

# Spitz样黑色素病变的鉴别及研究进展

谢皓冉\*, 熊斌#, 冯其贞

济宁医学院临床医学院, 山东 济宁

收稿日期: 2022年12月17日; 录用日期: 2023年1月9日; 发布日期: 2023年1月17日

## 摘要

在临床工作中, Spitz样黑色素细胞病变大致可分为良性的Spitz痣、非典型Spitz痣以及恶性Spitz痣样黑色素瘤, 它们在临床表现及形态学上往往相似, 难以区分, 鉴别较为困难, 容易误诊。多年来围绕它们的诊断等一直困扰着临床工作者。目前Spitz痣被认为是良性的, 然而, Spitz痣出现转移并导致死亡的病例也是有报道的。非典型Spitz痣很少见, 但非典型Spitz痣的临床、皮肤镜和组织病理学特征与恶性Spitz样黑色素瘤及Spitz痣重叠, 因此非典型病变在诊断和治疗方面最具争议性, 因为其恶性潜能尚不清楚。黑色素瘤恶性程度高, 早期发现并治疗是预后良好的关键。本文将对该系疾病进行总结, 以提高对其认识。

## 关键词

Spitz痣, 非典型Spitz痣, 恶性黑色素瘤, 临床病理特征, 诊断, 治疗

# Differentiation and Research Progress of Spitz-Like Melanin Lesions

Haoran Xie\*, Bin Xiong#, Qizhen Feng

Clinical Medical College of Jining Medical College, Jining Shandong

Received: Dec. 17<sup>th</sup>, 2022; accepted: Jan. 9<sup>th</sup>, 2023; published: Jan. 17<sup>th</sup>, 2023

## Abstract

In clinical work, Spitz-like melanocytic lesions can be divided into benign Spitz nevus, atypical Spitz nevus and malignant Spitz nevoid melanoma. They are often similar in clinical manifestation and morphology, difficult to distinguish and easy to be misdiagnosed. The diagnosis around them

\*第一作者。

#通讯作者。

has been perplexing clinical workers for many years. At present, Spitz nevus is considered to be benign. However, cases of metastasis and death of Spitz nevus have also been reported. Atypical Spitz nevus is rare, but the clinical, dermatoscopic and histopathological features of atypical Spitz nevus overlap with malignant Spitz-like melanoma and Spitz nevus. Therefore, atypical lesions are the most controversial in diagnosis and treatment, because their malignant potential is not clear. Melanoma has a high degree of malignancy, early detection and treatment is the key to a good prognosis. This article will summarize the diseases of this department in order to improve their understanding.

## Keywords

Spitz Nevus, Atypical Spitz Tumors, Malignant Melanoma, Clinicopathological Features, Diagnosis, Treatment

Copyright © 2023 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

Spitz 痣、非典型 Spitz 痣因在形态学等方面与 Spitz 痣样黑色素瘤相似, 仅通过查体或影像技术检查容易误诊, 此外, 非典型 Spitz 痣还可能进一步发展为恶性黑色素瘤, 恶性黑色素瘤恶性程度极其严重, 该病早期即可发生转移, 预后差, 多数患者的生存期不足 10 年[1] [2], 应尽早发现并治疗。为提高临床医务工作者对 Spitz 痣、AST 和黑色素瘤临床病理特征及诊治方案的认识, 在此, 我们总结了 Spitz 痣、非典型 Spitz 痣及黑色素瘤的临床、显微镜和分子特征等, 包括最新的研究进展, 以及诊断和治疗, 以进一步提高临床工作者对该系疾病的认识, 避免临床上的误诊、漏诊、治疗延误或过度治疗。

## 2. 临床病理特征

### 2.1. Spitz 痣

Spitz 痣是一种黑素细胞肿瘤, 通常为良性, 很少发生恶变, 病变组织排列成巢状和/或束状, 主要来源于大的上皮样、椭圆形及梭形黑色素细胞, 不少于百分之五十的患者病灶组成主要为梭形细胞, 有五分之一左右的患者病灶组成则为上皮样细胞, 剩余则是梭形及上皮样细胞均有存在[2]。本病的直观性状是直径不大的孤立型半球状结节, 约 95% 的患者病变体积  $< 1$  cm, 且通常单发。Spitz 痣外侧通常不粗糙, 质地硬, 多数为对称性、边缘区分度明显的组织, 外观为粉红色、棕色、紫褐色等, 病变在皮肤表面面积较大, 随着位置的深入, 病灶面积逐渐减少, 组成细胞的平均直径也随之缩小, 同时成熟细胞的比例更大[3]。约 60%~85% 的患者在真皮与表皮的交界部位可见黑色素细胞坏死形成的团状淡红色物质 (Kamino 小体)。DE MESTIER 等在皮肤镜下发现, 不同类型 Spitz 痣的分布与患者的年龄及发病部位相关, 如: 球状型和非色素均匀型与低龄显著相关; 条纹、星爆型和网状型更常见于前躯干和肢端部位[4]。Spitz 痣最常出现在 20 岁以下的患者, 且发病率随着患者年龄的增长而下降, 无性别差异[5]。在婴儿和儿童中, Spitz 痣比较容易出现在面部和耳朵上; 年龄大的患者常出现在四肢(特别是大腿和上肢), 较少出现于躯干上[6] [7]。然而需要注意的是, Spitz 痣本身可以发生在任何部位, 所以说不应靠发病部位排除诊断[8]。

## 2.2. 非典型 Spitz 痣

非典型 Spitz 痣(Atypical Spitz Tumors, AST)的临床表现、生物学行为等介于 Spitz 痣和黑色素细胞瘤之间,因而诊断较困难,易误诊。AST 主要是真皮的黑色素细胞性肿瘤,临床表现为凸起或圆顶状的粉红色至红色的丘疹或结节,多数患者的病变直径大于 1 cm [9]。组织病理学上常与 Spitz 痣和黑色素瘤重叠,难以诊断。常表现出 Spitz 痣的一些形态学特征,如大的上皮样或梭形黑色素细胞具有突出的核仁,相关的表皮增生,真皮表皮中间常有痣细胞巢,细胞巢附近存在裂隙,以及一些连接巢中黑色素细胞的垂直方向。不过部分特征也较为符合黑色素瘤的表现,包括病变不对称、边界模糊、核高度异型性、易发生溃疡、或皮肤有丝分裂增加等。

Ludgate 展开了 67 例 AST 患者的临床研究,结果显示仅 39%患者为男性,中位发病时间 23.7 岁,病变好发于四肢和头颈部,有百分之五十的患者未有黑色素沉积表现[10]。AST 通常不具有对称性,主要来源为上皮样及梭形细胞的其一种或两种,体现为膨胀样生长,同时逐渐深入浸润至真皮和皮下组织,通常罕见 Kamino 小体。细胞中色素含量低,各细胞分化程度区分明显,核分裂象普遍(2~6 个细胞/mm<sup>2</sup>),能够观察到非典型核分裂象,多为分生细胞。当前,对尚未出台具体的 AST 的病理诊断金标准,该病在诊断时往往需要进行整体性的评估[11]。

## 2.3. 恶性黑色素瘤

黑色素瘤是一种临床少见恶性肿瘤,占常见肿瘤发病几率的 1%~3%,我国每年约有 2 万例左右新发病患者[2]。该病由发生遗传物质改变的黑色素细胞引发,好发于皮肤、黏膜,全球发病率日益增加的严重恶性疾病,当前已演变为严峻的公共安全问题。黑色素瘤的典型特点为侵袭性极强、多好发转移,常见转移部位为胃肠道、乳腺、肺叶等,预后极差,约 63%的患者肿瘤体积 > 1 cm [3]。恶性黑色素瘤的形态结构特征包括病变不对称、体积大、生长融合、片状生长方式、网脊消失、细胞数量多、边界不清等。细胞学特征包括核膜不规则且厚、核仁突出、真皮有丝分裂增加、细胞核增大、胞浆黑化异常、有丝分裂象不典型等[13]。

## 3. 诊断

由于这三种疾病的肉眼外观一般不具特异性,误诊很常见。诊断必须通过活检和病理检查来证实。如果担心病变部位是 AST 病变或黑色素瘤,最好对整个病变进行切除活检以检查整个标本。

免疫组化标志物黑色素瘤特异性抗原(preferentially expressed antigen of melanoma, PRAME),能够在绝大多数原发及继发黑色素瘤的患者病灶检测到,于痣内几乎不存在,Shyam 等人在研究中发现:PRAME 基因在区分黑色素瘤和良性黑色素细胞病变方面显示出巨大作用,PRAME 主要分布于整个的黑色素瘤病灶中,在 Spitz 痣和非典型 Spitz 痣中少表达,未来,PRAME 将有望成为治疗黑色素瘤的关键作用位点[14]。

肿瘤抑制因子 P16 于 Spitz 痣内的丰度较大,且于黑色素细胞巢丰度水平为棋盘格样,不过在黑色素瘤中的丰度水平极低,所以,P16 有望在分辨 Spitz 痣及恶性黑色素瘤中发挥重要作用。不过,临床上遇到一些非典型 Spitz 痣时难以通过该方式鉴别,当前 P16 应用于诊断非典型 Spitz 痣的可行性仍然在临床实验中[15]。

另外,在许多病例中,Spitz 痣病变基部存在黑色素瘤相关抗原 HMB-45 染色缺失,同时 Ki-67 增殖指数小;而黑色素瘤可以在整个病变瘤体中保留 HMB-45 染色,Ki-67 增殖指数明显上升;AST 的增殖指数较 Spitz 痣有所增加[9] [11]。

已有研究显示,至少一半的黑色素瘤患者检测到了 BRAF 碱基改变,从而大幅度增加了 BRAF 蛋白活性,MAPK 信号通路非正常表达,从而导致了黑色素瘤的形成,近年来在众多与黑色素瘤发生有关的

基因中, BRAF 基因备受关注[16]。Daniel 等人在研究中强调, 这些融合了 BRAF 基因的肿瘤临床结果表明, 它们是 Spitz 肿瘤中更具侵袭性的激酶融合亚组[17], 然而目前关于 BRAF 融合 Spitz 肿瘤的详细的临床、形态学和分子描述仍然很少。但 BRAF 基因在黑色素瘤靶向治疗中可以作为一个有效靶点。

Pedram 等, 在对大量 Spitz 肿瘤进行测序的研究中发现, ROS1 基因融合的频率从 7%~17% 不等。这些病例中绝大多数被诊断为良性, 没有发现任何符合黑色素瘤标准的病例。同时, 该研究描述了迄今为止关于 ROS1 融合 Spitz 肿瘤的大量研究, 它们似乎代表了一种惰性肿瘤。因此, 初步表明, 与具有 BRAF 基因融合的 Spitz 肿瘤相比, 大多数具有 ROS1 融合的 Spitz 肿瘤可能是惰性的或至少处于更低的风险类别[18]。

对于 Spitz 痣或非典型 Spitz 病变的诊断过程尚不存在明确的共识。一些临床医生建议对儿童所有可疑的 Spitz 痣进行切除, 而另一些医生则进行部分活组织检查或临床监测[6]。不过同时进行 p16、HMB-45 和 Ki-67 等指标的检测, 有望实现对 pitz 痣、AST 及 Spitz 样恶性黑色素瘤的区分。S-100 蛋白、SOX-10、HMB45、Melan-A、MITF 为黑色素瘤的特异性的标志物, 当前进行诊断时应用最为普遍的主要是黑色素瘤 S100 蛋白及抗黑色素瘤抗体 HMB45 等[19] [20]。

## 4. 治疗方案

### 4.1. Spitz 痣及非典型 Spitz 痣

Spitz 痣可考虑手术切除, 若怀疑有恶变时, 应进行彻底切除, 术后长期随访。一项调查报告说, 45% 的皮肤科医生和 96% 的整形外科医生选择通过穿孔活检或切除进行全层切除。在儿童中, 特别是 12 岁以下的儿童, 医生更有可能随着时间的推移观察 Spitz 病变, 因为青少年儿童患黑色素瘤的可能性很低[21]。

目前对于 AST 的治疗方案尚无统一标准, 但一般建议先完全摘除病灶, 并做好持续随访。Massi 等人认为, 处理 AST 应仅做到完全切除病灶即可。然而, 考虑到边缘清晰的患者预后良好和局部复发风险低, 目前推荐最适切缘约为 3~5 mm。对于在形态学上接近黑色素瘤病变的患者, 切缘应扩大到 1 cm [22]。如果病变与恶性黑色素瘤存在多处重叠, 包括 9p21 的纯合子丢失, 那么在这种情况下, 建议患者进行前哨淋巴结活检以进一步评估风险。如果前哨淋巴结有较大的肿瘤聚集体或有淋巴结结构消失或坏死, 则认为病变更具侵袭性, 应基于黑色素瘤治疗指南进行治疗。然而近期的研究表明, AST 患者即使为前哨淋巴结活检阳性, 也通常会有良好的预后[23]。前哨淋巴结阳性并不能代表预后差, 因此是否行淋巴结清扫手术在 AST 患者中存在比较大的争议。

### 4.2. 黑色素瘤

黑色素瘤有着高度的侵袭性, 尤其是对淋巴结、脑和肺的转移, 其他器官也会发生转移, 包括胰腺、骨骼、肾上腺、乳腺、小肠等。任何患者的治疗方案和医生的随访计划都会根据肿瘤或原发病变的不同阶段而有所不同。黑色素瘤的首选治疗策略为手术治疗, 结合其它辅助方案同步进行。进行外科治疗后, 再按照肿瘤分期辅以全身化疗, 放疗及免疫治疗[12]。未来, 靶向黑色素瘤驱动基因、分子分型和免疫检查点的精准治疗等有望在黑色素瘤治疗中发挥重要作用[24]。

外科治疗: 迄今为止, 第一时间通过手术操作对病灶进行切除依旧为首选的黑色素瘤治疗方案。一些发病时间较短的患者有望能够在进行手术切除后不再复发, 部分已发生转移的病灶仍然能够通过手术进行病灶的切除[25]。切除的病灶面积主要依赖于病理结果内的肿瘤浸润深度(Breslow 厚度)进行规划(表 1) [26]。但最佳手术切缘至今仍有争议。前哨淋巴结检测阳性及 III 期的患者务必实施淋巴结清扫, 彻底的清扫能够显著降低继续发生转移的概率[27]。另外, 行前哨淋巴结清扫也许对延长生存期有一定帮助, 但也仍有争议[28]。例如, 针对乳腺原发性恶性黑色素瘤, 多数学者均赞成行乳房根治性切除术, 而

应否采取腋窝淋巴结清扫目前尚未有定论，部分研究人员考虑应进行前哨淋巴结活检避免不必要的过度清扫，尽可能的减少对患侧上肢的损害、减少患侧上肢出现淋巴水肿的概率，最大程度改善生活质量，因此通常建议用前哨淋巴结活检取代腋清方案；另有学者主张，乳腺恶性黑色素瘤恶性程度高，早期即可发生血行及淋巴转移，同时前哨淋巴结存在假阴性的可能，若想最大程度的减少复发的可能，应当实施腋窝淋巴结清扫术。

**Table 1.** Surgical margin of melanoma

**表 1.** 黑色素瘤手术切缘范围

Breslow 深度	推荐切缘范围
原位癌	0.5 cm
<1 mm	1 cm
1.01~2 mm	1~2 cm
2.01~4 mm	2 cm
>4 mm	2 cm

**放化疗：**对于肿瘤发生转移的患者，单纯的手术治疗并不能治愈，需要依靠化疗等手段。常用化疗药包括达卡巴嗪、替莫唑胺、亚硝脲类、铂类、紫杉醇类等，并常联合放疗、免疫治疗、靶向治疗，但化疗与其他治疗联合应用的价值目前仍需要更多的临床研究来证实。由于恶性黑色素瘤对辐射的敏感性较低，因此放疗很少作为该病的主要治疗措施[29]。以缩小恶性黑色素瘤为目的的重粒子辐射治疗，因为相对于过去的放疗效果更为显著，当前已在临床上展开了研究[30]。

**免疫治疗：**因为黑色素瘤免疫抗原性相对较强，免疫治疗有望在该类肿瘤的治疗中发挥关键作用，并且通常较传统化疗更有优势。目前国际上常使用的免疫治疗药物有：细胞毒性 T 淋巴细胞相关抗原-4 (cytotoxic T lymphocyte-associated antigen-4, CTLA-4)抗体及程序性细胞死亡蛋白-1 (programmed death-1, PD-1)抑制剂[31]。当前有关黑色素瘤的免疫治疗已成为新的研究热点。

**靶向治疗：**常用靶向治疗药物的包括 BRAF 抑制剂，威罗非尼和达拉非尼等，用于治疗转移性和不可切除的黑色素瘤。然而，尽管这些药物对很多黑色素瘤患者非常有效，但也有不少患者在相对较短的时间内出现继发性耐药性。当前研究人员一直在努力开发新的药物和新的药物组合，以试图获得更持久的效果[32]。白介素 2 (IL-2)已被用于治疗黑色素瘤。最近的报道显示，大剂量的 IL-2 单独或与 IL-2 和淋巴因子激活的杀伤细胞(LAK)细胞联合应用，在 15%到 20%的患者中产生了一定的反应，4%到 6%的患者观察到了完全反应。中位有效时间为 6.5 个月，进展到 5 年，60%的完全应答者没有疾病。高剂量与显著的毒性有关。IL-2 的积极作用在最低剂量时似乎更好。大剂量 IL-2 最严重的副作用包括低血压、肺水肿、心律失常、毛细血管通透性增加、发热、死亡和脓毒症[13]。

## 5. 预后

Spitz 痣和 AST 预后相对较佳。多项研究表明，AST 具有较高的前哨淋巴结阳性率，平均发生率为 38%~39% [9]。但即使前哨活检阳性，同时存在淋巴结转移，通常也不会蔓延到远端，死亡病例更为稀少。AST 发生前哨淋巴结转移较多见，不过几乎不会出现普遍转移的现象。黑色素瘤预后不佳，生存率低，在早期癌细胞即可能有淋巴结转移并侵入其他器官。

## 6. 总结与展望

Spitz 痣、AST 和黑色素瘤中的 Spitz 痣样黑色素瘤亚型在组织病理学范畴上均属于 Spitz 样肿瘤，其中，AST 是一种恶性潜能不确定的黑素细胞病变，与传统的 Spitz 痣和黑色素瘤有重叠的组织学特征，诊

断困难, AST 病例中前哨淋巴结阳性率高, 不良结局发生率低, 提示 AST 的生物学特性不同于常规黑色素瘤。而黑色素瘤恶性程度高, 及早发现和治疗能带来良好的预后。因此, 为防止过度及过少治疗现象的发生, 确定每种病变的典型特征尤为关键。总而言之, 在临床和组织学上区分 AST 和黑色素瘤仍然很困难, 结合临床表现、组织学、免疫组织化学和分子研究有助于明确诊断, 提高诊断的准确性, 避免误诊, 及时治疗。

## 基金项目

山东省医药卫生科技发展计划项目 202104080815。

## 参考文献

- [1] 刘继敏. 不同部位原发性恶性黑色素瘤的临床病理特点分析[J]. 中国医药指南, 2018, 16(14): 135-136. <https://doi.org/10.15912/j.cnki.gocm.2018.14.110>
- [2] 李玲芝, 石磊, 朱小霞, 杨枫, 许素玲. 23 例恶性黑色素瘤患者的临床特点及预后分析[J]. 中国现代医生, 2022, 60(31): 39-43.
- [3] Lazova, R., Pornputtpong, N., Halaban, R., *et al.* (2017) Spitz Nevi and Spitzoid Melanomas: Exome Sequencing and Comparison with Conventional Melanocytic Nevi and Melanomas. *Modern Pathology*, **30**, 640-649. <https://doi.org/10.1038/modpathol.2016.237>
- [4] 唐功芝, 张观宇. Spitz 痣误诊 1 例报告并文献复习[J]. 中国误诊学杂志, 2007, 7(9): 1932-1933.
- [5] de Mestier, Y., Moscarella, E., Marchetti Cautela, J., *et al.* (2017) Clinicodermoscopic Features of Spitz Naevi by Age and Anatomical Site: A Study of 378 Spitz Naevi. *British Journal of Dermatology*, **177**, e152-e153. <https://doi.org/10.1111/bjd.15501>
- [6] Brown, A., Sawyer, J.D. and Neumeister, M.W. (2021) Spitz Nevus: Review and Update. *Clinics in Plastic Surgery*, **48**, 677-686. <https://doi.org/10.1016/j.cps.2021.06.002>
- [7] Requena, C., Requena, L., Kutzner, H. and Yus, E.S. (2009) Spitz Nevus: A Clinicopathological Study of 349 Cases. *American Journal of Dermatopathology*, **31**, 107-116. <https://doi.org/10.1097/DAD.0b013e3181934218>
- [8] Lott, J.P., Wititsuwannakul, J., Lee, J.J., *et al.* (2014) Clinical Characteristics Associated with Spitz Nevi and Spitzoid Malignant Melanomas: The Yale University Spitzoid Neoplasm Repository Experience, 1991 to 2008. *American Academy of Dermatology*, **71**, 1077-1082. <https://doi.org/10.1016/j.jaad.2014.08.026>
- [9] Levy, R.M., Ming, M.E., Shapiro, M., *et al.* (2007) Eruptive Disseminated Spitz Nevi. *American Academy of Dermatology*, **57**, 519-523. <https://doi.org/10.1016/j.jaad.2007.02.031>
- [10] Harms, K.L., Lowe, L., Fullen, D.R. and Harms, P.W. (2015) Atypical Spitz Tumors: A Diagnostic Challenge. *Archives of Pathology & Laboratory Medicine*, **139**, 1263-1270. <https://doi.org/10.5858/arpa.2015-0207-RA>
- [11] Ludgate, M.W., Fullen, D.R., Lee, J., Lowe, L., Bradford, C., Geiger, J., Schwartz, J. and Johnson, T.M. (2009) The Atypical Spitz Tumor of Uncertain Biologic Potential: A Series of 67 Patients from a Single Institution. *Cancer*, **115**, 631-641. <https://doi.org/10.1002/cncr.24047>
- [12] 李玉洁, 黄亮亮, 李恒, 吕季龙, 吴海波. 皮肤非典型 Spitz 肿瘤 1 例[J]. 临床与实验病理学杂志, 2020, 36(3): 368-369. <https://doi.org/10.13315/j.cnki.cjcep.2020.03.033>
- [13] Ahmed, B., Qadir, M.I. and Ghafoor, S. (2020) Malignant Melanoma: Skin Cancer-Diagnosis, Prevention, and Treatment. *Critical Reviews in Eukaryotic Gene Expression*, **30**, 291-297. <https://doi.org/10.1615/CritRevEukaryotGeneExpr.2020028454>
- [14] Raghavan, S.S., Wang, J.Y., Kwok, S., Rieger, K.E., Novoa, R.A. and Brown, R.A. (2020) PRAME Expression in Melanocytic Proliferations with Intermediate Histopathologic or Spitzoid Features. *Journal of Cutaneous Pathology*, **47**, 1123-1131. <https://doi.org/10.1111/cup.13818>
- [15] 王双双, 章宜芬, 高丽丽, 李惠, 赵苏苏. Spitz 痣与恶性黑素瘤患者临床特点及 P16 表达的分析[J]. 中国麻风皮肤病杂志, 2020, 36(10): 588-590.
- [16] Ruocco, M.R., Avagliano, A., Granato, G., Vigliar, E., Masone, S., Montagnani, S. and Arcucci, A. (2019) Metabolic Flexibility in Melanoma: A Potential Therapeutic Target. *Seminars in Cancer Biology*, **59**, 187-207. <https://doi.org/10.1016/j.semcancer.2019.07.016>
- [17] Kim, D., Khan, A.U., Compres, E.V., *et al.* (2020) BRAF Fusion Spitz Neoplasms; Clinical Morphological, and Genomic Findings in Six Cases. *Journal of Cutaneous Pathology*, **47**, 1132-1142. <https://doi.org/10.1111/cup.13842>

- [18] Gerami, P., Kim, D., Compres, E.V., *et al.* (2021) Clinical, Morphologic, and Genomic Findings in *ROS1* Fusion Spitz Neoplasms. *Modern Pathology*, **34**, 348-357. <https://doi.org/10.1038/s41379-020-00658-w>
- [19] 张伊, 付其昌, 任翠萍, 程敬亮. 颅内原发性恶性黑色素瘤 1 例[J]. 中国介入影像与治疗学, 2021, 18(4): 254. <https://doi.org/10.13929/j.issn.1672-8475.2021.04.016>
- [20] 尤捷, 郭贵龙. 恶性黑色素瘤伴乳腺转移 1 例及文献复习[J]. 实用肿瘤杂志, 2007, 22(3): 257-258.
- [21] Metzger, A.T., Kane, A.A. and Bayliss, S.J. (2013) Differences in Treatment of Spitz Nevi and Atypical Spitz Tumors in Pediatric Patients among Dermatologists and Plastic Surgeons. *JAMA Dermatology*, **149**, 1348-1350. <https://doi.org/10.1001/jamadermatol.2013.4947>
- [22] Massi, D., De Giorgi, V. and Mandalà, M. (2016) The Complex Management of Atypical Spitz Tumours. *Pathology*, **48**, 132-141. <https://doi.org/10.1016/j.pathol.2015.12.003>
- [23] Lallas, A., Kyrgidis, A., Ferrara, G., *et al.* (2014) Atypical Spitz Tumours and Sentinel Lymph Node Biopsy: A Systematic Review. *The Lancet Oncology*, **15**, e178-e183. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(13\)70608-9](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(13)70608-9)
- [24] 张佳冉, 齐忠慧, 斯璐. 精准医疗背景下晚期恶性黑色素瘤治疗的现状与进展[J]. 中国肿瘤生物治疗杂志, 2021, 28(4): 317-324.
- [25] 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>
- [26] Pavri, S.N., Clune, J., Ariyan, S. and Narayan, D. (2016) Malignant Melanoma: Beyond the Basics. *Plastic and Reconstructive Surgery*, **138**, 330e-340e. <https://doi.org/10.1097/PRS.0000000000002367>
- [27] Sabol, M., Reken, V., Sabolova, L., *et al.* (2019) Recurrence after Sentinel Lymph Node Biopsy in Cutaneous Melanoma: A Single-Center Experience in Slovak Patients. *Neoplasma*, **66**, 647-651. [https://doi.org/10.4149/neo\\_2018\\_181130N909](https://doi.org/10.4149/neo_2018_181130N909)
- [28] Faries, M.B., Cochran, A.J., Elashoff, R.M. and Thompson, J.F. (2015) No Survival Benefit for Patients with Melanoma Undergoing Sentinel Lymph Node Biopsy: Critical Appraisal of the Multicenter Selective Lymphadenectomy Trial-I Final Report. *British Journal of Dermatology*, **172**, 571-573. <https://doi.org/10.1111/bjd.13676>
- [29] Filho, S.M.A., Bertoni, A.C., Brant, A.C., *et al.* (2017) Methylation at 3'LCR of HPV16 Can Be Affected by patient Age and Disruption of *E1* or *E2* Genes. *Virus Research*, **232**, 48-53. <https://doi.org/10.1016/j.virusres.2017.01.022>
- [30] Yuan, L.-Y., Qin, X.M., Li, L., *et al.* (2019) The Transcriptome Profiles and Methylation Status Revealed the Potential Cancer-Related lncRNAs in Patients with Cervical Cancer. *Journal of Cellular Physiology*, **234**, 9756-9763. <https://doi.org/10.1002/jcp.27661>
- [31] 王丽亮, 李正翔, 袁恒杰. PD-1 抑制剂治疗晚期黑色素瘤有效性和安全性的 meta 分析[J]. 重庆医学, 2021, 50(15): 2647-2652. <https://doi.org/10.3969/j.issn.1671-8348.2021.15.028>
- [32] Davis, L.E., Shalin, S.C. and Tackett, A.J. (2019) Current State of Melanoma Diagnosis and Treatment. *Cancer Biology & Therapy*, **20**, 1366-1379. <https://doi.org/10.1080/15384047.2019.1640032>