

贝伐单抗联合化疗治疗肛管直肠恶性黑色素瘤一例

A case of anorectal malignant melanoma treated by bevacizumab combined with chemotherapy

黄克楠, 崔保栓, 刘冬艳, 白志超(解放军第252医院肿瘤科, 河北保定071000)

1 病例资料

患者李某,男,48岁,于2009年12月中旬无诱因出现间断性便后出血,鲜红色,量约1~2 ml,不伴有疼痛,自认为“痔疮”,未诊治。上述情况间断出现,于2010年9月20日在保定市某医院就诊,行“痔疮切除手术”,术后病理诊断为黑色素瘤。2010年10月12日标本送北京肿瘤医院病理会诊诊断为(直肠)黑色素瘤,免疫组化:HMB45(+),S100(+),MelanA(+),CK(-),EMA(-),Syn(-)。2010年10月25日电子结肠镜检查见:直肠肛管黑色素瘤局部切除术后,结肠多发憩室;盆腔核磁共振检查显示:未见确切占位征象。建议行扩大切除术,患者因考虑生活质量问题拒绝,口服中药治疗。2011年5月8日,患者发现大便形状不规则,再次就诊于保定市某医院,2011年5月13日在该院行直肠肿物切除术,术后病理:恶性肿瘤,考虑黑色素瘤。术后未进一步治疗。2011年8月23日患者再次出现便后出血,鲜红色,量约2~3 ml。2011年8月24日在我院行肠镜检查示:距肛门3 cm处直肠肛管见块状增生物,质地脆,易出血,约1.0 cm×1.0 cm×1.5 cm,表面凹凸不平、色泽发黑,考虑直肠黑色素瘤术后复发并出血。PET-CT示:左下肺外基底段条片状高密度影,无异常放射性摄取增高,考虑慢性炎症;直肠黑色素瘤切除术后,直肠部位可见小肿块影,代谢增高,局部复发,余躯干及脑部未见明显异常代谢征象。于2011年8月29日在我院普外科行后路直肠肿物切除术,术中见肿物位于直肠前壁,距齿状线约3 cm,大小约1.5 cm×1 cm,质脆、有蒂,活动差,切除肿物及其边缘3 cm直肠组织,断面间断全层缝合。后壁间断全层缝合,术后病理回报:直肠前壁黑色素瘤,HMB45(+),S100(+),vimentin(+),NSE散在(+),AE1/AE3(-),LCA(-)。建议术后全身化疗,患者未遵医嘱进一步治疗。于2013年3月12日在保定市第二医院复查腹部、盆腔CT(图1A),考虑直肠黑色素瘤

术后复发伴右侧肾上腺及盆腔右侧转移。2013年3月14日于我院复查PET-CT示:(1)直肠黑色素瘤术后,盆腔右侧、右侧肾上腺区、双肺多发大小不等结节影及肿块影,代谢增高,考虑转移;(2)右侧甲状软骨局灶性代谢增高。患者在我科分别于2013年3月19日、4月9日、4月30日、5月20日、6月15日、7月4日、8月6日和8月27日行全身化疗+靶向治疗(贝伐单抗600 mg d1,DTIC 400 mg d2~d4,DDP140 mg d2)8周期,患者I度骨髓抑制,I度胃肠道反应。2周期及4周期后复查均提示肺部、盆腔肿瘤明显缩小,疗效评价部分缓解(partial remission,PR),6周期后复查(图1B)提示肺部结节消失,盆腔内病灶继续缩小,右侧肾上腺区留一痕迹,疗效评价PR,患者共用化疗8个周期。建议后继用单药贝伐单抗维持治疗,因考虑经济原因患者放弃,改用中药治疗。2014年07月28日复查胸腹部增强CT示肺内病灶稳定,盆腔及右侧肾上腺病灶与2013年8月20日比无明显变化。于2015年1月14日,患者胸闷气短就诊保定市第二医院,查胸腹部增强CT示左下肺病灶增大,盆腔内病灶及右侧肾上腺区病灶无增大,左侧胸腔大量积液(图1C),胸水脱落细胞学检查见肿瘤细胞。给予胸腔穿刺抽液及贝伐单抗联合DTIC和DDP再次化疗两个周期,左侧胸腔积液吸收,左侧胸膜可见小结节(直径约5 mm×3 mm;图1D),左肺病灶消失,共化疗6个周期,疗效评价PR,目前临床观察。

2 讨论

肛管直肠恶性黑色素瘤(anorectal malignant

[基金项目] 国家自然科学基金资助项目(No. 21305043)。Project supported by the National Natural Science Foundation of China(No. 21305043)

[作者简介] 黄克楠(1967-),女,河北省保定市人,硕士,副主任医师,主要从事胸部肿瘤的临床研究,E-mail:knhuang369@sina.com

[通信作者] 黄克楠(HUANG Kenan, corresponding author),E-mail:knhuang369@sina.com

melanoma, ARMM)近年来发病率有所增加^[1-3]。手术和化疗是 ARMM 的传统治疗手段,但疗效不佳,化疗联合靶向治疗、免疫治疗等渐成为近年研究的热点。由于 ARMM 比较罕见,尚没有任何随机对照性研究见于报道,辅助化疗的作用也未确定,因此尚无公认的标准治疗方案,特别是肿瘤已经发生转移者。目前多将用于治疗皮肤黑色素瘤的药物也用于晚期 ARMM,其药物有氮烯咪胺、顺铂、长春新碱、干扰素和白介素-2 等^[4]。氮烯咪胺是最常用的单剂,但4~6个月的治疗后部分缓解率只有 20%。

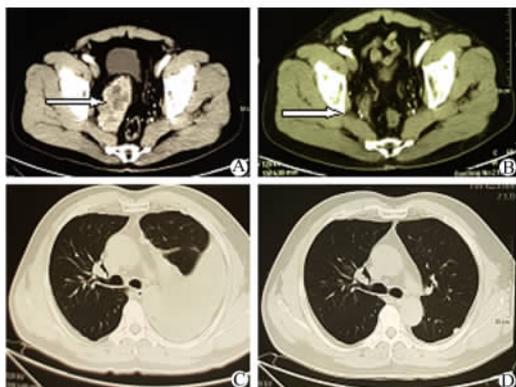


图 1 患者盆腔及胸部影像学表现

- A: 保定市第二医院盆腔增强 CT,箭头所指为盆腔右侧化疗前转移灶(84 mm × 45 mm)(2013 - 03 - 12);
- B: 化疗 6 周期后我院盆腔增强 CT,箭头所指盆腔右侧软组织影(20 mm × 8 mm)(2013 - 09 - 14);
- C: 保定市第二医院胸部 CT,左侧胸腔大量积液(2015 - 02 - 03);
- D: 化疗 6 周期我院胸部 CT,左侧胸腔积液吸收,左侧胸膜小结节(5 mm × 3 mm)(2015 - 06 - 16)

贝伐单抗作为目前最受关注的分子靶向药物之一,与常规化疗联合治疗时,可以破坏肿瘤内部畸形的脉管系统,改善微环境,使组织不致缺氧,从而保证联合化疗时有效杀伤肿瘤细胞。国外研究^[5-6]用贝伐单抗联合氮烯咪胺晚期转移性黑色素瘤,总体反应率达 18.9% 至 23% ,总体中位 PFS 为 2.3 个月到 3.1 个月。所有患者的中位 OS 未超过 1 年(11.4 ~ 11.5 个月),并认为氮烯咪胺/贝伐单抗联合应用优于氮烯咪胺单药治疗,安全性可靠。该方案对于那些三阴性(BRAF, NRAS 和 c-kit 野生型)或 BRAF 已经基因突变的患者是一个有效的选择,尤其是那些已经接受过免疫治疗及靶向药物或不适合上述治疗的患者。国内选用贝伐单抗联合氮烯咪胺治疗转移性黑色素瘤的病例鲜有报道。Ka-

rimkhani 等^[7]对黑色素瘤新的治疗方法进行了综述,认为 BRAF 靶向抑制剂、MEK 抑制剂、BCR ABL/c-kit/PDGF-R 抑制剂(伊马替尼),以及免疫治疗与抗 CTLA-4 抗体(抗细胞毒性 T 淋巴细胞相关抗原)抗体(ipilimumab)、抗 PD(抗程序性死亡受体)抗体(nivolumab lambrolizumab)和抗 PD-1 抗体均可用于治疗黑色素瘤。这些方法给黑色素瘤的治疗带来了巨大的进步,但最佳的治疗方法的选择仍然是一个高度个性化的决策。氮烯咪胺已经不再是晚期黑色素瘤患者的唯一选择。

本例患者从 2009 年 12 月发病到 2015 年 1 月第 4 次复发并远处转移,到目前已经生存 5 年余,患者 2 次都从贝伐单抗联合氮烯咪胺和顺铂治疗中获益,疗效均达 PR,目前临床观察中。尽管目前报道黑色素瘤可以从 CTLA-4、PD-1、PDL-1^[8]等多种治疗中可能获益,但对于本例患者来讲,BEV 联合氮烯咪胺和顺铂治疗 100% 有效,对患者来讲这就是个体化治疗。遗憾的是本例患者目前未行基因检测。

ARMM 的预后极差,各研究报道的生存率不完全相同。影响本病的预后因素,多数学者认为与疾病的分期有关,而与性别、年龄、手术方式、淋巴结转移情况无明显相关性。有学者^[9-10]认为无瘤生存期与肿瘤的厚度有关,而肠壁浸润是 ARMM 重要的预后因素。本病预后差的原因可能由以下几点:(1)本病有很高的生物侵袭性;(2)肛管直肠血供丰富,易早期发生血行转移;(3)极易误诊为痔疮等。

综上所述,ARMM 的早期诊断和早期治疗是延长生存期和提高治疗效果的关键。对便血的中老年人要提高警惕,应行直肠指诊和肠镜检查,并运用超声内镜和 MRI 等进行术前分期,指导手术方案。术后应积极联合应用各种治疗手段,特别分子靶向药物联合化疗,以改善预后。黑色素瘤发病的分子生物学机制不断进步,为晚期黑色素瘤的治疗带来了曙光,即使全身扩散转移也不应轻易放弃治疗。

[关键词] 黑色素瘤; 肛管直肠; 贝伐单抗; 化疗
 [中图分类号] R739.5; R730.5 [文献标识码] A
 [文章编号] 1007-385X(2016)04-0575-03

[参考文献]

- [1] CHE X, ZHAO D B, WU Y K, et al. Anorectal malignant melanomas: retrospective experience with surgical management [J]. World J Gastroenterol, 2011, 17(4): 534-539. DOI: 10.3748/wjg.v17.i4.534.
- [2] CHOI B M, KIM H R, YUN H R, et al. Treatment outcomes of anorectal melanoma [J]. J Korean Soc Coloproctol, 2011, 27

- (1): 27-30. DOI: 10.3393/jksc.2011.27.1.27.
- [3] MEGUERDITCHIAN A N, METERRISIAN S H, DUNN K B. Anorectal melanoma: diagnosis and treatment [J]. *Dis Colon Rectum*, 2011, 54(5): 638-644. DOI: 10.1007/DCR.0b013e31820c9b1b.
- [4] YAP L B, NEARY P. A comparison of wide local excision with abdominoperineal resection in anorectal melanoma [J]. *Melanoma Res*, 2004, 14(2): 147-150. DOI: 10.1097/00008390-200404000-00012.
- [5] VIHINEN P P, HERNBERG M, VUORISTO M S, et al. A phase II trial of bevacizumab with dacarbazine and daily low-dose interferon-alpha2a as first line treatment in metastatic melanoma [J]. *Melanoma Res*, 2010, 20(4): 318-325. DOI: 10.1097/CMR.0b013e3283390365.
- [6] FERRUCCI P F, MINCHELLA I, MOSCONI M, et al. Dacarbazine in combination with bevacizumab for the treatment of unresectable/metastatic melanoma: a phase II study [J]. *Melanoma Res*, 2015, 25(3): 239-245. DOI: 10.1097/CMR.000000000000146.
- [7] KARIMKHANI C, GONZALEZ R, DELLAVALLE R P. A review of novel therapies for melanoma [J]. *Am J Clin Dermatol*, 2014, 15(4): 323-337. DOI: 10.1007/s40257-014-0083-7.
- [8] HOMET MORENO B, PARISI G, ROBERT L, et al. Anti-PD-1 therapy in melanoma [J]. *Semin Oncol*, 2015, 42(3): 466-473. DOI: 10.1053/j.seminoncol.2015.02.008.
- [9] WANEBO H J, WOODRUFF J M, FARR G H, et al. Anorectal melanoma [J]. *Cancer*, 1981, 47(7): 1891-1900. DOI: 10.1002/1097-0142(19810401)47:7<1891::AID-CNCR2820470730>3.0.CO;2-K.
- [10] 赵东兵, 吴永凯, 邵永孚. 直肠肛管恶性黑色素瘤的外科治疗及预后 [J]. *中华胃肠外科杂志*, 2007, 10(6): 540-542.
- [收稿日期] 2016-03-16 [修回日期] 2016-05-04
[本文编辑] 黄静怡

· 科技动态 ·

肺癌细胞中甲基化转移酶 METTL3 能够促进促癌基因翻译

美国哈佛医学院的 Richard I. Gregory 教授和其研究团队发现,在肺癌细胞中甲基化转移酶 METTL3 能够促进促癌基因翻译,从而促进了肿瘤细胞的生存、增殖和侵袭。相关论文发表在 2016 年 5 月 5 日的 *Molecular Cell* 杂志上。

促癌基因的异常活化是导致肿瘤发生的最主要原因之一,常见的促癌基因有 *Myc*, *Src*, *EGFR* 等。然而是什么因素导致了促癌基因激活仍然并不清楚,在不同的肿瘤中也不尽相同。目前,日趋完善的实验技术和实验体系使得 RNA 修饰的功能和机制研究成为了生命科学领域的前沿热点,其中 mRNA 的 m6A 甲基化修饰被发现能够广泛地调控基因表达翻译,作者以此为切入点,寻找 m6A 修饰相关蛋白对促癌基因的调控模式。

甲基化转移酶 METTL3 的经典功能是通过与 METTL14、WTAP 形成复合体,介导 mRNA 及 lncRNA 的 m6A 修饰。作者发现在肺癌细胞中, METTL3 的表达有显著地上调,抑制 METTL3 表达后,肺癌细胞的增殖能力明显下降,有更多的肿瘤细胞凋亡,并且其侵袭能力也显著降低。作者在检测后发现, METTL3 介导了肺癌细胞系 A549 中大量基因 mRNA 的 m6A 修饰并表明这些修饰倾向于分布在其 3 端终止密码子附近, *EGFR*, *TAZ*, *MAPKAPK2* 及 *DNMT3A* 等促癌基因是其中的典型分子,这也就潜在的提示了 METTL3 促进肿瘤细胞增殖和侵袭的原因。

在 A549 中,抑制 METTL3 表达之后, EGFR 蛋白水平在 mRNA 水平没有改变的情况下显著下调,暗示 METTL3 可对其蛋白水平进行调节。有意思的是,作者还发现野生型的 METTL3 和 m6A 修饰功能缺失的 METTL3 突变体在结合到 mRNA 报告基因上后,都能够显著地促进报告基因的活性,说明 METTL3 可以不依赖其 m6A 修饰功能促进 mRNA 的翻译。为了说明 METTL3 促进促癌基因翻译的功能不依赖于其 m6A 修饰功能,作者还利用小干扰 RNA 敲低 m6A 的 reader 蛋白 YTHDF1 和 YTHDF2 的表达之后, METTL3 仍然能够促进 mRNA 报告基因的活性;同时作者还同样敲低了 m6A 修饰复合体的其他蛋白,包括 METTL14 和 WTAP, METTL3 促进翻译的功能也同样不受影响。

进一步的机制研究发现, METTL3 能够存在于胞质中并且可以和翻译起始元件 eIF3b 结合。这样胞质中的 METTL3 就能够通过招募翻译起始元件 eIF3b,促进了多聚核糖体的形成,从而促进了促癌基因的表达翻译。

这个研究也有尚未解决的问题需要进一步的探索,比如 METTL3 是如何特异性地调控了促癌基因的翻译和抑制 METTL3 表达? 其靶 mRNA 上 m6A 修饰降低之后对非促癌基因会带来怎样的影响? METTL3 和靶基因 mRNA 的结合是否依赖于其 mRNA 的 m6A 修饰? 作为可能的抗癌药物靶点,能否特异性地抑制肿瘤细胞 METTL3 的表达水平?

[王华敏 摘译. S Lin, J Choe, P Du, R Triboulet, R Gregory.

Molecular Cell, 2016, 62(3): 335-345 doi:10.1016/j.molcel.2016.03.021]