

## · 个案报告 ·

DOI: 10.3872/j.issn.1007-385x.2020.10.019

## 生物治疗肛管直肠恶性黑色素瘤一例及文献复习

## Biotherapy for anorectal malignant melanoma: a case report and literature review

秦岚群<sup>1</sup>, 黄蓉<sup>2</sup>, 赵莲君<sup>2</sup>, 任宇<sup>2</sup>, 邹征云<sup>1,2</sup> (1. 南京医科大学 鼓楼临床医学院 肿瘤中心; 2. 南京大学医学院附属鼓楼医院 肿瘤中心, 江苏 南京 210000)

## 1 临床病例

患者夏××, 男, 47岁, 2016-07-10体检发现肝多发结节, 转移瘤不能除外, 未予重视。2016-11-15因“肛门内肿块反复脱出伴出血”于当地医院行“经肛门直肠肿瘤切除术”, 术后病理示: 直肠恶性黑色素瘤, 底边切缘均未见明确肿瘤组织残留。肿瘤细胞表达 PD-1 (1%+)、PD-L1 (1%+)、CD3 (少量+)、NY-ESO-1 (-)、Ki-67 (密集处约 30%+)、MLH1 (卅)。PET-CT 示: 肝多发转移、左侧耻骨转移 (图 1A)。基因检测无靶向药物推荐。

患者于 2016-12-02 起行重组人血管内皮抑制素注射液 (恩度) + 替莫唑胺 (TMZ) + 顺铂 (DDP) 化疗联合集落刺激因子 (GM-CSF) + 白介素 2 (IL-2) + 干扰素 (IFN) 治疗 14 周期 (图 2), 期间疾病稳定 (SD), 患者耐受良好, 未出现 III 度及以上化疗相关不良反应, 一线治疗无进展生存 (PFS) 达 16 个月。

治疗 14 周期后 (2018-04) 复查示: 肝内病灶较前增多、增大, 疾病进展 (PD), 经充分知情同意后, 入组鼓楼医院肿瘤中心“新抗原反应性 T 细胞 (neoantigen-reactive T cell, NRT) 联合 SHR-1210 治疗进展期恶性黑色素瘤”临床研究 (图 2)。2018-04-21 起行环磷酰胺 (CTX) + 氟达拉滨 (Flu) 非清髓性化疗, PD-1 单抗免疫增敏、NRT 免疫细胞回输配合 IL-2 细胞因子治疗 4 周期, 疗效评价为部分缓解 (PR; 图 1B), 但患者因不能耐受 SHR-1210 毛细血管增生的副作用自行退组临床试验。

退组后 (2018-08) 患者帕博利珠单抗 (keytruda) 单药治疗 3 次后病情即进展, 后虽分别尝试 keytruda + 阿帕替尼 (apatinib) + 骨转移灶姑息性放疗、keytruda + 安罗替尼 + 肝转移灶大分割放疗 (24Gy/3f)、白蛋白紫杉醇 + 恩度 + 顺铂化疗、PD-1 抗体 + 阿昔替尼 (axitinib) 等多线治疗, 均未见明显疗效, 于 2019-10-05 生命结束, 总生存时间达 39 个月。

## 2 讨论

黏膜黑色素瘤为中国黑色素瘤第 2 大亚型 (占 22.6%), 患者 5 年生存率为 41.6%, 中位生存时间为

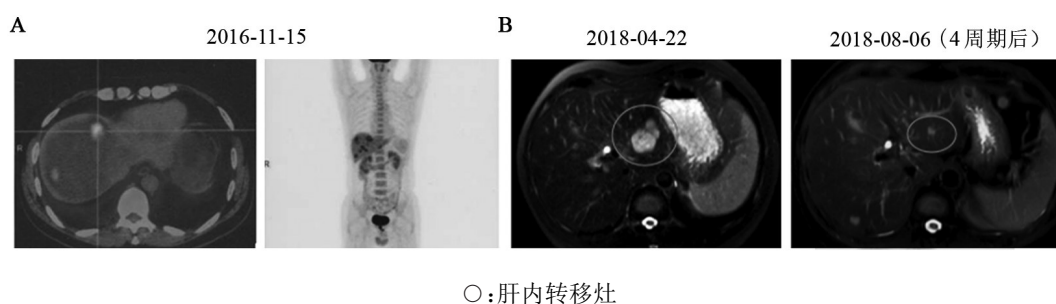
3.92 年<sup>[1]</sup>。肛管直肠黑色素瘤 (anorectal melanoma, AMM) 作为少见的、不易早期诊断的黏膜黑色素瘤, 好发于肛管齿状线周围, 由于此处血管及淋巴管丰富, 易早期发生淋巴及血行转移, 预后差。AMM 发病率仅占全部黑色素瘤的 0.2%~1.6%<sup>[2]</sup>, 占黏膜黑色素瘤的 16.5%<sup>[3]</sup>, 占直肠肛门恶性肿瘤的 0.05%~4.6%<sup>[4]</sup>, 患者 5 年生存率为 20.50%~33.3%, 中位生存时间为 19.35 个月<sup>[5-6]</sup>。AMM 常以便血、疼痛、肛门肿物、排便习惯改变等为首发症状, 多发生于中老年女性, 男女比例 1:1.5<sup>[4]</sup>, 有 1/3 的 AMM 患者可表现为无色素或者低色素, 极易误诊为肛乳头肥大或直肠息肉等良性病变, 从而延误诊断和治疗<sup>[7]</sup>。

由于 AMM 发病率低, 至 2016 年临床尚缺乏针对 IV 期黏膜黑色素瘤的标准治疗方案。因黏膜恶性黑色素瘤对化疗更敏感, 且 IFN 可促进 T 细胞向肿瘤内浸润, 减少循环中的调节性 T 淋巴细胞数量; IL-2 可提高 T 细胞、NK 细胞杀伤靶细胞的细胞毒效应; GM-CSF 能促进中性粒细胞和巨噬细胞的发育, 且在 DC 发育和成熟中起关键作用, 既往研究报道以此 3 种细胞因子为基础的生物化疗在黑色素瘤领域显示出重要作用<sup>[8-10]</sup>。故该患者一线方案制定为生物化疗, PFS 达 16 个月。2018 年欧洲肿瘤学年会 (ESMO) 上, 北京肿瘤医院郭军教授团队<sup>[11]</sup> 回顾性分析了 248 例黑色素瘤病例, 发现一线达卡巴嗪 + 顺铂 + 恩度的中位 PFS 为 4 个月, 二线紫杉醇 + 卡铂 + 贝伐珠单抗的中位 PFS 为 2 个月。同是化疗联合抗血管生成治疗, 该患者 PFS 显著高于中位, 除个体差异外, 3 种细胞因子 (IL-2、GM-CSF 和 IFN) 可能在其中发挥了重要作用。

[基金项目] 国家自然科学基金资助项目 (No.81872484); 江苏省社会发展基金资助项目 (No.BE2019605)。Project supported by the National Natural Science Foundation of China (No.81872484), and the Social Development Fund of Jiangsu Province (No.BE2019605)

[作者简介] 秦岚群 (1994-), 女, 硕士生, 主要从事恶性黑色素瘤生物免疫治疗研究, E-mail: 1103291776@qq.com

[通信作者] 邹征云 (ZOU Zhengyun, corresponding author), 博士, 主任医师, 博士生导师, 主要从事恶性肿瘤生物免疫治疗研究, E-mail: zouzhengyun001@163.com



○: 肝内转移灶

图1 基线(A)、NRT+PD-1 治疗前后(B)肛管直肠黑色素瘤患者的影像学表现

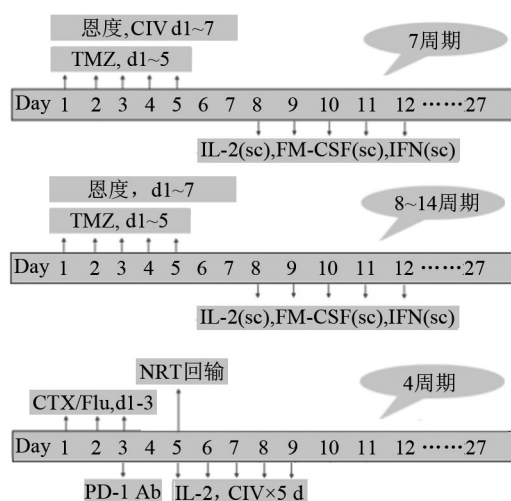


图2 生物化疗、NRT+PD-1 单抗研究设计方案

NRT是指对患者本人突变新抗原表位有反应的特异性免疫细胞,该技术最早由ROSENBERG教授团队建立,通过基因测序鉴定出肿瘤特异性新抗原,制备出针对新抗原反应性肿瘤浸润淋巴细胞,联合程序性死亡受体-1(programmed death-1,PD-1)单抗,成功治疗1例表达ERBB-2基因点突变的晚期难治性胆管癌患者<sup>[12]</sup>;还针对新抗原KRAS基因突变制备反应性免疫细胞,联合PD-1单抗,成功治疗1例结肠癌肺转移患者<sup>[13]</sup>。机制上,新抗原未经胸腺阴性筛选,有着免疫原性强,不引起免疫耐受的优势;体内预存的T细胞通过释放IFN- $\gamma$ 、TNF- $\alpha$ 和颗粒酶来杀死肿瘤细胞,这些因子的释放会促使肿瘤细胞表面PD-L1分子表达上调,而肿瘤细胞通过表达PD-L1分子逃避机体免疫活性T细胞的围剿,因此,联合PD-1单抗可以改善肿瘤局部免疫抑制微环境,提高NRT对肿瘤抗原肽的反应性及对肿瘤细胞的杀伤力<sup>[14]</sup>,为恶性肿瘤免疫治疗开辟了一条崭新的道路。

“NRT联合PD-1单抗治疗进展期恶性黑色素瘤”是南京鼓楼医院肿瘤中心自主发起的临床研究(图2)。治疗流程为通过基因测序筛选出肿瘤特异性新抗原,将NRT细胞体外大规模培养扩增后回输体内。回输前接受环磷酸胺及氟达拉滨非骨髓性预处理,

回输前2d静脉滴注PD-1单抗(SHR-1210),回输当天起接受IL-2静脉滴注治疗共5d。该研究目前共入组5例患者,其中1例因“治疗期间发生严重带状疱疹”退组研究,其余4例可评价疗效的患者中,2例PR,2例PD,总体有效率达50%;患者总体耐受性可,未出现III度及以上免疫相关不良反应。该患者治疗2周期后疗效评估为SD,4周期后疗效评估为PR,但退组后PD-1单抗单药治疗3次即迅速进展,若患者当时继续行NRT联合PD-1单抗治疗,或许能有更好的生存获益。

随着伊匹单抗、帕博利珠单抗等药物的上市,免疫治疗占比不断上升<sup>[15]</sup>。有回顾性研究<sup>[16]</sup>表明,与未接受免疫治疗的AMM患者相比,接受免疫治疗的患者2年生存率显著提高(49.21% vs 42.47%, $P<0.05$ )。PD-1单抗联合酪氨酸激酶抑制剂(tyrosine kinase inhibitor,TKI)靶向的治疗模式被广泛用于各种恶性肿瘤<sup>[16-17]</sup>。TKI靶向治疗不仅能够对肿瘤细胞增殖和肿瘤血管生成产生直接的影响,还改善了肿瘤内部微环境,使CD8<sup>+</sup>T淋巴细胞比例升高,主要组织相容性复合体-1(MHC-1)类抗原表达增加,有利于和免疫治疗更好地发挥协同作用<sup>[18]</sup>。

SHENG等<sup>[17]</sup>报道,特瑞普利单抗联合阿昔替尼在晚期黏膜黑色素瘤一线治疗的客观缓解率达48.3%,故目前PD-1单抗联合阿昔替尼也作为II级专家推荐写进指南。该患者keytruda单药治疗进展后改行PD-1单抗联合阿帕替尼治疗,PFS仅4个月,后分别尝试安罗替尼及阿昔替尼均未见明显疗效,其PFS期显著低于中位,笔者猜测原因是否与一线恩度使用相关,均为抗血管生成治疗,故即使后线免疫联合抗血管生成药物,效果也不理想。

综上所述,该患者系AMM IV期(肝、骨)转移起病,先后行手术、恩度+替莫唑胺+顺铂化疗联合3因子、NRT细胞联合PD-1单抗、PD-1单抗单药、PD-1单抗联合阿帕替尼/安罗替尼/阿昔替尼、放疗等多手段综合治疗,总体生存时间超过3年,是1例放化疗及免疫治疗综合模式中生存获益的患者。因AMM发

病少见, 诊治规范尚不成熟, 故需要多学科协作探索各种治疗方案的综合运用, 才能为患者创造更好的生存获益。

[关键词] 恶性黑色素瘤; 直肠; 肛管; 免疫治疗; PET-CT

[中图分类号] R739.5; R730.51 [文献标识码] B

[文章编号] 1007-385X(2020)10-1190-03

### [参考文献]

- [1] CHI Z H, LI S M, SHENG X N, et al. Clinical presentation, histology, and prognoses of malignant melanoma in ethnic Chinese: a study of 522 consecutive cases[J/OL]. *BMC Cancer*, 2011, 11: 85[2020-04-24]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3056833/>. DOI: 10.1186/1471-2407-11-85.
- [2] RANJITH S, MURALEE M, SAJEED A, et al. Anorectal melanoma: experience from a tertiary cancer care centre in South India[J/OL]. *Ann R Coll Surg Engl*, 2018, 100(3): 185-189[2020-04-24]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5930086/>. DOI: 10.1308/rtcann.2017.0184.
- [3] MCLAUGHLIN C C, WU X C, JEMAL A, et al. Incidence of non-cutaneous melanomas in the US[J]. *Cancer*, 2005, 103(5): 1000-1007. DOI:10.1002/cncr.20866.
- [4] FALCH C, STOJADINOVIC A, HANN-VON-WEYHERN C, et al. Anorectal malignant melanoma: extensive 45-year review and proposal for a novel staging classification[J]. *J Am Coll Surg*, 2013, 217(2): 324-335. DOI:10.1016/j.jamcollsurg.2013.02.031.
- [5] TAYLOR J P, STEM M, YU D, et al. Treatment strategies and survival trends for anorectal melanoma: is it time for a change? [J]. *World J Surg*, 2019, 43(7): 1809-1819. DOI: 10.1007/s00268-019-04960-w.
- [6] REN M, LU Y W, LV J, et al. Prognostic factors in primary anorectal melanoma: a clinicopathological study of 60 cases in China[J]. *Hum Pathol*, 2018, 79: 77-85. DOI:10.1016/j.humpath.2018.05.004.
- [7] 朱智敏, 尹国平. 肛管直肠恶性黑色素瘤误诊1例经验分享[J]. *基层医学论坛*, 2019, 23(7): 138-139. DOI: 10.19435/j.1672-1721.2019.07.081.
- [8] SMITH F O, DOWNEY S G, KLAPPER J A, et al. Treatment of metastatic melanoma using interleukin-2 alone or in conjunction with vaccines[J]. *Clin Cancer Res*, 2008, 14(17): 5610-5618. DOI: 10.1158/1078-0432.ccr-08-0116.
- [9] LAWSON D H, LEE S, ZHAO F M, et al. Randomized, placebo-controlled, phase III trial of yeast-derived granulocyte-macrophage colony-stimulating factor (GM-CSF) versus peptide vaccination versus GM-CSF plus peptide vaccination versus placebo in patients with no evidence of disease after complete surgical resection of locally advanced and/or stage IV melanoma: a trial of the eastern cooperative oncology group-American College of Radiology Imaging Network Cancer Research Group (E4697) [J/OL]. *J Clin Oncol*, 2015, 33(34): 4066-4076[2020-04-24]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4669592/>. DOI:10.1200/JCO.2015.62.0500.
- [10] FLAHERTY L E, OTHUS M, ATKINS M B, et al. Southwest Oncology Group S0008: a phase III trial of high-dose interferon Alfa-2b versus cisplatin, vinblastine, and dacarbazine, plus interleukin-2 and interferon in patients with high-risk melanoma--an intergroup study of cancer and leukemia Group B, Children's Oncology Group, Eastern Cooperative Oncology Group, and Southwest Oncology Group[J/OL]. *J Clin Oncol*, 2014, 32(33): 3771-3778[2020-04-24]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4226807/>. DOI:10.1200/JCO.2013.53.1590.
- [11] CUI C, YAN X, LIU S, et al. Treatment pattern and clinical outcomes of patients with locally advanced and metastatic melanoma in a real-world setting in China[J]. *Ann Oncol*, 2018, 29: viii458. DOI:10.1093/annonc/mdy289.039.
- [12] TRAN E, TURCOTTE S, GROS A, et al. Cancer immunotherapy based on mutation-specific CD4<sup>+</sup> T cells in a patient with epithelial cancer[J/OL]. *Science*, 2014, 344(6184): 641-645[2020-04-24]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6686185/>. DOI: 10.1126/science.1251102.
- [13] TRAN E, ROBBINS P F, LU Y C, et al. T-cell transfer therapy targeting mutant KRAS in cancer[J/OL]. *N Engl J Med*, 2016, 375(23): 2255-2262[2020-04-24]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5178827/>. DOI:10.1056/NEJMoa1609279.
- [14] SU S, HU B, SHAO J, et al. CRISPR-Cas9 mediated efficient PD-1 disruption on human primary T cells from cancer patients[J/OL]. *Sci Rep*, 2016, 6: 20070[2020-04-24]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4730182/>. DOI:10.1038/srep20070.
- [15] COWEY C L, LIU F X, BOYD M, et al. Real-world treatment patterns and clinical outcomes among patients with advanced melanoma: a retrospective, community oncology-based cohort study (A STROBE-compliant article)[J/OL]. *Medicine (Baltimore)*, 2019, 98(28): e16328[2020-04-24]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6641721/>. DOI:10.1097/MD.00000000000016328.
- [16] ATKINS M B, PLIMACK E R, PUZANOV I, et al. Axitinib in combination with pembrolizumab in patients with advanced renal cell cancer: a non-randomised, open-label, dose-finding, and dose-expansion phase 1b trial[J/OL]. *Lancet Oncol*, 2018, 19(3): 405-415[2020-04-24]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6860026/>. DOI:10.1016/S1470-2045(18)30081-0.
- [17] SHENG X N, YAN X Q, CHI Z H, et al. Axitinib in combination with toripalimab, a humanized immunoglobulin G<sub>4</sub> monoclonal antibody against programmed cell death-1, in patients with metastatic mucosal melanoma: an open-label phase IB trial[J/OL]. *J Clin Oncol*, 2019, 37(32): 2987-2999[2020-04-24]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6839911/>. DOI:10.1200/JCO.19.00210.
- [18] DU FOUR S, MAENHOUT S K, DE PIERRE K, et al. Axitinib increases the infiltration of immune cells and reduces the suppressive capacity of monocytic MDSCs in an intracranial mouse melanoma model[J/OL]. *Oncoimmunology*, 2015, 4(4): e998107[2020-04-24]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4485747/>. DOI:10.1080/2162402X.2014.998107.

[收稿日期] 2020-04-25

[修回日期] 2020-08-18

[本文编辑] 党瑞山