

## 恶性黑色素瘤的免疫治疗进展

严森林 综述 赵颖海 审校

广东医科大学病理系, 广东 湛江 524023

**【摘要】** 恶性黑色素瘤(malignant melanoma)是一种多发生于皮肤的高度恶性肿瘤,发病率正逐步升高,为皮肤的首位致死性疾病。常规的治疗方法包括手术、化疗、放疗、热疗及免疫治疗等。目前用于恶性黑色素瘤免疫和靶向治疗的药物包括细胞因子、激酶抑制剂、免疫检查点抑制剂等,本文对上述药物的应用、疗效及安全性等进行综述。

**【关键词】** 黑色素瘤;细胞因子;激酶抑制剂;免疫检查点抑制剂;免疫相关不良事件

**【中图分类号】** R739.5   **【文献标识码】** A   **【文章编号】** 1003—6350(2021)03—0354—05

**Research progress in immunotherapy of malignant melanoma.** YAN Sen-lin, ZHAO Ying-hai. Department of Pathology, Guangdong Medical University, Zhanjiang 524023, Guangdong, CHINA

**[Abstract]** Malignant melanoma is a highly malignant tumor that often occurs in the skin, and its incidence is gradually increasing. It is the first fatal disease of the skin. Conventional treatment methods include surgery, chemotherapy, radiotherapy, hyperthermia and immunotherapy, etc. The drugs currently used for immune and targeted therapy of malignant melanoma include cytokines, kinase inhibitors, immune checkpoint inhibitors, etc. This article reviews the application, efficacy and safety of these drugs.

**[Key words]** Melanoma; Cytokines; Kinase inhibitors; Immune checkpoint inhibitors; Immune-related adverse events

恶性黑色素瘤(malignant melanoma)是一种高度侵袭性肿瘤,对人类健康和生命构成较大威胁。据统计,每年全世界估计有超过28万新发患者,死亡病例6万多<sup>[1]</sup>。全球范围内,发病率和死亡率差异显著,主要与发现和处理的时机有关。早期病变,完全可以通过手术方式处理;晚期病变,治疗手段有限,且疗效常常差强人意。回顾黑色素瘤的发生历程,其常与MAPK通路和PI3K-AKT-mTOR通路异常有关,若从肿瘤免疫的角度看,则常与机体免疫系统失衡有关<sup>[2]</sup>。鉴于此,针对晚期黑色素瘤的治疗研究开展十分火热,并取得阶段性进展。特别是在肿瘤免疫和靶向信号通路分子方面,其具体范畴囊括细胞因子、激酶抑制剂、免疫检查点抑制剂等。

### 1 细胞因子和激酶抑制剂

1.1 细胞因子(IL-2 和 INF- $\alpha$ ) IL-2 和 INF- $\alpha$ 都是机体免疫系统重要的细胞因子,其在机体肿瘤免疫中扮演重要的角色。从机体免疫功能激动和抑制角度来看,两者均可表现出正性调控。前者是T细胞存活和激活以及对肿瘤产生免疫反应所需的关键细胞因子,后者则在增加肿瘤浸润和减少循环T-reg方面发挥作用。为此,临床需要开发出治疗转移性黑色素瘤的大剂量IL-2疗法,早期的一项临床试验显示大剂量IL-2治疗可通过产生持久的CR或PR使某些转移

性黑色素瘤患者受益,后续的研究也证明这一点<sup>[3-4]</sup>。然而,其带来的毒性常限制其使用,比如血管渗漏综合征(VLS),会导致肺和肝脏等器官中血管内积液,继而引起肺水肿和肝细胞损害,从而导致停药。根据相关用药管理指南,IL-2治疗的目标通常是给予最大剂量的IL-2,维持疗效,规避不可逆风险<sup>[4]</sup>。关于INF- $\alpha$ ,高剂量应用可改善黑色素瘤患者的无复发生存期和总生存期,但值得注意,受益人群有限。一项3期临床试验提示自身免疫是改善无复发生存期和总生存期的独立预后指标<sup>[5]</sup>。

1.2 激酶抑制剂 黑色素瘤的发生常与有丝分裂原激活的蛋白激酶(MAPK)通路异常有关。该通路的关键分子包括RAS、RAF、MEK等,其中BRAF突变常见于黑色素瘤。目前,针对这些分子的靶向治疗已经获得预期效果。当前FDA批准的单药治疗包括BRAF抑制剂Vemurafenib、Dabrafenib和MEK抑制剂Trametinib,联合用药治疗包括Dabrafenib+Trametinib、Vemurafenib+Cobimetinib。总体而言,这些方式作用于BRAFV600突变的未切除黑色素瘤患者,可获得较满意的客观反应率,提高总生存期和无进展生存期<sup>[6-7]</sup>。但是,耐药依然是此类药物应用的一大挑战,同时,毒副作用也是要关注的环节。比如:一项接受Dabrafenib(每天两次口服150 mg)和Trametinib(每天两次口服2 mg)

基金项目:广东省湛江市第二批非资助科技攻关计划项目(编号:2015B01082)

通讯作者:赵颖海,主任医师,硕士研究生导师,E-mail:zxy61@163.com

的组合或 Dabrafenib 和安慰剂的 3 期临床试验显示联合用药效果更佳<sup>[7]</sup>。对于 BRAFV600 突变的已切除黑色素瘤患者, 一项临床试验显示 Dabrafenib+Trametinib 的辅助治疗的复发风险明显低于安慰剂的辅助治疗, 并且与新的毒性作用无关<sup>[8]</sup>。然而, 针对 BRAF 野生型晚期黑色素瘤患者, 没有充足证据表明激酶抑制剂是否适用。

## 2 anti-CTLA-4 (Ipilimumab)

共刺激和共抑制受体在 T 细胞生物学中起着关键作用, 其决定了 T 细胞受体(TCR)信号传导的最终结果。CTLA-4 属于一种抑制性受体, 其在活化的效应 T 细胞中上调, 扮演抑制分子的角色, 同 CD28 竞争抗原呈递细胞(APC)中表达的 B7 家族分子, 传递负性信号<sup>[9-10]</sup>。Ipilimumab 是第一种 FDA 批准上市的免疫检查点抑制剂。其属于一种单克隆抗体, 以竞争性拮抗的方式阻滞 CTLA-4 分子, 提高 T 细胞的活化水平。回顾 Ipilimumab 的临床试验过程, 早期的一项关于转移性黑色素瘤的 3 期临床试验显示接受(Ipilimumab+gp100)的患者中位总体生存期为 10.0 个月, 而单独接受 gp100 的患者中位生存期为 6.4 个月(死亡风险比为 0.68,  $P<0.001$ )。单独使用 Ipilimumab 的中位总生存期为 10.1 个月(与单独使用 gp100 相比, 死亡风险比为 0.66,  $P=0.003$ )<sup>[11]</sup>。中位总生存期的延长直接推动了 2011 年该药物的上市。后续开展了该药物联合其他药物的临床试验, 比如: Bevacizumab, 显示疾病控制率为 67.4%, 中位生存期为 25.1 个月<sup>[12]</sup>。上述临床试验涉及的剂量应用常为 3 mg/kg 或者 10 mg/kg, 其安全性和适用性常是临床医生关注的焦点。一项关于两种剂量比较的 3 期临床试验呈现 Ipilimumab 10 mg/kg 组的中位随访时间为 14.5 个月, Ipilimumab 3 mg/kg 组的中位随访为 11.2 个月; Ipilimumab 10 mg/kg 的中位总生存期为 15.7 个月, 而 Ipilimumab 3 mg/kg 的中位总生存期为 11.5 个月; 其中在 10 mg/kg 组中有 133 例患者(37%)发生了治疗相关的严重不良事件, 在 3 mg/kg 组中有 66 例患者(18%)发生了治疗相关的严重不良事件<sup>[13]</sup>。然而, 临床推测高剂量则疗效更好、毒副作用更大, 证据尚不明确。同时, 关于 Ipilimumab 的辅助治疗疗效惊人。比如 EORTC 18071, 一项随机双盲 3 期试验, 其主要终点和次要终点分别为无复发生存率和健康相关的生活质量(HRQoL)。该试验的结果表明, 与安慰剂治疗相比, Ipilimumab 治疗可获得更长的无复发生存期, 3 年无复发生存率达到 46.5%。尽管出现 3~4 级不良反应, 但 HRQoL 几乎没有受损<sup>[14-15]</sup>。鉴于此, Ipilimumab 获批作为晚期黑色素瘤的辅助治疗药物。

## 3 PD-1 单抗(Nivolumab 和 Pembrolizumab)

3.1 Nivolumab “O” 药 PD-L1/PD-L2 PD-1 属于 B7:CD28 家族成员, 该途径在调节 T 细胞活化和耐

受性中起关键作用, 其扮演的是传递共抑制信号的角色。从肿瘤免疫角度看, 其常是肿瘤免疫逃逸的关键方式<sup>[9-10, 16]</sup>。Nivolumab 是第一个 FDA 批准上市的 PD-1 单抗药物, 其可阻断 PD-1 及其配体的结合, 下调负性信号, 增强 T 细胞活化。关于其疗效, 一系列临床试验表明部分人群获益, 疗效满意。然而, 受试人群常出现免疫相关不良事件(irAEs)。首先, 关于未切除黑色素瘤患者, 用药方式包括单用和联合应用。一项 3 期临床试验 CheckMate 037 展示同化疗方案相比, 单药应用 Nivolumab, 可使 Ipilimumab 或 Ipilimumab 和 BRAF 抑制剂治疗后进展的晚期黑色素瘤患者获得更大益处<sup>[17]</sup>。对于 BRAF 野生型晚期黑色素瘤患者, 有研究表明与达卡巴嗪相比, Nivolumab 可提高 3 年总生存期, 后者中位总生存期为 37.5 个月<sup>[18]</sup>。早期一项关于 4 项 Nivolumab 临床试验数据的回顾性分析说明无论 BRAF 突变状态如何, Nivolumab 都具有相似的疗效和安全性结果<sup>[19]</sup>。对于联合用药, Nivolumab+Ipilimumab 可获得优于单药应用的疗效。回顾临床试验 CheckMate 067, Nivolumab+Ipilimumab 的中位无进展生存期为 11.5 个月, 相比之下, 明显长于 Ipilimumab 的 2.9 个月, 其 5 年随访结果表明同单独接受 Ipilimumab 的患者相比, 接受 Nivolumab+Ipilimumab 或 Nivolumab 单独治疗的患者可获得更大比例的 5 年持续长期总体存活率, 且生活质量未受明显影响<sup>[20-21]</sup>。其次, 关于已切除黑色素瘤患者, Nivolumab 以辅助治疗的方式展示其优势, 无论是单用, 还是联合应用, 均可明显提高无复发生存率<sup>[22-23]</sup>。最后, 关于发生脑转移的黑色素瘤患者, 一般情况下, 该类患者预后较差, 治疗方式有限。当前一项 2 期随机临床试验显示 Nivolumab 和 Ipilimumab 联合用药和 Nivolumab 单药治疗在黑色素瘤脑转移中很活跃, 在大多数接受联合治疗的患者中都有持久的反应。故作者推荐对于无症状、未经治疗的脑转移患者, 应将 Nivolumab 联合 Ipilimumab 视为一线治疗<sup>[24]</sup>。

3.2 Pembrolizumab “K” 药 Pembrolizumab 是另一个获批上市的 PD-1 单抗药物, 同 Nivolumab 一样属于 IgG4 型全人源性抗体, 两者作用机理一致<sup>[25]</sup>。回顾 Pembrolizumab 应用过程, 一项关于已切除的高危Ⅲ期黑色素瘤患者的辅助治疗试验显示每 3 周给予 200 mg pembrolizumab 长达 1 年, 同安慰剂相比, 明显延长无复发生存期<sup>[26]</sup>。对于未切除黑色素瘤患者, 早期一项 1b 临床试验显示单药 Pembrolizumab 治疗的客观缓解率为 33%, 1 年无进展生存率为 35%, 中位总生存期超过 2 年, 3 或 4 级不良事件发生率为 14%, 初治患者疗效更佳<sup>[27]</sup>。相较于化疗和 Ipilimumab, Pembrolizumab 可获得更好的疗效, 其中, 一项临床试验 KEYNOTE-002 表明对于 Ipilimumab 耐受的黑色素瘤患

者,Pembrolizumab疗效优于化疗,而KEYNOTE-006则展示Pembrolizumab 2周组和3周组的2年总生存率均为55%,高于Ipilimumab组的43%<sup>[28-29]</sup>。至于Pembrolizumab的联合用药,一项标准剂量的Pembrolizumab与降低剂量的Ipilimumab联合使用的试验展现出很高的抗肿瘤活性,并且具有可耐受的毒性,一定程度上,该方式具有可行性<sup>[30]</sup>。同时,Pembrolizumab作用于未经治疗的脑转移患者时,可实现部分患者持久的颅内反应<sup>[31]</sup>。关于剂量问题,上文陈述的Nivolumab常用剂量为3 mg/kg,而Pembrolizumab的标准剂量常为2 mg/kg,其中剂量与免疫相关不良事件(irAEs)的关系,尚不十分明确。

#### 4 PD-L1单抗和其他

当前获批的PD-L1单抗包括Atezolizumab、Avdumab和Durvalumab,适用于尿路上皮癌、肺癌、三阴性乳腺癌和默克尔细胞癌,尚未获批应用于晚期黑色素瘤。不过,针对黑色素瘤的相关临床研究已经开展。比如早期一项关于PD-L1单抗的试验展示部分晚期黑色素瘤患者可获得持久肿瘤消退和延长疾病稳定时间的疗效<sup>[32]</sup>。后续研究表明PD-L1单抗联合激酶抑制剂可应用于BRAFV600突变晚期黑色素瘤患者,疗效显著。其中3期临床试验IMspire150显示Atezolizumab联合Vemurafenib和Cobimetinib是安全且可耐受的,其可明显提高无进展生存期,至于另一项1b期研究,评估了Atezolizumab联合Vemurafenib或Cobimetinib+Vemurafenib的疗效,其中三联疗法具有明显但可控的毒性,相应客观反应率为71.8%,中位持续反应时间估计为17.4个月,约4成患者持续反应时间超过29.9个月<sup>[33-34]</sup>。由此可见,PD-L1单抗可作为晚期黑色素瘤的潜在用药。关于晚期黑色素瘤的其他药物试验尚有许多,比如:Talimogene laherparepvec(T-VEC)、anti-LAG-3、anti-Tim-3等。其中,T-VEC于2015年获批应用于晚期黑色素瘤。前期一项2期临床试验显示应用JS1/34.5-/47-/粒细胞巨噬细胞集落刺激因子(GM-CSF)可获得58%的1年总生存率和52%的2年总生存率<sup>[35]</sup>。后续一项3期临床试验表明T-VEC的疗效明显优于GM-CSF,体现在持久应答率(DRR)更高,总生存期(OS)和总缓解率更好。同时,该试验的最终分析证实T-VEC的长期疗效持续改善,并且耐受性良好,同持久CR有关<sup>[36-37]</sup>。

#### 5 生物标志物和免疫相关不良事件(irAEs)

尽管免疫检查点抑制剂的应用,丰富了晚期黑色素瘤的治疗方式,但是适用性和耐受性依然是目前难以完美解决的难题。如何有效地筛选出获益人群,是患者和医生共同关注的焦点。目前,常用的生物学指标包括PD-L1表达、肿瘤突变负荷、肿瘤浸润淋巴细胞、微卫星不稳定、克隆性T细胞受体等<sup>[38-41]</sup>。其中,

PD-L1表达水平已经作为伴随诊断或者补充诊断,应用于免疫检查点抑制剂的指导治疗。然而,PD-L1阳性表达与治疗获益不是完全一致,其他生物标志物正在成为潜在的更重要的预测因素。同时,新疗法往往带来新问题。免疫相关不良事件(irAEs)是一个新问题,其不同于传统的化疗毒副作用,常见原因可视为免疫检查点抑制剂的正性调控,药物过度活化机体免疫系统,引起正常组织的免疫损伤。对于这个新问题,当前一篇综述提出十大问题,并以独特的角度进行陈述<sup>[42]</sup>。值得注意的是,一项Meta分析回顾了WANG等<sup>[43]</sup>报道的613起ICI中毒死亡事件,其中相对于单用PD-1单抗和PD-L1单抗,单用anti-CTLA-4或者联合应用可导致更高的毒性相关死亡率(后者为1.08%和1.23%)。其中,常见的免疫相关不良死亡事件包括结肠炎、肺炎、肝炎、神经毒性作用、心肌炎等,心肌炎的死亡率最高。然而,大部分免疫相关不良事件等级<3级,若合理管理则完全可以规避相关不良死亡事件。根据当前的管理指南共识,基本管理原则为分级分步处理、制定停药和药物处理界限。比如NCCN指南,提出大多数2级不良事件均应继续治疗,等级≥3级时,应停药并应用大剂量类固醇的说法<sup>[44-45]</sup>。

#### 6 结语

黑色素瘤的免疫和靶向治疗开启了晚期黑色素瘤治疗的新篇章;从疗效角度看,适用人群获益大。然而,毒副作用常制约药物的应用,每一种新药的到来,利与弊共存,但总体利大于弊。不管是细胞因子,还是激酶抑制剂,抑或是免疫检查点抑制剂,疗效客观存在,至于安全性问题,合理管理可以规避,结合当前晚期黑色素瘤的治疗手段,免疫检查点抑制剂治疗无疑是一大突破。值得注意的是,这只是在肿瘤免疫的某一点开展的工作,相信未来,肿瘤免疫的全方位时代可以到来。

#### 参考文献

- BRAY F, FERLAY J, SOERJOMATARAM I, et al. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries [J]. CA Cancer J Clin, 2018, 68(6): 394-424.
- SCHADENDORF D, VAN AKKOOI ACJ, BERKING C, et al. Melanoma [J]. Lancet, 2018, 392(10151): 971-984.
- ATKINS MB, LOTZE MT, DUTCHER JP, et al. High-dose recombinant interleukin 2 therapy for patients with metastatic melanoma: analysis of 270 patients treated between 1985 and 1993 [J]. J Clin Oncol, 1999, 17(7): 2105-2116.
- DUTCHER JP, SCHWARTZENTRUBER DJ, KAUFMAN HL, et al. High dose interleukin-2 (Aldesleukin) -expert consensus on best management practices-2014 [J]. J Immunother Cancer, 2014, 2(1): 26.
- GOGAS H, IOANNOVICH J, DAFNI U, et al. Prognostic significance of autoimmunity during treatment of melanoma with interferon

- [J]. N Engl J Med, 2006, 354(7): 709-718.
- [6] 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.
- [7] LONG GV, STROYAKOVSKIY D, GOGAS H, et al. Combined BRAF and MEK inhibition versus BRAF inhibition alone in melanoma [J]. N Engl J Med, 2014, 371(20): 1877-1888.
- [8] LONG GV, HAUSCHILD A, SANTINAMI M, et al. Adjuvant dabrafenib plus trametinib in stage III BRAF-mutated melanoma [J]. N Engl J Med, 2017, 377(19): 1813-1823.
- [9] CHEN L, FLIES DB. Molecular mechanisms of T cell co-stimulation and co-inhibition [J]. Nat Rev Immunol, 2013, 13(4): 227-242.
- [10] GREENWALD RJ, FREEMAN GJ, SHARPE AH. The B7 family revisited [J]. Annu Rev Immunol, 2005, 23(1): 515-548.
- [11] HODI FS, O'DAY SJ, MCDERMOTT DF, et al. Improved survival with ipilimumab in patients with metastatic melanoma [J]. N Engl J Med, 2010, 363(8): 711-723.
- [12] HODI FS, LAWRENCE D, LEZCANO C, et al. Bevacizumab plus ipilimumab in patients with metastatic melanoma [J]. Cancer Immunol Res, 2014, 2(7): 632-642.
- [13] ASCIERTO PA, DEL VECCHIO M, ROBERT C, et al. Ipilimumab 10 mg/kg versus ipilimumab 3 mg/kg in patients with unresectable or metastatic melanoma: a randomised, double-blind, multicentre, phase 3 trial [J]. Lancet Oncol, 2017, 18(5): 611-622.
- [14] EGGERMONT AM, CHIARION-SILENI V, GROB JJ, et al. Adjuvant ipilimumab versus placebo after complete resection of high-risk stage III melanoma (EORTC 18071): a randomised, double-blind, phase 3 trial [J]. Lancet Oncol, 2015, 16(5): 522-530.
- [15] COENS C, SUCIU S, CHIARION-SILENI V, et al. Health-related quality of life with adjuvant ipilimumab versus placebo after complete resection of high-risk stage III melanoma (EORTC 18071): secondary outcomes of a multinational, randomised, double-blind, phase 3 trial [J]. Lancet Oncol, 2017, 18(3): 393-403.
- [16] GUAN J, LIM KS, MEKHAIL T, et al. Programmed death ligand-1 (PD-L1) expression in the programmed death receptor-1 (PD-1)/PD-L1 blockade: a key player against various cancers [J]. Arch Pathol Lab Med, 2017, 141(6): 851-861.
- [17] WEBER JS, D'ANGELO SP, MINOR D, et al. Nivolumab versus chemotherapy in patients with advanced melanoma who progressed after anti-CTLA-4 treatment (CheckMate 037): a randomised, controlled, open-label, phase 3 trial [J]. Lancet Oncol, 2015, 16(4): 375-384.
- [18] ASCIERTO PA, LONG GV, ROBERT C, et al. Survival outcomes in patients with previously untreated BRAF wild-type advanced melanoma treated with nivolumab therapy: three-year follow-up of a randomized phase 3 trial [J]. JAMA Oncol, 2019, 5(2): 187-194.
- [19] LARKIN J, LAO CD, URBA WJ, et al. Efficacy and safety of nivolumab in patients with BRAF V600 mutant and BRAF wild-type advanced melanoma: a pooled analysis of 4 clinical trials [J]. JAMA Oncol, 2015, 1(4): 433-440.
- [20] LARKIN J, HODI FS, WOLCHOK JD. Combined nivolumab and ipilimumab or monotherapy in untreated melanoma [J]. N Engl J Med, 2015, 373(16): 1270-1271.
- [21] LARKIN J, CHIARION-SILENI V, GONZALEZ R, et al. Five-year survival with combined nivolumab and ipilimumab in advanced melanoma [J]. N Engl J Med, 2019, 381(16): 1535-1546.
- [22] WEBER J, MANDALA M, DEL VECCHIO M, et al. Adjuvant nivolumab versus ipilimumab in resected stage III or IV melanoma [J]. N Engl J Med, 2017, 377(19): 1824-1835.
- [23] ZIMMER L, LIVINGSTONE E, HASSEL JC, et al. Adjuvant nivolumab plus ipilimumab or nivolumab monotherapy versus placebo in patients with resected stage IV melanoma with no evidence of disease (IMMUNED): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 2 trial [J]. Lancet, 2020, 395(10236): 1558-1568.
- [24] LONG GV, ATKINSON V, LO S, et al. Combination nivolumab and ipilimumab or nivolumab alone in melanoma brain metastases: a multicentre randomised phase 2 study [J]. Lancet Oncol, 2018, 19(5): 672-681.
- [25] 赵艳红, 宋璞, 高天文. PD-1 PD-L1 抗体在黑素瘤临床治疗中的进展 [J]. 中国肿瘤临床, 2016, 43(13): 589-592.
- [26] EGGERMONT AMM, BLANK CU, MANDALA M, et al. Adjuvant pembrolizumab versus placebo in resected stage III melanoma [J]. N Engl J Med, 2018, 378(19): 1789-1801.
- [27] RIBAS A, HAMID O, DAUD A, et al. Association of pembrolizumab with tumor response and survival among patients with advanced melanoma [J]. JAMA, 2016, 315(15): 1600-1609.
- [28] RIBAS A, PUZANOV I, DUMMER R, et al. Pembrolizumab versus investigator-choice chemotherapy for ipilimumab-refractory melanoma (KEYNOTE-002): a randomised, controlled, phase 2 trial [J]. Lancet Oncol, 2015, 16(8): 908-918.
- [29] SCHACHTER J, RIBAS A, LONG GV, et al. Pembrolizumab versus ipilimumab for advanced melanoma: final overall survival results of a multicentre, randomised, open-label phase 3 study (KEYNOTE-006) [J]. Lancet, 2017, 390(10105): 1853-1862.
- [30] LONG GV, ATKINSON V, CEBON JS, et al. Standard-dose pembrolizumab in combination with reduced-dose ipilimumab for patients with advanced melanoma (KEYNOTE-029): an open-label, phase 1b trial [J]. Lancet Oncol, 2017, 18(9): 1202-1210.
- [31] GOLDBERG SB, GETTINGER SN, MAHAJAN A, et al. Pembrolizumab for patients with melanoma or non-small-cell lung cancer and untreated brain metastases: early analysis of a non-randomised, open-label, phase 2 trial [J]. Lancet Oncol, 2016, 17(7): 976-983.
- [32] BRAHMER JR, TYKODI SS, CHOW LQ, et al. Safety and activity of anti-PD-L1 antibody in patients with advanced cancer [J]. N Engl J Med, 2012, 366(26): 2455-2465.
- [33] GUTZMERR, STROYAKOVSKIY D, GOGAS H, et al. Atezolizumab, vemurafenib, and cobimetinib as first-line treatment for unresectable advanced BRAF mutation-positive melanoma (IMspire150): primary analysis of the randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial [J]. Lancet, 2020, 395(10240): 1835-1844.
- [34] SULLIVAN RJ, HAMID O, GONZALEZ R, et al. Atezolizumab plus cobimetinib and vemurafenib in BRAF-mutated melanoma patients [J]. Nat Med, 2019, 25(6): 929-935.
- [35] SENZER NN, KAUFMAN HL, AMATRUDA T, et al. Phase II clinical trial of a granulocyte-macrophage colony-stimulating factor-encoding, second-generation oncolytic herpesvirus in patients with unresectable metastatic melanoma [J]. J Clin Oncol, 2009, 27(34): 5763-5771.
- [36] ANDTBCKA RH, KAUFMAN HL, COLLICHIO F, et al. Talimogene laherparepvec improves durable response rate in patients with advanced melanoma [J]. J Clin Oncol, 2015, 33(25): 2780-2788.
- [37] ANDTBCKA RH, COLLICHIO F, HARRINGTON KJ, et al. Final analyses of OPTiM: a randomized phase III trial of talimogene laherparepvec versus granulocyte-macrophage colony-stimulating fac-

## SNHG6:一种新的肿瘤标志物和治疗靶点

吕音霄 综述 王晓飞,朱晔涵 审校

苏州大学附属第一医院呼吸与危重症科,江苏 苏州 215000

**【摘要】**长链非编码 RNA(lncRNA)是一类长度大于 200 个核苷酸的非编码 RNA。某些 lncRNA 的异常表达在肿瘤的增殖、转移和凋亡中起着非常重要的作用。其中核仁小分子 RNA 宿主基因 6 (SNHG6)在多种肿瘤组织中都可检测到异常表达。本文就 SNHG6 对人类多种肿瘤的调控作用及分子机制做一综述。

**【关键词】**长链非编码 RNA;核仁小分子 RNA 宿主基因 6;肿瘤;作用机制;靶点

**【中图分类号】**R73   **【文献标识码】**A   **【文章编号】**1003—6350(2021)03—0358—06

**SNHG6: a novel tumor marker and therapeutic target in human cancers.** LV Yin-xiao, WANG Xiao-fei, ZHU Ye-han. Department of Respiratory and Critical Care, the First Affiliated Hospital of Soochow University, Suzhou 215000, Jiangsu, CHINA

**【Abstract】** Long non-coding RNAs (lncRNAs) is a class of non-coding RNAs that exceed 200 nucleotides in length. The abnormal expression of some lncRNAs plays a very important role in tumor proliferation, metastasis, and apoptosis. Small nucleolar RNA host gene 6 (SNHG6) is a lncRNA that is detected in a variety of tumor tissues. This paper reviews the regulatory role and molecular mechanism of SNHG6 in various human tumors.

**【Key words】** Long non-coding RNAs (lncRNAs); Small nucleolar RNA host gene 6 (SNHG6); Cancer; Biomarker; Molecular mechanism; Target

全球范围内,癌症一直保持着高发病率和高死亡率,并且预计在未来几十年内还会维持现状甚至增加<sup>[1]</sup>。据估计,2/3 癌症导致的死亡发生在低收入和中等收入国家,这给国家和患者家庭都带来了巨大的经济负担<sup>[2]</sup>。但发达国家癌症的存在同样不容小视,根据美国癌症协会(ACS)、疾病控制和预防中心(CDC)、国家癌症研究所(NCI)和北美中央癌症登记协会(NAACCR)的最新数据,美国 2019 年预计新增癌症病例 1 762 450 例,癌症死亡人数为 606 880 人,且癌症发病年轻化趋势逐渐明显<sup>[3]</sup>。为了对抗癌症,对其发生发展机制及治疗策略的研究投入不遗余力,但癌症

患者的预后和生存质量仍不尽如人意,晚期肿瘤患者更是如此<sup>[4]</sup>。近年来,在长链非编码 RNA (lncRNA)与癌症分子机制的相关研究方面取得了进展,对于提出新的治疗策略可能具有指导性意义<sup>[5]</sup>。

众所周知,能够编码蛋白质的 RNA 片段只占总的 RNA 片段的极少数,而不具备蛋白质编码潜力的 RNA 序列被称为非编码 RNA (ncRNA)<sup>[6]</sup>。它们曾经被认为是无用的“转录废物”,但如今越来越多的证据表明它们可能从多个方面在人体各类病理生理活动中起调控作用,包括染色质重塑、转录后修饰和信号转导<sup>[7]</sup>。长链非编码 RNA (long non-coding RNA, ln-

通讯作者:朱晔涵,主任医师,博士,博士生导师,E-mail:zhuyehansz@sina.com

- 
- tor in unresectable stage III-IV melanoma [J]. J Immunother Cancer, 2019, 7(1): 145.
- [38] GIBNEY GT, WEINER LM, ATKINS MB. Predictive biomarkers for checkpoint inhibitor-based immunotherapy [J]. Lancet Oncol, 2016, 17(12): e542-e551.
- [39] SCHROCK AB, OUYANG C, SANDHU J, et al. Tumor mutational burden is predictive of response to immune checkpoint inhibitors in MSI-high metastatic colorectal cancer [J]. Ann Oncol, 2019, 30(7): 1096-1103.
- [40] FUSI A, FESTINO L, BOTTI G, et al. PD-L1 expression as a potential predictive biomarker [J]. Lancet Oncol, 2015, 16(13): 1285-1287.
- [41] 张日光, 阳柳. 免疫检查点抑制剂相关不良事件的临床特征及风险预测的研究进展[J]. 海南医学, 2020, 31(13): 1754-1757.
- [42] POSTOW MA, SIDLOW R, HELLMANN MD. Immune-related ad-
- verse events associated with immune checkpoint blockade [J]. N Engl J Med, 2018, 378(2): 158-168.
- [43] WANG DY, SALEM JE, COHEN JV, et al. Fatal toxic effects associated with immune checkpoint inhibitors: a systematic review and meta-analysis [J]. JAMA Oncol, 2018, 4(12): 1721-1728.
- [44] THOMPSON JA. New NCCN guidelines: recognition and management of immunotherapy-related toxicity [J]. J Natl Compr Canc Netw, 2018, 16(5.5): 594-596.
- [45] BRAHMER JR, LACCHETTI C, THOMPSON JA. Management of immune-related adverse events in patients treated with immune checkpoint inhibitor therapy: American society of clinical oncology clinical practice guideline summary [J]. J Oncol Pract, 2018, 14(4): 247-249.

(收稿日期:2020-08-26)