer phase III trial of adjuvant whole-brain radiotherapy versus observation in patients with one to three brain metastases from solid tumors after surgical resection or radiosurgery: quality-of-life results. *J Clin Oncol* 2013;31:65-72. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23213105>.

666. Satzger I, Degen A, Asper H, et al. Serious skin toxicity with the combination of BRAF inhibitors and radiotherapy. *J Clin Oncol* 2013;31:e220-222. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23530102>.

667. Peuvrel L, Ruellan AL, Thillays F, et al. Severe radiotherapy-induced extracutaneous toxicity under vemurafenib. *Eur J Dermatol* 2013;23:879-881. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24192487>.

668. 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:e283-287. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23650406>.

669. Merten R, Hecht M, Haderlein M, et al. Increased skin and mucosal toxicity in the combination of vemurafenib with radiation therapy. *Strahlenther Onkol* 2014;190:1169-1172. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24965480>.

670. Schulze B, Meissner M, Wolter M, et al. Unusual acute and delayed skin reactions during and after whole-brain radiotherapy in combination with the BRAF inhibitor vemurafenib. Two case reports. *Strahlenther Onkol* 2014;190:229-232. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24362499>.

671. Harding JJ, Barker CA, Carvajal RD, et al. Cutis verticis gyrata in association with vemurafenib and whole-brain radiotherapy. *J Clin Oncol* 2014;32:e54-56. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24470011>.

672. Forschner A, Zips D, Schraml C, et al. Radiation recall dermatitis and radiation pneumonitis during treatment with vemurafenib. *Melanoma Res* 2014;24:512-516. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24743051>.

673. Reigneau M, Granel-Brocard F, Geoffrois L, et al. Efflorescence of scalp cysts during vemurafenib treatment following brain radiation therapy: a radiation recall dermatitis? *Eur J Dermatol* 2013;23:544-545. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24001519>.

674. Lang N, Sterzing F, Enk AH, Hassel JC. Cutis verticis gyrata-like skin toxicity during treatment of melanoma patients with the BRAF inhibitor vemurafenib after whole-brain radiotherapy is a consequence of the development of multiple follicular cysts and milia. *Strahlenther Onkol* 2014;190:1080-1081. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24972891>.

675. Hecht M, Zimmer L, Loquai C, et al. Radiosensitization by BRAF inhibitor therapy-mechanism and frequency of toxicity in melanoma patients. *Ann Oncol* 2015;26:1238-1244. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25762352>.

676. Gaudy-Marqueste C, Carron R, Delsanti C, et al. On demand Gamma-Knife strategy can be safely combined with BRAF inhibitors for the treatment of melanoma brain metastases. *Ann Oncol* 2014;25:2086-2091. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25057167>.

677. Silk AW, Bassetti MF, West BT, et al. Ipilimumab and radiation therapy for melanoma brain metastases. *Cancer Med* 2013;2:899-906. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24403263>.

678. Mathew M, Tam M, Ott PA, et al. Ipilimumab in melanoma with limited brain metastases treated with stereotactic radiosurgery. *Melanoma Res* 2013;23:191-195. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23462208>.

679. Schoenfeld JD, Mahadevan A, Floyd SR, et al. Ipilimumab and cranial radiation in metastatic melanoma patients: a case series and review. *J Immunother Cancer* 2015;3:50. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26672895>.

680. Gerber NK, Young RJ, Barker CA, et al. Ipilimumab and whole brain radiation therapy for melanoma brain metastases. *J Neurooncol* 2015;121:159-165. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25273687>.





681. Ahmed KA, Stallworth DG, Kim Y, et al. Clinical outcomes of melanoma brain metastases treated with stereotactic radiation and anti-PD-1 therapy. *Ann Oncol* 2016;27:434-441. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26712903>.

682. Barker CA, Postow MA, Khan SA, et al. Concurrent radiotherapy and ipilimumab immunotherapy for patients with melanoma. *Cancer Immunol Res* 2013;1:92-98. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24777500>.

683. Johnson DB, Friedman DL, Berry E, et al. Survivorship in Immune Therapy: Assessing Chronic Immune Toxicities, Health Outcomes, and Functional Status among Long-term Ipilimumab Survivors at a Single Referral Center. *Cancer Immunol Res* 2015;3:464-469. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25649350>.

684. Knisely JP, Yu JB, Flanigan J, et al. Radiosurgery for melanoma brain metastases in the ipilimumab era and the possibility of longer survival. *J Neurosurg* 2012;117:227-233. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22702482>.

685. Kiess AP, Wolchok JD, Barker CA, et al. Stereotactic radiosurgery for melanoma brain metastases in patients receiving ipilimumab: safety profile and efficacy of combined treatment. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2015;92:368-375. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25754629>.

686. Grimaldi AM, Simeone E, Giannarelli D, et al. Abscopal effects of radiotherapy on advanced melanoma patients who progressed after ipilimumab immunotherapy. *Oncoimmunology* 2014;3:e28780. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25083318>.

687. Chandra RA, Wilhite TJ, Balboni TA, et al. A systematic evaluation of abscopal responses following radiotherapy in patients with metastatic melanoma treated with ipilimumab. *Oncoimmunology* 2015;4:e1046028. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26451318>.

688. Postow MA, Callahan MK, Barker CA, et al. Immunologic correlates of the abscopal effect in a patient with melanoma. *N Engl J Med* 2012;366:925-931. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22397654>.

689. Anker CJ, Grossmann KF, Atkins MB, et al. Avoiding Severe Toxicity From Combined BRAF Inhibitor and Radiation Treatment: Consensus Guidelines from the Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG). *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2016;95:632-646. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27131079>.

690. Array BioPharma Inc. Prescribing information: BRAFTOVI (encorafenib) capsules, for oral use. 2018. Available at: [https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda\\_docs/label/2018/210496lbl.pdf](https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2018/210496lbl.pdf). Accessed Oct 15, 2018.

691. The NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines®) in partnership with the American Society of Clinical Oncology (ASCO) for Management of Immunotherapy-Related Toxicities (Version 1.2019). © 2018 National Comprehensive Cancer Network, Inc; 2018. Available at: NCCN.org. Accessed Nov 14, 2018. To view the most recent and complete version of the NCCN Guidelines®, go online to NCCN.org.

692. Bristol-Myers Squibb Company. BLA 125377 YERVOY (ipilimumab) injection, for intravenous infusion: Risk Evaluation and Mitigation Strategy (REMS). 2012. Available at: <http://www.fda.gov/downloads/Drugs/DrugSafety/PostmarketDrugSafetyInformationforPatientsandProviders/UCM249435.pdf>. Accessed November 16, 2015.

693. Brenner DJ, Hall EJ. Computed tomography--an increasing source of radiation exposure. *N Engl J Med* 2007;357:2277-2284. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18046031>.

694. Fazel R, Krumholz HM, Wang Y, et al. Exposure to low-dose ionizing radiation from medical imaging procedures. *N Engl J Med* 2009;361:849-857. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19710483>.

695. Mathews JD, Forsythe AV, Brady Z, et al. Cancer risk in 680,000 people exposed to computed tomography scans in childhood or adolescence: data linkage study of 11 million Australians. *BMJ* 2013;346:f2360. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23694687>.



696. Basseres N, Grob JJ, Richard MA, et al. Cost-effectiveness of surveillance of stage I melanoma. A retrospective appraisal based on a 10-year experience in a dermatology department in France. *Dermatology* 1995;191:199-203. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8534937>.

697. Dicker TJ, Kavanagh GM, Herd RM, et al. A rational approach to melanoma follow-up in patients with primary cutaneous melanoma. Scottish Melanoma Group. *Br J Dermatol* 1999;140:249-254. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10233217>.

698. 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;87:151-157. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12107834>.

699. Baker JJ, Meyers MO, Frank J, et al. Routine restaging PET/CT and detection of initial recurrence in sentinel lymph node positive stage III melanoma. *Am J Surg* 2014;207:549-554. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24674829>.

700. Garbe C, Paul A, Kohler-Spath 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;21:520-529. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12560444>.

701. 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;15:2206-2214. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18512102>.

702. Meyers MO, Yeh 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;16:941-947. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19101766>.

703. Morton RL, Craig JC, Thompson JF. The role of surveillance chest X-rays in the follow-up of high-risk melanoma patients. *Ann Surg Oncol* 2009;16:571-577. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19030934>.

704. Weiss M, Loprinzi CL, Creagan ET, et al. Utility of follow-up tests for detecting recurrent disease in patients with malignant melanomas. *JAMA* 1995;274:1703-1705. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7474276>.

705. Brown RE, Stromberg AJ, Hagendoorn LJ, et al. Surveillance after surgical treatment of melanoma: futility of routine chest radiography. *Surgery* 2010;148:711-716; discussion 716-717. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20800862>.

706. McGovern PM, Gross CR, Krueger RA, et al. False-positive cancer screens and health-related quality of life. *Cancer Nurs* 2004;27:347-352. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15525861>.

707. Nelson HD, Pappas M, Cantor A, et al. Harms of Breast Cancer Screening: Systematic Review to Update the 2009 U.S. Preventive Services Task Force Recommendation. *Ann Intern Med* 2016;164:256-267. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26756737>.

708. Bond M, Garside R, Hyde C. A crisis of visibility: The psychological consequences of false-positive screening mammograms, an interview study. *Br J Health Psychol* 2015;20:792-806. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25944747>.

709. Wu GX, Raz DJ, Brown L, Sun V. Psychological burden associated with lung cancer screening: a systematic review. *Clin Lung Cancer* 2016. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27130469>.

710. Pearce MS, Salotti JA, Little MP, et al. Radiation exposure from CT scans in childhood and subsequent risk of leukaemia and brain tumours: a retrospective cohort study. *Lancet* 2012;380:499-505. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22681860>.

711. Soong SJ, Harrison RA, McCarthy WH, et al. Factors affecting survival following local, regional, or distant recurrence from localized melanoma. *J Surg Oncol* 1998;67:228-233. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9579369>.

712. 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:e57665. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23516415>.



713. Joyce KM, Joyce CW, Jones DM, et al. An assessment of histological margins and recurrence of melanoma in situ. *Plast Reconstr Surg Glob Open* 2015;3:e301. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25750840>.

714. Osella-Abate S, Ribero S, Sanlorenzo M, et al. Risk factors related to late metastases in 1,372 melanoma patients disease free more than 10 years. *Int J Cancer* 2015;136:2453-2457. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25331444>.

715. Crowley NJ, Seigler HF. Late recurrence of malignant melanoma. Analysis of 168 patients. *Ann Surg* 1990;212:173-177. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2375648>.

716. Yang GB, Barnholtz-Sloan JS, Chen Y, Bordeaux JS. Risk and survival of cutaneous melanoma diagnosed subsequent to a previous cancer. *Arch Dermatol* 2011;147:1395-1402. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22184761>.

717. Slingluff CL, Jr., Vollmer RT, Seigler HF. Multiple primary melanoma: incidence and risk factors in 283 patients. *Surgery* 1993;113:330-339. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8441968>.

718. Ferrone CR, Ben Porat L, Panageas KS, et al. Clinicopathological features of and risk factors for multiple primary melanomas. *JAMA* 2005;294:1647-1654. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16204664>.

719. Schmid-Wendtner MH, Baumert J, Wendtner CM, et al. Risk of second primary malignancies in patients with cutaneous melanoma. *Br J Dermatol* 2001;145:981-985. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11899153>.

720. Youlten DR, Youl PH, Soyer HP, et al. Distribution of subsequent primary invasive melanomas following a first primary invasive or in situ melanoma Queensland, Australia, 1982-2010. *JAMA Dermatol* 2014;150:526-534. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25093216>.

721. Caini S, Boniol M, Botteri E, et al. The risk of developing a second primary cancer in melanoma patients: a comprehensive review of the literature and meta-analysis. *J Dermatol Sci* 2014;75:3-9. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24680127>.

722. Kang S, Barnhill RL, Mihm MC, Jr., Sober AJ. Multiple primary cutaneous melanomas. *Cancer* 1992;70:1911-1916. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1525766>.

723. Fawzy FI, Fawzy NW, Hyun CS, et al. Malignant melanoma. Effects of an early structured psychiatric intervention, coping, and affective state on recurrence and survival 6 years later. *Arch Gen Psychiatry* 1993;50:681-689. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8357293>.

724. Gutman M, Cnaan A, Inbar M, et al. Are malignant melanoma patients at higher risk for a second cancer? *Cancer* 1991;68:660-665. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2065289>.

725. Leiter U, Buettner PG, Eigentler TK, et al. Is detection of melanoma metastasis during surveillance in an early phase of development associated with a survival benefit? *Melanoma Res* 2010;20:240-246. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20216239>.

726. Voit C, Mayer T, Kron M, et al. Efficacy of ultrasound B-scan compared with physical examination in follow-up of melanoma patients. *Cancer* 2001;91:2409-2416. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11413532>.

727. Murali R, Moncrieff MD, Hong J, et al. The prognostic value of tumor mitotic rate and other clinicopathologic factors in patients with locoregional recurrences of melanoma. *Ann Surg Oncol* 2010;17:2992-2999. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20425144>.

728. Rychetnik L, McCaffery K, Morton R, Irwig L. Psychosocial aspects of post-treatment follow-up for stage I/II melanoma: a systematic review of the literature. *Psychooncology* 2013;22:721-736. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22431448>.

729. Rhodes AR. Cutaneous melanoma and intervention strategies to reduce tumor-related mortality: what we know, what we don't know, and what we think we know that isn't so. *Dermatol Ther* 2006;19:50-69. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16405570>.

730. Geller AC, Swetter SM, Oliveria S, et al. Reducing mortality in individuals at high risk for advanced melanoma through education and screening. *J Am Acad Dermatol* 2011;65:S87-94. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22018072>.



731. Green AC, Williams GM, Logan V, Strutton GM. Reduced melanoma after regular sunscreen use: randomized trial follow-up. *J Clin Oncol* 2011;29:257-263. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21135266>.

732. MacCormack MA, Cohen LM, Rogers GS. Local melanoma recurrence: a clarification of terminology. *Dermatol Surg* 2004;30:1533-1538. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15606834>.

**Discussion  
update in  
progress**