

皮肤恶性黑色素瘤靶向治疗和免疫治疗的研究进展

夏利

(广西桂林市人民医院皮肤科)

摘要: 恶性黑色素瘤是一种来源于黑色素细胞的皮肤恶性肿瘤,发病机制尚未清楚,容易早期转移,而治疗方法有限,致死率高,预后不理想。常规的放疗、化疗等辅助治疗因为敏感性差,毒副作用强而限制了临床应用。近年来,随着肿瘤分子生物学和免疫学的快速发展,黑色素瘤的治疗迎来了一个崭新的时代,靶向治疗及免疫治疗为提高皮肤恶性黑色素瘤患者的生存率带来了曙光。现就目前皮肤恶性黑色素瘤的靶向治疗、免疫治疗及联合治疗的现状与研究进展进行综述。

关键词: 黑色素瘤;靶向治疗;免疫治疗;联合治疗

Research progress of targeted therapy and immunotherapy for cutaneous malignant melanoma

Xiali (Department of Dermatology, Guilin People's Hospital, Guangxi)

【Abstract】 Malignant melanoma is a skin malignant tumor originating from melanocytes. Its pathogenesis is not clear, and it is easy to metastasize early. However, the treatment methods for advanced patients are limited, with highly mortality, and the prognosis is not ideal. Conventional adjuvant therapy, such as radiotherapy and chemotherapy, has limited clinical application due to poor sensitivity and strong side effects. In recent years, with the rapid development of tumor molecular biology and immunology, the treatment of melanoma ushered in a new stage. Targeted therapy and immunotherapy have brought hope to improve the survival rate of cutaneous melanoma patients. This article reviews the current situation and research progress of targeted therapy, immunotherapy and combined therapy for cutaneous melanoma.

【Key words】 Malignant melanoma; Targeted therapy; Immunotherapy; Combination therapy

恶性黑色素瘤(malignant melanoma, MM)主要由产生黑色素的神经鞘细胞发生突变,导致酪氨酸代谢和黑色素生成异常所引起,主要发生于皮肤、粘膜、眼脉络膜、软脑膜等,其中皮肤恶性黑色素瘤最常见。皮肤恶性黑色素瘤主要分为4型,即浅表扩散型、结节型、肢端雀斑样型、恶性雀斑样型,我国以肢端雀斑样型最常见。恶性黑色素瘤是一种恶性程度极高的肿瘤,早期易发生淋巴结及血行转移,病死率高,预后差。恶性黑色素瘤的发病率正逐年增长,且上升幅度明显^[1],已成为严重的公共卫生问题^[2]。

近年来,随着基因检测技术的发展,分子机制及信号通路的深入研究,靶向治疗与免疫治疗成为研究热点,已取代传统化疗成为晚期黑色素瘤患者的一线治疗方案,显著提高了皮肤恶性黑色素瘤的总体存活率。本文旨在探讨目前皮肤恶性黑色素瘤的靶向治疗、免疫治疗及联合治疗的现状与研究进展。

1. 靶向治疗

靶向治疗是针对肿瘤突变基因的一种拮抗剂,只攻击癌细胞,对正常机体细胞没有影响或影响较小,作用更为精准、有效。目前针对皮肤恶性黑色素瘤的靶向治疗方案主要包括丝裂原活化蛋白激酶(mitogen-activated protein kinase, MAPK) / 细胞外信号调节激酶(ERK)、PI3K/AKT/mTOR信号通路抑制剂、血管新生抑制剂。

1.1 细胞信号通路分子基础

1.1.1 MAPK / ERK 细胞信号通路

丝裂原活化蛋白激酶 / 细胞外信号调节激酶(ERK)信号通路是一种与细胞内各项生命活动密切相关的通路,包括细胞的生长、增殖、分化以及对环境的应激反应,是研究最广泛的蛋白激酶转导通路,在MM的发生发展中扮演着至关重要的作用。该通路由生长因子、激素、细胞因子等细胞外信号分子与受体酪氨酸激酶结合后激活肾素-血管紧张素系统,继而激活GTPases的RAS家族相关蛋白(NRAS, KRAS, HRAS),随后细胞内丝氨酸-苏氨酸蛋白激酶,即Raf激酶家族(ARAF, BRAF, CRAF)等被激活,进一步促进MAPK细胞外受体激酶磷酸化,最终激活效应激酶ERK,进一步促进细胞生长增殖等生理活动以及抑制细胞凋亡。

1.1.2 PI3K/AKT/mTOR 信号通路

PI3K/AKT/mTOR信号通路可以调控细胞的增殖、分化、凋亡以及迁移,通过PI3K与EGFR的结合,活化AKT蛋白,继而激活下游的mTOR蛋白激酶发挥作用^[7]。

1.2 细胞信号转导通路抑制剂

1.2.1 BRAF 抑制剂

BRAF是一种原癌基因,BRAF突变可导致下游的MEK/ERK信号通路持续激活,引起肿瘤细胞的增殖,还可以抑制肿瘤微环境的免疫细胞,引起免疫逃逸。同时,通过诱导肿瘤相关趋化因子(如CXCL8、CCL2)间接促进血管生成、肿瘤细胞增殖和转移。因此,BRAF突变是目前MM靶向治疗最主要的基因靶点。

1.2.2 MEK 抑制剂

研究表明,MEK过表达介导耐药的产生,MEK抑制剂曲美替尼对有BRAF基因突变者有效,患者中位无进展生存期为4.8个月,6个月的总生存率为81%;皮疹、腹泻、外周性水肿是曲美替尼最常出现的不良反应。

1.2.3 C-KIT 抑制剂

C-KIT属于原癌基因,其编码的KIT蛋白属于III型酪氨酸激酶(TKR),与配体结合后激活下游信号转导通路如ERK和PI3K信号通路,从而调控细胞的生长与增殖。研究表明,约30%的肢端型皮肤黑色素瘤和黏膜黑色素瘤存在C-KIT突变,一系列相关研究也证实了中国C-KIT突变率高于西方。由此说明在中国的黑色素瘤患者治疗中以C-KIT为目标的靶向治疗至关重要。

1.3 抗血管生成靶向治疗

主要包括血管内皮抑制剂和血管内皮生长因子抑制剂。前者主要针对内皮细胞和肿瘤细胞的生长有抑制作用,可降低肿瘤转移的概率。血管内皮生长因子(VEGF)高表达于黑色素瘤中,可以加速肿瘤细胞生长和转移,在皮肤黑色素瘤的发生、发展过程中扮演着重要的角色。常见的抗血管生成药物有贝伐珠单抗和恩度等,通过抑制血管内皮细胞迁移来抑制肿瘤新生血管的生成,阻断肿瘤细胞的营养供给,达到抑制肿瘤增殖或转移的目的。国外很多试验联

合化疗与贝伐单抗治疗初治或转移性恶性黑色素瘤,均获得较好的治疗效果。

2. 免疫治疗

2.1 免疫检查点抑制剂

目前,免疫检查点抑制剂已经成为抗肿瘤免疫治疗的重要方向。与肿瘤相关的免疫检查点分子主要有 PD1、CTLA4、Tim3 和 LAG3,研究最多的是细胞毒性 T 淋巴细胞相关抗原-4(cytotoxic T lymphocyte associated antigen-4, CTLA-4) 和程序性细胞死亡受体 1(programmed cell death-1, PD-1), 作为负向调节因子两者均可引起肿瘤细胞免疫逃逸,使得肿瘤细胞逃过机体免疫系统的攻击,进而促使肿瘤的发生和发展。

2.2 过继性细胞免疫治疗

过继性细胞疗法是一种被动的免疫治疗方式,通过将大量在体外扩增和激活的免疫细胞回输到患者体内,从而增强机体抗肿瘤作用。

2.3 细胞因子免疫疗法

白细胞介素 2(IL-2) Interleukin-2(IL-2) 又名 T 细胞生长因子(T cell growth factor, TCRF), 主要由活化的 CD4+ T 细胞和部分 CD8+ T 细胞产生,具有广泛生物活性,能够促进免疫细胞增殖,提高免疫细胞活性,尤其是淋巴细胞,从而起到攻击或杀灭癌细胞的作用。大剂量的 IL-2 于 1998 年被 FDA 批准用于无法手术治疗的 MM。虽然抗肿瘤作用明显,但由于毒性较大,以及靶向治疗的进展和检查点抑制剂的出现也进一步限制了 IL-2 治疗黑色素瘤的临床应用。

干扰素(interferon, IFN) 主要通过直接抗增殖作用、增强自然杀伤细胞活性以及上调肿瘤抗原和(或)人类白细胞抗原 I 类和 II 类产生免疫介导作用来实现抗肿瘤免疫作用;此外,干扰素还能通过抑制致癌基因来诱导肿瘤抑癌基因表达,影响癌细胞分裂,抑制或减慢肿瘤生长,同时也具有抗血管生成的作用。

2.4 溶瘤病毒

溶瘤病毒是一类能感染肿瘤细胞并在其内复制,最终导致肿瘤细胞裂解的病毒。改良型溶瘤疱疹病毒(talimogene laherparepvec, T-VEC) 是一种经基因修饰的单纯疱疹病毒(H S V - 1), 可以在肿瘤细胞内大规模增殖,最终引起肿瘤细胞裂解,同时该细胞可表达粒细胞-巨噬细胞集落刺激因子(GM- CSF), 分泌到肿瘤微环境中,加速肿瘤的免疫应答。

3. 联合治疗

BRAF 基因突变使 MAPK 通路过度激活,是导致黑色素瘤发生以及侵袭转移的重要机制之一。针对 BRAK 的抑制剂及其下游的 MEK 抑制剂、ERK 抑制剂对于 BRAF 突变的患者治疗效果显著。相较于传统的化疗药物, BRAF 抑制剂(威罗菲尼、达拉非尼和康奈非尼(Enc- orafenib)) 单药使用起效迅速,对总生存期和无进展生存期均有延长作用,但几乎所有患者在治疗 1 年内均出现耐药。可能与 BRAF 基因的自身缺失突变、MAPK 通路的再激活或

PI3K/AKT/mTOR 信号通路的激活、肿瘤微环境的改变有关。为延缓其耐药性,关于靶向抑制剂联合应用的研究发现,若同时多个激酶分子为靶点或联合多条信号通路抑制剂进行治疗,不仅降低了单药的毒副作用,还可预防和延缓耐药性的产生,不仅能抑制肿瘤细胞增殖,同时还诱导肿瘤细胞凋亡,从而明显提高治疗效果。受体酪氨酸激酶抑制剂或 PI3K 通路抑制剂与 BRAF 抑制剂联合可改善耐药现象。BRAFi 联合 MEKi 用于 BRAF 突变的晚期黑色素瘤患者,快速起效明显,并有效提高患者的无进展生存期(progression-free survival, PFS) 及 OS。

4. 讨论

黑色素瘤恶性程度高,易发生早期转移,患者预后差。因此,早期预防、早期诊断、早期治疗刻不容缓。加强防晒,避免晒伤,对于有恶变倾向或者摩擦部位的色素痣,尽早手术切除。而在我国肢端恶性黑色素瘤较多,由于肢端为易摩擦部位,其主要危险因素为慢性炎症刺激,应避免外伤,需警惕长期不愈合的伤口。

目前,外科手术切除是各期皮肤黑色素瘤的首选治疗方案。术后还需要接受辅助化疗,以消灭残余的肿瘤细胞,降低复发的风险。放疗可作为姑息疗法用来减轻患者症状,提高生活质量。综上所述,在经历了数十年对黑色素瘤发病机制的不断深入的探索后,黑色素瘤的治疗翻开了分子靶向治疗和免疫治疗为主的新篇章,使得晚期患者的预后得以改善。但这些治疗手段在临床应用的过程中仍有许多弊端,例如:分子靶向治疗的临床缓解率高,但持续时间较短,容易爆发耐药将分子靶向治疗与免疫检查点抑制治疗联合应用的部分临床试验结果显示,患者有持续的临床获益。但用药剂量和配伍,以及预防不良反应等,还需要更多临床验证。

参考文献

- [1] Veierod MB. Melanoma incidence on the rise again [J]. Tidsskr Nor Laegeforen, 2015, 135 (5): 450-452.
- [2] Ossio R, Roldan-Marín R, Martínez-Said H, et al. Melanoma: a global perspective [J]. Nat Rev Cancer, 2017, 17 (7): 393-394.
- [3] Gandini S, Autier P, Boniol M. Reviews on sun exposure and artificial light and melanoma [J]. Prog Biophys Mol Biol, 2011, 107(3): 362-366.
- [4] Czarnecki D. The incidence of melanoma is increasing in the susceptible young Australian population [J]. Acta Derm Venereol, 2014, 94 (5): 539-541.
- [5] Gandini S, Sera F, Cattaruzza MS, et al. Meta-analysis of risk factors for cutaneous melanoma: I. Common and atypical naevi [J]. Eur J Cancer, 2005, 41 (1): 28-44.

基金项目:桂医科【2018】5号中青年教职工科研能力提升项目(编号:2018glmcy050);广西卫计委自筹经费科研项目(Z20170464);广西卫生厅自筹项目(Z20200131);桂林市科学研究及技术开发项目(20210227-7-4)

作者简介:夏利,女