

编者按：10月18-19日，两年一届的北京国际黑色素瘤研讨会如期而至，中外黑色素瘤领域顶级学者齐聚北京、碰撞思想、探讨防治策略。本报特邀北京大学肿瘤医院肾癌黑色素瘤内科斯璐教授倾情打造本次会议的会后报道，精彩呈现黑色素瘤诊治领域最新成果。



Keith Flaherty



Charles Balch



Xiaowei Xu



Boris Bastian



郭军



Jason Luke



Helen Gogas



Steven O'Day



Alexander Eggermont



Dirk Schadendorf

2014年北京黑色素瘤国际研讨会召开

廿国内外专家欲破黑色素瘤治疗壁垒

▲北京大学肿瘤医院肾癌黑色素瘤内科 斯璐 白雪

“目前黑色素瘤在世界范围内的发病率仍呈上升趋势，而黑色素瘤治疗已进入靶向时代。针对不同基因突变，目前已研发出相应靶向治疗药物，如BRAF抑制剂、MEK抑制剂等。近年来，研发的免疫药物包括CTLA-4和PD-1/PD-L1单抗在临床上也显示出惊人的疗效。”黑色素瘤BRAF抑制剂的领军人物、美国麻省总医院肿瘤中心Keith Flaherty教授指出，在不久的将来，随着黑色素瘤发病机制的进一步阐明，随着新的靶向药物的不断涌现，人们终将会找到更加有效、更加安全的治疗手段。

病理特征

病理镜下分期

“黑色素瘤在光镜下的分期主要与浸润深度、是否合并存在溃疡及有丝分裂率有关。随着浸润深度加深，5年和10年生存率明显下降，而局部复发率明显升高，而后者对患者生存时间影响较大。”美国德州大学西南医学中心Charles Balch教授指出，溃疡预示着黑色素瘤的侵袭性较强、预后不良。有丝分裂率也是重要的预后因子，随着有丝分裂率

逐渐上升，5年和10年生存率逐渐下降。

N分期需区别淋巴结的显性转移和隐性转移，前者的肿瘤负荷明显高于后者，生存率明显低于后者。同时，还需注意淋巴结转移的数目，数目越多，预后越差。随着年龄增大，前哨淋巴结阳性率逐渐下降。多因素分析发现，淋巴结转移与年龄、原发灶厚度、Clark分级、溃疡情况及有丝分裂率有关。

镜下淋巴管浸润

美国宾夕法尼亚大学医院Xiaowei Xu教授介绍，虽淋巴管浸润并非AJCC分期中的因素，但研究发现其是首次复发时间和黑色素瘤相关死亡的独立预测因素，可显著增加浅表黑色素瘤的转移风险。密集炎症浸润(DII)定义为在黑色素瘤垂直生长时期肿瘤内或肿瘤周围出现的结节状炎症细胞聚集。研究发现DII与黑色素瘤相关死亡和首次复发时间均具有统计学意义上的相关性。

研究发现巨噬细胞可能与淋巴管浸润相关：巨噬细胞在缺氧条件下可刺激淋巴管内皮细胞增殖、表达高水平VEGFC，而后者在一定程度上与淋巴管内皮增殖有关，且VEGFC本身也与不良预后相关。针对BRAF抑制剂继发性耐药机制的研究发现，BRAF抑制剂能反常地激活巨噬细胞中的MAPK通路，促使巨噬细胞产生和分泌VEGFC，诱导肿瘤对BRAF抑制剂耐药。

特殊亚型

纤维组织增生性黑色素瘤

“纤维组织增生性黑色素瘤常表现为皮肤深部浸润和显著纤维化，具有嗜神经性特点，多数转移至肺部。”美国加州大学Boris Bastian教授介绍，

纤维组织增生性黑色素瘤并无其他类型黑色素瘤常见的BRAF和RAS突变，其最常出现的功能缺失基因包括P53、NF1、CDKN2A等。但在73%患者中发现了

影响MAPK通路的其他基因改变，这些突变常联合出现，提示其具协作效应。治疗靶点包括MET、EGFR、ERBB2、IDH1、MAP2K1、PIK3CA、CDK4等。

葡萄膜黑色素瘤

芝加哥肿瘤中心Jason Luke教授介绍，50%葡萄膜黑色素瘤发生转移，目前尚无标准治疗方案；其最常见基因变异为GNAQ/11、BAP1等，与皮肤黑色素瘤的突变谱系迥然相异。目前对比MEK抑制剂单药和MEK、AKT抑制剂联合用药的II期研究正在进行。此外在研的靶点还包括MET、Hsp90等。

除传统小分子靶向治疗外，免疫治疗药物如Ipilimumab等也极具潜力。

肢端和黏膜黑色素瘤

北京大学肿瘤医院郭军教授介绍，肢端和黏膜黑色素瘤是国人最常见病理亚型。相对其他亚型而言，肢端黑色素瘤Breslow厚度较厚、溃疡和淋巴结转移比例较高。与普通皮肤黑色素瘤相比，肢端和黏膜亚型发病诱因、分子机制可能迥然相异，主要包括mTOR、Rb-CDK4、

GNAQ/11通路。

中国人群中mTOR突变发生率在肢端型为10.6%，黏膜型为14.4%。携带mTOR突变患者的总生存明显短于野生型患者。郭教授团队在43例突变病例中发现37种不同突变类型，在体外实验发现其中至少3种为功能获得性突变；在208例中国肢端黑色素

瘤患者中发现，CDKN2A拷贝数降低比例为62.5%，CyclinD1拷贝数增加比例为47.1%，而CDK4拷贝数增加率为29.8%，均高于高加索人；检测黏膜黑色素瘤GNAQ/11突变情况发现，GNAQ突变率为3.9%，GNA11突变率为5.6%，以错义突变为主，最常见突变热点为Q209。

系统治疗

免疫治疗：联合用药、寻找最佳配伍是发展趋势

免疫治疗包括细胞因子(IL-2、IFN)、过继细胞治疗、免疫通路中针对监测点的相关单抗(CTLA-4、PD-1、PD-L1单抗)。

美国洛杉矶皮肤肿瘤研究所Steven O'Day教授介绍，Ipilimumab是CTLA-4单抗，通过阻断CTLA-4与B7结合而增强T细胞

反应，为首个可提高不可切除或转移性黑色素瘤OS的药物(中位OS为11.4个月，3年OS率为22%)。I/II期临床试验显示，Ipilimumab有效时间长、起效慢、有效比例低、免疫相关毒性与临床获益相关、使用免疫抑制剂拮抗其免疫相关不良反应并不影响其抗肿瘤作用。而DTIC与Ipilimumab联用会限制其有效性。目前正在寻找Ipilimumab疗效预测因子，但尚无确定结论。外周血中T细胞亚群的变化可能有一定的预测作用。

PD-1/PD-L1抗体(Nivolumab、Pembrolizumab)通过阻断PD-1与其受体

结合而活化T细胞；作用特点为抗肿瘤效应持续时间长、肿瘤控制率>50%、免疫相关毒性小于Ipilimumab。目前Nivolumab联合Ipilimumab的研究正在进行。联合用药、寻找最佳配伍仍是发展趋势，相信未来大部分黑色素瘤患者将迎来临床治愈。

小分子靶向治疗：耐药为面临的最大问题

德国艾森大学Dirk Schadendorf教授介绍，白种人群中BRAF突变比例达60%，以Vemurafenib和Dabrafenib为代表的BRAF抑制剂取得了骄人疗效。Vemurafenib和Dabrafenib可明确延长IV期BRAF

V600E/K突变患者的PFS和OS；但其单药起效时间并不长，在半年左右后常会出现继发性耐药。而目前靶向治疗所面临的最大问题即是耐药。

全基因组测序发现，BRAF抑制剂获得性机制

包括NRAS Q61错义突变、BRAF扩增、MEK1/2错义突变、MITF扩增等。针对应用BRAF和MEK联合治疗出现耐药者，目前药物研发热点主要有：寻找新MEK抑制剂或ERK抑制剂、抑制代

偿性通路、应用以PD-1/PD-L1抑制剂为代表的免疫治疗药物等。目前认为，联合应用BRAF和MEK抑制剂可进一步延长疗效持续时间，但只有联合免疫治疗才可能达到治愈。

(下转第23版)