

颅内恶性黑色素瘤的显微外科治疗： 二例报告及文献复习

王军 郭宗泽 王运杰 欧绍武 王义宝 邢德广 仇波 李婷

【摘要】 颅内原发性恶性黑色素瘤是中枢神经系统罕见肿瘤,而颅内继发性恶性黑色素瘤则是临床常见的居第 3 位的颅内转移瘤,恶性程度高,患者预后不良,其诊断和治疗一直是神经外科领域的难点。本文回顾分析经显微外科手术治疗的 2 例颅内恶性黑色素瘤患者的临床特点、影像学表现、病理学特征及预后等情况,并结合文献对其诊断和治疗策略进行阐述。

【关键词】 黑色素瘤; 脑肿瘤; 显微外科手术

Microsurgical treatment for malignant intracranial melanomas: 2 case reports and review of the literature

WANG Jun, GUO Zong-ze, WANG Yun-jie, OU Shao-wu, WANG Yi-bao, XING De-guang, QIU Bo, LI Ting
Department of Neurosurgery, the First Hospital of China Medical University, Shenyang 110001, Liaoning, China

Corresponding author: WANG Yun-jie (Email: wyj024@vip.sina.com)

【Abstract】 Primary malignant intracranial melanomas are rare tumors of the central nervous system, while the secondary or brain metastatic melanomas are among the top three brain metastatic lesions. These tumors are highly malignant and are associated with poor prognosis. The neurosurgeons have struggled with the diagnosis and treatment of these tumors. In this report, we retrospectively analyzed the clinical features, imaging findings, pathological features and prognoses of two patients who were diagnosed as having malignant intracranial melanomas. In addition, we reviewed the literature regarding diagnostic and therapeutic strategies for treating these unusual malignant lesions.

【Key words】 Melanoma; Brain neoplasms; Microsurgery

颅内恶性黑色素瘤是中枢神经系统恶性程度极高的肿瘤,患者预后不良。根据其来源不同,可以分为原发性和继发性两种类型,其中颅内原发性恶性黑色素瘤发病率极低,而继发性恶性黑色素瘤则是临床常见的颅内转移瘤^[1-6]。由于原发性颅内恶性黑色素瘤临床鲜见,因此误诊率较高,对于颅内继发性恶性黑色素瘤,如果术前未发现原发灶则诊断亦较困难。中国医科大学附属第一医院神经外科 2009 年 1 月-2012 年 1 月收治 2 例颅内恶性黑色素瘤患者,于显微外科手术后经组织病理学检查证实诊断,现将其临床诊断与治疗经过报告如下,并结合文献探讨其治疗策略。

病历摘要

例 1 男性患者,66 岁。主诉右侧肢体麻木伴无力 2 周,于 2011 年 7 月 30 日入院。患者于 2 周前无明显诱因出现右侧肢体麻木、无力,于当地医院行 CT 检查发现颅内多发性占位病变,为求进一步诊断与治疗转入我院。患者既往身体健康,否认手术史、外伤史等。个人史及家族史无特殊。

入院后诊断与治疗经过 体格检查:神志清楚,对答迟钝,语言流利度差。双侧眼底视盘边界欠清晰,视乳头轻度水肿。脑神经检查无明显异常。颜面及全身多处黑痣;右侧浅感觉减退,肢体肌力 4 级,Babinski 征阳性。辅助检查:头部 CT 检查显示,左侧额叶内 2 个病灶,最大直径分别为 4.20 和 2.30 cm,病灶周围严重水肿,占位效应明显,其内可见高或低混杂密度影(图 1a, 1b)。MRI 扫描病灶

doi: 10.3969/j.issn.1672-6731.2013.05.017

作者单位:110001 沈阳,中国医科大学附属第一医院神经外科

通讯作者:王运杰(Email:wyj024@vip.sina.com)

呈短T₁、略长T₂信号,部分呈混杂信号;FLAIR序列呈高信号;增强后病灶明显强化(图1c~1h)。胸部CT检查显示双肺多个类圆形病灶。术前诊断:颅内转移瘤(具体来源不清)。2011年8月3日于全身麻醉下经左侧额叶行单皮瓣双骨瓣显微外科手术。术中显微镜下可见病灶分别位于左侧额中回和中央沟区,均为黑色肿物,质地柔软,血运一般,与周围组织边界相对清楚,无明显粘连,中央沟区病灶有少量出血,剖面呈黑色、质地柔软,术中冰冻病理报告为恶性肿瘤,可疑恶性黑色素瘤,遂于显微镜下完全切除病灶。术后大体标本观察肿瘤呈黑色,类似陈旧性凝血块。组织形态学观察显示,肿瘤细胞呈同心圆或偏重分布,为长梭形或多边形,部分肿瘤细胞内黑色素沉着,胞核增大、核分裂象易见(图2a)。免疫组织化学染色,肿瘤细胞表达抗黑色素瘤相关抗体45(HMB45,图2b)、黑色素瘤相关抗原(melanoma)、细胞角蛋白(CK)、波形蛋白(Vim)、CD56、CD68和 α 1抗胰糜蛋白酶(AACT),Ki-67抗原标记指数为50%。病理诊断:恶性黑色素瘤。患者苏醒后频发癫痫,予常规抗癫痫药物丙戊酸钠(德巴金)0.80 g静脉注射,再以0.80 g加入250 ml生理盐水泵控静脉滴注(30 ml/h),地西洋10 mg静脉注射后再以100 mg加入250 ml生理盐水泵控静脉滴注。由于治疗效果欠佳,遂以麻醉药物丙泊酚10~20 mg/h泵控静脉注射镇静治疗,症状好转。患者家属拒绝接受系统性药物化疗和放射治疗,于2011年8月10日自动出院。2012年6月19日死亡。

例2 男性患者,74岁。因间断性头痛2个月、行走不稳1个月,渐进性加重伴恶心、呕吐7 d,于2009年7月19日入院。患者近2个月来无明显诱因出现间断性头痛,偶伴恶心;近1个月来行走不稳,且症状呈进行性加重,伴恶心、呕吐。当地医院头部CT检查显示,脑干后方占位性病变,伴梗阻性脑积水,遂转至我院施行手术治疗。患者既往身体健康,否认手术史和肝炎、结核病等传染病病史。个人史及家族史无特殊。

入院后诊断与治疗经过 体格检查:神志清楚,嗜睡,反应迟钝,语言表达迟缓。全身未发现黑痣。双侧视乳头水肿,未见眼底肿物。脑神经检查未发现明显异常。四肢肌力5级,病理征未引出。辅助检查:头部CT检查可见脑干后方近似等密度病灶,大小约3 cm,脑桥明显受压,病灶周围水肿不明显,病灶内密度基本一致。MRI检查显示,脑桥后方

约3.30 cm大小实性肿物,呈短T₁、近似等T₂信号;增强后病灶明显强化,双侧侧脑室和第三脑室明显扩大,伴间质渗出(图3)。术前诊断:第四脑室脑膜瘤。于2009年7月24日经枕下后正中入路行显微外科手术。术中可见病灶位于脑桥后方,质地柔软,外观呈灰黑色,与脑桥界限不清,血运一般,肿瘤与小脑边界相对清楚,病灶内未见出血。术中冰冻病理报告证实为恶性肿瘤,遂于显微镜下行肿瘤近全切除。术后大体标本观察肿瘤组织呈黑褐色,质地柔软。组织形态学观察肿瘤细胞散在分布,呈多角形,大小不一,可见较多黑色素颗粒,呈浸润性生长(图4a)。免疫组织化学染色显示,肿瘤细胞高表达S-100蛋白、抗黑色素瘤相关抗体45(图4b)、黑色素瘤相关抗原和CD34,Ki-67抗原标记指数<5%,但不表达细胞角蛋白和胶质纤维酸性蛋白(GFAP)。病理诊断:恶性黑色素瘤。患者术后恢复良好,于2009年8月3日复查MRI,显示病灶近全切除,全身系统检查未发现其他部位病变。术后2周转入放疗科进行立体定向和全脑放射治疗。患者住院1个月后出院,出院后6个月随访,仍健在。

讨 论

一、流行病学研究

颅内恶性黑色素瘤为恶性程度较高的肿瘤,由Virchow于1859年首先报告,根据其起源不同分为原发性和继发性,其中颅内原发性黑色素瘤又分为弥漫性软脑膜黑色素瘤(或称黑色素瘤病)、黑色素细胞瘤及原发性恶性黑色素细胞瘤3种类型^[1-2,4]。据流行病学统计,颅内原发性恶性黑色素瘤的人群发病率约为0.005/10万,以男性好发^[1,3,5],本组2例患者均为男性。颅内恶性黑色素瘤约占颅内肿瘤的0.10%^[1-4],其中原发性黑色素瘤主要起源于软脑膜黑色素母细胞,增殖形成良性或恶性肿瘤,广泛分布于大脑及脑干底面、脑室内、视交叉、各脑叶沟裂处、黑质和脉络膜等结构^[1-2,6-8]。颅内恶性黑色素瘤以继发性多见,本组例1全身多处(特别是颜面部)散在黑痣,影像学检查显示颅内及肺多发占位性病变,故诊断为颅内转移性恶性黑色素瘤。例2术后经全身系统检查未发现其他部位病变,故诊断为脑干原发性恶性黑色素瘤,与Willis^[9]提出的明确诊断原发性恶性黑色素瘤的3项基本条件相一致:(1)皮肤及眼球无黑色素瘤。(2)上述部位无黑色素瘤手术史。(3)颅外无黑色素瘤(胸腹腔脏器等)转

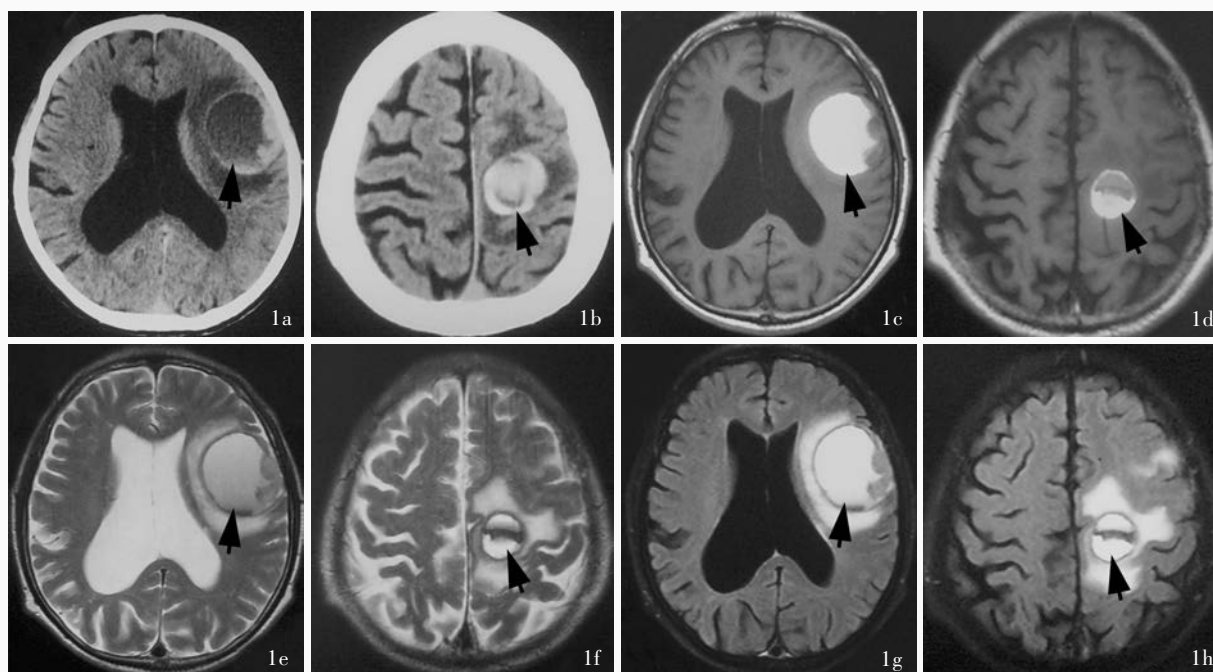


图 1 头部影像学检查所见 1a 横断面 CT 扫描,左侧额中回病灶呈高或低混杂密度(箭头所示),以低密度为主,部分病灶呈高密度 1b 横断面 CT 扫描,左侧中央沟病灶以高密度为主(箭头所示) 1c 横断面 T₁WI 序列,左侧额中回病灶以高信号为主(箭头所示),部分呈近似等信号 1d 横断面 T₁WI 序列,左侧中央沟病灶以高信号为主(箭头所示),部分呈近似等信号 1e 横断面 T₂WI 序列,左侧额中回病灶以稍高信号为主(箭头所示),部分呈等信号 1f 横断面 T₂WI 序列,左侧中央沟病灶以稍高信号为主(箭头所示),部分呈等信号 1g 横断面 FLAIR 序列,左侧额中回病灶以高信号为主(箭头所示),部分呈等信号 1h 横断面 FLAIR 序列,左侧中央沟病灶以高信号为主(箭头所示),部分呈等信号

Figure 1 Head imaging findings. CT scan revealed that the larger lesion located in the left middle frontal gyrus (arrow indicates) primarily exhibited a low density, but certain parts of this lesion were also of high density (Panel 1a). CT scan revealed that the smaller lesion located in the left central sulcus area was mostly high-density (arrow indicates, Panel 1b). MRI scan demonstrated that the larger lesion located in the middle frontal gyrus primarily displayed short T₁ signals (arrow indicates). Parts of the lesions also displayed nearly equal T₁ signals (Panel 1c). MRI scan demonstrated that the smaller lesion located in the left central sulcus area primarily displayed short T₁ signals (arrow indicates). Parts of the lesions also displayed nearly equal T₁ signals (Panel 1d). MRI scan demonstrated that the larger lesion located in the middle frontal gyrus displayed slightly long T₂ signals (arrow indicates). Parts of the lesions also displayed equal T₂ signals (Panel 1f). MRI scan demonstrated that the smaller lesion located in the left central sulcus area displayed slightly long T₂ signals (arrow indicates). Parts of the lesions also displayed equal T₂ signals (Panel 1f). MRI FLAIR scan demonstrated that the lesion located in the middle frontal gyrus primarily displayed high-intensity signals (arrow indicates), though parts of the lesions produced normal-intensity signals (Panel 1g). MRI FLAIR scan demonstrated that the lesion located in the left central sulcus area primarily displayed high-intensity signals (arrow indicates), though parts of the lesions produced normal-intensity signals (Panel 1h).

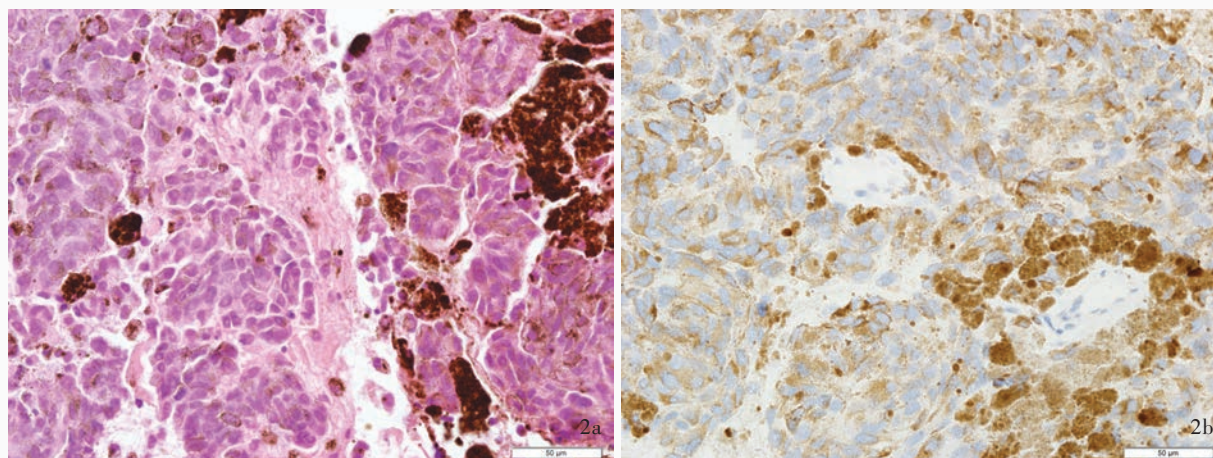


图 2 光学显微镜观察所见 ×200 2a 部分肿瘤细胞内可见黑色素沉着 HE 染色 2b 肿瘤细胞特异性表达 HMB45 免疫组织化学染色(SP 三步法)

Figure 2 Light microscopic findings. ×200 Postoperative pathological examination of the melanoma. Pigmentation presented in some cells. HE staining (Panel 2a) Positive immunoreactivity to the melanoma cell - specific monoclonal antibody HMB45. Immunohistochemical staining (SP three-step method, Panel 2b)

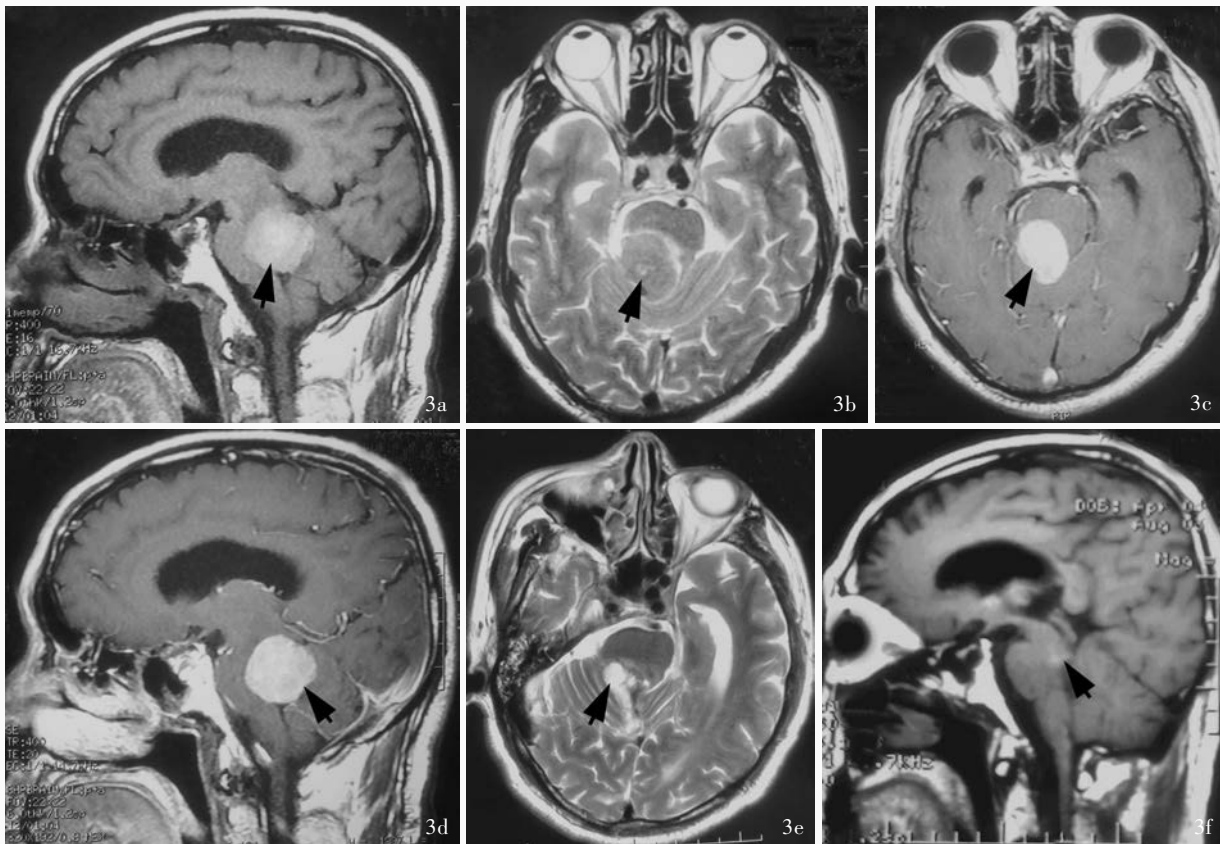


图3 手术前后头部MRI检查所见 3a 术前矢状位T₁WI序列,肿瘤灶呈高信号(箭头所示) 3b 术前横断面T₂WI序列,肿瘤呈等信号(箭头所示) 3c 术前横断面T₁WI增强扫描,肿瘤灶位于脑桥后方,最大直径约为3.30 cm,病灶明显强化(箭头所示) 3d 术前矢状位T₁WI增强扫描,脑干占位性病变,肿瘤位于脑桥后方,病灶明显强化(箭头所示) 3e 术后横断面T₂WI序列,肿瘤近全切除(箭头所示) 3f 术后矢状位T₁WI序列,肿瘤近全切除(箭头所示)

Figure 3 Pre- and post-operative head MRI findings. Preoperative MRI. A sagittal section of the tumor displayed a short T₁ signal (arrow indicates, Panel 3a). Preoperative MRI scan. A cross-section of the tumor displayed an equal T₂ signal (arrow indicates, Panel 3b). Preoperative axial T₁WI presented the lesion located posterior to the pontine, with significant enhancement and a maximum diameter of 3.30 cm (arrow indicates, Panel 3c). Preoperative sagittal T₁WI presented the lesion was in the posterior pons, which was also significantly enhanced (arrow indicates), suggesting that the tumor obstructed cerebrospinal fluid (CSF) circulation (Panel 3d). Postoperative axial T₂WI suggested that the tumor was nearly completely resected (arrow indicates, Panel 3e). Postoperative sagittal T₁WI suggested that the tumor was nearly completely resected (arrow indicates, Panel 3f).

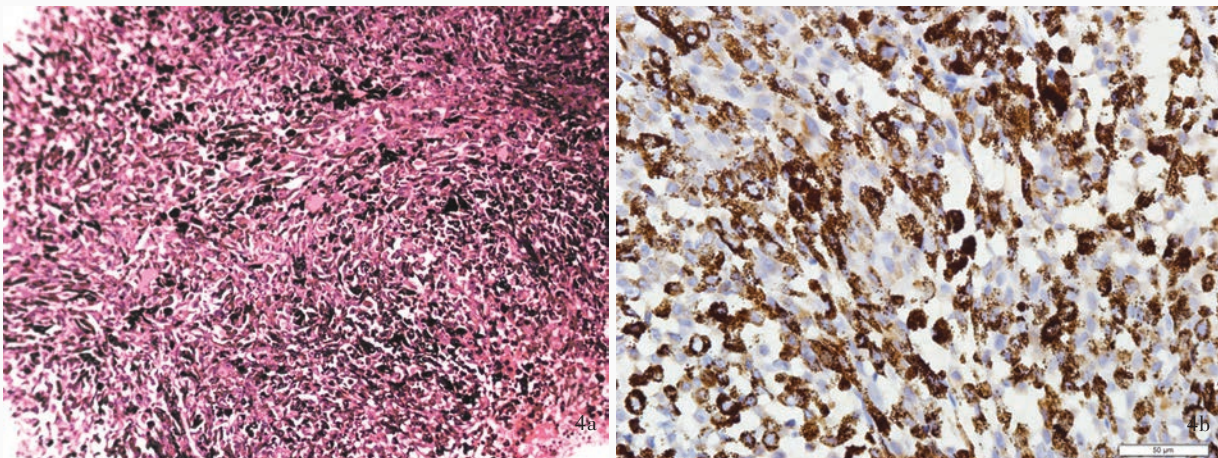


图4 光学显微镜观察所见 4a 肿瘤细胞内可见大量黑色素沉着 HE染色 ×40 4b 肿瘤细胞特异性表达HMB45 免疫组织化学染色(SP三步法) ×200

Figure 4 Light microscopic findings. Postoperative pathological examination of the melanoma revealed a large amount of pigmentation. HE staining ×40 (Panel 4a) Strong positive immunoreactivity to the melanoma cell-specific monoclonal antibody HMB45. Immunohistochemical staining (SP three-step method) ×200 (Panel 4b)

移灶。但需经细致的尸体解剖方能排除颅外黑色素瘤可能。颅内继发性恶性黑色素瘤是仅次于肺癌和乳腺癌颅内转移的第 3 位常见转移瘤,约 37% 恶性黑色素瘤患者最终发生颅内转移,但对死亡的恶性黑色素瘤患者尸检发现,有 55%~75% 患者脑组织不同程度受累^[2,3,5-8],其转移灶以幕上为主(80%),其次是幕下(15%),仅约 5% 累及脑干^[2,3,5-8]。

二、临床特点

颅内恶性黑色素瘤一般缺乏典型的神经外科疾病相关临床特点,除病变部位不同而产生局灶性神经功能缺损症状外,还可出现头痛、恶心、呕吐等慢性颅内压升高症状与体征,以及病灶出血造成的急性颅内压升高症状和继发性癫痫发作等^[1,10-14]。据文献报道,颅内恶性黑色素瘤临床主要表现为颅内高压和脑积水(43.20%)、局灶性神经功能缺损(34.58%)、脑出血或蛛网膜下隙出血(17.31%)和继发性癫痫发作(11.11%)^[1]。多呈急性发病,病程短,病死率高,其中颅内原发性恶性黑色素瘤患者预后略好于继发性,有生存期超过 10 年的报道,但平均生存期均较短^[2,5]。颅内继发性恶性黑色素瘤与其他颅内恶性转移瘤相比,虽缺乏特异性,但一般多有其他部位黑色素瘤的病史,而且颅内病灶更易出血,可使临床症状突然加重,预后极差,约 95% 的颅内继发性恶性黑色素瘤患者于发病后 1 年内死亡^[2,5,8,10-14],本组例 1 即在发病后 1 年内死亡。

三、影像学特点

颅内恶性黑色素瘤 CT 检查可呈高、低或等密度,增强后病灶明显强化,缺乏特异性表现。但典型的黑色素型恶性黑色素瘤 MRI 影像与其他颅内肿瘤有所不同,表现为 T₁WI 高信号、T₂WI 低信号、FLAIR 序列高信号,增强后病灶呈现不同程度的强化^[7,10-14]。根据颅内恶性黑色素瘤细胞含黑色素颗粒的不同,可将其 MRI 影像分为 4 型^[1]:(1)黑色素型。T₁WI 高信号、T₂WI 低信号、FLAIR 序列等或高信号。(2)非黑色素型。T₁WI 呈低或等信号,T₂WI 和 FLAIR 序列呈高或等信号。(3)不确定型或混合型。与前两种类型不同,可呈混杂信号。(4)出血型。可显示不同时期出血的影像学特征。其中黑色素型和出血型常见,约占 70%。本组 2 例患者均含黑色素颗粒较多,影像学表现与黑色素型相吻合,但例 1 患者病灶内有部分出血,故其部分病灶呈混杂信号。尽管颅内恶性黑色素瘤具有相对特异性的影像学表现,但由于发病率低、临床鲜见,故首诊时易

被误诊为其他占位性病变,本组 2 例患者术前均未明确诊断,术中可见病灶呈典型黑色,并于术后病理证实为恶性黑色素瘤。其中例 2 术前误诊为脑膜瘤,术中发现肿瘤呈黑色,质地较脑膜瘤柔软,可用吸引器吸除,但与脑桥界限不清,故仅行近全切除。因此,颅内恶性黑色素瘤的明确诊断仍需依靠术中所见及术后病理诊断^[1,4]。

四、组织病理学特点

病理检查是明确诊断恶性黑色素瘤的“金标准”,HE 染色和免疫组织化学染色即可确诊绝大多数恶性黑色素瘤。光学显微镜下肿瘤细胞呈多边形或纺锤形,核分裂象易见,细胞内可见黑色素沉着;免疫组织化学染色可资与其他疾病相鉴别,其中以 S-100 蛋白、抗黑色素瘤相关抗体 45、黑色素瘤相关抗原、波形蛋白特异性较高^[1-2,10]。S-100 蛋白是最早发现的恶性黑色素瘤相关标志物,检测敏感度约为 95%。抗黑色素瘤相关抗体 45 为新型抗黑色素瘤细胞特异性抗体,可识别前黑色素小体球蛋白,与黑色素瘤特异性抗原和不完全性黑色素瘤细胞发生抗原抗体结合反应,对低色素或无色素性恶性黑色素瘤具有较为明确的病理诊断价值,呈高敏感性和特异性。波形蛋白为间叶源性肿瘤标志物,与抗人黑色素瘤相关抗体 45 和 S-100 蛋白联合应用对明确诊断及鉴别诊断有很好的辅助作用。上皮膜抗原(EMA)是上皮细胞膜标志物,在恶性黑色素瘤细胞中不表达,可作为鉴别脑膜瘤、胶质瘤等神经上皮来源肿瘤的重要依据。此外胶质纤维酸性蛋白、细胞角蛋白等在脑膜黑色素瘤中多无表达,但在颅内恶性黑色素瘤中的表达不恒定,仅作为参考指标^[1-2,4,10]。本组 2 例患者均高表达抗黑色素瘤相关抗体 45 和黑色素瘤相关抗原,仅例 2 表达 S-100 蛋白,而例 1 仅表达波形蛋白。

五、综合治疗

目前,对颅内原发性和继发性恶性黑色素瘤的治疗仍不乐观,已经在临床应用的治疗方案主要包括:显微外科手术、局部放射治疗[如立体定向放射治疗(SRS)、伽玛刀等]、全脑放射治疗(WBRT)、药物治疗、免疫治疗、靶向治疗,以及以上方案联合治疗^[1-2,4,6,8,10-22]。其中对于颅内原发性单病灶的恶性黑色素瘤,若病灶直径 $\geq 3\text{cm}$ 、有明显占位效应或阻塞脑脊液循环通路,主张先行显微外科手术切除病灶,而后行局部放射治疗如立体定向放射治疗或立体定向联合全脑放射治疗^[1,3,6,9]。一般病灶全切除

者预后优于未全切除者,且显微外科手术联合全脑放射治疗的患者预后优于单纯显微外科手术或全脑放射治疗者。而对于体积较小(最大径 < 3 cm)或位置较深,并经立体定向活检证实的颅内原发性恶性黑色素瘤患者,则主张行局部立体定向放射治疗或辅助全脑放射治疗^[3,6,7];对于颅内单病灶的转移性恶性黑色素瘤,其治疗策略与颅内原发性恶性黑色素瘤相似,但主张辅助药物化疗^[20];颅内多灶性(≥ 3 个)继发性恶性黑色素瘤,主张全脑放射治疗联合药物化疗^[2,8,20]。虽然大多数证据显示,全脑放射治疗或立体定向放射治疗可增加局部肿瘤控制率,但对于颅内继发性恶性黑色素瘤患者而言,其总体生存率并无明显改善,而且有研究者认为黑色素瘤对放射治疗不敏感。尽管对颅内恶性黑色素瘤患者的部分药物化疗已进行至 II 或 III 期临床试验,并取得了一些成效^[20-22],但药物化疗在颅内恶性黑色素瘤中发挥作用的临床证据仍然不足。因为对大多数病例的临床疗效分析发现,药物化疗对原发性和继发性颅内恶性黑色素瘤的治疗无效或尚不能证明其确切有效^[1-2],这主要与药物的血-脑脊液屏障通透率较低有关。而对于免疫治疗或靶向治疗的疗效仍在进一步评价中^[1-2,5,15,19]。

参 考 文 献

- [1] Liubinas SV, Maartens N, Drummond KJ. Primary melanocytic neoplasms of the central nervous system. *J Clin Neurosci*, 2010, 17: 1227-1232.
- [2] Sloan AE, Nock CJ, Einstein DB. Diagnosis and treatment of melanoma brain metastasis: a literature review. *Cancer Control*, 2009, 16:248-255.
- [3] Barnholtz-Sloan JS, Sloan AE, Davis FG, Vigneaun FD, Lai P, Sawaya RE. Incidence proportions of brain metastases in patients diagnosed (1973 to 2001) in the Metropolitan Detroit Cancer Surveillance System. *J Clin Oncol*, 2004, 22:2865-2872.
- [4] Freudenstein D, Wagner A, Bornemann A, Ernemann U, Bauer T, Duffner F. Primary melanocytic lesions of the CNS: report of five cases. *Zentralbl Neurochir*, 2004, 65:146-153.
- [5] Hu WZ, Zeng XW, Liu HL, Chen XB, Duan GQ. Diagnosis and treatment for primary intracranial melanoma. *Zhonghua Shen Jing Wai Ke Za Zhi*, 2011, 27:693-695.[胡文忠, 曾现伟, 刘红林, 陈小兵, 段国庆. 颅内原发性黑色素瘤的诊断和治疗. *中华神经外科杂志*, 2011, 27:693-695.]
- [6] Fife KM, Colman MH, Stevens GN, Firth IC, Moon D, Shannon KF, Harman R, Petersen-Schaefer K, Zacest AC, Besser M, Milton GW, McCarthy WH, Thompson JF. Determinants of outcome in melanoma patients with cerebral metastases. *J Clin Oncol*, 2004, 22:1293-1300.
- [7] Isiklar I, Leeds NE, Fuller GN, Kumar AJ. Intracranial metastatic melanoma: correlation between MR imaging characteristics and melanin content. *AJR Am J Roentgenol*, 1995, 165:1503-1512.
- [8] Guzel A, Maciaczyk J, Dohmen-Scheufler H, Senturk S, Volk B, Ostertag CB, Nikkha G. Multiple intracranial melanoma metastases: case report and review of the literature. *J Neurooncol*, 2009, 93:413-420.
- [9] Willis RA. *Pathology of tumors*. 4th ed. London: Butterworths, 1967: 930-931.
- [10] Yin H, You C, Mao Q, Cai BW, Ding H, Li Q. Diagnosis and treatment of malignant melanoma in central nervous system. *Zhongguo Xiu Fu Chong Jian Wai Ke Za Zhi*, 2008, 22:1209-1212. [尹浩, 游潮, 毛庆, 蔡博文, 丁昊, 李强. 中枢神经系统恶性黑色素瘤的诊断与治疗. *中国修复重建外科杂志*, 2008, 22:1209-1212.]
- [11] Chen G, Jiang CC. Diagnosis of intracranial malignant melanoma. *Zhonghua Wai Ke Za Zhi*, 2004, 42:784-786.[陈功, 江澄川. 颅内恶性黑色素瘤的诊断(附 10 例报告). *中华外科杂志*, 2004, 42: 784-786.]
- [12] Luo YN, Ge PF, Fu SL, Li YP, Huang HY. Diagnosis and treatment of intracranial melanoma. *Zhonghua Shen Jing Wai Ke Za Zhi*, 2003, 19:138-140.[罗毅男, 葛鹏飞, 付双林, 李毅平, 黄海燕. 颅内黑色素瘤的诊断与治疗. *中华神经外科杂志*, 2003, 19:138-140.]
- [13] Meng FG, Wu CY, Zhu SG, Liu YG, Yang Y, Wang YY, Su WD, Lü ZW. Diagnosis and treatment of intracranial melanoma. *Zhongguo Lin Chuang Shen Jing Wai Ke Za Zhi*, 2004, 9:102-104. [孟凡刚, 吴承远, 朱树干, 刘玉光, 杨扬, 王云彦, 苏万东, 吕正文. 颅内黑色素瘤的诊断与治疗. *中国临床神经外科杂志*, 2004, 9:102-104.]
- [14] Zhang Y, Chen LQ, Wu JS. Primary melanoma of the central nervous system. *Zhonghua Wai Ke Za Zhi*, 2000, 38:283-284.[张义, 陈立群, 吴劲松. 颅内原发性黑色素瘤的诊断及治疗. *中华外科杂志*, 2000, 38:283-284.]
- [15] Shapiro DG, Samlowski WE. Management of melanoma brain metastases in the era of targeted therapy. *J Skin Cancer*, 2011: 845-863.
- [16] Marchan EM, Sheehan J. Stereotactic radiosurgery of brain metastasis from melanoma. *Prog Neurol Surg*, 2012, 25:176-189.
- [17] Muacevic A, Wowra B, Siefert A, Tonn JC, Steiger HJ, Kreth FW. Microsurgery plus whole brain irradiation versus Gamma Knife surgery alone for treatment of single metastases to the brain: a randomized controlled multicentre phase III trial. *J Neurooncol*, 2008, 87:299-307.
- [18] Kocher M, Soffietti R, Abacioglu U, Villà S, Fauchon F, Baumert BG, Fariselli L, Tzuk-Shina T, Kortmann RD, Carrie C, Ben Hassel M, Kouri M, Valeinis E, van den Berge D, Collette S, Collette L, Mueller RP. 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.
- [19] Gibney GT, Forsyth PA, Sondak VK. Melanoma in the brain: biology and therapeutic options. *Melanoma Res*, 2012, 22:177-183.
- [20] Gogas HJ, Kirkwood JM, Sondak VK. Chemotherapy for metastatic melanoma: time for a change? *Cancer*, 2007, 109:455-464.
- [21] Perez DG, Suman VJ, Fitch TR, Amatruda T 3rd, Morton RF, Jilani SZ, Constantinou CL, Egner JR, Kottschade LA, Markovic SN. Phase 2 trial of carboplatin, weekly paclitaxel, and biweekly bevacizumab in patients with unresectable stage IV melanoma: a North Central Cancer Treatment Group study, N047A. *Cancer*, 2009, 115:119-127.
- [22] Kottschade LA, Suman VJ, Amatruda T 3rd, McWilliams RR, Mattar BI, Nikcevic DA, Behrens R, Fitch TR, Jaslowski AJ, Markovic SN. 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.

(收稿日期: 2013-04-02)