

黑色素瘤的回顧

曾岐元¹

¹馬偕紀念醫院病理科，台北，台灣

摘要

黑色素瘤 (melanoma) 源自神經嵴 (neural crest) 的黑色素幹細胞。將近1/3的皮膚黑色素瘤來自原先的良性痣。基因突變為其發生機轉，而病因則和日曬與遺傳有關。黑色素瘤中有相當大的成份比例為癌症幹細胞，因此惡性度極高。皮膚黑色素瘤的治療以外科切除為主，厚度在0.75至4 mm的黑色素瘤須評估局部淋巴結轉移情形。黑色素瘤的內科療法包括使用干擾素 (interferon; IFN)、介白素-2 (interleukin-2; IL-2)、化學治療及標靶療法。(生醫2012;5(3):137-142)

關鍵字：黑色素瘤 (melanoma)、基因突變、癌症幹細胞、治療

前言

黑色素瘤 (melanoma) 是具有黑色素細胞 (melanocyte) 特徵的惡性腫瘤。絕大多數的黑色素瘤發生在皮膚，但它也可以出現在其他地方，包括口腔、肛門和生殖區的黏膜、食道、腦膜及眼球等。皮膚的黑色素瘤最常見於男性的軀體，尤其是上背部；女性的黑色素瘤則多發生在背部和四肢，尤其是小腿 (膝蓋到腳踝之間)。據學者估計，人的一生中，罹患黑色素瘤的機會大約是6%。黑色素瘤較常發生在皮膚白皙、金或紅髮、藍眼及有雀斑的人。東亞和皮膚黝黑的人種 (包括印度人、非洲人、波多黎各人等)，罹患黑色素瘤的機會比白種人少10至20倍。

黑色素瘤的起源

黑色素瘤是黑色素細胞的惡性腫瘤，而黑色素細胞是源自神經嵴 (neural crest) 的幹細胞。在實驗室培養下，這些神經嵴的幹細胞可分化出黑色素細胞、神經細胞 (nerve cell; neural cell) 和平滑肌細胞 (smooth muscle cell)¹。黑色素幹細胞位於毛囊的突出區 (bulge region)²，它所繁衍出的子代細胞會由毛囊移行到表皮。黑色素前驅細胞 (melanocytic precursor) 主要聚集在毛囊，是不具色素的未成熟細胞。與成熟的黑色素細胞相比，前驅細胞的倍增速率 (doubling rate) 較慢，但具有較久的複製能力。許

通訊作者：曾岐元 醫師

電話：886-2-2543-3535 ext 3193

傳真：886-2-2809-3385

地址：104 台北市中山區中山北路二段92號 馬偕紀念醫院病理科

電子郵件：cytcyt@ms2.mmh.org.tw

多研究指出，黑色素幹細胞具有CD133³、ABCG2³和ABCG5⁴等生物標記。

在九〇年代中期，Lapidot等人首先從急性骨髓性白血病（acute myeloid leukemia; AML）中分離出癌症幹細胞（cancer stem cells; CSCs）⁵。在2003年，Al-Hajj等人亦從乳癌（breast cancer）中分離出癌症幹細胞⁶。接下來，學者陸續從腦瘤⁷、前列腺癌（prostatic carcinoma）⁸、肺癌（lung cancer）⁹及其他癌症¹⁰⁻¹³（包括黑色素瘤¹³）中發現癌症幹細胞。血癌的幹細胞理論認為腫瘤中只有一小族群（subset）細胞能無止盡地自我更新（self-renew），它們能繁衍出一大群具有分化表徵但已無再生能力的子代細胞。換句話說，血癌中只有一小撮細胞能夠繁衍出腫瘤。不過，從黑色素瘤的研究中發現，在任意挑選的癌細胞中，平均每四個癌細胞就有一個具有形成腫瘤的能力。由此可知，在黑色素瘤中，有相當高比例的成份為癌症幹細胞。尤有進者，研究還發現，不但CD133陽性（CD133+）黑色素瘤細胞能繁衍出CD133陰性（CD133-）細胞，CD133-細胞也能反過來繁衍出CD133+細胞。棘手的是，如果連正常細胞都能被轉變成幹細胞—亦即所謂的「誘導式多能性幹細胞（induced pluripotent stem cell; iPSC）」，那麼，具有分化表徵的子代癌細胞，就必然更有機會轉變成癌症幹細胞了。如此看來，癌症幹細胞並不是只有固定的一小撮細胞，而是有一大群動態變化的細胞。因此，有學者使用「腫瘤啟動細胞（tumor-initiating cell）」一詞，可以更精確地描述出癌症幹細胞的本質。

黑色素瘤的前身

皮膚的黑色素瘤約有30%來自原先的良性痣。

據估計，一個20歲的年輕人若活到80歲，則其身上良性痣演變成黑色素瘤的機率，男性約為0.03%，女性大約是0.009%。如果身上大於0.2公分的痣超過50個，那麼，得到黑色素瘤的機會將比一般人高出64倍。因此，任何帶有色素的皮膚病灶，都要仔細加以檢視（在明亮的光線下以7至10倍的放大鏡檢查），而且最好每6至8週自我檢查皮膚一次。當皮膚的痣出現下列現象時，必須高度懷疑有黑色素瘤的可能性：

- 原先的痣變大（黑色素瘤的直徑常超過0.6公分）；
- 原先的痣發癢或會痛；
- 痣的外觀不對稱；
- 色素病灶的邊緣不平滑，而且有不規則的凹陷形狀；
- 色素病灶中有斑駁的顏色表現（良性痣大多只有單一顏色，但黑色素瘤卻會出現明顯多變的色素沉著，包括黑、褐、紅、深藍和灰色等多種不同的顏色組合，甚至出現白或肉色的淺色外觀）；
- 成年以後才新出現的色素病灶。

黑色素瘤的病因與發生

黑色素瘤的發生起源於基因突變，目前已知的突變基因包括KIT、RAS、BRAF、ERBB4、CDK4、GNAQ、p16^{INK4A}、p14^{ARF}、RB、TP53、MC1R、ASIP、TYR等¹⁴。引發正常黑色素細胞產生基因突變的原因，目前仍不清楚。

黑色素瘤發生的兩大相關因子是日曬和遺傳。日曬可讓黑色素瘤的發生率增加2至4倍。因此，一般建議使用衣物和擦防曬品（防曬係數大於15）來減少日曬。在遺傳方面，大約10%至15%的黑色素瘤是家族

性的，其中許多病例有異生痣（dysplastic nevus）。異生痣又叫非典型痣（atypical mole），它和尋常良性痣不同之處包括：顏色不均勻（同一病灶可有土、棕、黑或紅色區域）；病灶邊緣不清楚，可融入周圍的正常皮膚；病灶較大（通常大於0.6公分）；病灶數目較多（可超過100個）；病灶不但出現在日曬部位，也出現在頸部、乳房和臀部等非日曬部位。沒有家族史的病例，稱為偶發型黑色素瘤，其患者約有40%具有異生痣。整體而言，有黑色素瘤家族史或偶發性異生痣的人，得到黑色素瘤的機率比一般人高10倍。如果某人身上有異生痣，同時又有兩個家人患有黑色素瘤，那麼，他得到黑色素瘤的機率將比一般人高50倍。此外，有先天性巨大黑色素痣（giant congenital melanocytic nevus）的人也比較容易罹患黑色素瘤，其機率約比一般人高出10倍。

黑色素瘤的形成，由前驅細胞的增殖開始，經過橫向生長（radical growth）及縱向生長（vertical growth）後，即有機會出現遠處轉移。橫向生長的黑色素瘤為平坦的病灶，可由手術治癒。當黑色素瘤由橫向生長變為縱向生長時，*N-RAS*及*B-RAF*的突變率有增加的現象¹⁵。

所謂黑色素瘤的橫向生長，指的是腫瘤在表皮和淺層真皮中，朝水平的方向生長。黑色素瘤的橫向生長期相當長，而且，此時期的腫瘤細胞不具有轉移能力。橫向生長性黑色素瘤的特殊型包括：惡性雀斑黑色素瘤（lentigo maligna melanoma）、表層擴散黑色素瘤（superficial spreading melanoma）、肢端及黏膜的雀斑性黑色素瘤（acral and mucosal lentiginous melanoma）。惡性雀斑黑色素瘤一般發生在老年人受日曬的臉上，病灶在轉移之前，有可能已存在好幾十年。表層擴散黑色素瘤是黑色素瘤最常見的形

態，常出現在日曬的皮膚上。而肢端及黏膜的雀斑性黑色素瘤與日曬無關。另外有一種結節型黑色素瘤（nodular melanoma）則沒有所謂的橫向生長的情況。

隨著時間的進行，黑色素瘤會出現縱向生長，亦即腫瘤往下長到深部真皮處。此時的腫瘤形成膨大且實心的不成熟細胞團塊，其癌細胞不會像良性痣那樣隨著往深部真皮處生長而逐漸變小。橫向生長和縱向生長的腫瘤細胞，在外觀上並沒有什麼不同。在橫向生長期中，腫瘤細胞可增殖成巢狀，亦可形成單一的細胞散佈在表皮各層；在縱向生長期，腫瘤細胞則是在真皮處增殖成如氣球般鼓脹的結節。

我們無法預知何時黑色素瘤會由橫向生長變為縱向生長，但是，縱向生長的先兆，就是在原本平坦的橫向生長病灶中突然出現結節。此縱向生長的結節內，含有具轉移能力的單株癌細胞。縱向生長的癌細胞距表皮顆粒層愈遠，其轉移的機會就愈大。也就是說，縱向生長期決定了黑色素瘤的生物行為。這個縱向生長的深度，就是所謂的Breslow厚度（Breslow thickness）。

黑色素瘤的病理

當疑似黑色素瘤的病灶出現時，必須做切除性切片檢查（excisional biopsy）。如果病灶太大或其位置不宜切除（如臉部、手掌和足部），那就改做切開性切片檢查（incisional biopsy），其下刀位置是在結節部位或顏色最深處。做切片檢查並不會增加黑色素瘤轉移的機會。

黑色素瘤的組織學表現很複雜，它的腫瘤細胞通

常比良性痣細胞大很多。它有一個大的細胞核，核膜不規則，染色質凝聚成塊且位於核膜周邊，有明顯而嗜伊紅性的核仁。倘若腫瘤細胞的外觀介於良性痣細胞和惡性黑色素瘤細胞之間，則此種非典型（atypical）病灶稱為惡性度不明之黑色素細胞腫瘤（melanocytic tumors of uncertain malignant potential; MELTUMP）。對於這類病灶，我們須將它完全切除並密切追蹤。

皮膚的黑色素瘤有以下四種¹⁶：

- 惡性雀斑黑色素瘤：病人平均年齡70歲，潛伏期5至20年。出現在日曬部位，尤其是面頰、顳部、頸和手背。病灶平坦區為土褐色，有時為灰白色；病灶結節區呈紅褐、藍灰或藍黑色。
- 表層擴散黑色素瘤：病人平均年齡40至50歲，潛伏期1至7年。可出現在任何部位，常在上背部和小腿下半部。病灶呈褐色摻雜紫、藍黑、紅褐和粉紅色，邊緣微微隆起。源自異生痣的黑色素瘤即屬於這類型。
- 結節型黑色素瘤：病人平均年齡40至50歲，潛伏期數月到5年。可出現在任何部位。病灶呈均勻的紫或藍黑色，可摻雜褐或黑色。
- 肢端雀斑性黑色素瘤：病人平均年齡60歲，潛伏期數月到10年。可出現在手掌、腳底、指甲床和黏膜。病灶平坦區為深褐色；病灶結節區呈黑褐或藍黑色。此類黑色素瘤較常出現在東亞及非洲人種。

預後評估

黑色素瘤最重要的預後指標是腫瘤分期。黑色素

瘤可分為四期，但有臨床分期（clinical staging）和病理分期（pathologic staging）兩種分法。此二者不同處在淋巴結的評估方式，前者係根據臨床或影像學檢查，後者則是用顯微鏡來檢查。如果臨床或影像學檢查並無淋巴結轉移，但在病理檢查時發現有淋巴結轉移，即稱之為顯微性（microscopic）或臨床潛隱性（clinically occult）淋巴結轉移。分期的基本概念，是將侷限性黑色素瘤（localized melanoma）放在臨床分期第I期（低度轉移風險）和第II期（中度轉移風險）。如果前哨淋巴結切片（sentinel lymph node biopsy; SLNB）檢查結果為陰性的話，那麼就歸在病理分期第I期和第II期。

在1969年，Clark首先利用腫瘤侵犯的深度來評估其預後，此即所謂的克拉克層級（Clark's level）。依其觀察，第一層級（level I）的腫瘤位於表皮層內，亦即原位癌，五年存活率為100%；第二層級（level II）是腫瘤向下穿入乳突真皮（papillary dermis），五年存活率為95%；第三層級（level III）是腫瘤充斥於乳突真皮內但尚未越過乳突真皮，五年存活率為82%；第四層級（level IV）是腫瘤穿入網狀真皮（reticular dermis），五年存活率為71%；第五層級（level V）是腫瘤穿入皮下脂肪，五年存活率為49%。不過，後來有許多學者發現，在評估黑色素瘤的預後時，「腫瘤厚度」優於「克拉克層級」。「腫瘤厚度」是Breslow於1970年所提出，目前的統計顯示，在第I、II期黑色素瘤中，腫瘤厚度為0.01至0.50 mm者，十年存活率為96%；0.51至1.00 mm者為89%；1.01至2.00 mm者為80%；2.01至3.00 mm者為65%；3.01至4.00 mm者為57%；4.01至6.00 mm者為54%；超過6.00 mm者為42%。

評估黑色素瘤的第二個指標是有絲分裂數，其

重要性僅次於腫瘤厚度。在第I、II期黑色素瘤中，每mm²（相當於4個高倍視野）中有絲分裂數為0至0.99者，十年存活率為93%；1.00至1.99者為84%；2.00至4.99者為75%；5.00至10.99者為68%；11.00至19.99者為58%；超過20.00者為48%。

有局部轉移（亦即出現局部淋巴結或淋巴管內的轉移病灶）之黑色素瘤歸入第III期，其臨床分期不再細分，但病理分期則再細分為IIIA、IIIB和IIIC。黑色素瘤出現遠處轉移時，即屬於第IV期，一年存活率只有40%至60%。第四期的病人，若血清LDH值正常，則其一年和兩年存活率分別為65%和40%；若血清的乳酸脫氫酶（lactate dehydrogenase; LDH）值上升的話，一年和兩年存活率分別降到32%和18%。

治療

早期的黑色素瘤可用外科手術治癒。對於初次診斷的皮膚黑色素瘤，其治療原則是廣泛切除（wide excision）以減少局部復發。那麼，病灶外圍要切多少正常皮膚才安全呢？原則上若是原位癌（carcinoma in situ; CIS）要切0.5公分；厚度1 mm或以下之黑色素瘤要切1公分；厚度超過1 mm之腫瘤則要切2公分。此外，還須依病灶之解剖部位限制作調整。研究發現，切除多少正常皮膚會影響局部復發率（local recurrence），但不影響整體存活率（overall survival; OS）。

由於厚度小於0.75 mm之黑色素瘤預後非常好，因此，除非腫瘤有潰瘍（ulceration; ulcer）或沒切除乾淨，否則不必作局部淋巴結的評估。反之，厚度大於4 mm的黑色素瘤因為遠處轉移的風險極高，所以是否作局部淋巴結的評估，對臨床後果沒有影響。

大部份的黑色素瘤出現轉移時，都是先轉移到局部淋巴結。所以，我們可仿效乳癌的處理方式，做前哨淋巴結切片來評估局部淋巴結情況（region lymph nodal status）。目前，在較先進的醫療機構中，SLNB已取代傳統的選擇性淋巴結切除（elective lymph nodal dissection）。SLNB的做法是在病灶附近注射藍色染料，然後在病灶的淋巴匯集區內尋找藍色的淋巴結，切除後送病理檢查，看有無轉移的腫瘤細胞。如果檢查結果為陽性，即使只是微轉移（micrometastasis），病人預後也不好。因此，屬於T1b到T4（亦即第IB期和第II期）的黑色素瘤，應建議病人做前哨淋巴結切片檢查。目前的數據指出，在厚度大於0.76 mm的T1b黑色素瘤中，有10%潛隱的淋巴結轉移。

對於腫瘤轉移風險很高的病人，術後須給予輔助性治療。目前對第III期的病人，可給與輔助性干擾素 α -2b（interferon α -2b）。美國食品藥物管理局同意可使用高劑量的干擾素，亦即連續4週，每週5天，每天靜脈給予20百萬單位/m²，接著連續11個月，每週3次，每次皮下注射10百萬單位/m²。許多人對此高劑量的療法，會產生嚴重的毒性反應。不過，降低劑量或停藥後，毒性很快就會消失。

有局部淋巴結轉移（第III期）的病人，須做治療性淋巴結切除（therapeutic lymph nodal dissection）。如果腫瘤只侷限在一隻手或腳的話，可考慮施予美法蘭（melphalan）的高溫隔離肢體灌注（hyperthermic isolated limb perfusion; HILP）。

對於遠處轉移的黑色素瘤，若僅有單一病灶出現在肺臟或手術可及的腦部，那麼，以手術切除轉移病灶可延長病人的壽命。化學療法對遠處轉

移的黑色素瘤只有些微療效，患者的部份反應率（partial response rate）只有15%至20%。達卡巴仁（dacarbazine; DTIC）是目前標準的化療藥物。介白素-2（interleukin-2; IL-2）的治療反應率與化療藥物相當，但毒性較大。不過，IL-2對皮膚的黑色素瘤有超過50%的治療反應率。在以美法蘭及放線菌素D（actinomycin-D）治療轉移性黑色素瘤的研究中發現，「有p16^{INK4A}表現」及「無活化之BRAF」是化療敏感性的兩個獨立預測指標¹⁷。若黑色素瘤局部復發或轉移，亦可給予放射治療。目前的標靶藥物，僅適於治療有KIT或BRAF突變的黑色素瘤¹⁴。至於免疫療法，不論是使用疫苗或T淋巴球，目前都仍在實驗階段。

結語

由於黑色素瘤的惡性度相當高，專家學者長久以來投入了許多心力作研究。在癌症幹細胞和基因突變的研究有重大突破後，我們已更加了解黑色素瘤的發生原因，也因而開發出兩種標靶藥物，可彌補傳統治療之不足。我們可以預期，未來的研究將會讓我們更了解黑色素瘤的發生機轉，並藉此找到更好的治療方法。

引用文獻

1. Yu H, Fang D, Kumar SM, Li L, Nguyen TK, Acs G, Herlyn M, Xu X. Isolation of a novel population of multipotent adult stem cells from human hair follicles. *Am J Pathol* 2006;168:1879-1888.
2. Yu H, Kumar SM, Kossenkov AV, Showe L, Xu X. Stem cells with neural crest characteristics derived from the bulge region of cultured human hair follicles. *J Invest Dermatol* 2010;130:1227-1236.
3. Zabierowski SE, Herlyn M. Learning the ABCs of melanoma-initiating cells. *Cancer Cell* 2008;13:185-187.
4. Schatton T, Murphy GF, Frank NY, Yamaura K, Waaga-Gasser AM, Gasser M, Zhan Q, Jordan S, Duncan LM, Weishaupt C, Fuhlbrigge RC, Kupper TS, Sayegh MH, Frank MH. Identification of cells initiating human melanomas. *Nature* 2008;451:345-349.
5. Lapidot T, Sirard C, Vormoor J, Murdoch B, Hoang T, Caceres-Cortes J, Minden M, Paterson B, Caligiuri MA, Dick JE. A cell initiating human acute myeloid leukaemia after transplantation into SCID mice. *Nature* 1994;367:645-648.
6. Al-Hajj M, Wicha MS, Benito-Hernandez A, Morrison SJ, Clarke MF. Prospective identification of tumorigenic breast cancer cells. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2003;100:3983-3988.
7. Rich JN, Eyles CE. Cancer stem cells in brain tumor biology. *Cold Spring Harb Symp Quant Biol* 2008;73:411-420.
8. Collins AT, Berry PA, Hyde C, Stower MJ, Maitland NJ. Prospective identification of tumorigenic prostate cancer stem cells. *Cancer Res* 2005;65:10946-10951.
9. Peacock CD, Watkins DN. Cancer stem cells and the ontogeny of lung cancer. *J Clin Oncol* 2008;26:2883-2889.
10. Fujii H, Honoki K, Tsujiuchi T, Kido A, Yoshitani K, Takakura Y. Sphere-forming stem-like cell populations with drug resistance in human sarcoma cell lines. *Int J Oncol* 2009;34:1381-1386.
11. Sell S, Leffert HL. Liver cancer stem cells. *J Clin Oncol* 2008;26:2800-2805.
12. Bednar F, Simeone DM. Pancreatic cancer stem cells and relevance to cancer treatments. *J Cell Biochem* 2009;107:40-45.
13. Fang D, Nguyen TK, Leishear K, Finko R, Kulp AN, Hotz S, Van Belle PA, Xu X, Elder DE, Herlyn M. A tumorigenic subpopulation with stem cell properties in melanomas. *Cancer Res* 2005;65:9328-9337.
14. 曾嶽元。黑色素瘤的分子機轉與標靶藥物。生物醫學 2011;4:101-111。
15. Greene VR, Johnson MM, Grimm EA, Ellerhorst JA. Frequencies of NRAS and BRAF mutations increase from the radial to the vertical growth phase in cutaneous melanoma. *J Invest Dermatol* 2009;129:1483-1488.
16. Curtin JA, Fridlyand J, Kageshita T, Patel HN, Busam KJ, Kutzner H, Cho KH, Aiba S, Bröcker EB, LeBoit PE, Pinkel D, Bastian BC. Distinct sets of genetic alterations in melanoma. *N Engl J Med* 2005;353:2135-2146.
17. Gallagher SJ, Thompson JF, Indsto J, Scurr LL, Lett M, Gao BF, Dunleavy R, Mann GJ, Kefford RF, Rizos H. p16INK4a expression and absence of activated B-RAF are independent predictors of chemosensitivity in melanoma tumors. *Neoplasia*. 2008;10:1231-1239.