

· 临床研究 ·

DOI: 10.3872/j.issn.1007-385x.2021.12.007

白蛋白紫杉醇加卡铂联合抗血管生成药物用于经治的晚期黑色素瘤的疗效和安全性分析

毛丽丽, 白雪, 代杰, 崔传亮, 迟志宏, 唐碧霞, 孔燕, 连斌, 王轩, 魏晓婷, 李彩莉, 郭军, 斯璐(北京大学肿瘤医院暨北京市肿瘤防治研究所 黑色素瘤内科 恶性肿瘤发病机制及转化研究教育部重点实验室, 北京 100142)

[摘要] **目的:**本研究旨在评估白蛋白紫杉醇+卡铂联合抗血管生成药物(nab-paclitaxel, carboplatin, antiangiogenic drug, NCA)方案用于既往治疗失败的晚期黑色素瘤患者的疗效和安全性。**方法:**收集2012年4月1日至2019年5月31日在北京大学肿瘤医院肾癌黑色素瘤科住院的黑色素瘤患者,回顾性分析NCA方案在既往治疗失败后的不可切除III c期和IV期黑色素瘤患者中的疗效和安全性。主要终点指标为无进展生存期(PFS),次要指标为客观缓解率(ORR)、总生存期(OS)、疾病控制率(DCR)和不良反应。根据使用的抗血管药物分为恩度治疗组($n=73$)和贝伐珠单抗治疗组($n=103$),采用倾向性评分匹配以均衡不同抗血管生成药物组间基线变量的差异。**结果:**共计176例患者被纳入本项分析中。所有患者中位年龄51岁(范围为18~78岁)。IV期患者占97%,50%的患者LDH水平高于正常值,28%的患者存在肝转移。既往治疗线数占比分别为1线57%、2线33%、3~4线10%。所有患者的中位PFS为3.8个月(95%CI:3.0~4.6),中位OS为10.5个月(95%CI: 8.9~12.1)。2例患者获得完全缓解,9例患者获得部分缓解,全组的ORR为6%,DCR达70%。恩度治疗组和贝伐珠单抗治疗组的中位PFS分别为4.7个月(95%CI:3.5~5.9)和3.4个月(95%CI:3.0~4.6),两组中位OS分别为12.2个月(95%CI:11.1~13.2)和9.1个月(95%CI: 7.8~10.4)。对所有患者的年龄、性别、既往治疗线数和LDH水平进行倾向性评分匹配,贝伐珠单抗和恩度治疗组间PFS和OS差异无统计学意义。常见的不良反应包括脱发、周围神经病变、中性粒细胞减少、疲劳和恶心。26名(15%)患者由于不良反应停止了治疗。**结论:**白蛋白紫杉醇+卡铂联合抗血管生成药物对既往治疗失败的晚期黑色素瘤患者具有一定的疗效,不良反应可耐受。

[关键词] 黑色素瘤;白蛋白紫杉醇;卡铂;贝伐单抗;血管内皮抑制素

[中图分类号] R739.5;R730.54 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1007-385X(2021)12-1194-07

Treatment efficacy and safety profile of Nab-paclitaxel and carboplatin combined with antiangiogenic drugs as salvage regimen in advanced melanoma patients

MAO Lili, BAI Xue, DAI Jie, CUI Chuanliang, CHI Zhihong, TANG Bixia, KONG Yan, LIAN Bin, WANG Xuan, WEI Xiaoting, LI Caili, GUO Jun, SI Lu (Key laboratory of Carcinogenesis and Translational Research, Ministry of Education/Beijing, Department of Melanoma, Peking University Cancer Hospital & Institute, Beijing 100142, China)

[Abstract] **Objective:** To evaluate the treatment efficacy and safety profile of NCA regimen (nab-paclitaxel, carboplatin and antiangiogenic drug) in advanced melanoma patients who failed previous therapy. **Methods:** We retrospectively enrolled the melanoma patients who were treated in the Department of Melanoma of Peking University Cancer Hospital from April 1, 2012 to March 31, 2019 and investigated the efficacy and safety of NCA regimen in unresectable stage IIIC or IV melanoma patients who failed previous therapy. The primary endpoint was the progression-free survival (PFS), and the secondary indicators were objective response rate (ORR), overall survival (OS), disease control rate (DCR) and adverse reactions. The patients were divided into endostatint treatment group (Endo-arm, $n=73$) and bevacizumab treatment group (Beva-arm, $n=103$) according to the antiangiogenic drug used in the

[基金项目] 国家自然科学基金资助项目(No.81972566; No.82073011; No.81972562);北京自然科学基金资助项目(No.7202024);北京市医院管理局“登峰”人才培养计划资助项目(No.DFL20181101);临床医学+X青年专项基金资助项目(No.PKU2019LCXQ017);北京医学奖励基金会资助项目(No.YXJL-2019-0079-0052),希思科-石药肿瘤研究基金资助项目(No.Y-SY201901-0270)。Project supported by the National Natural Science Foundation of China (No.81972566; No.82073011; No.81972562), the Beijing Natural Science Foundation (No.7202024), the Ascent Plan of Beijing Municipal Administration of Hospitals (No.DFL20181101), the Clinical Medicine Plus X-Young Scholars Project of Peking University (No.PKU2019LCXQ017), the Beijing Medical Award Foundation (No.YXJL-2020-0889-0106), and the CSCO-CSCP Oncology Research Foundation (No.Y-SY201901-0270)

[作者简介] 毛丽丽(1982—),女,博士,副主任医师,主要从事黑色素瘤、肉瘤的临床诊治及基础研究,E-mail:yunzhongmanbu7848@163.com

[通信作者] 斯璐(SI Lu, corresponding author),博士,主任医师,教授,博士生导师,主要从事黑色素瘤、肉瘤的临床诊治及转化性研究,E-mail:silu15_silu@126.com

regimen. Propensity score matching was applied to balance the differences in baseline covariates between different antiangiogenic drug groups. **Results:** Overall, 176 patients were included in this study. The median age of included patients was 51 years old (18-78). Stage IV patients accounted for 97%. There were 50% patients with higher LDH level than normal, and 28% patients with liver metastasis. The proportions of lines of previous treatment were 57% for first line treatment, 33% for second line and 10% for third-fourth line. The median PFS was 3.8 months (95% CI: 3.0 - 4.6 m) and median OS was 10.5 months (95% CI: 8.9-12.1 m) in overall study population. There were 9 PR (partial remission) cases and 2 CR (complete remission) cases, yielding an overall ORR of 6% with a DCR of 70%. The median PFS of Endo-arm and Beva-arm was 4.7 months (95%CI:3.5~5.9m) and 3.4 months (95%CI: 3.0~4.6m) respectively, while the median OS was 12.2 months (95%CI: 11.1~13.2m) and 9.1 months (95%CI: 7.8~10.4m) respectively. After the age, gender, lines of previous treatment and LDH level of patients were adjusted by propensity score matching, there were no statistical differences in PFS and OS between Beva-arm and Endo-arm. Common adverse events included alopecia, peripheral neuropathy, neutropenia, fatigue and nausea. 26 patients (15%) discontinued treatment adverse events. **Conclusion:** The NCA regimen shows modest antitumor effects in melanoma patients who failed previous treatment, due to and the adverse reactions were acceptable.

[Key words] melanoma; albumin taxol; carboplatin; bevacizumab; endostatin

[Chin J Cancer Biother, 2021, 27(12): 1194-1200. DOI: 10.3872/j.issn.1007-385x.2021.12.007]

美国FDA自1975年批准达卡巴嗪用于晚期黑色素瘤的治疗,多年来一直没有新型药物的疗效能超越达卡巴嗪,直至2011年,靶向药物BRAF抑制剂和免疫药物CTLA-4单抗被批准用于晚期黑色素瘤的治疗,显著提高了晚期黑色素瘤患者治疗的有效率和生存期。但无论在化疗时代,还是靶向、免疫治疗时代,耐药始终是多数晚期患者终将面临的问题,目前仍缺乏解救治疗方案相应的标准,耐药后的解救治疗仍是临床亟待解决的难题^[1-3]。

白蛋白紫杉醇是一种以白蛋白为药物传递系统的新型紫杉醇制剂。一项III期临床研究已证实,与达卡巴嗪对比,白蛋白紫杉醇可提高晚期黑色素瘤患者的PFS和疾病控制率(disease control rate, DCR)^[4]。有小样本研究^[5-7]显示,白蛋白紫杉醇、卡铂联合抗血管生成药物贝伐珠单抗在转移性黑色素瘤中具有一定的疗效。此外,黑色素瘤易出现血行转移,因此,抗血管生成治疗被认为是治疗黑色素瘤的一种潜在的治疗策略^[8]。贝伐珠单抗是一种靶向VEGF的中和性单克隆抗体,有研究^[9]显示,该单抗对晚期黑色素瘤具有一定的抗肿瘤活性。重组人内皮抑制素(rh-endostatin, endostar, 恩度)是一种内源性血管生成抑制剂。本中心既往研究^[10]显示,恩度与达卡巴嗪联合可改善转移性黑色素瘤患者的PFS和OS。

因此,对于既往治疗失败,且不符合临床试验入组标准的晚期黑色素瘤患者,白蛋白紫杉醇联合卡铂联合抗血管生成药物(NCA方案)通常作为解决治疗方案被用于临床。为了进一步探索评价NCA方案的疗效和安全性,本研究回顾性分析了本中心接受NCA方案解救治疗患者的临床特征、客观有效率、生存期以及不良反应。

1 资料与方法

1.1 临床资料

收集2012年4月1日至2019年5月31日在北京大学肿瘤医院肾癌黑色素瘤科接受NCA方案治疗的转移性黑色素瘤患者。纳入分析的标准:(1)经组织学确认为不可切除的III期或IV期黑色素瘤;(2)既往接受过至少一种全身治疗方案,因疾病进展或不能耐受的不良反应导致治疗失败;(3)接受至少一个周期的NCA方案治疗,并进行治疗后影像学评估。有症状的脑转移以及合并第二恶性肿瘤(原位癌除外)不纳入分析。记录患者的性别、年龄、原发部位、接受NCA方案前的分期、治疗后的疗效和不良反应等信息。并根据抗血管生成药物的使用情况,将患者分为贝伐组(Beva-arm:白蛋白紫杉醇、卡铂和贝伐珠单抗)组和恩度组(Endo-arm:白蛋白紫杉醇、卡铂和恩度)。所有患者均签署书面知情同意书。

1.2 治疗方案

NCA方案包括:白蛋白紫杉醇(260 mg/m^2) + 卡铂(AUC=5),第一天静脉滴注;抗血管生成药物分别为贝伐珠单抗 5 mg/kg 静脉滴注每2周给药1次,恩度 7.5 mg/m^2 静脉滴注、连续给药14 d。该方案每28 d重复。

1.3 疗效和安全终点指标评价

通常在首次给药4周后通过增强CT或核磁共振(MR)评估治疗的疗效。此后每8周进行一次影像学检查评价疗效。研究的主要终点指标是接受NCA方案治疗后患者的PFS。次要终点指标包括NCA方案的客观缓解率(ORR)、OS和不良反应。根据NCI-CTC AE(4.0版)对治疗期间不良反应进行评价。

1.4 统计学处理

PFS定义为NCA方案开始日期到肿瘤进展或死亡发生的时间。OS定义为NCA方案开始日期至死亡或末次随访的时间。CBR(clinical benefit rate)定义为CR+PR+SD(≥ 4 个月),DCR定义为CR+PR+SD。本研究中,分类变量的比较采用卡方检验进行分析。Kaplan-Meier法计算患者生存期(中位PFS和

OS)。P值均为双侧检验,以P<0.05为差异有统计学意义。所有统计分析均使用SPSS 22.0和GraphPad Prism v6软件进行。倾向性评分匹配用于均衡各组患者的基线特征。

2 结果

2.1 患者特点

本研究共纳入176例患者,中位年龄51岁(范围:18~78岁)。其中肢端黑色素瘤最为常见,占39%(68例),黏膜黑色素瘤占28%(50例)。根据第7版AJCC分期^[11],IV期患者占97%(171例),不可切除的III期患者占3%(5例)。26%(46例)的患者ECOG体能状态评分为0,68%(120例)的患者为1,6%(10例)

的患者为2。50%(88例)的患者LDH水平高于正常值,28%(50例)的患者存在肝转移,6%(10例)的患者存在脑转移,另有3%(6例)同时存在肝转移和脑转移。7%(16例)患者携带BRAF^{V600}突变,6%(13例)患者携带NRAS突变,3%(5例)患者携带CKIT突变。所有患者既往至少接受过一种方案的系统治疗。57%(100例)的患者既往接受过一线的治疗,33%(58例)的患者接受过二线的治疗,10%(18例)的患者接受了三线或三线以上的治疗。绝大多数患者既往接受化疗,5%(8例)患者接受过BRAF抑制剂±MEK抑制剂治疗,12%(21例)患者之前接受过免疫检查点抑制剂(immune checkpoint inhibitors, ICI)治疗。详细的基线特征见表1。

表1 患者的基线临床特征[n (%)]
Tab.1 Baseline demographics and clinical characteristics of the patients [n (%)]

Characteristic	Beva-arm (N=103)	Endo-arm (N=73)	P
Gender			0.180
Male	53 (52)	45 (62)	
Female	50 (48)	28 (38)	
Age (t/a)			0.071
Mean (range)	50 (18-75)	53 (21-78)	
<65	98 (95)	64 (88)	
≥65	5 (5)	9 (12)	
Stage			0.203
III	2 (2)	4 (5)	
IV	101(98)	69 (95)	
Primary site			0.895
Acral	34(33)	34 (47)	
Subungual	11(11)	8(11)	
Palmar/Plantar	23(22)	26 (36)	
Mucosal	31 (30)	19 (26)	
Non CSD	21 (20)	6 (8)	
CSD	4 (4)	3 (4)	
Uveal	8(8)	2(3)	
UP	5 (5)	9(12)	
Lines of previous treatment			<0.01
1	47(46)	54(74)	
2	40(39)	17(23)	
3-4	16(15)	2 (3)	
Type of previous therapy			0.133
Chemotherapy	95(92)	68(93)	
BRAF/MEK inhibitor	8(8)	0	
Ipilimumab	6(6)	2(3)	
Anti-PD-1	8(8)	3(4)	
Other(cytokine,NK cell, etc)	12(12)	9(12)	
LDH level			0.001
Normal	40 (39)	48 (66)	
Elevated	62 (61)	25 (34)	

CSD: Chronically sun damaged; UP: Unknown primary; LDH: Lactate dehydrogenase

2.2 治疗方案

所有患者接受静脉注射白蛋白紫杉醇+卡铂+抗血管生成药物治疗。根据抗血管生成药物的差异分为两组:103例(59%)患者接受贝伐珠单抗治疗(贝伐组),73例(41%)患者接受内皮抑制素治疗(恩度组)。全组患者的中位治疗周期数为3个周期(范围:1~13个)。

2.3 疗效及生存

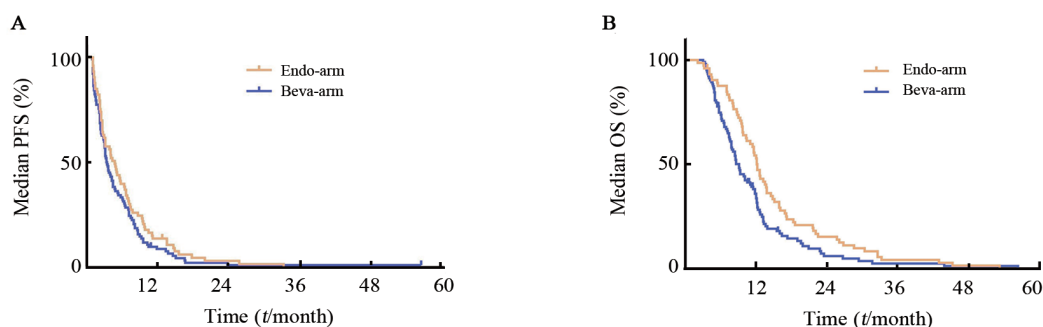
根据1.1版实体肿瘤疗效评价标准(Response Evaluation Criteria in Solid Tumors version 1.1, RECIST v1.1)进行客观疗效评价。全体患者的ORR为6%(11/176例)。根据既往治疗线数进行分组,一线治疗后患者有效率为7%(7/100),二线治疗有效率为3%(2/58),三线及以上治疗后有效率为11%(2/18),3组间的有效率差异无统计学意义($P=0.44$)。既往接受过BRAF抑制剂±MEK抑制剂的8例患者中,1例获得PR;既往过接受过免疫检查点抑制剂治疗的21例患者中,1例获得CR。根据抗血管药物进行分组,贝伐组患者有效率为6%(6/103),恩度组为7%(5/73)。两组间的有效率差异无统计学意义($P=0.78$)。按照原发部位进行分组,肢端黑色素瘤的ORR为4%(3/68),黏膜黑色素瘤为11%(5/48),非肢端黑色素瘤的客观缓解率为3%(1/27),各亚型之间差异无统计学意义($P=0.184$)。本研究中2例CR的患者均为黏膜黑色素瘤,贝伐组原发灶为直肠及恩度组原发灶为食管。

全体患者的DCR为70%(123例)。贝伐组和恩

度组患者的DCR相仿(69% vs 71%)。贝伐组中32%(3例)的患者肿瘤缩小,恩度组中25%(18例)的患者肿瘤缩小。全组患者的CBR为48%,贝伐组和恩度组患者的CBR分别为45%和52%。20%(36例)患者在给药1个周期后因病情进展而停止治疗。

截至2020年3月1日,中位随访时间52.1个月(95% CI:49.0~55.1个月)。全体患者的中位PFS时间为3.8个月(95% CI:3.0~4.6个月)。贝伐组的中位PFS时间为3.4个月(95% CI:2.7~4.2个月),恩度组为4.7个月(95% CI:3.5~5.9个月; $P=0.246$;图1-A;表2)。贝伐组和恩度组两组的6个月PFS率分别为33%和40%,1年PFS率分别为8%和12%。按原发部位进行分层,肢端黑色素瘤患者的中位PFS为3.6个月(95% CI:2.2~5.1个月),而黏膜黑色素瘤患者为4.1个月(95% CI:2.7~5.7个月; $P=0.421$)。全体患者的中位疗效持续时间为5.1个月(95% CI:3.9~6.2个月),贝伐组为4.3个月(95% CI:2.6~6.1个月),恩度组为5.6个月(95% CI:4.1~7.1个月)。

全体患者的中位OS时间为10.5个月(95% CI:8.9~12.1月),贝伐组中位OS时间为9.1个月(95% CI:7.8~10.4月),而恩度组为12.2个月(95% CI:11.1~13.2月; $P=0.013$;图1-B;表2)。贝伐组1年OS率为34%(95% CI:24.2%~43.8%),恩度组为53%(95% CI:41.2%~64.8%)。贝伐组2年OS率为7%(95% CI:1.1%~12.9%),恩度组为15%(95% CI:7.2%~22.8%)。肢端黑色素瘤和黏膜黑色素瘤的OS差异无统计学意义。



A: Median PFS was 3.4 months (95% CI, 2.7 - 4.2 m) in Beva-arm and 4.7 months (95% CI, 3.5 - 5.9 m) in Endo-arm ($P=0.246$)

B: Median OS was 9.1 months (95% CI, 7.8 - 10.4 m) in Beva-arm and 12.2 months (95% CI, 11.1 - 13.2 m) in Endo-arm ($P=0.013$)

Blue line represents Beva-arm ($n=103$), and orange line represents Endo-arm ($n=73$)

图1 NCA方案对黑色素瘤患者PFS的影响(Kaplan-Meier曲线)

Fig.1 Effects of NCA regimen on PFS of melanoma patients (Kaplan-Meier curves)

2.4 不良反应

NAC方案最常见不良反应包括脱发、周围神经病变、中性粒细胞减少、疲劳和恶心(表3)。上述反应主要与化疗药物白蛋白紫杉醇、卡铂有关。贝伐组中,3~4级不良反应的发生率为43%(44例),恩度

组则为33%(24例)。贝伐组中7例患者发生3~4级高血压,其中2例为4级。未观察到不良反应相关的死亡。15%(26例)的患者因不良反应中断了治疗。

采用倾向性评分匹配方法,将应用贝伐珠单抗与应用恩度的患者按1:1比例进行配对,匹配因素包

括年龄、性别、既往治疗线数及LDH水平。最终匹配成功贝伐组和恩度组各37例患者。在倾向性评分匹配后,贝伐和恩度组之间差异无统计学意义(中位

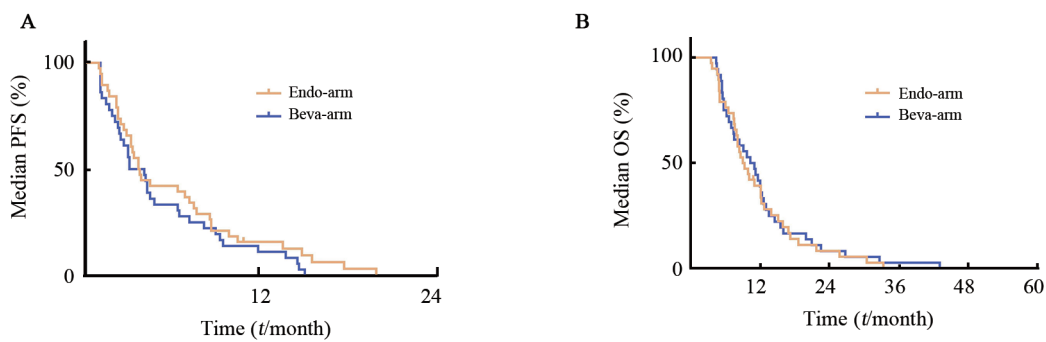
OS:9.0 vs 11.0个月, $P=0.761$)。图2为配对患者的生存曲线。

表2 NCA方案对黑色素瘤患者治疗有效率、PFS和OS的影响

Tab.2 Effect of NCA regimen on treatment efficacy, PFS and OS of melanoma patients

Radiology assessment	Beva-arm (N=103)	Endo-arm (N=73)	P
ORR, n (%)	6(6)	5(7)	0.981
CR	1 (1)	1 (1)	
PR	5(5)	4(6)	
SD	65(63)	47(64)	
PD	32(31)	21(29)	
DCR, n (%)	71(69)	52(71)	
PFS, median(95%)	3.4(2.7 - 4.2)	4.7(3.5 - 5.9)	0.246
OS, median(95%)	9.1(7.8 - 10.4)	12.2(11.1 - 13.2)	0.013

ORR: Objective response rate; CR: Complete response; PR: Partial response; SD: Stable disease; PD: Progressive disease; PFS: Progression-free survival, OS: Overall survival



A: Median PFS was 3.6 months (95% CI:2.9 - 4.3 m) in Beva-arm and 4.0 months (95% CI:2.7 - 5.3 m) in Endo-arm ($P=0.310$)
 B: Median OS was 9.0 months (95% CI: 6.9 - 11.1 m) in Beva-arm and 11.0 months (95% CI: 8.5 - 13.5 m) in Endo-arm ($P=0.761$)

图2 倾向性评分匹配的Kaplan-Meier生存曲线

Fig.2 Kaplan-Meier curves of survival after propensity score matching

表3 发生率≥5%的常见NCA治疗相关不良反应[n/(%)]

Tab.3 Most common NCA treatment-related adverse events(TRAЕ) reported in ≥5% patients[n/(%)]

TRAЕ	Beva-arm (N=103)	Endo-arm (N=73)
Hematologic AEs		
Neutropenia	68(66)	34(47)
Leukopenia	60(58)	31 (43)
Anemia	18(18)	9(12)
Thrombocytopenia	13(13)	5(7)
Non-hematologic AE		
Alopecia	99(96)	72(99)
Peripheral neuropathy	67(65)	48(66)
Fatigue	43(42)	31(43)
Nausea	35(34)	19(65)
Rash	22(21)	15(26)
Elevated ALT/AST	21(20)	15(21)
Hypertension	21(20)	7(10)
Diarrhea	11(11)	6(8)

AE: Adverse event; NCI CTCAE: National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events; ALT/AST: Aspartate transaminase and alanine transaminase

2.5 后续治疗

53%(93例)的患者在NAC方案后接受了后续抗肿瘤治疗。29例患者后续参加了临床研究,14例患者接受了PD-1单抗的治疗,4例患者接受了BRAF抑制剂±MEK抑制剂治疗,余下36例患者接受了其他抗肿瘤治疗。

3 讨论

随着靶向治疗和ICI的引入,黑色素瘤的治疗前景正在发生改变。然而,在肢端和黏膜黑色素瘤中,BRAF^{V600}的突变率偏低^[12],导致靶向治疗的应用受限。而ICI在肢端/黏膜黑色素瘤中的有效率较皮肤黑色素瘤偏低^[13-16],因此对于中国的黑色素瘤患者,化疗联合抗血管药物仍然是一个重要的治疗选择。本研究回顾性地分析了NCA方案(白蛋白紫杉醇+卡铂联合贝伐珠单抗/恩度)用于既往治疗失败的晚期黑色素瘤解救治疗的疗效和安全性。

在这项回顾性研究中,11例(6%)患者获得CR+PR,所有患者中位PFS为3.8个月,中位OS为10.5个月。2009年发表的一项美国的研究^[5]显示,37例经治的晚期黑色素瘤患者接受白蛋白紫杉醇单药治疗,客观有效率为2.7%,中位PFS为3.5个月。另一项美国的研究^[6]采用白蛋白紫杉醇+卡铂+贝伐珠单抗方案用于初治的晚期黑色素瘤患者,51例患者的ORR达33.3%,中位PFS为6.7个月。综合上述结果,既往国外研究显示白蛋白紫杉醇单药在经治的晚期黑色素瘤患者中疗效和生存期欠佳,白蛋白紫杉醇+卡铂联合贝伐珠单抗在初治的晚期黑色素瘤患者疗效较好。但由于白蛋白紫杉醇+卡铂联合贝伐珠单抗并未被获批用于晚期黑色素瘤的一线治疗,因此目前临床上往往用于标准治疗失败后的解救治疗。在本项回顾性研究中,既往二线治疗失败的患者占43%,既往3线及以上治疗失败的患者占10%。而获得客观缓解的11例患者中,有8例为既往一线治疗失败的患者。大多数患者均为后线治疗,可能是导致本研究中疗效受限的原因。由于维莫非尼和PD-1单抗(帕博利珠单抗、特瑞普利单抗)分别于2017、2018年在我国上市,研究中绝大多数患者在NAC方案前的治疗为化疗,仅有8例既往接受BRAF±MEK抑制剂治疗,21例既往接受ICI治疗。在8例使用BRAF±MEK抑制剂的患者中,1例(12.5%)患者获得PR,3例(37.5%)获得肿瘤缩小。21例既往接受ICI治疗的患者中,1例(5%)获得CR,6例(40%)肿瘤缩小。这些数据表明,BRAF±MEK抑制剂或ICI治疗失败后,NCA方案仍使一部分患者获益。由于本研究中这部分患者样本量较少,仍需大样本研究结果证实。

研究观察到恩度组的OS数值(12.2月)较贝伐组(9.1月)更高。通过倾向性评分匹配后,两组的OS无显著差异。因为恩度组患者OS的数值稍高可能与既往治疗线数较少,LDH水平较低有关。两组之间未观察到PFS或ORR的显著差异。综上,贝伐组与恩度组的客观有效率和生存期并无统计学差异。受限于回顾性研究的偏倚和样本量,尚难以得出任何准确的结论。

与欧美人群相比,中国的黑色素瘤患者原发肢端和黏膜的比例更高,这两种亚型的生物学行为和基因变异也不同于欧美常见的皮肤亚型^[17-18]。本研究中,黏膜黑色素瘤患者的ORR高于ALM患者(10% vs 4%),但差异无统计学意义。仅有的2例CR患者均见于黏膜来源的黑色素瘤患者(一例原发于直肠,另一例原发于食道),这提示NCA方案在黏膜黑色素瘤患者中可能更有效,其潜在机制尚需进一步探索。

本研究是一项回顾性研究,方案的选择基于医生经验和患者意愿。由于贝伐珠单抗在转移性黑色素瘤领域发表的数据更多,医生更倾向于使用贝伐珠单抗治疗既往多线治疗失败或LDH水平升高的患者。此外,贝伐珠单抗的用药时间更短,也会影响医患的选择。本研究中最常见的不良反应如脱发、周围神经病变、中性粒细胞减少与白蛋白紫杉醇有关,总体而言是可控的。在接受贝伐珠单抗治疗的患者中高血压的患者更常见。在接受NAC方案治疗的转移性黑色素瘤患者中,未观察到新的不良反应^[19-20]。

结果表明,对于既往一线治疗失败且不适合进行临床试验的患者,NCA方案作为解救治疗不失为一种切实可行的选择。由于大多数患者均为化疗失败,需要更大的样本量进行前瞻性临床研究,以探索NCA方案在ICI或BRAF抑制剂+MEK抑制剂失败后是否依然有效。

[参考文献]

- [1] ROBERT C, THOMAS L, BONDARENKO I, et al. Ipilimumab plus dacarbazine for previously untreated metastatic melanoma[J]. *N Engl J Med*, 2011, 364(26): 2517-2526. DOI:10.1056/nejmoa1104621.
- [2] HODI F S, O'DAY S J, MCDERMOTT D F, et al. Improved survival with ipilimumab in patients with metastatic melanoma[J]. *N Engl J Med*, 2010, 363(8): 711-723. DOI:10.1056/nejmoa1003466.
- [3] ROBERT C, KARASZEWSKA B, SCHACHTER J, et al. Improved overall survival in melanoma with combined dabrafenib and trametinib[J]. *N Engl J Med*, 2015, 372(1): 30-39. DOI: 10.1056/nejmoa1412690.
- [4] HERSH E M, DEL VECCHIO M, BROWN M P, et al. A randomized, controlled phase III trial of nab-Paclitaxel versus dacarbazine in chemotherapy-naïve patients with metastatic

- melanoma[J]. *Ann Oncol*, 2015, 26(11): 2267-2274. DOI:10.1093/annonc/mdv324.
- [5] KOTTSCHADE LA, SUMAN VJ, AMATRUDA T 3RD, et al., A phase II trial of nab-paclitaxel (ABI-007) and carboplatin in patients with unresectable stage IV melanoma: a North Central Cancer Treatment Group Study, N057E(1) [J]. *Cancer*, 2011, 117(8): 1704-1710. DOI: 10.1002/cncr.25659.
- [6] HERSH E M, O'DAY S J, RIBAS A, et al. A phase 2 clinical trial of nab-paclitaxel in previously treated and chemotherapy-naive patients with metastatic melanoma[J]. *Cancer*, 2010, 116(1): 155-163. DOI:10.1002/cncr.24720.
- [7] SPITLER L E, BOASBERG P, O'DAY S, et al. Phase II study of nab-paclitaxel and bevacizumab as first-line therapy for patients with unresectable stage III and IV melanoma[J]. *Am J Clin Oncol*, 2015, 38(1): 61-67. DOI:10.1097/COC.0b013e318287bbae.
- [8] SEETHARAMU N, OTT P A, PAVLICK A C. Novel therapeutics for melanoma[J]. *Expert Rev Anticancer Ther*, 2009, 9(6): 839-849. DOI: 10.1586/era.09.40.
- [9] SCHUSTER C, EIKESDAL H P, PUNTERVOLL H, et al. Clinical efficacy and safety of bevacizumab monotherapy in patients with metastatic melanoma: predictive importance of induced early hypertension[J/OL]. *PLoS One*, 2012, 7(6): e38364[2021-03-25]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22719881/>. DOI: 10.1371/journal.pone.0038364.
- [10] CUI C, MAO L, CHI Z, et al. A phase II, randomized, double-blind, placebo-controlled multicenter trial of Endostar in patients with metastatic melanoma[J]. *Mol Ther*, 2013, 21(7): 1456-1463. DOI:10.1038/mt.2013.79.
- [11] BALCH C M, GERSHENWALD J E, Soong S J, et al. Final version of 2009 AJCC melanoma staging and classification[J]. *J Clin Oncol*, 2009, 27(36): 6199-6206. DOI: 10.1200/JCO.2009.23.4799.
- [12] MAO L L, DING Y, BAI X, et al. Overall survival of patients with unresectable or metastatic BRAF V600-mutant acral/cutaneous melanoma administered dabrafenib plus trametinib: long-term follow-up of a multicenter, single-arm phase II a trial[J]. *Front Oncol*, 2021, 11: 720044. DOI:10.3389/fonc.2021.720044.
- [13] SHOUSHARI A N, BAO R, LUKE J J. PD-1 blockade in Chinese versus western patients with melanoma[J]. *Clin Cancer Res*, 2020, 26(16): 4171-4173. DOI:10.1158/1078-0432.ccr-20-1558.
- [14] NAKAMURA Y, NAMIKAWA K, YOSHINO K, et al. Anti-PD1 checkpoint inhibitor therapy in acral melanoma: a multicenter study of 193 Japanese patients[J]. *Ann Oncol*, 2020, 31(9): 1198-1206. DOI:10.1016/j.annonc.2020.05.031.
- [15] TANG B, CHI Z, CHEN Y, et al. Safety, safety, efficacy, and biomarker analysis of toripalimab in previously treated advanced melanoma: results of the POLARIS-01 multicenter phase II trial [J]. *Clin Cancer Res*, 2020, 26(16):4250-4259. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-19-3922.
- [16] HAMID O, ROBERT C, RIBAS A, et al. Antitumour activity of pembrolizumab in advanced mucosal melanoma: a post-hoc analysis of KEYNOTE-001, 002, 006[J]. *Br J Cancer*, 2018, 119(6): 670-674. DOI:10.1038/s41416-018-0207-6.
- [17] MAO L, QI Z, ZHANG L, et al. Immunotherapy in acral and mucosal melanoma: current status and future directions[J]. *Front Immunol*, 2021, 12: 680407. DOI:10.3389/fimmu.2021.680407.
- [18] ELDER D E, BASTIAN B C, CREE I A, et al. The 2018 World Health Organization classification of cutaneous, mucosal, and uveal melanoma: detailed analysis of 9 distinct subtypes defined by their evolutionary pathway[J]. *Arch Pathol Lab Med*, 2020, 144(4): 500-522. DOI:10.5858/arpa.2019-0561-ra.
- [19] SOCINSKI M A, BONDARENKO I, KARASEVA N A, et al. Weekly nab-paclitaxel in combination with carboplatin versus solvent-based paclitaxel plus carboplatin as first-line therapy in patients with advanced non-small-cell lung cancer: final results of a phase III trial[J]. *J Clin Oncol*, 2012, 30(17): 2055-2062. DOI: 10.1200/jco.2011.39.5848.
- [20] VON HOFF D D, ERVIN T, ARENA F P, et al. Increased survival in pancreatic cancer with nab-paclitaxel plus gemcitabine[J]. *N Engl J Med*, 2013, 369(18): 1691-1703. DOI:10.1056/nejmoa1304369.

[收稿日期] 2021-04-27

[修回日期] 2021-11-26

[本文编辑] 王润蓓