

黑色素瘤的危险因素分析及治疗的研究进展

顾敬喜¹, 邹 慧^{2*}

¹郯城县皮肤病防治站皮肤科, 山东 临沂

²临沂市中心医院皮肤科, 山东 临沂

收稿日期: 2024年5月19日; 录用日期: 2024年6月13日; 发布日期: 2024年6月20日

摘 要

黑色素瘤是由黑色素细胞无调节的克隆生长而引起的, 常见于皮肤, 亦见于粘膜、眼脉络膜等部位, 早期易发生血道和淋巴道转移, 恶性程度高且预后差。该病的病因复杂, 被认为是由遗传易感性和环境暴露相互作用的结果。近年来除了外科手术外, 靶向治疗、免疫检查点抑制剂迅速成为黑色素瘤的研究热点。

关键词

黑色素瘤, 病因, 外科手术, 靶向治疗, 免疫检查点抑制剂

Research Progress in Risk Factors Analysis and Treatment of Melanoma

Jingxi Gu¹, Hui Zou^{2*}

¹Department of Dermatology, Tancheng County Skin Disease Prevention Station, Linyi Shandong

²Dermatology Department, Linyi Central Hospital, Linyi Shandong

Received: May 19th, 2024; accepted: Jun. 13th, 2024; published: Jun. 20th, 2024

Abstract

Melanoma is caused by unregulated clonal growth of melanocytes, which is common in the skin, mucous membrane, choroid and other parts of the eye. It is prone to hematogenous and lymphatic metastasis in the early stage, with a high degree of malignancy and poor prognosis. The etiology of the disease is complex, which is considered to be the result of the interaction between genetic susceptibility and environmental exposure. In recent years, in addition to surgery, targeted therapy and immune checkpoint inhibitors have rapidly become the research focus of melanoma.

*通讯作者。

Keywords

Melanoma, Pathogeny, Surgery, Targeted Therapy, Immune Checkpoint Inhibitor

Copyright © 2024 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

1. 引言

黑色素瘤是最具侵袭性和致命性的皮肤癌,虽然只占有所有皮肤癌的4%,但它导致的皮肤癌相关死亡人数却是全球最高的。黑色素瘤的发病有明显的种族差异,白人患病风险大约是黑人、亚洲人或西班牙人的10倍[1]。在我国,该病的发病率及病死率逐年增长,且城市高于农村[2]。黑色素瘤的病因尚未明确,但研究表明与紫外线引起的基因突变、色素痣、免疫功能缺陷、家族史及吸烟等因素有关。目前,对黑色素瘤的治疗,除了外科手术之外,靶向治疗、免疫检查点抑制剂的临床应用也越来越广泛。

2. 黑色素瘤病因及发病机制

2.1. 紫外线

日晒是黑色素瘤最重要的环境危险因素[3]。间歇性日晒是引起黑色素瘤发病的主要决定因素,而且童年有晒伤史者患病风险会明显增加。紫外线经过大气层到达地面后,由95%的UVA(320~400 nm)和5%UVB(280~320 nm)组成,UVA和UVB都可引起发病。UVA主要通过氧化应激诱导损伤DNA,引起皮肤损伤,最终导致皮肤肿瘤的发生。皮肤表皮细胞内含有的光敏化合物和发色团会吸收UVA而被激发,从而将能量传递给周围的活性集团,产生大量的自由基,其通过氧化鸟嘌呤碱基为7,8-二氢-8-氧鸟嘌呤,使其与腺嘌呤而非胞嘧啶配对。另一方面通过脂质作用产生脂质过氧化产物进一步作用于细胞的DNA,从而造成DNA损伤;同时,UVA也会影响DNA的修复过程,7,8-二氢-8-氧鸟嘌呤可被特异性酶人氧鸟嘌呤糖基化酶1识别修复,若DNA损伤不能被修复,就会导致基因突变从而诱发黑色素瘤[4][5]。而UVB通过形成光产物(包括环丁烷嘧啶二聚体(CPDs)和6-4光产物(6-4PPs))直接损伤细胞DNA,CPDs和6-4PPs可以通过核苷酸切除修复途径被识别和修复。在这个途径中,DNA损伤敏感蛋白结合到DNA损伤部位,启动修复过程,如果不加以修复,UVB诱导的DNA损伤会导致突变的积累,使人们容易致癌和过早衰老[6]。

2.2. 色素痣

曾有文献证实色素痣与黑色素瘤的发生相关,痣的数量越多发生黑色素瘤的风险越高[7]。Pampena R等[8]通过回顾和荟萃分析,包括20,126例黑色素瘤患者,其中5852例(29.1%)与痣相关,证明29.1%的黑色素瘤可能来自先前存在的痣,70.9%的黑色素瘤可能来自新生痣。色素痣相关黑色素瘤(NAM)是指在组织病理学上痣与黑色素瘤的特征一致。NAM多为浅表性播散型黑色素瘤,较多见于年轻患者的躯干部。巨大先天性黑色素细胞痣与恶性黑色素瘤之间的联系已得到证实,据报道,巨大先天性黑色素细胞痣患者患黑色素瘤的风险在5%到40%之间。当色素痣的大小、色泽及形态(发生结节或溃疡时)发生变化,提示有恶变的可能时,要及早切除。

2.3. 免疫功能缺陷或减退

由于免疫系统缺陷或者减退, 如 HIV 感染者及肾移植患者, 恶性肿瘤的发病率会增加。据估计, 艾滋病感染者的黑色素瘤发病率是未感染者的 2.6 倍, 这可能是由于宿主免疫应答反应消除潜在恶性细胞的效率降低, 恶性肿瘤细胞具有更高的攻击性。而肾移植受者中非黑色素瘤皮肤癌的发病率增加已是公认的事实, 相关研究表明接受肾移植和长期免疫受抑制的患者与普通人群相比, 黑色素瘤的发病率增加了 3.6 倍。且男性肾脏移植受者患黑色素瘤的风险随着年龄的增长而增加, 但在女性移植受者中, 黑色素瘤的风险随着年龄的增长而趋于平稳[9]。

2.4. 遗传易感性

虽然大多数黑色素瘤是体细胞(如 NRAS、BRAF 基因)突变的结果, 但少数可遗传基因与黑色素瘤的发病有关, 如位于 9 号染色体上的 CDKN2A 基因。遗传该基因的人患黑色素瘤的风险会增加, 当该基因发生突变时, 可能会失去抑癌活性, 癌细胞会不受抑制地发展。虽然 CDKN2A 基因已被证明会增加黑色素瘤的发病率, 但仅有 3%~7% 的黑色素瘤可归因于家族遗传性[10]。有研究表明 CXCR4 通路可能是与一级亲属患黑色素瘤相关的易感通路, CXCR4 通路的富集与原发性黑色素瘤的 NRAS、BRAF 基因突变或 Breslow 厚度无关。它是一种 G 蛋白偶联受体, 特异性地与配体 CXCL12 反应, 转导细胞内信号, 调节细胞迁移、增殖、存活、细胞内钙离子增加和基因转录, 被报道是在各种癌症中表达最广泛的趋化因子受体。在黑色素瘤中, CXCR4 表达上调, 与细胞增殖、血管生成、转移和不良预后相关[11]。研究发现如食管癌、前列腺癌、乳腺癌、肾癌、结直肠癌、骨髓瘤和白血病等癌症具有家族聚集性, 以上癌症的发生能使患恶性黑色素瘤风险增加[12]。

2.5. 吸烟

许多研究报告指出吸烟和黑色素瘤之间呈负相关, 但 Jones MS 等[13]发现吸烟与前哨淋巴结转移、溃疡和 Breslow 厚度分级的增加存在直接的正相关性, 因此我们也应该鼓励黑色素瘤患者或有黑色素瘤风险的患者戒烟。

3. 黑色素瘤的治疗

外科手术是清除黑色素瘤原发病灶的首选治疗方案。随着对该病发病机制研究的深入及现代生物技术的不断发展, 多种免疫疗法在临床试验中获得成功, 使恶性黑色素瘤患者的总体存活率显著得到改善。

3.1. 外科手术切除

局部病灶切除是原发黑色素瘤的首选治疗方法, 通过前哨淋巴结的情况来判断原发肿瘤是否已经扩散。对于切除范围, 通过多项对照试验得出 1 cm 的切缘对于薄型黑色素瘤(厚度 ≤ 1.0 mm)是安全的, 对于厚度 ≥ 2.0 mm 黑色素瘤更倾向于使用 2 cm 的切缘, 尽管 2 cm 切缘组局部复发较多, 但总体存活率与 4 cm 切缘组相比无明显差异, 且皮肤移植的使用频率低[14]。

3.2. 免疫治疗

3.2.1. 靶向治疗

BRAF 抑制剂和 MEK 抑制剂已成为基因 BRAF 突变的晚期黑色素瘤的一线治疗。BRAF 抑制剂选择性地针对突变的 BRAF 激酶, 从而减少通过 MAPK 通路的信号转导, 抑制肿瘤细胞的生长。维罗非尼是第一个被批准的 BRAF 抑制剂, 在 III 期试验的最终报告中显示, 服用维罗非尼的患者平均随访 13.4 个月, 服用达卡巴嗪的患者平均随访 9.2 个月, 维罗非尼的总生存期(OS)明显优于服用达卡巴嗪的患者。

其他已被批准的 BRAF 抑制剂, 包括达拉非尼和恩可非尼, 其疗效结果非常相似[15]。在基因 BRAF 突变的肿瘤中, MEK 抑制剂导致周期蛋白 D1 的下调、P27 的上调、非磷酸化 RB 和生长停滞, 也能诱导 BRAF 突变细胞的分化、衰老和凋亡[16]。应用于临床的 MEK 抑制剂包括曲美替尼、考比替尼和比美替尼。BRAF 抑制剂联合 MEK 抑制剂可以延迟耐药的发生, 与单用 BRAF 抑制剂相比, 联合两种抑制剂也显示出更好的治疗反应和总生存期(OS)。目前已批准的 3 种联合疗法是达拉非尼/曲美替尼、维莫非尼/考比替尼和恩可非尼/比美替尼[17] [18]。另外, 对于基因 c-Kit 突变的黑色素瘤, c-Kit 抑制剂(如伊马替尼)是一种选择性地针对 c-Kit、BCR-ABL 等酪氨酸激酶的多靶点抑制剂, 通过阻断下游通路而发挥抗肿瘤作用[19]。

3.2.2. 免疫检查点抑制剂

近年来, 免疫检查点抑制剂(如抗 CTLA-4 和抗 PD-1 单克隆抗体)已被批准用于晚期黑色素瘤的一线治疗和晚期鳞状非小细胞肺癌(NSCLC)的二线治疗, 明显提高了晚期黑色素瘤和晚期鳞状 NSCLC 的总存活率。抗癌免疫反应的主要效应细胞是 T 淋巴细胞, 包括辅助性 T 细胞和细胞毒性 T 淋巴细胞(CTL)。辅助性 T 细胞在增殖抗肿瘤免疫反应中起着重要作用, 而 CTL 具有直接杀伤肿瘤细胞的能力。这两种 T 细胞的启动和激活都需要通过 T 细胞受体(TCR)和抗原呈递细胞(APC)上的抗原/MHC 复合物的结合。当 TCR 和抗原/MHC 复合物结合伴随着共刺激受体的参与时, 这会引起 T 细胞激活; 相反, 伴随着共抑制受体的参与时, 如细胞毒性淋巴细胞相关蛋白 4 (CTLA-4), 会导致 T 细胞受到抑制, 因此抗 CTLA-4 单克隆抗体与 CTLA-4 受体结合通过阻断免疫抑制过程而发挥抗肿瘤作用。目前用于临床的伊匹单抗是一种针对 CTLA-4 的全人源化的 IgG1 型单克隆抗体[19]。T 细胞上表达的程序性细胞死亡蛋白 1 (PD-1)受体, 已知的配体是 PD-L1 和 PD-L2。共抑制受体(PD-1)与其配体的结合导致 T 细胞凋亡, 下调细胞因子, 导致抗肿瘤免疫反应的抑制, 而抗 PD-1 单克隆抗体通过阻止 PD-1 受体与其配体的结合发挥抗肿瘤作用。常见的 PD-1 单抗有纳武单抗、派姆单抗等均为全人源化的 IgG4 型抗体[20]。

4. 总结

强烈的日晒、色素痣癌变、免疫功能缺陷及家族史等都是黑色素瘤的重要危险因素, 这为预防黑色素瘤提供了重要思路: 首先应避免人为的物理或化学因素反复刺激色素痣, 对发生于好摩擦部位的痣应及时切除; 其次应进行科学防晒, 另外, 补骨脂素和紫外线 A (PUVA)用于治疗牛皮癣、湿疹和白癜风, 使患者暴露于紫外线照射中, 可能会增加黑色素瘤的发生, 因此我们需要权衡在医疗治疗过程中的利与弊[21]。目前靶向治疗和免疫检查点抑制剂的临床应用大大改善了黑色素瘤患者的存活率, 更多的抗体也正处于临床试验阶段, 且对于抗体的不良反应、单靶点药物易产生耐药性、价格昂贵等问题, 急需进一步解决。

参考文献

- [1] Guy, G.P., Machlin, S.R., Ekwueme, D.U. and Yabroff, K.R. (2015) Prevalence and Costs of Skin Cancer Treatment in the U.S., 2002-2006 and 2007-2011. *American Journal of Preventive Medicine*, **48**, 183-187. <https://doi.org/10.1016/j.amepre.2014.08.036>
- [2] 刘杰, 朱丽萍, 杨旭丽, 等. 2014 年中国皮肤黑色素瘤发病与死亡分析[J]. 中国肿瘤. 2018, 27(4): 241-245. <https://doi.org/10.11735/j.issn.1004-0242.2018.04.A001>
- [3] Craig, S., Earnshaw, C.H. and Virós, A. (2018) Ultraviolet Light and Melanoma. *The Journal of Pathology*, **244**, 578-585. <https://doi.org/10.1002/path.5039>
- [4] 王一苓, 周佳磊, 白凯文, 等. 黑色素瘤的发病机制和治疗方法研究进展[J]. 药物生物技术, 2019, 26(4): 357-361. <https://doi.org/10.19526/j.cnki.1005-8915.20190417>
- [5] Sample, A. and He, Y. (2017) Mechanisms and Prevention of UV-Induced Melanoma. *Photodermatology, Photoim-*

- munology & Photomedicine*, **34**, 13-24. <https://doi.org/10.1111/phpp.12329>
- [6] Shah, P. and He, Y. (2015) Molecular Regulation of UV-Induced DNA Repair. *Photochemistry and Photobiology*, **91**, 254-264. <https://doi.org/10.1111/php.12406>
- [7] Burns, D., George, J., Aucoin, D., Bower, J., Burrell, S., Gilbert, R., *et al.* (2019) The Pathogenesis and Clinical Management of Cutaneous Melanoma: An Evidence-Based Review. *Journal of Medical Imaging and Radiation Sciences*, **50**, 460-469.E1. <https://doi.org/10.1016/j.jmir.2019.05.001>
- [8] Pampena, R., Kyrgidis, A., Lallas, A., Moscarella, E., Argenziano, G. and Longo, C. (2017) A Meta-Analysis of Nevus-Associated Melanoma: Prevalence and Practical Implications. *Journal of the American Academy of Dermatology*, **77**, 938-945.E4. <https://doi.org/10.1016/j.jaad.2017.06.149>
- [9] 郭婷婷, 图苏阿依·吾麦尔, 胡佳捷, 等. 皮肤黑色素瘤患者的预后及影响因素分析[J]. 癌症进展, 2024, 22(2): 141-145.
- [10] Cust, A.E., Mishra, K. and Berwick, M. (2018) Melanoma—role of the Environment and Genetics. *Photochemical & Photobiological Sciences*, **17**, 1853-1860. <https://doi.org/10.1039/c7pp00411g>
- [11] Li, W., Han, J., Widlund, H.R., Correll, M., Wang, Y.E., Quackenbush, J., *et al.* (2013) CXCR4 Pathway Associated with Family History of Melanoma. *Cancer Causes & Control*, **25**, 125-132. <https://doi.org/10.1007/s10552-013-0315-9>
- [12] Brandt, A., Sundquist, J. and Hemminki, K. (2011) Risk of Incident and Fatal Melanoma in Individuals with a Family History of Incident or Fatal Melanoma or Any Cancer. *British Journal of Dermatology*, **165**, 342-348. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2133.2011.10350.x>
- [13] Jones, M.S., Jones, P.C., Stern, S.L., Elashoff, D., Hoon, D.S.B., Thompson, J., *et al.* (2017) The Impact of Smoking on Sentinel Node Metastasis of Primary Cutaneous Melanoma. *Annals of Surgical Oncology*, **24**, 2089-2094. <https://doi.org/10.1245/s10434-017-5775-9>
- [14] Utjés, D., Malmstedt, J., Teras, J., Drzewiecki, K., Gullestad, H.P., Ingvar, C., *et al.* (2019) 2-cm versus 4-cm Surgical Excision Margins for Primary Cutaneous Melanoma Thicker than 2 Mm: Long-Term Follow-Up of a Multicentre, Randomised Trial. *The Lancet*, **394**, 471-477. [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(19\)31132-8](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(19)31132-8)
- [15] 张鹏晓, 胡念. 黑色素瘤免疫治疗作用机制研究进展[J]. 生物技术进展, 2023, 13(6): 900-906. <https://doi.org/10.19586/j.2095-2341.2023.0094>
- [16] Wohlmuth, C. and Wohlmuth-Wieser, I. (2021) Vulvar Melanoma: Molecular Characteristics, Diagnosis, Surgical Management, and Medical Treatment. *American Journal of Clinical Dermatology*, **22**, 639-651. <https://doi.org/10.1007/s40257-021-00614-7>
- [17] Long, G.V., Flaherty, K.T., Stroyakovskiy, D., Gogas, H., Levchenko, E., de Braud, F., *et al.* (2017) Dabrafenib Plus Trametinib versus Dabrafenib Monotherapy in Patients with Metastatic BRAF V600e/k-Mutant Melanoma: Long-Term Survival and Safety Analysis of a Phase 3 Study. *Annals of Oncology*, **28**, 1631-1639. <https://doi.org/10.1093/annonc/mdx176>
- [18] Dummer, R., Ascierto, P.A., Gogas, H.J., Arance, A., Mandala, M., Liskay, G., *et al.* (2018) Encorafenib Plus Binimetinib versus Vemurafenib or Encorafenib in Patients with BRAF-Mutant Melanoma (COLUMBUS): A Multicentre, Open-Label, Randomised Phase 3 Trial. *The Lancet Oncology*, **19**, 603-615. [https://doi.org/10.1016/s1470-2045\(18\)30142-6](https://doi.org/10.1016/s1470-2045(18)30142-6)
- [19] 孟燕, 蒋明东, 张献全. 黑色素瘤免疫治疗研究进展[J]. 现代医药卫生, 2020, 36(11): 1677-1680. <https://doi.org/10.3969/j.issn.1009-5519.2020.11.022>
- [20] Eggermont, A.M.M., Crittenden, M. and Wargo, J. (2018) Combination Immunotherapy Development in Melanoma. *American Society of Clinical Oncology Educational Book*, **38**, 197-207. https://doi.org/10.1200/edbk_201131
- [21] Carr, S., Smith, C. and Wernberg, J. (2020) Epidemiology and Risk Factors of Melanoma. *Surgical Clinics of North America*, **100**, 1-12. <https://doi.org/10.1016/j.suc.2019.09.005>