

# 黑色素瘤治疗研究进展

郭军

北京大学肿瘤医院暨北京市肿瘤防治研究所肾癌黑色素瘤内科;恶性肿瘤发病机制及转移研究教育部重点实验室,北京 100142

**摘要** 黑色素瘤是一种曾经让医生束手无策的恶性肿瘤,既往治疗手段有限,放疗、化疗及传统免疫治疗疗效不佳,患者预后极差。2011年以来,小分子靶向药物(包括BRAF抑制剂Vemurafenib、Dabrafenib,MEK抑制剂Trametinib等药物)相继面世,预示着黑色素瘤内科治疗进入一个新的研究阶段。而免疫靶向治疗(如抗CTLA-4抗体,抗PD-1、PD-L1抗体)在多项临床试验中的成功,更是缔造了肿瘤治疗的新理念。黑色素瘤治疗逐渐摆脱传统抗肿瘤治疗的模式,进入一个崭新的历史阶段,在可预见的将来,新治疗靶点的研发、多种小分子靶向药物、多种免疫靶向药物的联合治疗,以及小分子靶向药物和免疫靶向药物的联合治疗等模式将会是黑色素瘤治疗的主流。本文主要从小分子靶向药物治疗、免疫靶向治疗、化疗3个方面综述黑色素瘤治疗的研究进展。

**关键词** 黑色素瘤;靶向药物;免疫治疗

**中图分类号** R739.5

**文献标志码** A

**doi** 10.3981/j.issn.1000-7857.2014.26.001

## Research Progress in the Treatment of Melanoma

GUO Jun

Key Laboratory of Carcinogenesis and Translational Research, Ministry of Education; Department of Renal Cancer and Melanoma, Peking University Cancer Hospital & Beijing Institute for Cancer Research, Beijing 100142, China

**Abstract** Melanoma is an aggressive malignant tumor with poor prognosis by traditional therapies. Since 2011, the tyrosine kinase inhibitor drugs such as BRAF inhibitors (Vemurafenib, Dabrafenib) and MEK inhibitor (Trametinib) have brought a hope. Whereas new immunological therapy drugs, including anti-CTLA-4 antibody (Ipilimumab) and anti-PD-1/PD-L1 antibody, have brought a brain storm to the melanoma therapy. The modes of treatment of melanoma are gradually getting rid of the traditional treatment strategy and entering a new historical stage. In the foreseeable future, the research of some new targets, various small molecular targeted drugs, immune targeting therapy of drugs, as well as combination of small molecule targeted drugs and immune targeting drugs will be the mainstream treatment of melanoma. A new era of melanoma therapy is coming. This paper briefly summarizes the advances of molecule-targeted chemotherapy, immunological therapy and chemotherapy.

**Keywords** melanoma; target drugs; immunotherapy

近年来的多项研究成果表明,黑色素瘤治疗已进入一个全新时代,这个曾经令医生束手无策的疾病,如今正逐步呈现出治疗多元化的繁荣景象。

黑色素瘤实际上是一种古老的疾病。早在公元前5世纪,黑色素瘤一词就被记载在希波克拉底的著作中。1787年,苏格兰外科医生John Hunter成功切除了一名35岁男性患者下颌处的复发性黑色素瘤,成为西方医学史上首例被记载的黑色素瘤外科手术。而黑色素瘤的内科治疗,直到20世纪才开始受到关注。

黑色素瘤内科治疗的研究始于约50年前。1968年,一项来自英格兰西部记录了650例患者的大型回顾性研究认为,马法兰动脉内注射是对广泛转移的黑色素瘤患者最有效的全身治疗手段<sup>[1]</sup>。1975年,美国食品药品监督管理局(FDA)批准了烷化剂达卡巴嗪(DTIC)用于转移性黑色素瘤的治疗,从而奠定了达卡巴嗪在晚期黑色素瘤治疗的地位,达卡巴嗪也成为此后数十年中黑色素瘤治疗的金标准。实际上达卡巴嗪治疗的中位生存期仅为5~11个月,1年总生存率只有27%<sup>[2]</sup>。之后人们一直致力于将达卡巴嗪与其他药物联用,希望改善

收稿日期:2014-08-12;修回日期:2014-08-15

作者简介:郭军,教授,研究方向为黑色素瘤治疗,电子信箱:guoj307@126.com

引用格式:郭军.黑色素瘤治疗研究进展[J].科技导报,2014,32(26):15-21.

达卡巴嗪单药的有效率,但多项研究结果显示联合用药与单药比较并无明显差异<sup>[3]</sup>。

1992年,FDA再次批准了免疫药物大剂量白介素用于晚期黑色素瘤的治疗,但该药同样仅对少部分患者有效(完全缓解率6%),并且毒性显著<sup>[4]</sup>。1995年,FDA批准干扰素 $\alpha$ -2b用于黑色素瘤术后的辅助治疗,因为与观察组相比,大剂量干扰素治疗显著提高了5年无复发生存率(37% vs 26%)和5年总生存率(46% vs 37%)<sup>[5]</sup>。

但1995年后近20年里,黑色素瘤的内科治疗陷入停滞不前的僵局,有效治疗黑色素瘤依然是难以逾越的鸿沟。2011年,新型免疫药物抗CTLA-4单抗Ipilimumab和特异性小分子酪氨酸激酶抑制剂Vemurafenib两种新药在III期临床研究中取得成功,改变了黑色素瘤几乎无药可救的窘境。从此以后,黑色素瘤的研究进入了一个全新的历史阶段。此后数年,多种不同机制的抗黑色素瘤药物纷纷进入临床实验,并取得了令人振奋的研究结果。

## 1 小分子靶向治疗

对细胞信号传导研究的进一步深入,为抗肿瘤治疗提供了从分子水平上干预这些信号传导通路的可能。研究发现,黑色素瘤细胞存在BRAF、NRAS和KIT等基因变异,针对其表达产物的各类拮抗性药物已经开始应用于临床治疗。

### 1.1 BRAF抑制剂

BRAF基因是高加索人种黑色素瘤中,尤其是非慢性日光损伤型中突变率最高的基因,突变率可超过60%,其中绝大部分表现为BRAF<sup>V600E</sup>突变<sup>[6]</sup>。BRAF及其下游效应激酶的小分子靶向抑制药物在进展期黑色素瘤伴有BRAF突变的患者中疗效显著。目前进入临床治疗的有罗氏公司的Vemurafenib(PLX4032)、葛兰素史克公司的Dabrafenib(GSK2118436)。美国FDA分别于2011年8月和2013年5月批准Vemurafenib、Dabrafenib上市,用于BRAF突变的进展期黑色素瘤的治疗。

#### 1.1.1 一线治疗

BRIM-3研究是一项Vemurafenib与达卡巴嗪单药对照在初治晚期黑色素瘤BRAFV600E突变患者中疗效的多中心III期随机对照研究,其研究结果发表于2011年6月30日出版的*New England Journal of Medicine*<sup>[7]</sup>。该研究共入组675例初治的晚期黑色素瘤BRAF<sup>V600E</sup>突变患者,每日口服Vemurafenib 960 mg Bid,或每3周第1天接受一次静脉注射达卡巴嗪1000 mg/m<sup>2</sup>治疗。Vemurafenib组的有效率达到48.4%,而达卡巴嗪单药组只有5.5%;6个月的生存率两组分别为84%及64%,中期分析发现与达卡巴嗪组相比,Vemurafenib可使死亡风险降低63%,统计学有显著差异( $P<0.001$ )。Vemurafenib治疗组患者中,最常见不良反应( $\geq 30\%$ 的患者)包括关节痛、皮疹、脱发、疲乏、恶心和光敏性,大部分为轻度或中度。最常见的治疗相关严重不良反应为皮肤鳞状细胞癌(23.5%),大多数病例(73.4%)为角化棘皮瘤,此类病例经手

术切除后无后遗症,继续接受原剂量治疗。这一研究结果证实了BRAF抑制剂Vemurafenib的疗效,使其成为可以明显提高进展期黑色素瘤治疗有效率的首个药物。中国人黑色素瘤的BRAF基因变异研究显示,BRAF<sup>V600E</sup>突变率为25.2%,虽然不如白种人约50%的变异率高,但仍然有可能通过这个药物解决中国1/4黑色素瘤患者的治疗问题,对于中国黑色素瘤的治疗也有着十分重要的意义<sup>[8]</sup>。

BREAK-3研究是比较Dabrafenib(GSK2118436)和单药DTIC治疗BRAF<sup>V600E</sup>突变的初治晚期黑色素瘤患者的多中心III期随机对照研究<sup>[9]</sup>,按照3:1随机分组,Dabrafenib组(150 mg Bid)患者150例,DTIC组(1000 mg/m<sup>2</sup>,Q3W)患者63例。Dabrafenib组有效率为50%,其中6例完全缓解(CR),87例部分缓解(PR),中位无进展生存时间(PFS):5.1个月 vs 2.7个月(危险系数(HR)0.30, $P<0.0001$ ),dabrafenib相关3、4度不良反应主要为皮肤鳞癌/皮肤角化(7%)、光过敏(3%),研究中3%的患者因不良反应停药。dabrafenib使患者的死亡、进展风险降低70%。

#### 1.1.2 二线治疗

BRIM-2临床研究进一步解答了Vemurafenib对于复治患者的疗效<sup>[10]</sup>,该研究为一项II期临床试验,共入组132例BRAF<sup>V600E</sup>突变的晚期黑色素瘤患者,61%为M1c期患者,49%患者伴随乳酸脱氢酶(LDH)升高,均接受过1种以上的全身治疗方案,结果显示有效率为52.35%,其中2.3% CR,50% PR,29.5%为病情稳定(SD),疾病控制率达81.8%,中位PFS时间为6.2个月,最常见的副反应为关节疼痛、皮疹、光敏性皮炎、乏力、脱发和瘙痒。

#### 1.1.3 BRAF抑制剂存在的问题

1) 耐药问题。从BRIM-2,3的临床数据看,有效患者的PFS维持在5~6个月之间,一旦出现耐药,疾病呈爆发性进展,后续几乎很难有药物能控制住,BRAF<sup>V600E</sup>抑制剂耐药机制及如何解决耐药问题已成为日渐严峻的问题。目前研究表明,RAS-RAF-MEK-ERK通路的旁路激活是一个重要原因,因此研发多靶点抑制剂,如RAF/MEK抑制剂可能是未来的方向。也有研究认为,NRAS突变可能是少数患者继发耐药的原因<sup>[11]</sup>。Carlino等<sup>[12]</sup>研究发现,MEK1突变亦为BRAF抑制剂可能的耐药机制,通过对3个研究数据的123例患者的回顾,他们发现治疗前存在MEK124突变的患者接受BRAF抑制剂的治疗有效率及PFS时间均明显劣于野生型患者,分别为33% vs 71%,3.1个月 vs 4.8个月。通过对BRAF突变细胞系的研究亦发现,与MEK野生型细胞系相比,存在MEK124突变的细胞系对BRAF抑制剂Dabrafenib敏感性差,但对ERK抑制剂则敏感性相当。基础研究证实,BRAF抑制剂联合MEK1/2抑制剂可增加疗效,并延缓耐药的出现。在2014年美国临床肿瘤学会(American Society of Clinical Oncology, ASCO)大会上,Long等<sup>[13]</sup>报道了Combid试验的最新数据,该研究为一项国际的III期随机对照临床研究,共入组初治患者423例,分别接受Dabrafenib(BRAF<sup>i</sup>)+Trametinib(ME-

Ki)和Dabrafenib(BRAF<sup>i</sup>)+安慰剂,结果显示,D+T的PFS时间明显优于单药组(9.3和8.8个月, $P=0.023$ ),客观反应率(ORR)也显著增高(67%和51%, $P=0.023$ )。联合组的死亡风险下降了37%。Hersey等<sup>[14]</sup>发现,在BRAF<sup>V600E</sup>突变细胞系中,PLX 4720联合BCL-2抑制剂ABT-737可增加细胞凋亡率,这可能提示了一条新的改善BRAF<sup>V600E</sup>抑制剂耐药的途径。此外,BRAF抑制剂的疗效还有可能与肿瘤内BRAF突变的异质性相关。Lebbe等<sup>[15]</sup>分析了肿瘤BRAF<sup>V600</sup>突变水平与BRAF抑制剂Vemurafenib疗效的相关性。44例接受Vemurafenib治疗患者的分析中,发现BRAF<sup>V600</sup>突变水平与疗效明显相关,BRAF<sup>V600</sup>突变高水平者,治疗反应率更佳,随访时间至10个月时的PFS显著优于低水平者,但这种优势未持续到10个月。该研究提示了BRAF等位突变的定量化可能是BRAF抑制剂疗效预测的因子。

2) 能否治疗脑转移? 晚期黑色素瘤治疗失败往往表现为不可控制的脑转移,大规模尸检报告表明,75%的患者都存在不同程度的脑转移。目前研究发现,Vemurafenib难以透过血脑屏障,治疗脑转移灶效果不佳。而研究发现,BRAF<sup>V600E</sup>的另一个抑制剂Dabrafenib可能对脑转移灶有效。在2012年美国ASCO会议上,Kirkwood等<sup>[16]</sup>报道了Dabrafenib治疗BRAF<sup>V600E/K</sup>突变伴脑转移患者的疗效。该研究为一项II期研究,共入组患者127例,41例达到了8周的疗效评价时间,脑转移灶反应率如下:一线治疗24例,V600E突变患者有效率53%(10/19),V600K突变患者有效率20%(1/5);二线治疗17例,V600E突变患者有效率53%(8/15),V600K突变患者有效率50%(1/2)。研究中最常见的不良反应有头痛(21%),过度角化(17%)及皮疹(17%)。该项研究证实了Dabrafenib对颅内及颅外转移灶同样有效。

## 1.2 C-KIT抑制剂

近年来发现肢端和黏膜黑色素瘤中C-KIT基因变异明显高于其他亚型,而这两种类型恰恰是亚洲黑色素瘤患者中最常见的亚型。2011年年初发表于*Clinical Cancer Research*上的中国502例黑色素瘤患者C-KIT基因变异分析的研究结果显示,17%患者存在C-KIT基因变异,其中肢端和黏膜黑色素瘤的C-KIT变异率分别为19.2%和19.8%<sup>[17]</sup>,而高加索人的表浅扩散型黑色素瘤C-KIT变异率只有1.5%。因此,针对C-KIT为靶标的个体化靶向治疗对于中国乃至亚洲黑色素瘤患者来说尤为重要。

### 1.2.1 治疗结果

中国的一项II期临床研究首次报道了伊马替尼(Imatinib)治疗C-KIT变异的晚期复发难治性黑色素瘤的结果。这是一项由北京大学肿瘤医院郭军牵头的伊马替尼治C-KIT变异的转移性黑色素瘤患者的单组、多中心、开放性II期临床研究,目标是研究其疗效和安全性。该项研究首次报道了43例C-KIT变异的晚期黑色素瘤患者(绝大多数为标准化疗失败的患者)使用伊马替尼治疗后,疾病控制率达到了60%,有效率近30%,相比于黑色素瘤标准化疗的有效率提高了近

6倍,有效患者中位无进展生存期超过了9个月,这无疑是中国乃至亚洲晚期黑色素瘤治疗的重大突破<sup>[18]</sup>。这项研究还首次发现伊马替尼并非对所有的C-KIT突变患者都有效,而是对某些外显子突变患者的效果较好,比如发生11或13号外显子突变以及具有多重变异的患者。美国也有2项针对C-KIT为靶标来治疗C-KIT基因变异的晚期黑色素瘤患者的研究,但由于白种人中C-KIT突变患者极为罕见,这两项研究入组极为缓慢,仅入组20余例患者,与中国研究人员几乎同时报道了类似的结果<sup>[19,20]</sup>。

### 1.2.2 存在问题

与BRAF<sup>V600E</sup>抑制剂相比,KIT抑制剂伊马替尼的有效率不尽如人意。原因可能为:

1) KIT基因突变位点多样,在前述502例黑色素瘤标本中检测到了38个不同的KIT基因突变型,而伊马替尼是泛KIT抑制剂,与Vemurafenib的单点抑制显然不能相比,开发更有针对性的KIT抑制剂可能改善这一问题,比如专门针对11号和13号外显子突变位点的抑制剂,目前尼罗替尼(Nilotinib)(对KIT基因抑制的作用更强)治疗KIT突变晚期黑色素瘤患者的全球临床研究正在进行中,中国作为主要的研究中心也参与其中。

2) 前述检测到的38个KIT基因突变型,绝大部分都是国际首次报道,其功能未知,有的突变型可能属于原发耐药型或者无功能型,那么势必导致KIT抑制剂原发耐药,因此通过转染等技术掌握这些新的突变型的功能和作用,将能够帮助我们更好地筛选合适患者,进而提高KIT抑制剂的有效率。

3) KIT抑制剂也存在着继发耐药的问题。2012年北京肿瘤医院研究团队的研究<sup>[21]</sup>发现,C-KIT突变的伊马替尼耐药黑色素瘤患者治疗后出现了哺乳类雷帕霉素靶蛋白(mTOR)通路特异性活化,进而使用mTOR抑制剂依维莫斯(Everolimus)治疗,结果使耐药的患者肿瘤再次明显缩小而生存获益,提示了mTOR信号通路活化可能是黑色素瘤患者伊马替尼继发耐药的机制之一。当然,伊马替尼继发耐药机制的研究才刚起步,需要解决的问题还有很多,是否存在其他耐药机制及如何逆转耐药还有待深入探讨。

## 1.3 MEK抑制剂

### 1.3.1 BRAF突变患者

BRAF突变可通过BRAF磷酸化及活化MEK蛋白(MEK1及MEK2),从而引起MAK通路下游的活化,调节细胞的增殖及存活。已有多项体外实验证实,选择性MEK抑制剂可抑制BRAF突变的黑色素瘤细胞的生长,促进其凋亡。Trametinib是口服的小分子靶向治疗药物,选择性抑制MEK1及MEK2位点。2013年5月被FDA批准联合Dabrafenib用于治疗BRAF<sup>V600E/K</sup>突变的进展期黑色素瘤患者。Flaherty等的一项III期随机对照临床研究,入组322例进展期黑色素瘤患者,2:1分组接受Trametinib或化疗(紫杉醇或达卡巴嗪)治疗,trametinib组的PFS时间为4.8个月,显著优于化疗组的1.5个月,6个月的总生存率分别为81%和67%( $P=0.01$ )。皮疹,腹

泻及周围水肿为最常见的毒副作用,未见第二皮肤肿瘤的发生<sup>[22]</sup>。部分研究证实,BRAF抑制剂联合MEK1/2抑制剂可增加疗效,并延缓耐药的出现。

### 1.3.2 NRAS突变患者

NRAS突变的黑色素瘤患者在白种人发生率约20%,中国人发生率约8%,预后不佳,目前无针对性的靶向药物。既往曾报道MEK抑制剂治疗NRAS突变患者的疗效不佳。一项II期临床研究显示,MEK1/2抑制剂MEK162对于NRAS突变患者的有效率为20%(6/30)<sup>[23]</sup>。基础研究发现,NRAS突变常伴发MAPK通路的活化及细胞周期检测点的失调,这为MEK及CDK4/6抑制剂联合治疗NRAS突变患者提供了理论基础。Sosman等<sup>[24]</sup>于2014年ASCO会议报道了一项IB/II期临床研究,观察LEE011(CDK4/6抑制剂)联合Binimetinib(MEK抑制剂)在NRAS突变进展期黑色素瘤患者中的疗效。14例患者入组该临床研究,其中6例患者获得PR,6例患者SD,至报告时仍有8例患者接受治疗(治疗时间2~8个月)。该研究是目前报道NRAS突变患者疗效最佳的一项研究,相关的II期临床正在进行中。

## 2 免疫靶向治疗

黑色素瘤是免疫原性较强的肿瘤,免疫治疗在黑色素瘤治疗中一直起着非常重要的作用。尤其是肿瘤负荷较低,转移症状不明显的患者更适于免疫治疗,这类患者将有足够时间让免疫反应发挥作用。传统免疫治疗包括:白介素,干扰素,过继免疫治疗,生物化疗,以及疫苗等。但其中只有大剂量白介素获FDA批准用于晚期黑色素瘤的治疗,且获益人群极有限。随着对免疫系统和肿瘤之间相互作用的了解,特异性和安全性更佳的新型免疫治疗逐步涌现。2011年抗细胞毒T细胞抗原4(CTLA-4)单抗Ipilimumab在III期临床研究中取得重大突破,被证实可延长晚期黑色素瘤患者的生存。肿瘤免疫治疗在沉寂了近20年后,重新掀起新的研究热潮。

T细胞表面存在一类受体,起到控制T细胞活化的天然抑制作用,在产生免疫反应后可重建稳态。这类受体包括CTLA-4和PD1。抗CTLA-4抗体(Ipilimumab)和抗PD1抗体均显示出极具前景的临床疗效。

### 2.1 Ipilimumab

T细胞表面的CTLA-4与CD28竞争性地与CD80(B7-1)和CD86(B7-2)结合,导致T细胞活化被抑制<sup>[25]</sup>。此外,CTLA-4结合CD80/86的高亲和力刺激抗原呈递细胞产生高浓度的免疫抑制酶吡啶胺2,3脱氢酶。抗CTLA-4抗体正是利用这一机制,抑制B7和CTLA-4之间的相互作用,从而放开了抑制T细胞活化的“刹车”,增强抗肿瘤免疫反应。在鼠的前列腺癌和黑色素瘤动物研究中,证实了CTLA-4可阻断T细胞抗肿瘤活性的增强,抑制肿瘤复发<sup>[26-28]</sup>。

Ipilimumab(IPI)是一种针对CTLA-4的全人源化单克隆抗体,于2011年3月25日被美国FDA批准用于晚期黑色素瘤的治疗。Ipilimumab阻断了CTLA-4的活性,从而增强了肿

瘤特异性T细胞的活性。如果把其他的免疫治疗比喻为“踩油门”,那么Ipilimumab的治疗如同是“松开刹车”。

真正进入临床研究的人源化抗CTLA-4抗体有两种,百时美施贵宝公司的Ipilimumab(IgG1抗体)和辉瑞公司的Tremelimumab(IgG2)。在早期临床研究中,两种药物均在黑色素瘤患者中显示出持续的临床疗效,也均表现出类似的毒性反应,即会诱导自身免疫性疾病。

I/II期临床研究结果显示,在既往治疗失败的患者中,无论是ipilimumab单药<sup>[29-31]</sup>还是与疫苗或IL-2联合<sup>[32-34]</sup>,均获得显著的抗肿瘤活性。此外,多次给药方案比单次给药方案的疾病控制率更高。Ipilimumab的副作用主要类似于自体免疫疾病,亦被称作免疫相关副反应(irAEs)。

I/II期研究显示,Ipilimumab联合肿瘤疫苗可能诱导黑色素瘤缓解,毒性亦可耐受。这些结果为III期研究奠定了基础。现已有两项III期临床研究的结果获得发表,在MDX010-20研究中,探索了Ipilimumab联合来源于黑色素瘤相关糖蛋白(gp100)的HLA-A\*0201限制性多肽疫苗的疗效和安全性<sup>[35]</sup>。该试验入组了676名既往治疗失败的III期或IV期HLA-A\*0201阳性黑色素瘤患者,患者按3:1:1的比例随机入Ipilimumab联合gp100组,Ipilimumab加安慰剂组,以及gp100加安慰剂组,Ipilimumab剂量为10 mg/kg,每3周给药,共4次。全组患者的平均年龄为55.6~57.4岁,两组中超过70%的患者存在M1c病变。随访20个月后,联合组的中位生存期为10个月,Ipilimumab组为10.1个月,而gp100组为6.4个月。风险比分析提示,Ipilimumab联合组和单药组的生存获益均显著优于gp100组,并具有统计学差异。与gp100对照组相比,Ipilimumab联合gp100组和Ipilimumab加安慰剂组可分别降低32%( $P<0.001$ )和34%( $P=0.003$ )的风险。Ipilimumab组的1年生存率分别为44%和46%,2年生存率为22%和24%。这是黑色素瘤治疗史上首次有药物获得显著的生存期延长,因此在2011年获得美国FDA批准及欧洲EMA批准上市用于晚期黑色素瘤患者的治疗。而在CA 184-024研究中,入组患者为初治的转移性黑色素瘤患者,以1:1分别入Ipilimumab+DTIC组(Ipilimumab 10 mg/kg+DTIC 850 mg/m<sup>2</sup>,每3周1次,共4次)和安慰剂+DTIC组,4次给药后以DTIC单药维持治疗。两组的平均年龄相仿,分别为57.5岁和56.4岁,超过50%的患者存在M1c病变。结果显示Ipilimumab+DTIC组的OS较DTIC单药组显著延长,为11.2个月vs 9.1个月, $P=0.00009$ ,死亡风险降低28%。Ipilimumab+DTIC组的1、2、3年生存率分别为47.3%、28.5%和20.8%,而DTIC单药组的1、2、3年生存率分别为36.3%、17.9%和12.2%。联合治疗组的PFS较单药组显著提高,疾病进展降低24%( $P=0.006$ )。两组的疾病控制率相当(33.2%和30.2%)。联合治疗组的CR和部分缓解率较单药组增高,疾病稳定率和疾病进展率则较低。联合治疗组的缓解持续时间较高,两组分别为19.3个月和8.1个月。

由于CTLA-4调节免疫系统对自身抗原的反应,因此阻

断CTLA-4可能导致自体免疫对正常组织的破坏。最常见的免疫相关不良反应(irAE)影响的器官包括皮肤、胃肠道、肝脏以及内分泌腺体。总体而言,irAE是与剂量、给药时程相关的,并且具有累积性,通常出现在Ipilimumab首次给药后12周内,多为轻到中度,对症治疗后通常可缓解。在3 mg/kg的剂量水平,约60%的患者出现irAE,10%~15%出现3、4度严重不良反应。尽管重度的irAE可能危及生命,但通过患者早期报告,医生及时处理,多数是可控制的。采用激素或其他免疫抑制剂可最大限度地降低致残率和死亡率。一旦发现irAE,如果相对缓和且稳定,可给予4~6周的糖皮质激素治疗。更重要的是,对于 $\geq 2$ 度的irAE,应及时停止ipilimumab给药。待毒性缓解至0~1度,泼尼松用量 $\leq 7.5$  mg的其他激素,可继续应用Ipilimumab。如患者出现3、4度毒性,应永久停用该药<sup>[36]</sup>。

累及其他脏器的irAE亦有报道,包括眼部的irAE,神经并发症,肾炎,心包炎,结节病样综合征,免疫相关红细胞发育不良,白细胞下降,血小板下降等。任何重度的不良反应都应立即停药,并采用激素全身治疗。

## 2.2 Tremelimumab

Tremelimumab(CP-675206)是一种全人源化免疫球蛋白G-2抗-CTLA-4单克隆抗体,在I/II期临床研究中黑色素瘤患者均显现出持续的客观疗效,不同的剂量水平(0.01~15 mg/kg)有效率波动在7%~14%。

一项II期随机临床研究对Tremelimumab 10和15 mg/kg两个剂量组进行了对照。在251名患者中,16名(6.5%)患者获得部分缓解。中位总生存和2年生存率分别为10个月和22%<sup>[37]</sup>。

随后进行了Tremelimumab对照达卡巴嗪/替莫唑胺的III期随机临床研究,共入组655名初治患者,但两组间的总生存并未得出显著的统计学差异(Tremelimumab组的中位总生存期为12.6个月,而达卡巴嗪/替莫唑胺组为10.7个月,HR 1.04)<sup>[38]</sup>。两组的2年生存率相似,在Tremelimumab组中略有升高。两组的客观反应率相似,分别为11%和9.8%,完全缓解率亦相似(3.4% vs 2.4%)。但Tremelimumab组的缓解持续时间较长。

## 2.3 抗PD-1单克隆抗体

PD-1是T细胞表面的抑制性分子,通过与其配体PD-L1和PD-L2结合发挥诱导耐受的作用,抑制抗肿瘤作用并介导免疫逃逸。

首个I期临床试验在39名转移性实体瘤患者中应用Nivolumab(MDX-1106,抗PD-1单抗),由于MDX-1106对PD-1受体的高亲和性,其药效动力学效应较预期的半衰期更长,提示其具有较高的生物效应持续性。另一项Nivolumab(BMS-936558)的研究,从2008年10月开始入组,截止2012年7月,该研究共入组复发难治的黑色素瘤患者107例,分别接受0.1,0.3,1,3和10 mg/kg剂量,每2周重复治疗。全组有

效率为32%,中位有效时间为22.9个月,3 mg/kg组的OR率41%,此剂量也被选为III期研究的研究剂量。全组患者2年及3年的OS时间分别为48%及41%。46%的有效患者在停止治疗后仍持续有效。研究还发现肿瘤表面PD-L1(+)与(-)的患者PFS时间分别为9.1个月及1.9个月。

82%的患者出现了药物相关的不良反应,3/4度不良反应见于21%的患者,最常见副反应为淋巴细胞下降、乏力、以及脂肪酶升高。3/4度药物相关腹泻(2%),内分泌失调(2%),以及肝炎(1%)。无 $\geq 3$ 度药物相关肺炎的报道。

在2014年ASCO大会上,Ribas等<sup>[39]</sup>报道了另一PD-1单抗MK-3475(Pembrolizumab,人源化抗PD-1单克隆单抗IgG4型)的II期临床研究结果,这是肿瘤史上最大宗的II期临床研究。该研究共入组441例患者,全组23%为初治患者。结果显示IPI-N(未接受过IPI)组患者的ORR为40%(包括8%的完全缓解),IPI-T组(接受过IPI)患者为28%。中位PFS时间分别为24周及23周,有效患者的中位疗效持续时间尚未达到(6+~76+月),有望超过2年。目前中位OS时间未达到,1年OS率为71%。毒副作用耐受性良好,12%患者出现3/4级副作用,仅有4%患者因副作用停药。

多项大样本的III期临床研究正在进行中,百时美施贵宝开展的一项随机双盲研究(CheckMate-066)纳入了418名初治的BRAF野生型晚期黑色素瘤患者,受试者按1:1的比例随机分入Nivolumab组(3 mg/kg,每2周给药1次)或达卡巴嗪组(1000 mg/m<sup>2</sup>,每3周1次),两组均匹配相应的安慰剂,此研究的主要终点指标为OS,次要终点指标为疾病进展时间、ORR,并对PD-L1表达是否具有标志物意义进行了探索,还评价了生活质量的变化。该研究预计在2015年11月结束。

另一研究CheckMate 037是一项有2个治疗组的开放性研究,约390名患者将按照2:1的比例被随机分入A组(Nivolumab 3 mg/kg IV,2周1次)和B组(达卡巴嗪 1000 mg/m<sup>2</sup> IV或卡铂 AUC6/紫杉醇 175 mg/m<sup>2</sup> IV,每3周重复)。入组患者要求既往接受过的治疗方案不超过2种,可以是抗CTLA-4治疗失败,或BRAF抑制剂治疗失败(如果BRAF V600突变阳性)。所以患者需在基线时接受新鲜组织活检确定PD-L1的表达。根据肿瘤PD-L1表达,BRAF状态,以及既往抗-CTLA-4最佳疗效进行分层。共同主要终点指标为总生存和OR率。次要终点指标包括无疾病进展生存期,PD-L1表达和临床疗效的相关性,以及生活质量。研究预期在2016年1月完成。

默克公司的一项III期研究也在进行中,患者随机分为3组,分别接受Pembrolizumab (MK-3475) 10 mg IV 2周1次,10 mg IV 3周1次和IPI标准方案的治疗,PD-1组治疗共计2年。该研究已停止招募患者,正在进一步随访中。

Sznol等<sup>[40]</sup>在2014年ASCO会议上对抗PD-1(Nivolumab)单抗和抗CTLA-4单抗(IPI)的联合研究进行了报道。该研究为一项I期临床研究,分为5个剂量组,共入组患者53例,

其中初治患者55%。结果显示总体有效率为42%，完全缓解17%，接近半数患者(42%)肿瘤缩小>80%，1年及2年的OS率为82%及75%；其中Niv 1 mg/kg和IPI 3 mg/kg剂量组的有效率高达53%，完全缓解18%，2年的OS率为88%。亚组分析显示，BRAF突变状态和肿瘤组织PD-L1表达与否与疗效不相关。联合组虽然疗效显著，但3~4级的不良反应明显升高(62%)，23%的患者因为治疗副反应停药，1例患者出现治疗相关性死亡(结肠炎导致的多器官衰竭)。如何将现有药物进行最佳的联合/序贯治疗一直是研究的热点，免疫靶向药物的联合剂量仍需进一步摸索。联合治疗的III期临床研究已在进行中。

#### 2.4 疫苗研究的突破

传统的免疫治疗——肿瘤疫苗的研究在2014年有所突破。2014年ASCO会议更新了肿瘤疫苗T-VEC(OPTiM)III期研究的生存数据。T-VEC为溶瘤免疫治疗，以单纯疱疹病毒1型为载体，释放粒细胞-巨噬细胞刺激因子(GM-CSF)增加机体抗肿瘤免疫。研究共入组进展期黑色素患者436例，按2:1随机分组T-VEC及GM-CSF治疗组，初治患者27%。T-VEC的客观有效率为26%，其中11%获得CR，而GM-CSF仅有6%。在意向性治疗(ITT)人群中，与GM-CSF相比，T-VEC延长OS时间4.4个月，且耐受良好，无3级及以上不良反应。这项研究使得T-VEC成为第一个在III期临床研究中可延长OS时间的黑色素瘤疫苗。

### 3 化疗

在晚期黑色素瘤治疗领域，尽管随着靶向药物的陆续上市，化疗药物已逐渐失去既往的统治地位，但对于没有基因突变的晚期黑色素瘤患者而言，化疗药物仍然是不可替代的治疗手段。在2014.4版NCCN黑色素瘤指南中，白蛋白紫杉醇被推荐为2A类治疗方案。既往未化疗过的患者使用白蛋白紫杉醇，客观有效率达21.6%，疾病控制率48.6%，PFS 4.5个月，1年生存率超过41%。

另外，化疗在黏膜黑色素瘤术后辅助化疗中也显示了一定的作用。2012年，来自中国的黑色素瘤研究结果首次登上ASCO报告的讲台，这一项黏膜黑色素瘤患者的术后辅助治疗研究，对照了观察、干扰素、化疗(替莫唑胺联合顺铂)3组的疗效，结果显示中位RFS 3组分别为5.4、9.4及20.8个月( $P=0.001$ )，预计总生存3组也存在明显差异，分别为21.2、41.1及49.6个月( $P=0.001$ )<sup>[41]</sup>。该研究提出了黏膜黑色素瘤不同于皮肤黑色素瘤患者的辅助治疗模式，并被多国写入黑色素瘤治疗指南。

黑色素瘤治疗在经历了近20年的摸索后，终于进入了一个以小分子靶向治疗和免疫靶向治疗为主流的崭新阶段。黑色素瘤基因谱、信号传导及免疫机制为研究者展开了一幅复杂却又充满希望的蓝图。在可预见的将来，新治疗靶点的研发、多种小分子靶向药物、多种免疫靶向药物的联合治疗，

以及小分子靶向药物和免疫靶向药物的联合等治疗模式将会是黑色素瘤治疗的主流。

#### 参考文献(References)

- [1] Bodenham D C. A study of 650 observed malignant melanomas in the South-West region[J]. *Annals of the Royal College of Surgeons of England*, 1968, 43(4): 218-239.
- [2] Yang A, Chapman P. The history and future of chemotherapy for melanoma [J]. *Hamatology/Oncology Clinics of N America*, 2009, 23(3): 583-597.
- [3] Korn E L, Liu P Y, Lee S J, et al. Meta-analysis of phase II cooperative group trials in metastatic stage IV melanoma to determine progression-free and overall survival benchmarks for future phase II trials[J]. *Journal of clinical oncology: Official Journal of the American Society of Clinical Oncology*, 2008, 26(4): 527-534.
- [4] Atkins M B, Lotze M T, Dutcher J P, et al. High-dose recombinant interleukin 2 therapy for patients with metastatic melanoma: Analysis of 270 patients treated between 1985 and 1993[J]. *Journal of Clinical Oncology: Official Journal of the American Society of Clinical Oncology*, 1999, 17(7): 2105-2116.
- [5] Kirkwood J M, Manola J, Ibrahim J, et al. A pooled analysis of eastern cooperative oncology group and intergroup trials of adjuvant high-dose interferon for melanoma[J]. *Clinical Cancer Research*, 2004, 10(5): 1670-1677.
- [6] Dong J, Phelps R G, Qiao R, et al. BRAF oncogenic mutations correlate with progression rather than initiation of human melanoma[J]. *Cancer Research*, 2003, 63(14): 3883-3885.
- [7] Chapman P B, Hauschild A, Robert C, et al. Improved survival with vemurafenib in melanoma with BRAF V600E mutation[J]. *New England Journal of Medicine*, 2011, 364(26): 2507-2516.
- [8] Si L, Kong Y, Xu X, et al. Prevalence of BRAF<sup>V600E</sup> mutation in Chinese melanoma patients: Large scale analysis of BRAF and NRAS mutations in a 432-case cohort[J]. *European Journal of Cancer*, 2012, 48(1): 94-100.
- [9] Hauschild A, Grob J J, Demidov L V, et al. Dabrafenib in BRAF-mutated metastatic melanoma: A multicentre, open-label, phase 3 randomised controlled trial[J]. *Lancet*, 2012, 380(9839): 358-365.
- [10] Sosman J A, Kim K B, Schuchter L, et al. Survival in BRAF V600-mutant advanced melanoma treated with vemurafenib[J]. *New England Journal of Medicine*, 2012, 366(8): 707-714.
- [11] Kaplan F M, Kugel C H, Dadpey N, et al. SHOC2 and CRAF mediate ERK1/2 reactivation in mutant NRAS-mediated resistance to RAF inhibitor[J]. *The Journal of Biological Chemistry*, 2012, 287(50): 41797-41807.
- [12] Carlino M S, Fung C, Shahheydari H, et al. Correlation between pre-existing MEK1P124 mutations and clinical and in vitro response to BRAF inhibitors in metastatic melanoma[C]. *ASCO Annual Meeting*, Chicago, May 30-June 3, 2014.
- [13] Long G V, Stroyakovsky D L, Gogas H, et al. COMBI-d: A randomized, double-blinded, Phase III study comparing the combination of dabrafenib and trametinib to dabrafenib and trametinib placebo as first-line therapy in patients (pts) with unresectable or metastatic BRAF<sup>V600E/K</sup> mutation-positive cutaneous melanoma[C]. *ASCO Annual Meeting*, Chicago, May 30-June 3, 2014.
- [14] Hersey P, Wroblewski D, Mijatov B, et al. Effect of the BH3 mimetic

- ABT-737 on human melanoma cells to apoptosis induced by selective BRAF inhibitors[J]. *Journal of Clinical Oncology: Official Journal of the American Society of Clinical Oncology*, 2012, 30(SI): a8553.
- [15] Lebbe C, Howkit A, Sadoux A, et al. BRAF<sup>V600</sup> mutation levels and response to vemurafenib in metastatic melanoma[C]. ASCO Annual Meeting, Chicago, May 30–June 3, 2014.
- [16] Kirkwood J M, Georgina V L, Trefzer U, et al. A phase II study assessing overall intracranial response rate (OIRR) to dabrafenib (GSK2118436) in patients (pts) with BRAF<sup>V600E/K</sup> mutation-positive melanoma with brain metastases[J]. *Official Journal of the American Society of Clinical Oncology*, 2012, 30(SI): a8501.
- [17] Kong Y, Si L, Zhu Y, et al. Large scale analysis of KIT aberrations in Chinese patients with melanoma[J]. *Clinical Cancer Research*, 2011, 17(7): 1684–1691.
- [18] Guo J, Si L, Kong Y, et al. A phase II, open label, single-arm trial of imatinib mesylate in patients with metastatic melanoma harboring c-Kit mutation or amplification[J]. *Journal of Clinical Oncology: Official Journal of the American Society of Clinical Oncology*, 2011, 29(21): 2904–2909.
- [19] Carvajal R D, Antonescu C R, Wolchok J D, et al. KIT as a therapeutic target in metastatic melanoma[J]. *The Journal of the American Medical Association*, 2011, 305(22): 2327–2334.
- [20] Hodi F S, Friedlander P, Corless C L, et al. Major response to imatinib mesylate in KIT-mutated melanoma[J]. *Journal of Clinical Oncology: Official Journal of the American Society of Clinical Oncology*, 2008, 26: 2046–2051.
- [21] Si L, Xu X, Kong Y, et al. Major response to everolimus in melanoma with acquired imatinib-resistance[J]. *Journal of Clinical Oncology: Official Journal of the American Society of Clinical Oncology*, 2012, 30(4): e37–40.
- [22] Flaherty K T, Robert C, Hersey P, et al. Improved survival with MEK inhibition in BRAF-mutated melanoma[J]. *New England Journal of Medicine*, 2012, 367(2): 107–114.
- [23] Ascierto P A, Schadendorf D, Berking C, et al. MEK162 for patients with advanced melanoma harbouring NRAS or Val600 BRAF mutations: A non-randomised, open-label phase 2 study[J]. *Lancet Oncology*, 2013, 14(3): 249–256.
- [24] Sosman J A, Kittaneh M, Martijn P J K, et al. A phase 1b/2 study of LEE011 in combination with binimetinib (MEK162) in patients with NRAS-mutant melanoma: Early encouraging clinical activity[C]. ASCO Annual Meeting, Chicago, May 30–June 3, 2014.
- [25] Alegre M L, Shiels H, Thompson C B, et al. Expression and function of CTLA-4 in Th1 and Th2 cells[J]. *Journal of Immunology*, 1998, 161(7): 3347–3356.
- [26] Hurwitz A A, Foster B A, Kwon E D, et al. Combination immunotherapy of primary prostate cancer in a transgenic mouse model using CTLA-4 blockade[J]. *Cancer Research*, 2000, 60(9): 2444–2448.
- [27] Kwon E D, Foster B A, Hurwitz A A, et al. Elimination of residual metastatic prostate cancer after surgery and adjunctive cytotoxic T lymphocyte-associated antigen 4 (CTLA-4) blockade immunotherapy [J]. *Proceedings of the National Academy of Sciences USA*, 1999, 96(26): 15074–15079.
- [28] Van Elsas A, Hurwitz A A, Allison J P. Combination immunotherapy of B16 melanoma using anti-cytotoxic T lymphocyte-associated antigen 4 (CTLA-4) and granulocyte/macrophage colony-stimulating factor (GM-CSF)-producing vaccines induces rejection of subcutaneous and metastatic tumors accompanied by autoimmune depigmentation[J]. *Journal of Experimental Medicine*, 1999, 190(3): 355–366.
- [29] Hodi F S, Mihm M C, Soiffer R J, et al. Biologic activity of cytotoxic T lymphocyte-associated antigen 4 antibody blockade in previously vaccinated metastatic melanoma and ovarian carcinoma patients[J]. *Proceedings of the National Academy of Sciences USA*, 2003, 100(8): 4712–4717.
- [30] O'Day S J, Maio M, Chiarion-Sileni V, et al. Efficacy and safety of ipilimumab monotherapy in patients with pretreated advanced melanoma: A multicenter single-arm phase II study[J]. *Annals of Oncology*, 2010, 21(8): 1712–1717.
- [31] Weber J S, O'Day S, Urba W, et al. Phase I/II study of ipilimumab for patients with metastatic melanoma[J]. *Journal of Clinical Oncology: Official Journal of the American Society of Clinical Oncology*, 2008, 26(36): 5950–5956.
- [32] Phan G Q, Yang J C, Sherry R M, et al. Cancer regression and autoimmunity induced by cytotoxic T lymphocyte-associated antigen 4 blockade in patients with metastatic melanoma[J]. *Proceedings of the National Academy of Sciences USA*, 2003, 100(14): 8372–8377.
- [33] Attia P, Phan G Q, Maker A V, et al. Autoimmunity correlates with tumor regression in patients with metastatic melanoma treated with anti-cytotoxic T-lymphocyte antigen-4[J]. *Journal of Clinical Oncology: Official Journal of the American Society of Clinical Oncology*, 2005, 23(25): 6043–6053.
- [34] Maker A V, Phan G Q, Attia P, et al. Tumor regression and autoimmunity in patients treated with cytotoxic T lymphocyte-associated antigen 4 blockade and interleukin 2: A phase I/II study [J]. *Annals of Surgical Oncology*, 2005, 12(12): 1005–1016.
- [35] Hodi F S, O'Day S J, McDermott D F, et al. Improved survival with ipilimumab in patients with metastatic melanoma[J]. *New England Journal of Medicine*, 2010, 363(8): 711–723.
- [36] Kahler K C, Hauschild A. Treatment and side effect management of CTLA-4 antibody therapy in metastatic melanoma[J]. *Journal Der Deutschen Dermatologischen Gesellschaft*, 2011, 9(4): 277–286.
- [37] Kirkwood J M, Lorigan P, Hersey P, et al. Phase II trial of tremelimumab (CP-675,206) in patients with advanced refractory or relapsed melanoma[J]. *Clinical Cancer Research*, 2010, 16(3): 1042–1048.
- [38] Ribas A, Pavlov D, Marshall M A, et al. Phase III randomized clinical trial comparing tremelimumab with standard-of-care chemotherapy in patients with advanced melanoma[J]. *Journal of Clinical Oncology: Official Journal of the American Society of Clinical Oncology*, 2013, 31(5): 616–622.
- [39] Ribas A, Hodi F S, Kefford R, et al. Efficacy and safety of the anti-PD-1 monoclonal antibody MK-3475 in 411 patients (pts) with melanoma (MEL)[C]. ASCO Annual Meeting, Chicago, May 30–June 3, 2014.
- [40] Sznol M, Kluger H M, Margaret K, et al. Survival, response duration, and activity by BRAF mutation (MT) status of nivolumab (NIVO, anti-PD-1, BMS-936558, ONO-4538) and ipilimumab (IPI) concurrent therapy in advanced melanoma (MEL) [C]. ASCO Annual Meeting, Chicago, May 30–June 3, 2014.
- [41] Lian B, Si L, Cui C, et al. Phase II randomized trial comparing high-dose IFN- $\alpha$ 2b with temozolomide plus cisplatin as systemic adjuvant therapy for resected mucosal melanoma[J]. *Clinical Cancer Research*, 2013, 19(16): 4488–4498.

(责任编辑 王媛媛)