

(上接第 22 版)



Sanjiv Agarwala



Robert Andtbacka



Vernon Sondak



Giorgos Karakousis



Minyoung Lee



张文震

梁广全

李婧婧

斯璐

白雪

连斌

化疗：不失为一种重要治疗手段

法国古斯塔夫·鲁西癌症研究所 Alexander Eggermont 教授指出，临床研究显示达卡巴嗪和替莫唑胺对于Ⅳ期黑色素瘤的疗效非常有限，增加剂量无获益。

近 3 年涌现的新药包括 Tasisulam、Selumetinib、

Elesclomol、索拉非尼、贝伐珠单抗、白蛋白结合型紫杉醇等。一项Ⅲ期临床试验比较 Tasisulam 和紫杉醇的疗效和安全性，发现紫杉醇安全性更高、OS、PFS 及 RR 均占优势。

MEK 抑制剂 Selumetinib 在临床前和临床试验中均显

示，可提高肿瘤对化疗的敏感性。一项Ⅱ期研究显示，Elesclomol 和紫杉醇联合使用具有协同作用，延长 PFS。还有研究比较 TC 方案联合或不联合贝伐珠单抗、TC 方案联合或不联合索拉非尼，结果显示组间均未见明显差异。白蛋

白结合型紫杉醇相比于普通紫杉醇而言，可显著提高 Cmax 和 AUC，增加肿瘤细胞中紫杉醇浓度。一项Ⅲ期研究对比白蛋白结合型紫杉醇和 DTIC 疗效的差异，发现对 PFS 和 OS 而言，白蛋白紫杉醇占优，但神经毒性更显著。

辅助治疗

“在可切除的ⅡB、ⅢA、ⅢB 期患者中应用辅助治疗获益最大。”希腊雅典大学 Helen Gogas 教授介绍，目前用于辅助治疗的免疫疗法主要为 HD-IFN α 、Peg-IFN α 。IFN 作为辅助治疗用药，经临床试验证实可明确降低 DFS、OS 相关风险。研究提示，可能从 IFN α 治疗中获益的生物标志物包括：自身免疫病、血浆细胞因子谱、原发灶是否存在溃疡、肿

瘤炎症反应等。此外，已有基于不同基因型的多因素遗传学模型用于预测干扰素疗效。

未来可能用于辅助治疗的免疫治疗药物包括 CTLA4 抑制剂依匹单抗和 PD-1 单抗。IFN α 可明确延长 RFS，但对 OS 无影响；推荐疗程为 1 年。

目前，在辅助治疗中应用 CTLA4、PD-1 单抗或二者联合、在 V600E 突变患者中应用威罗非尼的临床试验正在开展。

黑色素瘤脑转移治疗待进一步探索

澳大利亚悉尼大学 Georgina Long 教授介绍，相比其他部位转移灶，脑转移灶 pAKT 的表达上升而 PTEN 下降（与较差预后相

关）。化疗和靶向药物中，能透过血脑屏障的仅有替莫唑胺和福莫司汀。在具有 BRAF V600E 突变的脑转移患者中应用 Dabrafenib，

客观有效率超过 30%，疾病控制率达 80%，OS 明显延长。而 Dabrafenib 联合 Trametinib 较 Dabrafenib 单药能进一步改善 PFS。

目前，Nivolumab +/- Ipilimumab、全脑放疗序贯 Pembrolizumab、Dabrafenib 联合 Trametinib 等用于脑转移的研究正在进行。

局部治疗

黑色素瘤瘤体内治疗：瘤体内及区域内注射有效、可行

黑色素瘤瘤体内治疗旨在通过溶瘤性获得局部控制，同时通过诱导系统性免疫反应获得全身疗效。适合于瘤内注射的病灶主要包括皮肤和皮下病灶以及浅表淋巴结。

美国 Temple 大学医学院 Sanjiv Agarwala 教授

和美国犹他大学 Robert Andtbacka 教授指出，目前供瘤体内注射的在研药物有 Allovectin-7、PV-10、OncoVEX^{GM-CSF}。研究显示，在ⅢB-ⅣM1a/b 期黑色素瘤患者中，瘤体内注射 Allovectin-7 疗效优于 DTIC/TMZ 方案化疗。

PV-10 是一种瘤体内注射的化学消融治疗药物，可致肿瘤细胞急性自噬、诱发全身系统性免疫反应，50% 注射病灶可达 CR。T-VEC 在临床试验中显示出高达 41% 的 CR 率，OS 优于作为对照的 GM-CSF，局部控制和疗效持续时间更佳；亚组

分析发现，T-VEC 有防止ⅢB/ⅢC 期患者发展到Ⅳ期的作用。目前正在进行 T-VEC 作为术前新辅助治疗、T-VEC 联合 Ipilimumab 等药物同时应用的临床试验。整体而言，瘤体内及区域内注射有效、可行，适合特定的黑色素瘤患者。

前哨淋巴结活检：为中等厚度黑色素瘤预后因素

美国宾夕法尼亚大学 Perelman 医学院 Giorgos Karakousis 教授介绍，目前前哨淋巴结（SLN）活检为中等厚度黑色素瘤的

预后因素，预期阳性率为 15%~20%。目前推荐在原发灶厚度 ≥ 1.0 mm，或厚度 <1.0 mm 但合并其他侵袭特性、临床淋巴结阴性

患者中进行 SLN 活检。而 SLN 阳性与否具有明显的预后意义。在原发灶厚度为 1.2~3.5 mm 的患者进行 SLN 活检可改善生存。

宾州大学单中心经验显示，T1 期黑色素瘤 SLN 阳性率为 5%。通常情况下不推荐厚度 ≤ 0.75 mm 黑色素瘤患者进行 SLN 活检。

黑色素瘤局部复发：隔离肢体热灌注 / 输注可行

Giorgos Karakousis 教授介绍，现已知对于伴有大量黑色素瘤局部移行转移的患者而言，进行局

部切除及截肢手术并没有获益。

隔离肢体热灌注 / 输注是通过经皮穿刺或外科

手术分离肢体血管，进行剂量大于全身化疗的局部灌注化疗，中位完全缓解率可达 50.4% 和 33%，必

要时可重复进行。不良反应主要为局部红斑、水肿，严重者可合并骨室筋膜综合征。

进展期黑色素瘤：可行手术联合全身治疗

美国 H. Lee Moffitt 肿瘤中心暨研究所 Vernon Sondak 教授认为，未来Ⅳ期黑色素瘤的标准治疗模式为：尽可能切除所有病灶并入组辅助治疗的临床

试验。

对于肿瘤无法完全切除的患者，若 PS 评分好、伴发疾病少、肿瘤负荷小，则推荐大剂量 IL-2。对于 IL-2 治疗失

败或不适于 IL-2 者，具有 V600 突变且肿瘤负荷小，或 BRAF 野生型患者可考虑 Ipilimumab 治疗。对于肿瘤负荷大、有症状或 Ipilimumab 治疗失败的

BRAF V600 突变患者，建议 BRAF 抑制剂 $\pm$ MEK 抑制剂治疗。对于难治愈复发的患者，可考虑 PD-1 抗体。此外，还可考虑参与临床试验。

东亚黑色素瘤治疗

亚洲黑色素瘤发病率逐年增加，就诊时分期相对较晚。藉此，韩国成均馆大学三星医学中心 Minyoung Lee/Jeeyun Lee 教授、台湾长庚大学张文震教授、北京大学肿瘤医院郭军教授、香港浸会医院梁广全教授以及新加坡国立肿瘤中心 Richard Quek 教授针对黑色素瘤管理进行研讨。

东亚最常见类型为肢端和黏膜黑色素瘤。关于辅助治疗，对皮肤黑色素瘤仍推荐大剂量干扰素，而对黏膜黑色素瘤推荐替莫唑胺为主的化疗。对于转移性黑色素瘤而言，化疗仍是最常见治疗方案，有基因突变者可尝试相关靶向治疗。新疗法（包括 CTLA-4 单抗、PD-1 单抗等）尚未普及。

论文交流

目前 Vemurafenib、Ipilimumab 等靶向药物尚未在中国上市，且价格昂贵；国内对于晚期黑色素瘤的治疗仍以化疗为主。中山大学肿瘤医院李婧婧博士介绍白蛋白结合型紫杉醇治疗晚期黑色素瘤的单中心经验，采用白蛋白紫杉醇 + 卡铂方案，每 2 周期评效 1 次，结果表明耐受性良好、有一定疗效。

北京大学肿瘤医院斯璐副教授介绍，其团队探索伊马替尼在具有 c-Kit 基因突变的术后高危患者中作为辅助治疗用药的疗效和安全性。前期试验结果初步判定，有 c-Kit 基因突变的术后高

危患者可能无法从伊马替尼辅助治疗中获益。

北京大学肿瘤医院白雪博士介绍，其团队分析对比 617 例肢端和 405 例非肢端皮肤黑色素瘤患者资料，结果提示，与非肢端皮肤黑色素瘤相比，肢端皮肤黑色素瘤更易诊断、复发，可能预示预后及对治疗反应更差。

北京大学肿瘤医院连斌博士介绍，其团队对晚期黏膜黑色素瘤患者进行的生存分析显示，黏膜黑色素瘤预后较皮肤黑色素瘤更差，OS 与 M 分期、LDH 水平和 c-Kit 突变状态明确相关，但结论尚待前瞻性研究进一步证实。