

晚期恶性黑色素瘤的治疗研究现状与进展

贺蓝鑫¹, 马金华^{2*}

¹青海大学研究生院, 青海 西宁

²青海大学附属医院肿瘤内科, 青海 西宁

收稿日期: 2024年3月7日; 录用日期: 2024年3月13日; 发布日期: 2024年6月11日

摘要

作为全球患者人数增长最快的恶性肿瘤之一, 恶性黑色素瘤的发病机制尚不清晰, 其往往容易发生远处转移、扩散, 而治疗晚期恶性黑色素瘤患者的手段有限, 预后往往是不理想。近些年, 得益于免疫学以及肿瘤生物学等前沿学科的迅速发展, 黑色素瘤的治疗进入一个新的阶段, 尤其是免疫和靶向治疗这一利器的出现与进展, 使晚期黑色素瘤患者的生存率有所上升, 但仍需要我们继续探索。本文作者就近年来对该病治疗研究现状与进展作如下综述。

关键词

晚期恶性黑色素瘤, 靶向治疗, 免疫治疗, 化疗, 手术治疗

Therapy for Advanced Malignant Melanoma: Current Research Status and Progress

Lanxin He¹, Jinhua Ma^{2*}

¹Graduate School, Qinghai University, Xining Qinghai

²Oncology Department, The Affiliated Hospital of Qinghai University, Xining Qinghai

Received: Mar. 7th, 2024; accepted: Mar. 13th, 2024; published: Jun. 11th, 2024

Abstract

As one of the fastest growing malignant tumors in the world, the pathogenesis of malignant melanoma is not clear, and it is often prone to distant metastasis and spread, the means in the treatment of advanced malignant melanoma are limited, the prognosis is often not ideal. In recent years, because of the rapid development of immunology and tumor biology, the treatment of me-

*通讯作者。

lanoma has entered a new stage, especially the appearance and progress of immunology and targeted therapy, the survival rate of patients with advanced melanoma has increased, but we still need to continue to explore. This article reviews the current status and progress in the treatment of this disease in recent years.

Keywords

Advanced Malignant Melanoma, Targeted Therapy, Immunotherapy, Chemotherapy, Surgical Treatment

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. 治疗

在晚期恶性黑色素瘤的治疗方面, 主要包括手术治疗、化疗、放疗和免疫、靶向治疗等方法[1]。手术治疗是尽量完整切除肿瘤, 减轻症状, 改善生活质量。化疗和放疗主要用于控制肿瘤的进展, 缓解症状, 延长患者生存时间。DREAM seq 研究, 靶向治疗和免疫治疗是近年来发展较快的治疗手段, 通过针对肿瘤细胞的特定靶点或调节患者的免疫系统, 来抑制肿瘤的生长和转移, 提高患者的生存率和生活质量。

1.1. 手术治疗

在晚期恶性黑色素瘤的治疗策略中, 手术治疗占据着重要的地位[2]。其主要目的是尽可能地切除肿瘤, 减轻患者的症状, 并为后续治疗提供基础。首先, 手术方式的选择是治疗过程中至关重要的一步。常见的手术方式有局部切除、广泛切除和淋巴结清扫术等。其中, 局部切除和广泛切除主要针对原发肿瘤, 而淋巴结清扫术则适用于已经转移至淋巴结的病例。手术方式的选择需要综合考虑肿瘤的大小、位置、临床分期及患者的整体情况。其次, 手术的时机也非常关键。对于无明显转移、手术可能达到根治目的的患者, 应尽早安排手术; 而对于已经出现远处转移的患者, 应评估手术的风险和收益, 可能需要先进行化疗或靶向治疗缩小肿瘤, 然后再考虑手术切除。此外, 手术并发症的管理是提高手术成功率和患者生存质量的重要环节。我们应提前做好充分的术前准备, 包括评估患者的心肺功能、纠正电解质紊乱和提高红细胞计数等, 以减少手术风险。最后, 术后的辅助治疗也不容忽视。对于高风险患者, 可能需要进行辅助化疗或放疗以消灭残留的肿瘤细胞, 降低复发风险。同时, 应加强术后的随访, 定期进行影像学检查和肿瘤标志物监测, 以及时发现和处理复发和转移。

综上所述, 手术治疗是晚期恶性黑色素瘤治疗的重要组成部分, 需要根据患者的具体情况制定个性化的手术方案, 并密切配合化疗、放疗和靶向治疗等其他治疗手段, 以期达到最佳的治疗效果。

1.1.1. 手术方式的选择

晚期恶性黑色素瘤的手术治疗方式的选择是一个精密且关键的过程, 它涉及到多方面的考量和评估。首先, 肿瘤的大小、位置和临床分期是决定手术方式的重要因素。例如, 对于原发部位的局限性肿瘤, 可以选择局部切除术; 而对于淋巴结转移明显的患者, 淋巴结清扫术则更为适宜。

其次, 患者的身体状况和基本健康情况也需纳入考量。例如, 对于有严重心肺疾病的患者, 可能需要选择相对较为保守的手术方式, 以降低手术风险。同时, 患者的年龄、愿望和预期生存也是影响手术

方式选择的重要因素。

除此之外, 医生的经验和技术水平, 以及医疗设施的条件也会影响到手术方式的选择。通过多学科团队(MDT)的合作, 可以更准确地评估病情, 制定出最适合患者的手术治疗方案。

最后, 术前的详细检查和评估是确保手术成功的基础。通过影像学检查、病理学诊断以及相关的实验室检查, 能够为手术提供必要的信息支持, 使得手术方案更为科学、合理。综上所述, 手术方式的选择应基于全面的病情评估和患者的个体差异, 以期实现最佳的治疗效果和患者的生活质量改善。

1.1.2. 手术并发症的管理

在晚期恶性黑色素瘤的手术治疗中, 张晓杰等, 手术并发症的管理是保障手术效果和患者安全的重要环节。常见的手术并发症包括术后出血、感染、淋巴瘘和伤口愈合延迟等。

首先, 为预防术后出血, 应在术前仔细评估患者的凝血功能, 避免在手术中及术后的早期出现大量出血。同时, 手术中应严格控制出血, 采用电凝、缝扎等方法止血, 术后应密切监测患者的血压、心率及出血情况, 及时发现并处理出血问题。

其次, 防治感染是手术并发症管理的重要方面。应在手术前给予患者预防性抗生素, 严格执行无菌操作, 减少感染的风险。术后应保持伤口清洁, 如发现感染迹象, 应及时采取抗生素治疗并进行局部的清创处理。

再次, 淋巴瘘的预防和处理也是关键。在手术中应尽量保留重要的淋巴结和淋巴管, 避免造成淋巴流出。如出现淋巴瘘, 应及时采取压迫包扎、清创引流等措施, 防止感染和持续的淋巴流失。

最后, 对于伤口愈合延迟的处理, 应保证伤口的清洁, 避免感染, 并可采取适当的局部处理如换药、清创等, 以促进伤口的愈合。同时, 合理的营养支持和系统的抗感染治疗也是促进伤口愈合的重要措施。

综上所述, 对手术并发症的妥善管理是确保晚期恶性黑色素瘤手术治疗成功的关键环节, 需给予足够的重视和有效的执行。

1.2. 化疗

化疗, 即化学治疗, 是通过药物来抑制和杀死癌细胞的治疗方法。在晚期恶性黑色素瘤的治疗中, 化疗可以作为主治疗或辅助治疗使用[3], 以控制病情、缓解症状和延长患者的生存时间。常用的化疗药物包括达卡巴嗪、顺铂和卡铂等。虽然化疗能够对抗肿瘤, 但同时也可能带来一系列的副作用, 如恶心、呕吐、脱发和骨髓抑制等。因此, 在进行化疗时需仔细评估患者的身体条件和药物的选择, 以及密切监测和管理化疗过程中的副作用, 以保证化疗的效果和患者的生活质量。

1.2.1. 常用化疗药物

在晚期恶性黑色素瘤的治疗中, 化疗药物的应用为患者提供了一定的治疗选择。以下为常用的化疗药物及其应用情况:

首先, 达卡巴嗪(Dacarbazine, DTIC)是最常用于恶性黑色素瘤治疗的化疗药物之一[4]。该药物能够通过抑制 DNA 合成, 阻止肿瘤细胞的增殖。临床上, 达卡巴嗪常用于单药治疗或与其他药物联合应用。

其次, 顺铂(Cisplatin)和卡铂(Carboplatin)也是应用较广的化疗药物[5] [6]。这两种药物通过与 DNA 结合, 形成 DNA 交联, 从而阻断 DNA 的复制和转录过程, 进而抑制肿瘤细胞的生长。顺铂和卡铂常用于联合化疗方案中, 与其他药物协同作用, 提高治疗效果。

另外, 替莫唑胺(Temozolomide)也是治疗恶性黑色素瘤的有效药物之一[7] [8]。该药物能够通过诱导肿瘤细胞的 DNA 甲基化, 阻止肿瘤细胞的生长和繁殖。替莫唑胺通常用于耐受达卡巴嗪治疗的患者或作为二线治疗方案。

最后, 维诺拉宾(Vinorelbine)和表柔比星(Etoposide)也是恶性黑色素瘤的治疗选择之一[9], 它们通过干扰微管聚合和 DNA 拓扑异构酶 II 活性, 阻止肿瘤细胞周期的进行, 从而抑制肿瘤的生长。

综上所述, 这些化疗药物在恶性黑色素瘤的治疗中发挥着重要作用。其选择和应用应根据患者的具体病情和耐药性, 以及化疗方案的设计来决定, 以期实现最佳的治疗效果和最小的副作用。

1.2.2. 化疗方案的选择

在晚期恶性黑色素瘤的治疗中, 化疗方案的选择是个重要环节, 它直接影响到治疗效果和患者的生活质量。以下为几点关于化疗方案选择的考虑因素:

首先, 患者的病理分型和临床分期是化疗方案选择的基础。不同的病理类型和临床分期可能需要不同的化疗方案, 以针对性地攻击肿瘤细胞, 提高治疗效果。

其次, 患者的基本健康状况和生理功能也需考虑在内。例如, 对于肾功能不全或有严重心肺疾病的患者, 需要谨慎选择化疗药物和剂量, 以避免增加患者的负担和风险。

再次, 化疗药物的选择和组合是核心环节。常见的化疗方案包括单药化疗和联合化疗。联合化疗通常能够提高治疗效果, 但同时也可能增加副作用的风险。因此, 需根据患者的耐受性和病情进展来确定合适的化疗方案。

最后, 患者的意愿和经济条件也是化疗方案选择的重要因素。应充分沟通与患者, 了解其对治疗的期望和担忧, 尽量选择符合患者期望且经济负担较低的化疗方案。

综上所述, 化疗方案的选择应是一个全面、综合的过程, 需要结合患者的病情、基本健康状况、个人意愿和经济条件等多方面因素, 以期达到最佳的治疗效果和患者满意度。

1.3. 放疗

1.3.1. 放疗技术的发展

在晚期恶性黑色素瘤的治疗中, 放疗技术的发展为患者带来了新的希望。以下为近年来放疗技术的一些重要进展:

首先, 立体定向放疗(Stereotactic Radiotherapy, SRT)技术的应用, 实现了高精度、高剂量、低毒性的放疗目标。通过精准定位和高剂量照射, SRT 能够在保护周围正常组织的同时, 提高了肿瘤的局部控制率[10]。

其次, 强度调制放射治疗(Intensity Modulated Radiotherapy, IMRT)技术的发展, 进一步提高了放疗的精准度和疗效。IMRT 能够通过调节放射束的强度, 更精准地覆盖肿瘤, 减少对周围正常组织的损伤。

另外, 粒子治疗, 如质子治疗和重离子治疗, 也显示出在恶性黑色素瘤治疗中的潜在优势。粒子治疗能够提供更高的剂量分布和更低的毒性, 为肿瘤的深部治疗提供了新选择。

最后, 影像引导放疗(Image Guided Radiotherapy, IGRT)技术的应用, 通过实时影像引导, 确保了放疗的精准度和安全性, 为患者提供了更为精准和个性化的治疗方案。

综上所述, 放疗技术的不断发展和创新为晚期恶性黑色素瘤的治疗打开了新的可能, 为提高患者的生存质量和生存期提供了有力的技术支持。通过综合应用先进的放疗技术, 能够为患者提供更为有效和安全的治疗方案, 提高治疗效果, 改善患者的预后。

1.3.2. 放疗的疗效评估

在晚期恶性黑色素瘤的放疗治疗中, 疗效评估是一个至关重要的环节, 它能够为临床决策提供有益的参考信息。以下为放疗疗效评估的几个重要方面:

首先, 影像学评估是放疗疗效评估的基础。通过 CT、MRI 或 PET-CT 等影像学检查, 可以直观地观

观察到肿瘤的大小和位置的变化, 评估放疗对肿瘤的控制效果。

其次, 生物标志物的检测也是评估放疗疗效的重要方法。例如, 血清中的肿瘤标志物水平的变化, 如乳酸脱氢酶(LDH)和 S100 蛋白等, 可以反映出肿瘤负荷的变化和放疗的效果。

再次, 病理学评估是放疗疗效评估的另一个重要方面。通过细针穿刺或手术切除标本的病理检查, 可以观察到肿瘤细胞的变化和坏死情况, 为放疗疗效提供直接的证据。

最后, 患者的临床表现和生活质量的改善也是评估放疗疗效的重要指标。通过评估患者的症状缓解、体重增加和生活质量的提高, 可以间接反映出放疗的疗效。

综上所述, 放疗疗效的评估应综合运用影像学、生物标志物、病理学和临床表现等多方面的指标, 以全面、准确地评估放疗的效果和患者的预后, 为进一步的治疗决策提供有益的参考。通过严谨、科学的疗效评估, 能够为患者提供更为合理和有效的治疗方案, 改善患者的生活质量和预后。

1.4. 靶向治疗与免疫治疗

1.4.1. 靶向药物的选择与应用

在晚期恶性黑色素瘤的治疗中, 靶向药物的选择与应用成为了改善患者预后的重要策略。以下为靶向药物选择与应用的几个重要方面:

首先, 基因突变检测是靶向药物选择的基础。通过检测患者的 BRAF、c-KIT、NRAS 等基因突变情况, 可以为靶向药物的选择提供明确的指导。例如, BRAF V600E 突变阳性的患者可选择 BRAF 抑制剂维美法尼进行治疗[11] [12]。

其次, 药物的选择应基于临床试验和指南推荐。当前, 美国食品药品监督管理局(FDA)已批准了多种靶向药物用于恶性黑色素瘤的治疗, 如 MEK 抑制剂特拉美替尼和 BRAF 抑制剂达拉非尼等, 它们的选择和应用应依据最新的临床指南和证据。

再次, 药物的剂量和疗程应根据患者的具体情况和耐受性来确定。靶向药物虽然具有一定的疗效, 但也存在一些不良反应, 如皮疹、关节痛和视力改变等, 因此应根据患者的反应和耐受性来调整药物的剂量和疗程。

最后, 多学科团队(MDT)的合作和患者的密切监测是确保靶向治疗效果的关键。通过 MDT 的合作, 可以为患者制定个体化的治疗方案, 同时, 应密切监测患者的病情变化和药物的不良反应, 及时调整治疗方案, 以达到最佳的治疗效果。

综上所述, 靶向药物的选择与应用是一个综合性、个体化的过程, 需基于基因突变检测、临床指南推荐、患者的具体情况和多学科团队的合作来进行, 以期实现最佳的治疗效果, 改善患者的生存质量和预后。

1.4.2. 免疫治疗的研究进展

在晚期恶性黑色素瘤的治疗领域, 免疫治疗的研究进展为临床治疗提供了新的方向[13]。以下为免疫治疗的一些重要研究进展:

首先, PD-1 和 PD-L1 抑制剂的研发与应用, 已经成为改变恶性黑色素瘤治疗局面的重要力量[14] [15]。药物如纳武利珠单抗和帕博利珠单抗等, 通过解除肿瘤对免疫应答的抑制, 增强了机体对肿瘤的免疫清除[16] [17]。

其次, CTLA-4 抑制剂如伊普利木单抗的研发和应用, 也为恶性黑色素瘤的治疗提供了新选择[18] [19] [20]。通过阻断 CTLA-4 信号, 该药物能够激活 T 细胞的肿瘤免疫应答, 提高患者的生存率。

再次, 细胞免疫疗法, 如 CAR-T 细胞疗法和 TIL 细胞疗法, 也在恶性黑色素瘤的治疗中展现出潜在

价值。通过收集、扩增和重新输注患者自身的免疫细胞, 增强机体对肿瘤的免疫反应。

最后, 肿瘤疫苗的研究也为恶性黑色素瘤的免疫治疗提供了新的方向。通过疫苗诱导特异性的免疫应答, 增强机体对肿瘤的识别和清除能力, 改善患者的预后。

综上所述, 免疫治疗在恶性黑色素瘤治疗中的研究进展为临床治疗提供了新的选择和方向。未来, 随着更多免疫治疗药物和策略的研发, 有望为恶性黑色素瘤患者提供更为有效和个体化的治疗方案, 改善患者的生存质量和预后。

2. 结论与展望

2.1. 目前研究的不足

在晚期恶性黑色素瘤的研究领域, 虽然取得了一定的进展, 但仍存在一些明显的不足之处。以下为目前研究中的几个主要不足:

首先, 对于晚期恶性黑色素瘤的生物学机制认识还不够深刻。尽管已识别出一些关键的基因突变和信号通路, 但对于肿瘤的发生、发展和转移机制仍有待进一步研究。

其次, 目前的治疗手段仍存在较大的局限性。虽然靶向药物和免疫治疗取得了一些成果, 但仍有很多患者对现有治疗方法反应不佳或产生耐药性, 且治疗相关的副作用也不能忽视。

最后, 缺乏有效的早期诊断评估标准。目前的诊断主要依赖于影像学 and 病理学检查, 但对于早期病变和微转移的识别仍存在困难。

综上所述, 目前在晚期恶性黑色素瘤的研究中还存在许多不足之处, 需要通过加强基础研究, 优化诊疗技术, 以期望为患者提供更为精准和有效的诊疗服务。同时, 也为未来的研究提供了新的思考和方向。

2.2. 未来研究方向的探讨

在晚期恶性黑色素瘤的治疗和管理中, 未来的研究方向有很多值得探讨的领域。其中发展新的治疗药物和策略是提高患者生存质量和生存期也是较为关键方面。包括新的靶向药物、免疫治疗药物和联合治疗方案等, 以期对抗肿瘤的耐药性和降低治疗相关的副作用。

综上所述, 未来的研究应聚焦于发展新的治疗方法、优化诊断技术等方面。通过这些研究, 可以为晚期恶性黑色素瘤的临床管理提供更为精准和有效的解决方案, 为改善患者的预后和提高生存质量提供有力的支持。同时, 也为未来的临床和基础研究提供了新的思考和方向。

参考文献

- [1] Wu, S. and Singh, R.K. (2011) Resistance to Chemotherapy and Molecularly Targeted Therapies: Rationale for Combination Therapy in Malignant Melanoma. *Current Molecular Medicine*, **11**, 553-563. <https://doi.org/10.2174/156652411800615153>
- [2] Gajdos, C. and McCarter, M.D. (2011) Debulking Surgery in Advanced Melanoma. *Expert Review of Anticancer Therapy*, **11**, 1703-1712. <https://doi.org/10.1586/era.11.98>
- [3] 刘晓丽, 张三元. 原发性外阴恶性黑色素瘤治疗进展[J]. 中国生育健康杂志, 2021, 32(3): 293-294, 301.
- [4] Clemente, N., Ferrara, B., Gigliotti, CL., et al. (2018) Solid Lipid Nanoparticles Carrying Temozolomide for Melanoma Treatment. Preliminary *in Vitro* and *in Vivo* Studies. *International Journal of Molecular Sciences*, **19**, Article 255. <https://doi.org/10.3390/ijms19020255>
- [5] 蒲远学. 重组人血管内皮抑素联合化疗对皮肤恶性黑色素瘤患者 MVD、VEGF 计数的影响[J]. 现代医学与健康研究电子杂志, 2020, 4(11): 20-21.
- [6] Latimer, N.R., Abrams, K.R., Amonkar, M.M., et al. (2015) Adjusting for the Confounding Effects of Treatment Switching—The BREAK-3 Trial: Dabrafenib versus Dacarbazine. *Oncologist*, **20**, 798-805.

- <https://doi.org/10.1634/theoncologist.2014-0429>
- [7] 田慧, 连斌, 斯璐, 等. 化疗联合 PD-1 抑制剂在晚期黑色素瘤患者中的疗效和安全性分析[J]. 临床肿瘤学杂志, 2021, 26(9): 816-821.
 - [8] Middleton, M.R., Grob, J.J., Aaronson, N., *et al.* (2000) Randomized Phase III Study of Temozolomide versus Dacarbazine in the Treatment of Patients with Advanced Metastatic Malignant Melanoma. *Journal of Clinical Oncology*, **18**, 158-166. <https://doi.org/10.1200/JCO.2000.18.1.158>
 - [9] 辛元春, 董方, 高力英, 等. 鼻腔黏膜恶性黑色素瘤放疗联合免疫及靶向治疗 1 例并文献复[J]. 甘肃医药, 2023, 42(8): 765-768.
 - [10] 肖建平, 徐国镇, 姜雪松, 等. 立体定向放射治疗在头颈部肿瘤中的应用[C]//中华医学会, 中华医学会放射肿瘤治疗学分会. 2007 第六届全国放射肿瘤学学术年会论文集. 中国医学科学院肿瘤医院中国协和医科大学放疗科, 2007: 8.
 - [11] 秦岚群, 邹征云. 恶性黑色素瘤化疗研究进展[J]. 实用肿瘤学杂志, 2019, 33(2): 167-172.
 - [12] Gupta, A., Gomes, F. and Lorigan, P. (2017) The Role for Chemotherapy in the Modern Management of Melanoma. *Melanoma Management*, **4**, 125-136. <https://doi.org/10.2217/mmt-2017-0003>
 - [13] 慈沁雨, 毛林, 张燕. 原发性阴道恶性黑色素瘤的诊治进展[J]. 实用妇产科杂志, 2022, 38(11): 844-847.
 - [14] Cui, C., Zhou, L., Lian, B., *et al.* (2018) Safety and Efficacy of Apatinib Combined with Temozolomide in Advanced Melanoma Patients after Conventional Treatment Failure. *Translational Oncology*, **11**, 1155-1159. <https://doi.org/10.1016/j.tranon.2018.07.009>
 - [15] 邹瀚辉, 李涛. PD-1/PD-L1 抑制剂在恶性黑色素瘤(新)辅助治疗中的研究进展[J]. 肿瘤防治研究, 2020, 47(2): 141-146.
 - [16] Weber, J., Mandala, M., Del Vecchio, M., *et al.* (2017) Adjuvant Nivolumab versus Ipilimumab in Resected Stage III or IV Melanoma. *The New England Journal of Medicine*, **377**, 1824-1835. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1709030>
 - [17] Eggermont, A.M.M., Blank, C.U., Mandala, M., *et al.* (2018) Adjuvant Pembrolizumab versus Placebo in Resected Stage III Melanoma. *The New England Journal of Medicine*, **378**, 1789-1801. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1802357>
 - [18] Larkin, J., Chiarion-Sileni, V., Gonzalez, R., *et al.* (2015) Combined Nivolumab and Ipilimumab or Monotherapy in Untreated Melanoma. *The New England Journal of Medicine*, **373**, 23-34. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1504030>
 - [19] Wolchok, J.D., Chiarion-Sileni, V., Gonzalez, R., *et al.* (2017) Overall Survival with Combined Nivolumab and Ipilimumab in Advanced Melanoma. *The New England Journal of Medicine*, **377**, 1345-1356.
 - [20] Larkin, J., Chiarion-Sileni, V., Gonzalez, R., *et al.* (2019) Fiveyear Survival with Combined Nivolumab and Ipilimumab in Advanced Melanoma. *The New England Journal of Medicine*, **381**, 1535-1546. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1910836>