

- [21] 戴艳丽,张译心,邱怀雨,等. 颈内动脉海绵窦段动脉瘤继发颈内动脉闭塞的海绵窦综合征一例. 中华眼科杂志, 2013, 49(4): 366-368.
- [22] 袁敏而,练莘,易长贤,等. 埃迪瞳孔患者瞳孔对光反射的观察. 新医学, 2010, 12(41): 803-805.
- [23] 黄铁刚,张世民. Horner 综合征. 中国临床解剖学杂志, 2008, 6(26): 696-699.
- [24] Anthony P, Michael AB, Neil RM. The Neum-ophthalmology Survival Guide. Louis: Mosby, 2007, 26(12): 296-297.
- [25] 张红,杨林,陈懋,等. 急诊中瞳孔检查对昏迷及休克患者病程判断的重要性分析. 现代生物医学进展, 2012, 12(31): 6089-6091.
- [26] 陈俊抛,黄焰,袁明贤,等. 神经梅毒 120 例临床分析. 新医学, 2010, 12(41): 786-788.
- [27] 袁路. 提上睑肌切除联合自体阔筋膜额肌悬吊术治疗 Marcus-Gunn 综合征. 浙江大学, 2013.
- [28] 刘敬业,只达石,靳永恒,等. 急性重型颅脑损伤 453 例临床分析. 中华神经外科杂志, 1995, 11(3): 141.
- [29] 张远征,段国升,张纪. 急性颅高压双瞳散大后意识和呼吸功能不可逆的时限—实验研究. 中华神经外科杂志, 1987, 4(3): 214.
- [30] 董广宇,兰周华,林智敏. 重型颅脑损伤早期瞳孔变化与预后关系的量化研究. 海南医学, 2008, 4(19): 23-24.

恶性黑色素瘤脑转移内科治疗的研究进展

刘家祺 综述 亓发芝 审校

复旦大学附属中山医院,上海 200032

摘要: 恶性黑色素瘤的脑转移治疗方法有限,预后差。随着免疫治疗及分子靶向治疗的发展,以过继性细胞回输治疗、CTLA-4 抑制剂、PD-1 抑制剂、BRFA 抑制剂和 MEK 抑制剂等新的内科治疗方案正逐步改善着恶性黑色素瘤脑转移病人的预后,显示出良好的应用前景。本文对恶性黑色素瘤脑转移的内科治疗进展做一综述,以期临床医生和科研工作者进一步重视此方面的研究。

关键词: 黑色素瘤; 脑转移; 免疫治疗; 靶向治疗; 内科治疗

恶性黑色素瘤是源于黑色素细胞的高度恶性肿瘤,在我国其发病率有逐年上升之势。脑转移约占全部转移性黑色素瘤的 37%,且发病隐匿,难以早期诊断,致死率高,平均生存期不超过 6 个月^[1],严重威胁人类健康。为此,手术、放疗、化疗等技术先后被用于恶性黑色素瘤脑转移的临床治疗。然而,上述方法对恶性黑色素瘤脑转移的疗效有限^[2],不能显著改善预后。近年来,随着免疫治疗和分子靶向治疗研究领域的发展,新的抗黑色素瘤药物不断涌现,相信会对恶性黑色素瘤脑转移的临床治疗带来崭新的局面。本文即对恶性黑色素瘤脑转移的治疗进展做一综述。

1 化疗药物

用于治疗恶性黑色素瘤的化疗药物有达卡巴

嗪、替莫唑胺、福莫司汀、铂类、紫杉醇等。其中,替莫唑胺和福莫司汀由于能透过血脑屏障,因此被推荐为治疗黑色素瘤脑转移的一线用药。II 期临床研究表明,替莫唑胺治疗恶性黑色素瘤脑转移的总体缓解率为 7%,总生存期为 3.5 个月^[3];福莫司汀的总体缓解率为 17%,总生存期为 6.5 个月^[4]。虽然化疗药物曾一度作为恶性黑色素瘤脑转移治疗的标准方案,但现有化疗药物均未明显延长患者生存期,治疗效果有限。随着免疫治疗和靶向治疗的出现,其地位有望被取代。

2 过继性细胞回输治疗 (Adoptive cell therapy, ACT)

ACT 是将体外激活的自体免疫效应细胞回输给患者,以杀伤患者体内肿瘤细胞的一种治疗方

基金项目: 国家重大科学研究计划项目(2013CB932502)

收稿日期: 2015-03-25; 修回日期: 2015-06-05

作者简介: 刘家祺(1985-),男,博士,住院医师,研究方向: 恶性黑色素瘤转移的机制。

通讯作者: 亓发芝(1966-),男,博士,主任医师,博士生导师,研究方向: 体表肿瘤, Email: qi.fazhi@zs-hospital.sh.cn。

法。ACT自1988年问世以来,历经改进,现对恶性黑色素瘤的缓解率已达到了40%~72%。在转移性黑色素瘤治疗方面,目前研究较多的是肿瘤浸润淋巴细胞(tumor-infiltrating lymphocytes, TIL)。恶性黑色素瘤较之其他恶性肿瘤具有高免疫原性,其转移灶中存在着功能性TIL,可以直接杀伤肿瘤细胞,并分泌IL-2、ITF- γ 和TNF等细胞因子参与抗肿瘤作用。临床实验表明,利用TIL的ACT方案可以使72%的恶性黑色素瘤转移灶缩小,且对40%的患者能够持续起效,有效减轻了肿瘤负荷。针对脑转移,有文献报道,在接受TIL回输治疗的患者中,缓解率达41%,明显优于传统的治疗方法^[5]。

然而,ACT对颅内病灶的有效率仍明显低于其它组织器官。究其原因,主要是中枢神经系统的特殊性——血脑屏障限制外周免疫细胞、尤其是淋巴细胞的进入,回输进入病人外周循环的免疫细胞难以大量通过血脑屏障直接杀伤颅内肿瘤;同时,脑组织的微环境对细胞毒性T细胞免疫反应的发生有抑制作用。因此,如何更有效的提高颅内作用效力是ACT的研究方向之一。

3 特异性细胞毒性T淋巴细胞抗原-4(cytotoxic T lymphocyte antigen-4, CTLA-4/CD152)抑制剂

CTLA-4是调节T细胞抗肿瘤免疫应答的重要负性调控分子,主要表达于调节性T细胞和活化的T细胞,在效应T细胞活化过程中发挥抑制作用,与肿瘤的免疫耐受直接相关。而阻断CTLA-4的免疫抑制途径,可以大幅提升抗肿瘤免疫的效力。

Ipilimumab是一种抑制CTLA-4的单克隆抗体,通过阻断T细胞表面的CTLA-4分子,增强并延长适应性免疫对肿瘤细胞的免疫应答。Ipilimumab于2011年获得FDA批准,用于治疗转移性恶性黑色素瘤,被认为是一种安全、有效的抗癌药物。一项多中心临床研究表明,ipilimumab能够在中枢神经系统中表现出生物活性,对部分恶性黑色素瘤脑转移病人的预后具有积极作用——当患者病灶较小,尚未表现出临床症状的情况下,应用ipilimumab可以获得令人满意的临床疗效,与此同时,不良事件仅表现为腹泻和乏力^[6]。Ipilimumab可对脑转移灶持续起效,其无进展中位时间达15个月^[7]。近年来,EAP(Expanded Access Program)研究将脑转移患者收入入组,对ipilimumab在脑转移患者中的安全性和有效性进行更有针对性的评估,取得了积极的结果^[8],配合立体定向放射治疗则有望进一步延长

恶性黑色素瘤脑转移患者的生存率^[9]。

值得注意的是,在几组II期临床研究中,ipilimumab的临床效果似乎受类固醇药物的影响,在没有使用类固醇药物的患者中,ipilimumab的缓解率更高^[10]。目前,尚不明确这种差异是由两种药物间具有某种拮抗作用所引起的,还是由于使用类固醇药物的患者本身病情较为严重而造成的。

尚未明确的还有ipilimumab对抗恶性黑色素瘤脑转移的治疗机制。既往理论认为ipilimumab不能通过血脑屏障^[11],然而,临床研究证实ipilimumab对恶性黑色素瘤脑转移的预后有积极作用。对此,有观点认为,ipilimumab主要作用于全身免疫系统,而非直接作用于颅内局部环境^[12];也有观点认为,在发生脑转移的情况下,血脑屏障功能较正常时低下,通透性增加,客观上为ipilimumab进入颅内提供了有利条件^[13]。

4 程序性细胞死亡分子1(programmed death 1, PD-1)抑制剂

PD-1广泛表达于T细胞、B细胞、NK细胞等免疫细胞,发挥与CTLA-4类似的免疫抑制作用。PD-1配体PD-L1在恶性黑色素瘤细胞高表达,与免疫细胞的PD-1结合,可介导负性调节信号,抑制抗肿瘤免疫应答。抗PD-1/PD-L1抗体可阻断这一负性调节信号,从而增强抗肿瘤免疫效力^[14]。

PD-1抗体的出现是抗肿瘤研究领域的突破性进展。FDA分别于2014年9月和12月批准重组人源PD-1单抗pembrolizumab和nivolumab用于经ipilimumab治疗无效/恶化或对ipilimumab和BRAF抑制剂双重耐药的BRAF V600基因突变的晚期黑色素瘤患者的治疗。应用pembrolizumab治疗晚期恶性黑色素瘤的II期临床研究表明,其中位无进展生存时间为23周,1年生存率为71%,3或4级不良反应发生率为12%,仅有4%的患者因不良反应停药^[15]。而针对nivolumab的一项I期临床实验证明,对于ipilimumab治疗无效的晚期黑色素瘤患者,nivolumab的有总体效率达32%,中位有效时间为92周,3年生存率超过40%,3或4级不良反应发生率仅为14%,且与药物剂量无明显相关性^[16]。可见,与ipilimumab相比,PD-1抑制剂在有效率、疗效持续时间及不良反应控制方面更具优势,应用前景值得期待。但关于PD-1对黑色素瘤脑转移治疗效果的临床证据尚不充分,需要进一步观察、研究。

5 BRAF 抑制剂

BRAF 是 MAPK 信号通路的蛋白激酶,通过 Ras-Raf-MEK-MAPK 调节细胞的增殖、生长和侵袭,在恶性黑色素瘤发生与发展过程中起关键作用,约半数晚期黑色素瘤患者存在该基因变异,其中超过 70% 为 V600E 型,另有 10% ~ 30% 为 V600K 型^[17]。BRAF 抑制剂 dabrafenib (GSK-2118436) 和 vemurafenib (PLX4032) 在 BRAF V600 变异的恶性黑色素瘤治疗中取得了良好的效果。在一项 45 例样本的研究中,针对已发生转移的患者,dabrafenib 和 vemurafenib 的总体缓解率达到 50%,总体无进展生存期较对照组延长 5.5 个月^[18]。

Dabrafenib 是选择性 BRAF 抑制剂,2009 年进入 I 期临床实验,发现在 10 名 BRAF Val600E 变异恶性黑色素瘤脑转移患者中,9 名(90%)病灶明显缩小,4 名完全缓解(40%)。鉴于此,开展了专门针对脑转移的 II 期临床实验,发现 dabrafenib 对未治和经治(经过手术和/或放疗) BRAF Val600E 未变异的恶性黑色素瘤脑转移患者的缓解率分别为 38% 和 31%,无进展生存期为 16 周,总生存期为 31 ~ 33 周;对未治和经治(经过手术和/或放疗)的 BRAF Val600K 变异患者,缓解率分别为 33% 和 50%,无进展生存期 8 ~ 16 周,总生存期为 16 ~ 22 周^[19]。而同条件下,传统化疗方案仅能获得约 10% 的缓解率,无进展生存期低于 8 周,总生存期仅为 12 ~ 20 周^[20]。可见,dabrafenib 在治疗恶性黑色素瘤脑转移方面,较之传统化疗方案具有明显优势。Dabrafenib 的总体不良事件(adverse events, AEs)发生率为 30%^[21],且多数可控。其中颅内出血的发生率约为 6%,并不高于该事件的背景发生率;中毒反应表现为皮肤损害、发热、乏力、头疼和关节痛,可经降低剂量、停药后缓解或消失^[22]。Dabrafenib 相对安全并且总体有效,或将成为治疗恶性黑色素瘤脑转移的一线用药^[19]。

Vemurafenib 于 2011 年通过 FDA 认证,是选择性 BRAF V600E 突变抑制剂^[23]。II 期临床实验表明,vemurafenib 在 BRAF V600E 突变型转移性恶性黑色素瘤的治疗中,其缓解率为 48%^[24]。尽管有学者认为 vemurafenib 对颅内转移的疗效并不令人满意,但仍不乏 vemurafenib 成功用于治疗恶性黑色素瘤脑转移的报道^[25]。最近的一项纳入 22 名恶性黑色素瘤脑转移患者的回顾性研究显示,vemurafenib 能获得 50% 的缓解率,且 vemurafenib 治疗组

的无进展期明显延长(23 周 vs 14 周),总体生存时间也明显好于对照组(46 周 vs 21 周)^[26]。也有学者将 vemurafenib 用于新辅助治疗,待颅内病灶缩小后再施行手术,取得良好效果^[25]。因此,vemurafenib 也有望成治疗恶性黑色素瘤脑转移的有效手段^[20]。

BRAF 抑制剂可以有效提高恶性黑色素瘤脑转移患者的缓解率,延长生存期。在进一步的研究中,不良事件与药物使用的关系将得到明确,以进一步提高 BRAF 抑制剂的安全性。尽管前景广阔,但获得性耐药依然是临床应用 BRAF 抑制剂的最大阻碍。为此,BRAF 抑制剂与其它治疗方案的联合使用成为恶性黑色素瘤脑转移研究领域的热点话题。

6 MEK 抑制剂

MEK 是 BRAF 基因的下游产物,参与 Ras-Raf-MEK-MAPK 细胞信号通路,是治疗恶性黑色素瘤脑转移的新靶点,首个 MEK 抑制剂 trametinib (GSK1120212) 的出现,为晚期 BRAF Val600 黑色素瘤患者提供了新的选择。Trametinib 是 MEK1 和 MEK2 的选择性抑制剂,分子量小,对 BRAF V600E 和 BRAF V600K 突变的恶性黑色素瘤的疗效显著^[27]。然而,截至目前,有关 trametinib 在颅内效力的证据仅限于少量报道,脑转移患者是否能从 trametinib 直接获益仍值得讨论。有学者对 trametinib 通过血脑屏障进入颅内的机理进行了研究,认为血脑屏障内皮细胞上存在外流转运蛋白,其中,P-糖蛋白(P-glycoprotein, P-gp)能够作用于 trametinib,阻止 trametinib 入颅^[28]。因此,有关 trametinib 对恶性黑色素瘤脑转移的治疗效果仍待进一步明确。

7 结语

脑转移是转移性恶性黑色素瘤患者的主要死亡原因,个体化、系统性的治疗方案有望切实解除病人的痛苦。肿瘤细胞可以通过改变表面特征逃避免疫系统的识别和攻击,甚至产生耐药,而联合使用多种药物,有可能降低不良反应,更好地抑制肿瘤细胞增殖,提高治疗效果。同时,在肿瘤细胞通过血脑屏障、定植脑组织的机制研究方面,虽有一些进展,但远未明确,仍需要进一步研究。在未来的研究中,探索更为精确的靶向标记,更有效力的作用因子,更加完善的系统治疗方案,将是工作的重要方向^[29],而跨越血脑屏障的药物传递系统也将成为今后研究的重点内容^[30]。

参 考 文 献

- [1] Busch C , Krochmann J , Drews U . Human melanoma cells in the rhombencephalon of the chick embryo: a novel model for brain metastasis. *Exp Dermatol* ,2012 ,21(12) : 944-947.
- [2] Khan KH , Goody RB , Hameed H , et al . Metastatic melanoma: a regional review and future directions. *Tumori* ,2012 , 98(5) : 575-580.
- [3] Kirkwood JM , Bastholt L , Robert C , et al . Phase II , open-label , randomized trial of the MEK1/2 inhibitor selumetinib as monotherapy versus temozolomide in patients with advanced melanoma. *Clin Cancer Res* ,2012 ,18(2) : 555-567.
- [4] Addeo R , Zappavigna S , Luce A , et al . Chemotherapy in the management of brain metastases: the emerging role of fote-mustine for patients with melanoma and NSCLC. *Expert Opin Drug Saf* ,2013 ,12(5) : 729-740.
- [5] Khammari A , Knol AC , Nguyen JM , et al . Adoptive TIL transfer in the adjuvant setting for melanoma: long-term patient survival. *J Immunol Res* ,2014 ,2014: 186212.
- [6] Margolin K , Ernstoff MS , Hamid O , et al . Ipilimumab in patients with melanoma and brain metastases: an open-label , phase 2 trial. *Lancet Oncol* ,2012 ,13(5) : 459-465.
- [7] Nieder C . Ipilimumab in patients with melanoma and brain metastases. *Lancet Oncol* ,2012 ,13(7) : e277-e278.
- [8] Queirolo P , Spagnolo F , Ascierto PA , et al . Efficacy and safety of ipilimumab in patients with advanced melanoma and brain metastases. *J Neurooncol* ,2014 ,118(1) : 109-116.
- [9] Tazi K , Hathaway A , Chiuzan C , et al . Survival of melanoma patients with brain metastases treated with ipilimumab and stereotactic radiosurgery. *Cancer Med* ,2015 ,4(1) : 1-6.
- [10] Queirolo P , Spagnolo F , Ascierto PA , et al . Efficacy and safety of ipilimumab in patients with advanced melanoma and brain metastases. *J Neurooncol* ,2014 ,118(1) : 109-116.
- [11] Fonkem E , Uhlmann EJ , Floyd SR , et al . Melanoma brain metastasis: overview of current management and emerging targeted therapies. *Expert Rev Neurother* ,2012 ,12(10) : 1207-1215.
- [12] Queirolo P , Spagnolo F , Ascierto PA , et al . Efficacy and safety of ipilimumab in patients with advanced melanoma and brain metastases. *J Neurooncol* ,2014 ,118(1) : 109-116.
- [13] Silk AW , Bassetti MF , West BT , et al . Ipilimumab and radiation therapy for melanoma brain metastases. *Cancer Med* , 2013 ,2(6) : 899-906.
- [14] McDermott DF , Atkins MB . PD-1 as a potential target in cancer therapy. *Cancer Med* ,2013 ,2(5) : 662-673.
- [15] Bagechi S . Pembrolizumab for treatment of refractory melanoma. *Lancet Oncol* ,2014 ,15(10) : e419.
- [16] Hamid O , Robert C , Daud A , et al . Safety and tumor responses with lambrolizumab (anti-PD-1) in melanoma. *N Engl J Med* ,2013 ,369(2) : 134-144.
- [17] Hauschild A , Grob JJ , Demidov LV , et al . Dabrafenib in BRAF-mutated metastatic melanoma: a multicentre , open-label , phase 3 randomised controlled trial. *Lancet* ,2012 ,380(9839) : 358-365.
- [18] Klein O , Clements A , Menzies AM , et al . BRAF inhibitor activity in V600R metastatic melanoma. *Eur J Cancer* , 2013 ,49(5) : 1073-1079.
- [19] Menzies AM , Long GV , Murali R . Dabrafenib and its potential for the treatment of metastatic melanoma. *Drug Des Devel Ther* ,2012 ,6: 391-405.
- [20] Carlino MS , Fogarty GB , Long GV . Treatment of melanoma brain metastases: a new paradigm. *Cancer J* ,2012 ,18(2) : 208-212.
- [21] Long GV , Trefzer U , Davies MA , et al . Dabrafenib in patients with Val600Glu or Val600Lys BRAF-mutant melanoma metastatic to the brain (BREAK-MB) : a multicentre , open-label , phase 2 trial. *Lancet Oncol* ,2012 ,13(11) : 1087-1095.
- [22] Rutkowski P , Blank C . Dabrafenib for the treatment of BRAF V600-positive melanoma: a safety evaluation. *Expert Opin Drug Saf* ,2014 ,13(9) : 1249-1258.
- [23] Flaherty L , Hamid O , Linette G , et al . A single-arm , open-label , expanded access study of vemurafenib in patients with metastatic melanoma in the United States. *Cancer J* , 2014 ,20(1) : 18-24.
- [24] Rahman A . Vemurafenib and cobimetinib in BRAF-mutated melanoma. *Lancet Oncol* ,2014 ,15(12) : e535.
- [25] Melnik I , Lotem M , Yoffe B . A new role of vemurafenib as a neoadjuvant treatment of axillary and brain melanoma metastases. *Case Rep Oncol Med* ,2013 ,2013: 794239.
- [26] Dzienis M R , Atkinson V G . Response rate to vemurafenib in patients with B-RAF-positive melanoma brain metastases: a retrospective review. *Melanoma Res* ,2014 ,24(4) : 349-353.
- [27] Kim K B , Kefford R , Pavlick AC , et al . Phase II study of the MEK1/MEK2 inhibitor Trametinib in patients with metastatic BRAF-mutant cutaneous melanoma previously treated with or without a BRAF inhibitor. *J Clin Oncol* ,2013 ,31(4) : 482-489.
- [28] Vaidhyanathan S , Mittapalli RK , Sarkaria JN , et al . Factors influencing the CNS distribution of a novel MEK-1/2 inhibitor: implications for combination therapy for melanoma brain metastases. *Drug Metab Dispos* ,2014 ,42(8) : 1292-1300.
- [29] Lyle M , Long GV . The role of systemic therapies in the management of melanoma brain metastases. *Curr Opin Oncol* , 2014 ,26(2) : 222-229.
- [30] 康建磊 ,王寅千 ,于书卿 . 药物透过血脑屏障的研究进展. *国际神经病学神经外科学杂志* ,2012 ,39(4) : 366-369.