

中国黑色素瘤规范化病理诊断专家共识(2017年版)

《中国黑色素瘤规范化病理诊断专家共识(2017年版)》编写组

黑色素瘤是一类起源于黑色素细胞的高度恶性肿瘤,可发生于皮肤、黏膜(消化道、呼吸道和泌尿生殖道等)、眼葡萄膜、软脑膜等不同部位或组织。近年来,随着包括分子靶向治疗和免疫治疗在内的黑色素瘤治疗方法的进展,我国已经制定了黑色素瘤临床诊疗指南,目前迫切需要黑色素瘤的规范化病理诊断作为精准治疗的基础和保障。本共识根据最新版中国临床肿瘤学会(CSCO)黑色素瘤诊疗指南(2017版)的病理需求部分,遵从最新版的美国抗癌联合会(AJCC)黑色素瘤分期标准(2016年第8版),参考美国病理医师协会(CAP)黑色素瘤指南,对我国黑色素瘤的标本检查和取材、病理评估、分子检测以及病理报告书写等提出系列建议,以促进我国黑色素瘤病理诊断的规范化和标准化,为临床治疗和预后评估提供可靠依据。

发生于不同部位的黑色素瘤具有相似的组织学特点,但其发病机制、分子遗传学改变以及分期和预后有一定的差异。我国黑色素瘤发生部位以皮肤最为常见,其次为黏膜来源,其他部位相对少见。本共识将以皮肤黑色素瘤的病理诊断作为规范主体,在适当段落简要介绍其他部位的黑色素瘤。

一、常用组织学诊断术语及释义

1. 雀斑样增生(lentiginous hyperplasia):位于表皮基底的单个黑色素细胞增生,可以散在分布或连续性分布,见于良性或恶性黑色素细胞肿瘤(图1)。

2. 派杰样播散(Pagetoid spread):黑色素细胞单个散在或呈巢状霰弹样分布于表皮全层。显著的派

杰样播散一般见于皮肤黑色素瘤,黑色素细胞痣偶见局灶性、低位派杰样播散。

3. 水平生长期(radial growth phase):皮肤黑色素瘤发展的早期阶段,肿瘤细胞局限于表皮内(即原位黑色素瘤),或者已进入真皮乳头层,但肿瘤细胞以单个或小巢状存在,真皮内瘤巢小于表皮内瘤巢且没有核分裂象。一般认为本期肿瘤性黑色素细胞不具有真皮内成瘤性^[1]。

4. 垂直生长期(vertical growth phase):皮肤黑色素瘤发展的中晚期阶段,黑色素瘤细胞进入真皮并向纵深发展,真皮内出现大于表皮内瘤巢的肿瘤细胞团,可见核分裂象。本期肿瘤性黑色素细胞具有真皮内成瘤性^[1]。

5. Breslow 厚度(Breslow thickness):指皮肤黑色素瘤的肿瘤厚度,是T分期的基本指标。非溃疡性病损指表皮颗粒层至肿瘤浸润最深处的垂直距离(图2);溃疡性病损指溃疡底部至肿瘤浸润最深处的垂直距离(图3)。

6. Clark 水平分级(Clark level):指皮肤黑色素瘤的浸润深度,分为5级。1级表示肿瘤局限于表皮层(原位黑色素瘤);2级表示肿瘤浸润真皮乳头层但尚未充满真皮乳头层;3级表示肿瘤细胞充满真皮乳头层到达乳头层和网状层交界处;4级表示肿瘤浸润真皮网状层;5级表示肿瘤浸润皮下组织。

7. 肿瘤浸润淋巴细胞(tumor-infiltrating lymphocytes):在肿瘤细胞之间浸润、破坏肿瘤细胞巢的淋巴细胞,不包括围绕于肿瘤周边的淋巴细胞(图4)。当肿瘤浸润淋巴细胞较多时提示预后好^[2-3]。可用浸润淋巴细胞的密度和范围来表示程度:无肿瘤浸润淋巴细胞;有但不活跃(局灶区域有肿瘤浸润淋巴细胞);活跃(整个肿瘤床内弥漫的淋巴细胞浸润)。

8. 消退(regression):黑色素瘤的消退包括临床消退和组织学消退,对于临床和组织学消退的判断仍较为困难且有一定争议。组织学消退一般指机体对黑色素瘤的自主反应,包括淋巴细胞浸润、黑色素瘤细胞减少或消失、噬黑素细胞反应、真皮纤维化和

DOI:10.3760/cma.j.issn.0529-5807.2018.01.003

执笔人:苏静(北京大学医学部基础医学院病理学系);凌云(国家癌症中心 中国医学科学院 北京协和医学院 肿瘤医院病理科)

通信作者:柳剑英(100191 北京大学医学部基础医学院病理学系, E-mail:liujianying@bjmu.edu.cn);应建明(100021 国家癌症中心 中国医学科学院 北京协和医学院 肿瘤医院病理科, E-mail:jmying@hotmail.com);李忠武(100142 北京大学肿瘤医院病理科, E-mail:zhwuli@hotmail.com);郑杰(100191 北京大学医学部基础医学院病理学系, E-mail:zhengjie@bjmu.edu.cn)

表皮萎缩等。目前关于消退与黑色素瘤预后的关系仍有争议^[4]。

9. 微卫星转移 (microsatellites): 位于皮肤或皮下组织的显微镜下转移灶, 邻近或位于原发性黑色素瘤深部, 不与原发瘤相连。AJCC 黑色素瘤分期标准 (2016 第 8 版) 中不做大小和距离要求。

10. 卫星转移 (satellite): 与皮肤原发性黑色素瘤间距不超过 2 cm 的肉眼可见的皮肤和/或皮下转移灶。

11. 移行转移/中途转移 (in-transit metastasis): 指位于皮肤黑色素瘤原发灶和区域淋巴结之间的皮肤和/或皮下组织中, 且与原发瘤间距超过 2 cm 的临床显性转移灶。

12. 外科切缘 (surgical margin): 指外科医师进行皮肤黑色素瘤切除术中所观察到的肿瘤距切缘的距离, 是临床判断切缘宽度的主要依据。

13. 前哨淋巴结 (sentinel lymph nodes): 肿瘤发生淋巴道转移的第一站淋巴结, 最早用于黑色素瘤, 不同部位的黑色素瘤有相对应的前哨淋巴结。

二、大体标本的处理

1. 临床大体信息: 病变大体外观是黑色素瘤病理诊断的重要线索, 因此临床医师应通过各种方式向病理医师提供首次手术前的病变大体照片资料和/或皮肤镜照片。

2. 标本类型: 皮肤黑色素瘤的标本类型包括根治性切除、切除活检、切取活检和环钻活检, 一般不采取削刮活检。根治性切除标本和切除活检标本应由手术医师标注各切缘方位。切取标本和环钻标本一般用于大范围病变的诊断性活检, 手术医师应提供送检组织的病灶特点 (溃疡/结节/色斑)。

3. 标本固定: 3.7% 中性缓冲甲醛液固定 6~48 h。体积较大的标本必须间隔 3 mm 左右切开固定。

4. 标本检查和取材: 根据临床提供的解剖位放置标本, 观察并描述肿瘤的大小、形状和色泽。皮肤肿瘤必须描述表面有无溃疡, 周围有无卫星转移灶, 卫星转移灶的数量、大小及其与主瘤结节间距。用颜料涂抹切缘。垂直皮面以 2~3 mm 间隔平行切开标本, 测量肿瘤厚度和浸润深度。根据临床要求, 标本类型和大小以及病变与切缘的距离选择取材方式, 病变最厚处、浸润最深处、溃疡处必须取材。主瘤体和卫星灶之间的皮肤必须取材, 用以明确两者关系。肿瘤小于 2 cm 者全部取材, 3 cm 以上者按 1 块/5 mm 取材。切缘取材有两种方法, 分别为垂直

切缘放射状取材和平行切缘离断取材, 后者无法判断阴性切缘与肿瘤的距离, 建议尽量采用垂直切缘放射状取材法, 有助于组织学判断阴性切缘与肿瘤的距离 (图 5)。一个包埋盒内只能放置一块皮肤组织。包埋时应保证切面显示肿瘤发生部位皮肤、黏膜等的结构层次, 以保证组织学进行 T 分期。

5. 前哨淋巴结检查: 建议行石蜡切片检查。记录淋巴结数量, 有无粘连, 肉眼有无转移。按 2 mm 间隔平行切开取材后分别包埋, 每块组织非连续性多层切片 3 张。

6. 区域淋巴结检查: 尽可能仔细查找所有淋巴结。记录淋巴结数量, 有无粘连, 肉眼有无转移。淋巴结数量一般为: 腹股沟 ≥ 10 个, 腋窝 ≥ 15 个, 颈部 ≥ 15 个。

三、组织学诊断

1. 病理学类型: 部位和病因分类: 不同部位黑色素瘤的病因、分子背景和生物学行为不一。文献依据黑色素瘤的病因和遗传学背景将其分为 4 种基本类型: 肢端型、黏膜型、慢性日光损伤型 (CSD)、非慢性日光损伤型 (non-CSD, 包括原发病灶不明型)^[5]。

(1) 皮肤黑色素瘤病理组织学分型: 最常见的 4 种组织学类型为表浅播散型、恶性雀斑型、肢端雀斑型和结节型; 少见组织学类型包含促结缔组织增生性黑色素瘤、起源于蓝痣的黑色素瘤、起源于巨大先天性痣的黑色素瘤、儿童黑色素瘤、痣样黑色素瘤、持续性黑色素瘤等^[1]。①恶性雀斑型: 常见于老年人长期日光照射部位皮肤。组织学上以异型黑色素细胞雀斑样增生为特点 (图 6)。一般用恶性雀斑来表示其原位病变, 用恶性雀斑样黑色素瘤表示浸润性病变。②表浅播散型: 白种人最常见的皮肤黑色素瘤类型, 常见于间断接受光照部位, 如背部和小腿等。组织学上以明显的表皮内派杰样播散为特点, 肿瘤性黑色素细胞常呈上皮样, 异型性显著 (图 7)。可以为水平生长期或垂直生长期。③肢端雀斑型: 我国最常见的皮肤黑色素瘤类型, 发生于无毛部位 [(手掌、足底) 皮肤和甲床]。组织学上以基底层异型性黑色素细胞雀斑样或团巢状增生为特点, 肿瘤细胞呈梭形或上皮样 (图 8)。预后较差, 可能与分期晚有关。④结节型: 指垂直生长期皮肤黑色素瘤, 周围伴或不伴水平期或原位黑色素瘤成分。临床表现为快速生长的膨胀性丘疹/结节。组织学上表现为真皮内巢状、结节状或弥漫性异型黑色素细胞增生, 分裂活性高 (图 9)。(2) 黏膜黑色素瘤: 黏膜黑色素瘤一般为浸润性病变, 可以伴有黏膜上皮内派

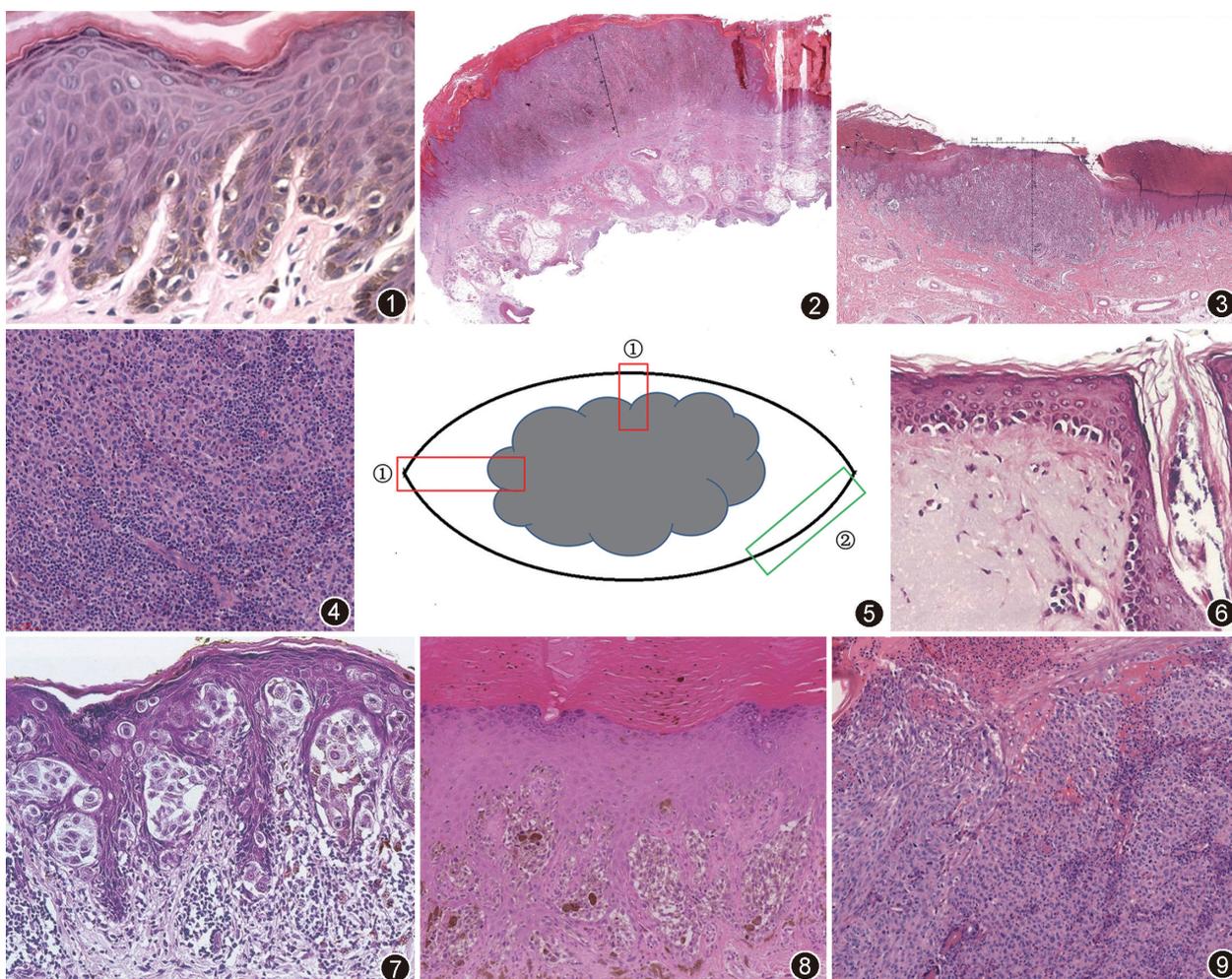


图1 雀斑样增生 HE 中倍放大 图2 非溃疡性病变厚度,从表皮颗粒层垂直测量至肿瘤浸润最深处 HE 低倍放大 图3 溃疡性病变厚度,从溃疡底部垂直测量至肿瘤浸润最深处 HE 低倍放大 图4 肿瘤浸润淋巴细胞 HE 中倍放大 图5 皮肤黑色素瘤切缘取材方法示意图,①示垂直切缘放射状取材,②示平行切缘离断取材 图6 恶性雀斑型黑色素瘤 HE 中倍放大 图7 表浅播散型黑色素瘤,黑色素瘤细胞在表皮全层呈派杰样播散 HE 中倍放大 图8 肢端雀斑型黑色素瘤 HE 低倍放大 图9 结节型黑色素瘤 HE 低倍放大

杰样播散。肿瘤细胞可呈上皮样、梭形、浆细胞样、气球样等,伴或不伴色素,常需借助黑色素细胞特征性标志物经过免疫组织化学染色辅助诊断。(3)眼色素膜黑色素瘤:根据细胞形态分为梭形细胞型、上皮样细胞型和混合型^[6]。细胞类型是葡萄膜黑色素瘤转移风险的独立预测因素,梭形细胞型预后最好,上皮样细胞型预后最差^[7-8]。

2.组织学分级:黑色素瘤无需进行组织学分级。

3.溃疡形成:黑色素瘤 T 分期的重要指标。溃疡形成的含义是在排除了外伤史或手术等因素后,显微镜下肿瘤表面表皮全层缺如,同时伴有炎症反应(如纤维素沉积和中性粒细胞渗出等)。

4.分裂活性:目前不是黑色素瘤 T 分期的指标,但对皮肤浸润性黑色素瘤预后具有重要意义^[9]。采用真皮热点区或代表性区域核分裂象计数,按每平

方毫米计数(20 mm 目镜高倍视野为 0.196 mm²)。

四、病理学 TNM 分期(pTNM)

不同部位的黑色素瘤采用不同的 pTNM 分期指标,病理报告必须提供 pTNM 分期相关指标(pTNM 分期一般适用于肿物完整切除和根治性标本)。

1.皮肤黑色素瘤 pTNM 分期见表 1,适用范围包括:唇(NOS)、眼睑、外耳、面部其他部位、头皮和颈部皮肤、躯干、上肢和肩部、下肢和臀部、皮肤跨越性病变、皮肤(NOS)、大阴唇、小阴唇、阴蒂、外阴跨越性病变、外阴(NOS)、包皮、龟头、阴茎体、阴茎跨越性病变、阴茎(NOS)、阴囊(NOS)。

2.头颈部黏膜黑色素瘤 pTNM 分期见表 2,适用范围包括:鼻腔、鼻窦、口腔、口咽、鼻咽、喉和下咽。

3.眼黑色素瘤:眼虹膜黑色素瘤、睫状体脉络膜黑色素瘤及结膜黑色素瘤分别有不同 pTNM 分期,

表 1 皮肤黑色素瘤分期(AJCC 第 8 版)

分期	厚度	分期标准	溃疡
T 分期			
TX:原发肿瘤厚度不能测量(比如搔刮活检诊断者)	不适用		不适用
T0:没有原发肿瘤的证据(比如不知道原发肿瘤在哪里或者原发肿瘤完全消退)	不适用		不适用
Tis(原位黑色素瘤)	不适用		不适用
T1	≤1.0 mm		不知道或未明确指出
T1a	<0.8 mm		无溃疡
T1b	<0.8 mm		有溃疡
	0.8~1.0 mm		有或无溃疡
T2	>1.0~2.0 mm		不知道或未明确指出
T2a	>1.0~2.0 mm		无溃疡
T2b	>1.0~2.0 mm		有溃疡
T3	>2.0~4.0 mm		不知道或未明确指出
T3a	>2.0~4.0 mm		无溃疡
T3b	>2.0~4.0 mm		有溃疡
T4	>4.0 mm		不知道或未明确指出
T4a	>4.0 mm		无溃疡
T4b	>4.0 mm		有溃疡
N 分期(区域淋巴结)	淋巴结受累个数		是否存在中途转移、卫星灶和/或微卫星灶
NX	区域淋巴结未评估(比如未进行区域淋巴结活检,或者之前因为某种原因区域淋巴结已切除)例外:T1 肿瘤不需 N 分期,记为 cN		无
N0	无区域淋巴结转移		无
N1	1 枚淋巴结受累,或无淋巴结受累但有中途转移、卫星灶和/或微卫星灶		
N1a	1 枚临床隐匿淋巴结受累(镜下转移,如前哨淋巴结活检发现)		无
N1b	1 枚临床显性淋巴结受累		无
N1c	无淋巴结受累		有
N2	2~3 枚淋巴结受累,或 1 枚淋巴结受累同时伴有中途转移、卫星灶和/或微卫星灶		
N2a	2~3 枚临床隐匿的淋巴结受累(镜下转移,如前哨淋巴结活检发现)		无
N2b	2~3 枚淋巴结受累,其中至少 1 枚为临床显性淋巴结		无
N2c	1 枚临床隐匿或者显性淋巴结受累		有
N3	4 枚或以上淋巴结受累,或 2~3 枚淋巴结受累同时伴有中途转移、卫星灶和/或微卫星灶,或任何融合淋巴结伴或不伴中途转移、卫星灶和/或微卫星灶		
N3a	4 枚或以上临床隐匿的淋巴结受累(镜下转移,如前哨淋巴结活检发现)		无
N3b	4 枚或以上淋巴结受累,其中至少 1 枚为临床显性淋巴结,或任何数量的融合淋巴结		无
N3c	2 枚或以上临床隐匿或者显性淋巴结受累,和/或任何数量的融合淋巴结		有
M 分期	解剖部位		血清 LDH 水平 ^a
M0	没有远处转移证据		不适用
M1	有远处转移		
M1a	远处转移至皮肤、软组织(包括肌肉)和/或非区域淋巴结		没有记录或不明确
M1a(0)			不升高
M1a(1)			升高
M1b	远处转移至肺,包含或不包含 M1a 中的部位		没有记录或不明确
M1b(0)			不升高
M1b(1)			升高
M1c	远处转移至非中枢神经系统的内脏器官,包含或不包含 M1a 或 M1b 中的部位		没有记录或不明确
M1c(0)			不升高
M1c(1)			升高
M1d	远处转移至中枢神经系统,包含或不包含 M1a、M1b 或 M1c 中的部位		没有记录或不明确
M1d(0)			不升高
M1d(1)			升高

注:^a 血清 LDH 水平是 4 期黑色素瘤患者预后的独立预测因素之一,也是黑色素瘤相关药物治疗反应、药物治疗后无进展生存期和总生存期的重要预测指标之一

表 2 头颈部黏膜黑色素瘤 TNM 分期(AJCC 第 8 版)

分期	标准
T 分期	
T3	肿瘤局限于黏膜和其下方紧邻的软组织, 不论肿瘤厚度和最大径; 比如鼻腔息肉样黑色素瘤, 口腔、咽部或喉部富色素或无色素黑色素瘤
T4	中度进展或高度进展
T4a	中度进展: 肿瘤侵犯深部软组织、软骨、骨或表面皮肤
T4b	高度进展: 肿瘤侵犯脑、硬脑膜、颅底、低位颅神经 (IX、X、XI、XII)、咀嚼肌间隙、颈动脉、椎前间隙或纵隔结构
N 分期	
NX	区域淋巴结未评估
N0	无区域淋巴结转移
N1	有区域淋巴结转移
M 分期	
M0	无远处转移
M1	有远处转移

具体内容参考 AJCC(2016 第 8 版) 相关章节。

4. 消化道(食管、小肠和结直肠) 暂无 pTNM 分期。根据我国的黑色素瘤临床诊疗指南, 建议描述肿瘤浸润消化道层面。

5. 阴道暂无 pTNM 分期, 宫颈黑色素瘤 pTNM 分期参照宫颈癌。

6. 脑膜黑色素瘤 pTNM 分期同其他脑膜肿瘤。

五、免疫组织化学检测

1. 黑色素细胞特征性标志物: 黑色素瘤的肿瘤细胞形态多样, 尤其是无色素性病变, 常需要与癌、肉瘤和淋巴瘤等多种肿瘤进行鉴别。常用的黑色素细胞特征性标志物包括 S-100 蛋白、SOX-10、Melan A、HMB45、酪氨酸酶、MITF 等。其中 S-100 蛋白敏感性最高, 是黑色素瘤的过筛指标; 但其特异性较差, 一般不能用作黑色素瘤的确定指标。Melan A、HMB45 和酪氨酸酶等特异性较高, 但肿瘤性黑色素细胞可以出现表达异常, 敏感性不一, 因此建议在需要进行鉴别诊断时需同时选用 2~3 个上述标志物, 再加上 S-100 蛋白, 以提高黑色素瘤的检出率。

2. 良恶性鉴别诊断辅助标志物: 目前黑色素细胞增生性疾病的良恶性鉴别主要依靠常规组织学诊断, 免疫组织化学和基因检测可以作为皮肤黑色素瘤与良性黑色素细胞痣的辅助鉴别指标。比较常用的免疫组织化学标志物包括 Ki-67 和 cyclin D1。一般而言, 黑色素瘤 Ki-67 阳性指数和 cyclin D1 表达率都较高, 且无随病变深度递减现象。AEC 显色有助于改善色素浓重病变的观察效果。有条件的单位可以开展 4 色探针荧光原位杂交(FISH) 检测^[10-13]。

3. 靶向治疗相关标志物: 黑色素瘤靶向治疗相关免疫组织化学标记主要有免疫相关的 PD-L1 和 BRAF 相关的 VE1, 目前国内外尚未形成有关上述指标的免疫组织化学判读指南或共识。

六、黑色素瘤基因检测

黑色素瘤在发生、发展中存在多种基因的改变, 基因检测除了有助于一些疑难病例的诊断和鉴别诊断外, 还可预测分子靶向治疗药物(如维莫非尼)的疗效和指导临床治疗。目前已明确与黑色素瘤靶向治疗密切相关的基因靶点是 BRAF 突变, 其次是 C-KIT 突变。本共识主要对 BRAF 基因突变检测的几种常见方法进行简要描述。

基因检测应在符合资质的实验室由专业人员进行。目前 BRAF 基因突变常用检测方法有以下几种: (1) Sanger 测序法: 可检测所有已知和未知的突变位点, 成本低, 但灵敏性较差, 操作繁琐, 对肿瘤细胞比例要求较高。(2) 即时荧光定量 PCR 法: 只能检测已知的突变位点, 但灵敏性高、操作简单、用时少, 是临床检测中最常用的方法之一。(3) 二代测序: 一种新的基因检测技术, 检测通量高, 但操作繁琐, 检测时间长, 成本高, 主要用于需要多基因检测的病例。以上方法均是在 DNA 水平的检测。(4) 免疫组织化学法: 用突变特异性抗体在蛋白水平上检测某一已知常见的突变位点。目前已有中国食品药品监督管理局认证的 BRAF V600E 突变特异性抗体(罗氏公司)。研究表明, 与直接测序和即时荧光定量 PCR 方法比较, 该特异性抗体的灵敏性和特异性可分别高达 100% 和 99%^[14]。该方法会受某些因素的影响, 如较多黑色素可能干扰结果判读或者对于着色较弱的病例判读时容易出现误差等, 因此免疫组织化学不能取代基因检测的方法, 在临床上可用于筛查或肿瘤细胞少而无法进行基因水平检测的病例。综上, 每种方法均有其各自的优缺点, 不同检测单位可根据自己实验室的条件及检测需求选择相应的方法, 并在正式应用于临床检测前进行性能验证。

黑色素瘤中 BRAF 基因单碱基突变是最常见的一种基因变异, 也是与靶向治疗关系最为密切的治疗靶点, 白种人约 50% 的黑色素瘤具有 BRAF 突变, 其中约 90% 为 BRAF 的 V600E 突变(谷氨酸取代缬氨酸), 其他少见的突变位点还有 V600K、V600R、V600D 等, 维莫非尼等 BRAF 抑制剂对 BRAF V600 突变的晚期黑色素瘤患者疗效显著^[15-16]。我国黑色素瘤 BRAF 突变率约 25.5%, 其

中 89.1% 的患者为 V600E 突变^[17]。对于亚洲人群中比较常见的肢端和黏膜黑色素瘤患者,建议还要检测 C-KIT 基因。C-KIT 基因异常包括突变和扩增,二者可单独或同时存在,突变位点常分布于第 9、11、13 和 17 号外显子,以点突变为主,其中最多见的突变位点是位于第 11 和 13 号外显子的 L576P 和 K642E,约占 50% 左右^[18]。第 11 或 13 号外显子突变以及具有多重变异的患者对 C-KIT 抑制剂甲磺酸伊马替尼治疗反应较好^[19-20]。

此外,还可检测 NRAS、PDGFRA 等基因的突变和 BRAF 基因融合,其中 BRAF 基因融合是近年发现的可发生于黑色素瘤的一种少见基因变异,总发生率仅为 3%,但在 Spitzoid 黑色素瘤中可高达 75%^[21-22]。因其总体发生率较低,不推荐常规检测,可根据实际情况选择性检测。基因融合的常用检测方法为 FISH。

七、病理报告内容及规范

皮肤黑色素瘤原发灶的病理报告应包括与患者治疗和预后相关的所有内容,根据美国国家综合癌症网络(NCCN)黑色素瘤诊疗指南(2017 年)和中

国临床肿瘤学会黑色素瘤诊疗指南(2017 年),建议常规病理组织学报告内容包括:肿瘤部位、标本类型、肿瘤大小或范围、组织学类型、Breslow 厚度、有无溃疡、浸润深度(Clark 水平分级)、分裂活性、切缘状况(包括各切缘与肿瘤的距离以及切缘病变的组织学类型)、有无微卫星转移灶或卫星转移灶、有无脉管内瘤栓、有无神经侵犯等(见附件)。报告辅助诊断结果(相关免疫组织化学和/或 FISH 检测)和靶向治疗相关分子检测结果(BRAF、C-KIT 等)。前哨淋巴结和区域淋巴结需报告检见淋巴结的总数、转移淋巴结个数以及有无淋巴结被膜外受累。对于诊断困难的病例,建议提请多家医院会诊。可采用表格报告模式,见附件。

编写组成员(按单位名称汉语拼音字母顺序排列):北京大学基础医学院病理学系(柳剑英、苏静、郑杰);北京大学肿瘤医院病理科(李忠武、陆爱萍);国家癌症中心 中国医学科学院 北京协和医学院 肿瘤医院病理科(凌云、应建明);空军军医大学西京医院病理科(闫庆国);陆军军医大学新桥医院病理科(郭乔楠);天津医科大学肿瘤医院病理科(赵纲);中国医学科学院 北京协和医学院 北京协和医院病理科(陈杰、曾璋);中南大学湘雅二医院病理科

附件 皮肤黑色素瘤病理诊断报告书建议格式

标本类型	<input type="checkbox"/> 切取活检 <input type="checkbox"/> 环钻活检 <input type="checkbox"/> 削刮活检 <input type="checkbox"/> 其他类型活检(具体:_____)
	<input type="checkbox"/> 切除标本 <input type="checkbox"/> 再次切除或扩大切除 <input type="checkbox"/> 其他类型切除(具体:_____)
	<input type="checkbox"/> 前哨淋巴结 <input type="checkbox"/> 区域淋巴结 <input type="checkbox"/> 其他类型淋巴结(具体:_____)
肿瘤来源	<input type="checkbox"/> 原发 <input type="checkbox"/> 术后复发 <input type="checkbox"/> 转移
发生部位	
肿瘤大小	_____mm × _____mm × _____mm
厚度	<input type="checkbox"/> _____mm(精确到 0.1 mm) <input type="checkbox"/> 至少_____mm(精确到 0.1 mm,适用于活检标本)
溃疡	<input type="checkbox"/> 有 <input type="checkbox"/> 无
Clark 分级	<input type="checkbox"/> I 级 <input type="checkbox"/> II 级 <input type="checkbox"/> III 级 <input type="checkbox"/> IV 级 <input type="checkbox"/> V 级 <input type="checkbox"/> 至少_____级(适用于活检标本)
核分裂象	_____个/mm ²
生长期	<input type="checkbox"/> 水平生长期 <input type="checkbox"/> 垂直生长期
组织学类型	<input type="checkbox"/> 肢端雀斑型 <input type="checkbox"/> 结节型 <input type="checkbox"/> 表浅播散型 <input type="checkbox"/> 恶性雀斑型 <input type="checkbox"/> 其他(具体:_____)
切缘情况	侧切缘: <input type="checkbox"/> 无(切缘距浸润性肿瘤最近距离_____mm,切缘距原位肿瘤最近距离_____mm) <input type="checkbox"/> 有(切缘病变类型: <input type="checkbox"/> 浸润性肿瘤 <input type="checkbox"/> 原位肿瘤) <input type="checkbox"/> 难以判断(原因:_____)
	基底切缘(仅适用于浸润性肿瘤): <input type="checkbox"/> 无(切缘距浸润性肿瘤最近距离_____mm) <input type="checkbox"/> 有(切缘病变类型: <input type="checkbox"/> 浸润性肿瘤 <input type="checkbox"/> 原位肿瘤) <input type="checkbox"/> 难以判断(原因:_____)
肿瘤浸润淋巴细胞	<input type="checkbox"/> 无 <input type="checkbox"/> 有但不活跃 <input type="checkbox"/> 活跃
血管淋巴管侵犯	<input type="checkbox"/> 有 <input type="checkbox"/> 无
神经侵犯	<input type="checkbox"/> 有 <input type="checkbox"/> 无
退化现象	<input type="checkbox"/> 有 <input type="checkbox"/> 无
微卫星转移灶	<input type="checkbox"/> 有 <input type="checkbox"/> 无
淋巴结	前哨淋巴结:共检出_____枚,其中_____枚有转移 区域淋巴结:共检出_____枚,其中_____枚有转移
免疫组织化学	
备注	其他需要特殊说明的情况

注:基因突变检测情况及 FISH 检测结果等可另附报告

(李代强); 中山大学附属肿瘤医院病理科(张惠忠)

参 考 文 献

- [1] LeBiot PE, Burge G, Weedon D, et al. 皮肤肿瘤病理学和遗传学[M]. 廖松林, 薛卫城, 柳剑英, 译. 北京: 人民卫生出版社, 2006.
- [2] 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]. J Clin Oncol, 2012, 30(21): 2678-2683. DOI: 10.1200/JCO.2011.37.8539.
- [3] Taylor RC, Patel A, Panageas KS, et al. Tumor-infiltrating lymphocytes predict sentinel lymph node positivity in patients with cutaneous melanoma[J]. J Clin Oncol, 2007, 25(7): 869-875. DOI: 10.1200/JCO.2006.08.9755.
- [4] Ribero S, Moscarella E, Ferrara G, et al. Regression in cutaneous melanoma: a comprehensive review from diagnosis to prognosis [J]. J Eur Acad Dermatol Venereol, 2016, 30(12): 2030-2037. DOI: 10.1111/jdv.13815.
- [5] Curtin JA, Fridlyand J, Kageshita T, et al. Distinct sets of genetic alterations in melanoma [J]. N Engl J Med, 2005, 353(20): 2135-2147. DOI: 10.1056/NEJMoa050092.
- [6] Medina CA, Biscotti CV, Singh N, et al. Diagnostic cytologic features of uveal melanoma [J]. Ophthalmology, 2015, 122(8): 1580-1584. DOI: 10.1016/j.ophtha.2015.04.013.
- [7] Damato B, Coupland SE. A reappraisal of the significance of largest basal diameter of posterior uveal melanoma [J]. Eye (Lond), 2009, 23(12): 2152-2160. DOI: 10.1038/eye.2009.235-cme.
- [8] Mäkitie T, Summanen P, Tarkkanen A, et al. Microvascular density in predicting survival of patients with choroidal and ciliary body melanoma [J]. Invest Ophthalmol Vis Sci, 1999, 40(11): 2471-2480.
- [9] 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]. J Clin Oncol, 2011, 29(16): 2199-2205. DOI: 10.1200/JCO.2010.31.5812.
- [10] Gerami P, Jewell SS, Morrison LE, et al. Fluorescence in situ hybridization (FISH) as an ancillary diagnostic tool in the diagnosis of melanoma [J]. Am J Surg Pathol, 2009, 33(8): 1146-1156. DOI: 10.1097/PAS.0b013e3181a1ef36.
- [11] Gerami P, Li G, Pouryazdanparast P, et al. A highly specific and discriminatory FISH assay for distinguishing between benign and malignant melanocytic neoplasms [J]. Am J Surg Pathol, 2012, 36(6): 808-817. DOI: 10.1097/PAS.0b013e31824b1efd.
- [12] 苏静, 柳剑英, 郑杰, 等. 多基因组合荧光原位杂交在皮肤恶性黑色素瘤辅助诊断中的应用 [J]. 中华病理学杂志, 2015, 44(1): 37-41. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0529-5807.2015.01.008.
- [13] 苏静, 王宇辰, 柳剑英. 多位点荧光原位杂交辅助诊断皮肤黑色素瘤 [J]. 中华病理学杂志, 2018, 47(1): 70-74. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0529-5807.2018.01.018.
- [14] Qiu T, Lu H, Guo L, et al. Detection of BRAF mutation in Chinese tumor patients using a highly sensitive antibody immunohistochemistry assay [J]. Sci Rep, 2015, 5: 9211. DOI: 10.1038/srep09211.
- [15] Vultur A, Villanueva J, Herlyn M. Targeting BRAF in advanced melanoma: a first step toward manageable disease [J]. Clin Cancer Res, 2011, 17(7): 1658-1663. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-10-0174.
- [16] Carlino MS, Long GV, Kefford RF, et al. Targeting oncogenic BRAF and aberrant MAPK activation in the treatment of cutaneous melanoma [J]. Crit Rev Oncol Hematol, 2015, 96(3): 385-398. DOI: 10.1016/j.critrevonc.2015.08.021.
- [17] Si L, Kong Y, Xu X, et al. Prevalence of BRAF V600E mutation in Chinese melanoma patients: large scale analysis of BRAF and NRAS mutations in a 432-case cohort [J]. Eur J Cancer, 2012, 48(1): 94-100. DOI: 10.1016/j.ejca.2011.06.056.
- [18] Kong Y, Si L, Zhu Y, et al. Large-scale analysis of KIT aberrations in Chinese patients with melanoma [J]. Clin Cancer Res, 2011, 17(7): 1684-1691. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-10-2346.
- [19] Guo J, Si L, Kong Y, et al. Phase II, open-label, single-arm trial of imatinib mesylate in patients with metastatic melanoma harboring c-Kit mutation or amplification [J]. J Clin Oncol, 2011, 29(21): 2904-2909. DOI: 10.1200/JCO.2010.33.9275.
- [20] Carvajal RD, Antonescu CR, Wolchok JD, et al. KIT as a therapeutic target in metastatic melanoma [J]. JAMA, 2011, 305(22): 2327-2334. DOI: 10.1001/jama.2011.746.
- [21] Ross JS, Wang K, Chmielecki J, et al. The distribution of BRAF gene fusions in solid tumors and response to targeted therapy [J]. Int J Cancer, 2016, 138(4): 881-890. DOI: 10.1002/ijc.29825.
- [22] Kim HS, Jung M, Kang HN, et al. Oncogenic BRAF fusions in mucosal melanomas activate the MAPK pathway and are sensitive to MEK/PI3K inhibition or MEK/CDK4/6 inhibition [J]. Oncogene, 2017, 36(23): 3334-3345. DOI: 10.1038/onc.2016.486.

(收稿日期: 2017-07-19)

(本文编辑: 常秀青)

· 消息 ·

《中华医学杂志(英文版)》2014至2016年“登峰计划优秀论文”评选揭晓

《中华医学杂志(英文版)》(*Chinese Medical Journal*, CMJ)创刊于1887年,是中华医学会会刊。为提高我国医学英文期刊的影响力,促进期刊质量建设,CMJ将不断争取优质稿源作为期刊可持续发展的重要战略,结合国际数据库Web of Science发布的引用数据等指标,CMJ评选出了2014至2016年度“登峰计划优秀论文”,共计27篇。经中华医学会杂志社审批通过,将对优秀论文作者进行经济奖励并

颁发荣誉证书(获奖论文及作者列表参见 www.cmj.org)。CMJ希望以此为契机,鼓励获奖作者及其他国内高水平科研团队继续将优秀成果发表在该刊,将重要的研究成果书写在祖国大地上。CMJ将以最快的速度向世界展示作者的研究成果。

《中华医学杂志(英文版)》编辑部