

皮肤恶性黑色素瘤的治疗进展

吴欣哲, 葛新红*

宁夏医科大学总医院皮肤科, 宁夏 银川

收稿日期: 2025年2月19日; 录用日期: 2025年3月12日; 发布日期: 2025年3月20日

摘要

皮肤恶性黑色素瘤(CMM)是一种具有高度侵袭性的皮肤恶性肿瘤, 早期即可发生淋巴或血行转移, 致死率高。早期明确诊断及规范化手术治疗是改善预后的关键。而随着近年来分子靶向治疗和免疫治疗的快速发展, 晚期CMM尤其是局部不可切除或转移性患者的治疗效果得到明显改善, 但未来仍需不断探索。文章就CMM治疗现状进行综述, 以期为临床实践提供参考。

关键词

皮肤恶性黑色素瘤, 外科治疗, 免疫治疗, 靶向治疗

Advances in the Treatment of Cutaneous Malignant Melanoma

Xinzhe Wu, Xinhong Ge*

Department of Dermatology, General Hospital of Ningxia Medical University, Yinchuan Ningxia

Received: Feb. 19th, 2025; accepted: Mar. 12th, 2025; published: Mar. 20th, 2025

Abstract

Cutaneous malignant melanoma (CMM) is a highly aggressive skin malignancy that can metastasize via the lymphatic or hematogenous routes at an early stage, resulting in a high mortality rate. Early accurate diagnosis and standardized surgical treatment are critical to improving prognosis. With the rapid advancements in molecular targeted therapy and immunotherapy in recent years, the treatment outcomes for advanced CMM, particularly in patients with unresectable or metastatic disease, have significantly improved. However, further exploration is needed in the future. This article reviews the current status of CMM treatment to provide a reference for clinical practice.

*通讯作者。

文章引用: 吴欣哲, 葛新红. 皮肤恶性黑色素瘤的治疗进展[J]. 临床医学进展, 2025, 15(3): 1936-1943.
DOI: 10.12677/acm.2025.153822

Keywords

Cutaneous Malignant Melanoma, Surgical Treatment, Immunotherapy, Targeted Therapy

Copyright © 2025 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

1. 引言

皮肤恶性黑色素瘤(Cutaneous Malignant Melanoma, CMM)一种高度恶性的皮肤肿瘤,通常起源于神经外胚层的黑色素细胞,这些位于表皮基底层黑色素细胞发生恶性转化时会形成具有侵袭性和转移潜能的肿瘤。CMM 在所有皮肤恶性肿瘤中占比约为 1%~3% [1],但其恶性程度高,生长迅速,早期即可通过淋巴系统和血液循环发生转移,预后极差。

目前其发病机制尚不明确,紫外线暴露是最重要的危险因素[2],研究表明黑色素细胞中的某些转录因子的缺失和变异会致使黑色素细胞在间歇性强烈日晒等风险因素下转变黑色素瘤细胞[3],而人种、年龄及性别亦通常被认为是 CMM 的独立危险因素[4],此外 CMM 还可能与多种因素相关,包括痣的数量和发育异常、遗传因素、免疫因素以及环境因素[5]。

流调显示 CMM 在不同人种间的发病率不同,白种人最高(21.6/100000),其次为黑种人(1.0/100000),黄种人通常最低(0.5/100000) [6],且其全球发病率在以每年 2.6%的速度稳步增长[6]。我国 CMM 发病率约为 0.5/100000,而统计数据显示我国每年新增确诊约 2 万例左右[7],增长率约为 3%~5%,这可能与我国相对庞大的人口总量相关。CMM 作为恶性程度和病死率位居榜首的皮肤恶性肿瘤,在早期诊断并对肿瘤病灶进行根治性切除的前提下,其 5 年生存率可达 91% [8],可极大改善 CMM 患者的总生存率及预后,因此早期手术切除仍是首选治疗措施。但由于 CMM 早期即易发生淋巴结转移及血行转移,因此大部分患者就诊时病程已到中晚期,往往丧失了最佳手术时机。但随着现代医学生物技术的不断进步,分子水平的靶向治疗和免疫治疗的发展为中晚期 CMM 患者提供了日益增多的治疗选项,旨在延长总生存期和改善预后。本文将对 CMM 的不同治疗方法进行综述。

2. CMM 病理分型和分级分期

根据 NCCN 关于 CMM 的指南,将 CMM 病理主要分为四种组织学亚型[9],分别为肢端雀斑型、恶性雀斑型、浅表扩散型及结节型,我国主要以肢端雀斑型多见。

而根据原发肿瘤浸润深度不同,Clerk 分级[9] (Clark Levels)共分为 5 级:I级:肿瘤细胞局限于表皮层,未突破基底膜,属于原位黑色素瘤;II级:肿瘤细胞突破基底膜,浸润至真皮乳头层,但尚未充满乳头层;III级:肿瘤细胞充满真皮乳头层并扩展至乳头层与网状层的交界处,但未侵入网状层;IV级:肿瘤细胞浸润至真皮网状层,但未达到皮下脂肪组织;V级:肿瘤细胞浸润至皮下脂肪组织或更深层次。Clerk 分级越高,CMM 预后越差,即原发肿瘤浸润深度越深,发生转移的可能性越大,其对评价病人预后生存具有较高价值。

根据第 8 版 AJCC 黑色素瘤分级与分期指南[10],肿瘤浸润深度(T)、区域淋巴结转移(N)和远处转移(M)三方面仍是 CMM 分期的基石。其中 Breslow 厚度是 T 分期的核心指标,肿瘤表面溃疡通常是预后不良的重要因素。值得注意的是,相较于第七版,T1a 与 T1b 的临界值由 1.0 mm 修改为 0.8 mm,T1a 现定义为直径小于 0.8 毫米且无溃疡的肿瘤病灶,而 T1b 则指直径在 0.8 毫米到小于 1.0 毫米之间且无溃疡的

肿瘤, 或者直径达 1.0 毫米并有溃疡的肿瘤。特别强调的是, 对于所有 T2 及以上阶段的肿瘤, 应进行前哨淋巴结活检(SLNB), 如果检测到前哨淋巴结的异常, 应视作隐匿性淋巴结转移, 并将其纳入淋巴结转移状态的评估。

3. CMM 外科治疗

以手术为主的综合治疗措施仍然是 CMM 的主流治疗手段, 尤其是明确诊断后早期行病灶清除术可明显降低局部复发及疾病死亡率, 延长生存期。而 CMM 外科治疗主要包括原发肿瘤的切除、前哨淋巴结活检, 区域淋巴结清扫、局部复发和转移灶的外科治疗及相关辅助技术(如 Mohs 显微描记手术及皮瓣修复和植皮), 其中原发肿瘤的根治性切除是 CMM 治疗的基石[10]。首先, 应通过相关组织病理学检查明确肿瘤诊断及分期, 为制定外科手术方案提供病理学依据, 对于高度疑似的皮肤恶性黑色素瘤(CMM)病灶, 推荐采用整体病灶切除活检, 以降低手术导致肿瘤转移的风险, 然而整体病灶切除活检可能导致创面覆盖和修复难度过高, 进而影响患肢外观功能, 并可能带来难以预知的临床风险和并发症。因此, 对于存在此类风险的患者, 建议进行部分活检[11]。部分活检应在最可疑或已知有浸润的病灶区域进行。

CMM 的扩大切除(WLE)是指通过手术切除原发肿瘤及其周围一定范围的正常组织, 其核心目标是达到组织学上的阴性切缘(即切缘无肿瘤细胞残留)。扩大切除的范围主要依据肿瘤的 Breslow 厚度(以 mm 为单位的肿瘤垂直浸润厚度)确定根据 NCCN 指南[12], 肿瘤厚度为原位癌, 推荐切缘 0.5~1.0 cm; 肿瘤厚度 ≤ 1.0 mm, 推荐切缘 1.0 cm; 肿瘤厚度 ≤ 1.0 mm, 推荐切缘 1.0 cm; 1.0 mm < 肿瘤厚度 ≤ 2.0 mm, 推荐切缘 1.0 cm~2.0 cm; 2.0 mm < 肿瘤厚度 ≤ 4.0 mm, 推荐切缘 2 cm; 肿瘤厚度 > 4.0 mm, 推荐切缘 2 cm。对于无法确定 Breslow 厚度的 CMM, 推荐切缘 2 cm [13]。对于某些特殊解剖部位(如面部、手指、耳部等), 由于功能或美容需求, 切除范围可能需要进行调整, 如头颈部 CMM 在保证阴性切缘的前提下, 可适当缩小切除范围, 但尤其注意应保证切缘阴性。根治性切除往往保留深筋膜, 切除筋膜通常在肿瘤厚度大于 4 mm 时进行[14], 而当筋膜被侵犯时亦应同时切除[13]。

前哨淋巴结是原发肿瘤淋巴结转移的首站淋巴结[15]。如果前哨淋巴结呈阴性, 通常表明其他引流区域没有肿瘤转移。对于厚度大于 1 mm, 或合并溃疡表现的 CMM, 建议进行前哨淋巴结活检(Sentinel Lymph Node Biopsy, SLNB)。此外, 伴随淋巴侵犯、血管侵犯等风险因素的厚度在 0.8 mm~1.0 mm 之间的 CMM, 也建议行 SLNB [12]。SLNB 是肿瘤 N 分期的重要依据, 可提高肿瘤患者的无复发生存率, 但对是否延长总生存期存在一定争议[16]。完全性淋巴结清扫(Complete Lymph Node Dissection, CLND)具有防止肿瘤细胞扩散并提高黑色素瘤分期诊断准确性的作用。但目前对于在何种情况下进行 CLND 仍存在争议, 德国一项针对 SLNB 阳性患者的多中心 RCT [17]发现, 进行区域淋巴结清扫与未进行清扫的 CMM 患者在术后生存率方面无明显差异。Morton 等[16]进行的一项三期临床试验发现, 初次手术及时行淋巴结清扫的 SLNB 阳性患者的无进展生存期明显优于复发后再进行淋巴结清扫的 CMM 患者。一项纳入 1755 例 SLNB 阳性患者的前瞻性研究[18]发现, 与未行 CLND 组相比, CLND 组虽然与其在特异性生存率上无显著差异。但其在 3 年有效生存期方面略高。此外, 与仅进行 SLNB 或接受观察的病例相比, 完全淋巴结清扫的并发症发生率更高。因此, NCCN 指南[12]则建议淋巴结监测可与 CLND 一同作为并列手段, 以期对不同病情的病患提供更多选择。

由于 CMM 患者远处转移发生率在皮肤恶性肿瘤高居榜首, 因此对于转移病灶可切除患者的手术治疗尤为关键。对于孤立性转移灶、区域淋巴结转移或引起症状的转移灶, 手术可显著改善局部控制率和生活质量[11]。对于符合完全切除条件的IV期皮肤恶性黑色素瘤(CMM)患者, 无论是单发还是多发转移灶, 均应对原发病灶及转移性病灶实施完整切除。在切除转移灶时, 需遵循 R0 切除原则, 确保切缘无肿瘤细胞残留[14]。有研究表明[19]采用手术干预联合系统性药物治疗可显著提高存在高风险内脏转移的IV

期皮肤恶性黑色素瘤患者的中位生存期及总体生存率,接受手术治疗的患者,其中位生存期达到 15.8 月,而未接受手术的患者为 6.9 月。4 年生存率分别为手术组的 20.8%和非手术组的 7.0%。

CMM 的预后与转移部位密切相关,不同转移部位的生物学行为、治疗反应及生存结局存在显著差异。其中,皮肤及皮下软组织转移、区域淋巴结转移预后相对较好,而肝转移、脑转移及多脏器转移预后较差[20]。对于皮肤、皮下软组织和淋巴结转移者,优先切除孤立的真皮层或皮下转移病灶,其预后通常较好[21]。在IV期 CMM 患者中,肺转移约占 15%~35% [22],有研究显示[23],接受根治性手术切除的孤立性肺转移 CMM 患者 5 年生存率远高于未接受手术切除者,分别为 20%及 4%。在 IV 期 CMM 患者中,肝转移约占 0~15% [24],目前对肝转移者是否采取积极的手术治疗意见尚不统一,某些学者认为 CMM 肝转移患者因转移灶弥漫性或合并其他脏器转移或术后复发率高而预后较差,对于转移灶根治性的切除应慎重[24]。在 CMM 中,肠道转移往往与全身性扩散同时发生,且中位生存期通常仅为 6~9 月,并常引起出血、梗阻等严重并发症[6],而转移灶的数量、是否引起并发症及是否合并其他脏器转移是预后的关键因素。因此,对于转移灶可行外科手术干预的 CMM,其目的仅为减轻症状、提高患者生活质量。国外一项专门针对 CMM 胃肠道转移患者的研究[25]显示,分别接受根治性切除及姑息性手术切除的 CMM 患者临床症状均得到不同程度改善,显著高于非手术治疗组;在中位生存期方面,本研究亦得到了相似结果,根治性切除组、姑息性手术切除组及非手术治疗组分别为 48.9 月、5.4 月及 5.7 月,因此积极的手术治疗对于 CMM 胃肠道转移患者而言,不仅能减轻症状、提高生活质量,还能在一定程度上提高其总体生存率。

4. CMM 的晚期治疗

晚期 CMM,即转移性及不可切除性皮肤恶性黑色素瘤,既往治疗主要以化疗药物,如达卡巴嗪(Dacarbazine, DTIC)、替莫唑胺(Temozolomide, TMZ)、大剂量干扰素(IFN)- α 及高剂量白细胞介素-2 等为主。但这些治疗仅在约 20%的患者中产生抗肿瘤作用,而在延长无进展生存期或总生存期方面无明显统计学意义[26]。而随着免疫治疗及靶向治疗的发展,针对 BRAF V600 突变的 BRAF 抑制剂、MEK 抑制剂及免疫检查点抑制剂(如抗 CTLA-4 抗体及抗 PD-1 抗体等)为晚期 CMM 不断提供着治疗曙光。

4.1. 免疫治疗

免疫检查点抑制剂通过阻断肿瘤细胞对免疫系统的抑制信号,恢复 T 细胞的抗肿瘤活性,其主要靶点包括:CTLA-4(细胞毒性 T 淋巴细胞相关抗原 4)、PD-1(程序性死亡受体 1)及 PD-L1(程序性死亡配体 1)等,其通过解除肿瘤微环境对免疫系统的抑制,促进免疫介导的肿瘤细胞杀伤。

抗 CTLA-4 单克隆抗体,即伊匹木单抗(Ipilimumab)首先被证实可以改善晚期 CMM 患者的总体生存期。根据 MAIO 等[27]开展的一项涉及 502 例进展期 CMM 患者的III期临床试验初期结果,伊匹木单抗联合达卡巴嗪的中位生存期为 11.2 月,高于单独应用达卡巴嗪的 9.1 月。基于该研究成果,美国食品药品监督管理局(FDA)于 2011 年批准伊匹木单抗用于治疗转移性或不可切除的 CMM 患者。此外,另一项 III 期临床试验探讨了不同剂量伊匹木单抗的效果,研究结果显示 3 mg/kg 剂量能够显著提高 CMM 患者的生存率。但相比之下,10 mg/kg 剂量并未表现出对干扰素的显著优势,同时 3/4 级免疫相关不良事件(AEs)发生率更高[28]。因此,在治疗转移性 CMM 患者时,优化剂量方案对提高疗效和降低毒性具有重要意义。自 2012 年 Topalian 等人[29]首次确认 PD-1 单抗在肿瘤免疫中的调节作用,并证明了其对晚期 CMM 的临床效果以来,帕博利珠单抗(Pembrolizumab)及纳武利尤单抗(Nivoluma)已被广泛应用于 CMM。在I/II期临床试验中,纳武利尤单抗展现出显著的抗肿瘤活性,其总体缓解率(ORR)达到 27.6%。进一步分析显示,3 mg/kg 剂量组的疗效尤为突出,其 ORR 提升至 41%,中位无进展生存期(PFS)为 9.7

个月, 中位总生存期(OS)延长至 20.3 个月。一项三期临床试验研究[30]表明, 对于在伊匹木单抗或伊匹木单抗联合 BRAF 抑制剂治疗后进展的晚期黑色素瘤患者, 纳武利尤单抗与其他治疗方案相比获益更明显, 且毒性作用更小。一项纳入 834 例患者的研究[31]显示, 接受帕博利珠单抗 2 周给药、3 周给药及伊匹木单抗治疗的三组患者的 6 个月无进展生存率(PFS)分别为 47.3%、46.4%和 26.5%; 1 年总生存率(OS)分别为 74.1%、68.4%和 58.2%; 从客观缓解率(ORR)来看, 三组分别为 33.7%、32.9%和 11.9%, 提示帕博利珠单抗具有更好的疗效与耐受性, 但值得注意的是, 2 周与 3 周用药方案疗效无明显差异。

尽管 PD-1 单抗和 CTLA-4 单抗在晚期皮肤恶性黑色素瘤(CMM)的治疗中取得了一定进展, 但其单药治疗的疗效似乎欠佳。一项长达 6.5 年的临床试验[32]显示, 在晚期 CMM 患者中, 纳武利尤单抗联合伊匹木单抗或单用纳武利尤单抗与单用伊匹木单抗相比具有最长的中位总生存期, 并且在描述性分析中, 联合使用优于纳武利尤单抗单用。因此目前双免疫检查点抑制剂联合治疗及免疫治疗联合其他治疗正日益探索。

4.2. 靶向治疗

研究表明约 50%的 CMM 患者存在 BRAF 基因的突变, 最常见的突变形式是 V600E 突变。这种突变导致丝氨酸/苏氨酸激酶的异常激活, 使得 MAPK/ERK 信号通路连续激活, 从而促进肿瘤细胞的无序增殖与分化[33]。而 BRAF 抑制剂及 MEK 抑制剂的应用则能够减缓或阻止肿瘤的进展。

作为首个获批的 BRAF V600E 突变特异性抑制剂, 维莫非尼的临床疗效通过一项 III 期临床试验得到验证[34]。将该研究纳入 675 例 BRAF 突变阳性且不可切除的 CMM 初治患者并比较维莫非尼与达卡巴嗪的疗效差异。结果显示, 维莫非尼组 6 个月总体生存率(OS)达 86%, 显著优于对照组的 64% ($p < 0.01$)。治疗组的中位无进展生存期(PFS)为 5.3 个月, 优于达卡巴嗪的 1.6 个月。在肿瘤应答方面, 维莫非尼组的客观缓解率(ORR)达到 48% (含完全缓解 6%), 而达卡巴嗪组仅 5%获得部分缓解。而 BRAF V600E/K 突变抑制剂达拉非尼随维莫非尼后也获批上市。英国一项III期临床试验[35]采用间接比较法对维莫非尼与达拉非尼的疗效进行了评估, 统计分析结果表明, 这两种药物在主要疗效终点指标(包括无进展生存期和总体生存率)方面均未显示出显著差异。

BRAF 抑制剂对于 CMM 患者疗效良好, 然而多数患者在治疗初期获得显著缓解后, 往往在相对较短的治疗周期内出现疾病进展, 其应用还受到获得性耐药现象的限制, 而耐药可能与 N-RAS 及 MEK 出现次级突变致使 MAPK 再活化有关, 同时 RAS 基因共同突变还会增加皮肤鳞状细胞癌等的发生[36]。为克服 BRAF 抑制剂的局限性, MEK 抑制剂逐渐进入临床视野, 同时双靶向联合治疗策略在 BRAF 突变型 CMM 的治疗中取得了重要进展。研究数据显示, BRAF 抑制剂与 MEK 抑制剂的协同应用不仅能够降低单药治疗导致的获得性耐药风险, 还可显著减少皮肤鳞状细胞癌等不良反应的发生率。在现有的 MEK 抑制剂中, 曲美替尼(Trametinib)和考比替尼(Cobimetinib)因其确切的临床疗效而被广泛应用。这种联合治疗方案现已成为 BRAF V600 突变型不可切除或转移性 CMM 患者的一线治疗方案。一项III期临床试验[37]显示, 考比替尼联合维罗非尼方案的 ORR 为 68%, PFS 为 9.9 月, 显著延长 PFS 和 OS, 提高 ORR, 且并不增加不良事件(AEs)相关风险。这亦得到日本一项临床研究的证实, 该研究共纳入 36 例接受达拉非尼联合曲美替尼治疗的 CMM 患者, 研究结果显示对于 BRAF 基因突变的 CMM 患者, 联合治疗方案展现出良好的治疗效果和可靠的安全性[38]。

免疫检查点抑制剂能够诱导持久的抗肿瘤免疫反应且不易产生耐药性, 相比之下, 靶向治疗虽然具有较高的初始缓解率, 但疗效维持时间相对有限, 基于这两种治疗模式的互补特性, 研究人员开始探索将免疫治疗与靶向治疗相结合的创新性治疗方案, 旨在实现协同增效作用, 从而为患者带来更显著且持久的临床获益, 但研究发现其往往副作用较大, 如 Ribas 等人[39]的研究发现接受伊匹木单抗与维莫非尼

联合用药的初诊 CMM 患者肝脏损伤较严重, 研究被迫中断, 后续仍有一些研究尝试探索不同靶向免疫联合治疗, 亦显示出不同程度的副反应, 如免疫激活加重加强靶向药物肝损伤及细胞因子介导的肝细胞损伤, 往往需要密切监测肝功能以及及时使用糖皮质激素等。因此, 目前关于多种联合治疗方案的具体实施细节仍存在诸多问题, 特别是在药物剂量优化和给药时序安排等方面尚未建立统一标准, 其是否能改善总生存率仍有待观察。未来需要进行大型前瞻性研究来提供证据。

5. 小结与展望

皮肤恶性黑色素瘤(CMM)是一种具有高度侵袭性的恶性肿瘤, 其发病机制尚未完全阐明, 可发生于皮肤任何部位。尽管发病率相对较低, 但其早期转移倾向和高致死率仍值得警惕。规范化外科手术仍是 CMM 治疗的基石, 临床医师需根据扩大切除术软组织缺损情况制定个体化修复方案, 为后续综合治疗创造条件。然而受限于地区医疗资源差异和疾病认知不足, 许多患者在确诊时已进展至中晚期, 此时手术治疗效果欠佳。但随着分子诊断技术的进步和新型靶向药物、免疫检查点抑制剂的临床应用, 晚期 CMM 患者的疗效正在逐步改善。未来基于多维度治疗体系的个体化、精准化治疗及多学科协作(MDT)模式将不断得到推广应用, 为进一步提高 CMM 患者的治愈率和生存期做出贡献。

参考文献

- [1] Eriksson, H., Frohm-Nilsson, M., Järås, J., Kanter-Lewensohn, L., Kjellman, P., Månsson-Brahme, E., *et al.* (2015) Prognostic Factors in Localized Invasive Primary Cutaneous Malignant Melanoma: Results of a Large Population-Based Study. *British Journal of Dermatology*, **172**, 175-186. <https://doi.org/10.1111/bjd.13171>
- [2] Arnold, M., de Vries, E., Whiteman, D.C., Jemal, A., Bray, F., Parkin, D.M., *et al.* (2012) Global Burden of Cutaneous Melanoma Attributable to Ultraviolet Radiation in 2012. *International Journal of Cancer*, **143**, 1305-1314. <https://doi.org/10.1002/ijc.31527>
- [3] Kawakami, A. and Fisher, D.E. (2017) The Master Role of Microphthalmia-Associated Transcription Factor in Melanocyte and Melanoma Biology. *Laboratory Investigation*, **97**, 649-656. <https://doi.org/10.1038/labinvest.2017.9>
- [4] Feigelson, H.S., Powers, J.D., Kumar, M., Carroll, N.M., Pathy, A. and Ritzwoller, D.P. (2019) Melanoma Incidence, Recurrence, and Mortality in an Integrated Healthcare System: A Retrospective Cohort Study. *Cancer Medicine*, **8**, 4508-4516. <https://doi.org/10.1002/cam4.2252>
- [5] Hawkes, J.E., Truong, A. and Meyer, L.J. (2016) Genetic Predisposition to Melanoma. *Seminars in Oncology*, **43**, 591-597. <https://doi.org/10.1053/j.seminoncol.2016.08.003>
- [6] Matson, V., Fessler, J., Bao, R., Chongsuwat, T., Zha, Y., Alegre, M., *et al.* (2018) The Commensal Microbiome Is Associated with Anti-PD-1 Efficacy in Metastatic Melanoma Patients. *Science*, **359**, 104-108. <https://doi.org/10.1126/science.aao3290>
- [7] 陈万青, 郑荣寿, 曾红梅, 等. 2011 年中国恶性肿瘤发病和死亡分析[J]. 中国肿瘤, 2015, 24(1): 1-10.
- [8] Wang, Y., Shi, L., Wang, L., Xu, J. and Feng, Y. (2015) Protective Effects of MDG-1, a Polysaccharide from *Ophiopogon japonicus* on Diabetic Nephropathy in Diabetic KKA^y Mice. *International Journal of Molecular Sciences*, **16**, 22473-22484. <https://doi.org/10.3390/ijms160922473>
- [9] Buja, A., Rugge, M., Trevisiol, C., Zanovello, A., Brazzale, A.R., Zorzi, M., *et al.* (2024) Cutaneous Melanoma in Adolescents and Young Adults. *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology*, **38**, 1997-2004. <https://doi.org/10.1111/jdv.20077>
- [10] Shi, Y., Huang, C., Yi, H., Cao, Q., Zhao, Y., Chen, J., *et al.* (2020) RIPK3 Blockade Attenuates Kidney Fibrosis in a Folic Acid Model of Renal Injury. *The FASEB Journal*, **34**, 10286-10298. <https://doi.org/10.1096/fj.201902544r>
- [11] 中国抗癌协会肉瘤专业委员会软组织肉瘤及恶性黑色素瘤学组. 皮肤和肢端恶性黑色素瘤的外科治疗规范中国专家共识 1.0 [J]. 中华肿瘤杂志, 2020, 42(2): 81-93.
- [12] Coit, D.G., Thompson, J.A., Albertini, M.R., Barker, C., Carson, W.E., Contreras, C., *et al.* (2019) Cutaneous Melanoma, Version 2.2019, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. *Journal of the National Comprehensive Cancer Network*, **17**, 367-402. <https://doi.org/10.6004/jnccn.2019.0018>
- [13] Joyce, D. and Skitzki, J.J. (2020) Surgical Management of Primary Cutaneous Melanoma. *Surgical Clinics of North America*, **100**, 61-70. <https://doi.org/10.1016/j.suc.2019.09.001>

- [14] Kimbrough, C.W., McMasters, K.M. and Davis, E.G. (2014) Principles of Surgical Treatment of Malignant Melanoma. *Surgical Clinics of North America*, **94**, 973-988. <https://doi.org/10.1016/j.suc.2014.07.002>
- [15] Ling, J., Tauscher, R., Mehta, V., Zhang, M., Daniels, A. and Kohanim, S. (2017) The Role for Sentinel Lymph Node Biopsy in the Management of Conjunctival Melanoma. *International Ophthalmology Clinics*, **57**, 87-101. <https://doi.org/10.1097/ijo.000000000000161>
- [16] Morton, D.L., Thompson, J.F., Cochran, A.J., Mozzillo, N., Nieweg, O.E., Roses, D.F., et al. (2014) Final Trial Report of Sentinel-Node Biopsy versus Nodal Observation in Melanoma. *New England Journal of Medicine*, **370**, 599-609. <https://doi.org/10.1056/nejmoa1310460>
- [17] Leiter, U., Stadler, R., Mauch, C., Hohenberger, W., Brockmeyer, N., Berking, C., et al. (2016) Complete Lymph Node Dissection versus No Dissection in Patients with Sentinel Lymph Node Biopsy Positive Melanoma (DeCOG-SLT): A Multicentre, Randomised, Phase 3 Trial. *The Lancet Oncology*, **17**, 757-767. [https://doi.org/10.1016/s1470-2045\(16\)00141-8](https://doi.org/10.1016/s1470-2045(16)00141-8)
- [18] Fioranelli, M., Roccia, M.G., Pastore, C., Aracena, C.J. and Lotti, T. (2017) Completion Dissection or Observation for Sentinel-Node Metastasis in Melanoma. *Dermatologic Therapy*, **30**, e12544. <https://doi.org/10.1111/dth.12544>
- [19] Howard, J.H., Thompson, J.F., Mozzillo, N., Nieweg, O.E., Hoekstra, H.J., Roses, D.F., et al. (2012) Metastasectomy for Distant Metastatic Melanoma: Analysis of Data from the First Multicenter Selective Lymphadenectomy Trial (MSLT-I). *Annals of Surgical Oncology*, **19**, 2547-2555. <https://doi.org/10.1245/s10434-012-2398-z>
- [20] Abdel-Rahman, O. (2017) Clinical Correlates and Prognostic Value of Different Metastatic Sites in Patients with Malignant Melanoma of the Skin: A SEER Database Analysis. *Journal of Dermatological Treatment*, **29**, 176-181. <https://doi.org/10.1080/09546634.2017.1360987>
- [21] Balch, C.M., Gershenwald, J.E., Soong, S., Thompson, J.F., Atkins, M.B., Byrd, D.R., et al. (2009) Final Version of 2009 AJCC Melanoma Staging and Classification. *Journal of Clinical Oncology*, **27**, 6199-6206. <https://doi.org/10.1200/jco.2009.23.4799>
- [22] Raigani, S., Cohen, S. and Boland, G.M. (2017) The Role of Surgery for Melanoma in an Era of Effective Systemic Therapy. *Current Oncology Reports*, **19**, Article No. 17. <https://doi.org/10.1007/s11912-017-0575-8>
- [23] Dumitrașcu, T., Dima, S., Popescu, C., et al. (2008) An Unusual Indication for Central Pancreatectomy—Late Pancreatic Metastasis of Ocular Malignant Melanoma. *Chirurgia (Bucharest, Romania)*, **103**, 479-485.
- [24] Kim, S.H., Li, M., Trousil, S., Zhang, Y., Pasca di Magliano, M., Swanson, K.D., et al. (2017) Phenformin Inhibits Myeloid-Derived Suppressor Cells and Enhances the Anti-Tumor Activity of PD-1 Blockade in Melanoma. *Journal of Investigative Dermatology*, **137**, 1740-1748. <https://doi.org/10.1016/j.jid.2017.03.033>
- [25] 张珉, 钟武. 黑色素瘤治疗新组合-Nivolumab 和 Ipilimumab [J]. 临床药物治疗杂志, 2017, 15(1): 79-84.
- [26] Lopes, J., Rodrigues, C.M.P., Gaspar, M.M. and Reis, C.P. (2022) Melanoma Management: From Epidemiology to Treatment and Latest Advances. *Cancers*, **14**, Article 4652. <https://doi.org/10.3390/cancers14194652>
- [27] Maio, M., Grob, J., Aamdal, S., Bondarenko, I., Robert, C., Thomas, L., et al. (2015) Five-Year Survival Rates for Treatment-Naïve Patients with Advanced Melanoma Who Received Ipilimumab Plus Dacarbazine in a Phase III Trial. *Journal of Clinical Oncology*, **33**, 1191-1196. <https://doi.org/10.1200/jco.2014.56.6018>
- [28] Tarhini, A.A., Lee, S.J., Hodi, F.S., Rao, U.N.M., Cohen, G.I., Hamid, O., et al. (2020) Phase III Study of Adjuvant Ipilimumab (3 or 10 mg/kg) versus High-Dose Interferon Alfa-2b for Resected High-Risk Melanoma: North American Intergroup E1609. *Journal of Clinical Oncology*, **38**, 567-575. <https://doi.org/10.1200/jco.19.01381>
- [29] Topalian, S.L., Hodi, F.S., Brahmer, J.R., Gettinger, S.N., Smith, D.C., McDermott, D.F., et al. (2012) Safety, Activity, and Immune Correlates of Anti-PD-1 Antibody in Cancer. *New England Journal of Medicine*, **366**, 2443-2454. <https://doi.org/10.1056/nejmoa1200690>
- [30] Weber, J.S., D'Angelo, S.P., Minor, D., Hodi, F.S., Gutzmer, R., Neyns, B., et al. (2015) 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. *The Lancet Oncology*, **16**, 375-384. [https://doi.org/10.1016/s1470-2045\(15\)70076-8](https://doi.org/10.1016/s1470-2045(15)70076-8)
- [31] Robert, C., Schachter, J., Long, G.V., Arance, A., Grob, J.J., Mortier, L., et al. (2015) Pembrolizumab versus Ipilimumab in Advanced Melanoma. *New England Journal of Medicine*, **372**, 2521-2532. <https://doi.org/10.1056/nejmoa1503093>
- [32] Wolchok, J.D., Chiarion-Sileni, V., Gonzalez, R., Grob, J., Rutkowski, P., Lao, C.D., et al. (2022) Long-Term Outcomes with Nivolumab Plus Ipilimumab or Nivolumab Alone versus Ipilimumab in Patients with Advanced Melanoma. *Journal of Clinical Oncology*, **40**, 127-137. <https://doi.org/10.1200/jco.21.02229>
- [33] Richtig, G., Hoeller, C., Kashofer, K., Aigelsreiter, A., Heinemann, A., Kwong, L.N., et al. (2017) Beyond the BRAF^{V600E} Hotspot: Biology and Clinical Implications of Rare BRAF Gene Mutations in Melanoma Patients. *British Journal of Dermatology*, **177**, 936-944. <https://doi.org/10.1111/bjd.15436>
- [34] Chapman, P.B., Hauschild, A., Robert, C., Haanen, J.B., Ascierto, P., Larkin, J., et al. (2011) Improved Survival with

- Vemurafenib in Melanoma with BRAF^{V600E} Mutation. *New England Journal of Medicine*, **364**, 2507-2516. <https://doi.org/10.1056/nejmoa1103782>
- [35] Fleeman, N., Bagust, A., Beale, S., Boland, A., Dickson, R., Dwan, K., *et al.* (2015) Dabrafenib for Treating Unresectable, Advanced or Metastatic BRAF^{V600} Mutation-Positive Melanoma: An Evidence Review Group Perspective. *Pharmacoeconomics*, **33**, 893-904. <https://doi.org/10.1007/s40273-015-0276-9>
- [36] Manzano, J.L., Layos, L., Bugés, C., de los Llanos Gil, M., Vila, L., Martínez-Balibrea, E., *et al.* (2016) Resistant Mechanisms to BRAF Inhibitors in Melanoma. *Annals of Translational Medicine*, **4**, 237-237. <https://doi.org/10.21037/atm.2016.06.07>
- [37] Signorelli, J. and Shah Gandhi, A. (2016) Cobimetinib. *Annals of Pharmacotherapy*, **51**, 146-153. <https://doi.org/10.1177/1060028016672037>
- [38] Amagai, R., Muto, Y., Kato, H., Matsushita, S., Maekawa, T., Fukushima, S., *et al.* (2021) Retrospective Analysis of Adjuvant Therapy Using Dabrafenib Plus Trametinib in Japanese Patients with Advanced Melanoma: Analysis of 36 Cases. *Melanoma Research*, **31**, 575-578. <https://doi.org/10.1097/cmr.0000000000000770>
- [39] Ribas, A., Hodi, F.S., Callahan, M., Konto, C. and Wolchok, J. (2013) Hepatotoxicity with Combination of Vemurafenib and Ipilimumab. *New England Journal of Medicine*, **368**, 1365-1366. <https://doi.org/10.1056/nejmc1302338>