

项目名称：转移性粘膜黑色素瘤国际一线治疗标准的建立

项目主要经费来源及数额：

所属领域（在代码前打“√”）

01 数学、物理、天文、力学；02 化学、化工、纺织；03 材料、冶金；04 计算机、自动化、电子、通讯、仪器科学与技术；√ 05 与人体研究有关的生物学、医学、药学；06 农学、林学、畜牧兽医学、水产学和与以上研究内容相关的生物学；07 地球、海洋、大气、资源、矿业；08 环境、土木、建筑、水利；09 能源、交通；10 航空航天、机械、电气；11 管理科学；12 国际合作

合作单位（排序）：

项目简介（严格限 500 字以内）：

1、立项依据 2、主要创新点 3、标志性成果

黑色素瘤是发病率增长最快的恶性肿瘤之一，年增长率为3~5%，我国每年新发病人数已超过2万人。粘膜型黑色素瘤是亚裔人群黑色素瘤常见发病类型，其进展快、预后差，对现有治疗手段不敏感，缺少国际治疗规范。开创新的治疗模式，提高治疗有效率并延长患者的总生存期是解决粘膜黑色素瘤诊疗难题的关键。

项目组针对晚期粘膜黑色素瘤进行研究，开创性提出并证实了程序性死亡因子受体-1（PD-1）单抗（特瑞普利单抗）联合抗血管生成药物（阿昔替尼）一线治疗方案及其有效性、初步摸索出治疗相关的生物标记物；并证实了粘膜黑色素瘤具有突变负荷低、高频结构变异的特点；进而在非皮肤型黑色素瘤中研究发现CDK4/6抑制剂可显著增强 PD-1 单抗的疗效。

共发表 SCI 期刊论著 14 篇，累计影响因子 101.715 分，上述开创性研究成果有望成为国际粘膜黑色素瘤一线治疗的新标准，标志着我国在粘膜黑色素瘤治疗领域的先进性，取得了良好的社会效益。

主持人及主要完成人简介:

郭军:教授,博士生导师,现任北京大学肿瘤医院副院长,北京大学肿瘤医院肾癌黑色素瘤科科长,中国临床肿瘤协会(CSCO)副理事长,中国临床肿瘤协会(CSCO)黑色素瘤专家委员会主任委员,中国临床肿瘤协会(CSCO)肾癌专家委员会副主任委员,中国临床肿瘤协会(CSCO)免疫治疗专家委员会副主任委员。亚洲黑色素瘤联盟主席、国际黑色素瘤专家委员会GMTF(Golbal Melanoma TaskForce)委员,国际黑色素瘤研究联盟(Society for Melanoma Research)亚太地区主席,国际黑色素瘤监督委员会委员,黑色素瘤国际基金会(MIF)海外咨询顾问。《中国黑色素瘤诊治指南》及《中国肾癌诊治指南》编写组组长。J Clin Oncol, Clin Cancer Res 等杂志特约审稿人, Clinical Skin Cancer 副主编, Melanoma Research 编委会委员,国家自然科学基金评审专家。

郭军教授长期从事肿瘤临床及科研工作,主要研究方向为恶性肿瘤的免疫治疗与靶向治疗,尤其在恶性黑色素瘤和肾癌的治疗方面有较独特的研究并积累了较丰富的临床经验,作为学科带头人,开创了中国恶性黑色素瘤的诊疗体系,制定了中国黑色素瘤诊疗指南,探索了东亚人群特色亚型黑色素瘤的治疗模式,相关研究工作被《NCCN 黑色素瘤诊治指南》、《NCCN 头颈部肿瘤诊治指南》、《NCCN 肾癌诊治指南》。

作为项目负责人,承担国家自然科学基金和北京科委的首都特色重点项目等多项课题研究。获国家专利一项和省科技成果奖多项,作为通讯作者及第一作者,在国际著名医学杂志上(JCO, CCR, Blood, Gene Ther, EJC, Int J Cancer 等)发表论著 10 余篇,近 10 年发表 SCI 文章影响因子合计达 218 分,最高他引次数 138 次。获北京市科技进步奖,中国抗癌协会科技奖和中华医学科技奖。

对完成项目有特别贡献的 45 岁以下的其他学术骨干情况介绍

盛锡楠,副教授、副主任医师,现任北京大学肿瘤医院肾癌黑色素瘤内科副主任,中国抗癌协会青年理事会常务理事、中国临床肿瘤协会(CSCO)理事、中国临床肿瘤协会(CSCO)青年专家委员会委员、中国临床肿瘤协会(CSCO)尿路上皮癌专家委员会常务委员、中国临床肿瘤协会(CSCO)肾癌专家委员会秘书、中国临床肿瘤协会(CSCO)临床研究专家委员会委员、北京抗癌协会泌尿肿瘤专业委员会青委会主任委员。

盛锡楠教授主要从事恶性黑色素瘤及肾癌、膀胱癌等泌尿肿瘤的多学科综合治疗与转化研究,相关工作得到国内外同仁的认同,写入《NCCN 肾癌诊治指南》、《CSCO 黑色素瘤诊疗指南》、《CSCO 肾癌诊疗指南》。作为主要承担人开展了粘膜黑色素瘤 GNAQ 突变作为新型治疗靶点的临床前研究、化疗联合抗血管生成以及免疫治疗抗血管用于晚期粘膜黑色素瘤一线治疗的两项临床研究,相关工作在美国 ASCO 会议作为大会讨论,为探索晚期粘膜黑色素瘤的治疗提供了中国方案。作为第一作者在 J Clin Oncol、Clin Cancer Res、Eur J Cancer 等国际权威肿瘤期刊发表多篇 SCI 文章,影响因子合计 60 分以上。参与了多项国家自然科学基金工作,主持一项北京市科委首都特色基金,作为主要成员分别获得中华医学科技奖二等奖、北京市科技进步二等奖、华夏医学奖三等奖等。

项目的特色、创新点及标志性成果

项目特色：黑色素瘤是进展最快、预后最差的恶性肿瘤之一，近几年发病率及死亡率呈明显增加趋势，既往黑色素瘤临床及基础研究多来源于欧美白种人，而黄种人黑色素瘤与白种人黑色素瘤在发病病因和发病类型方面均存在巨大差异，粘膜型黑色素瘤是亚洲常见的黑色素瘤类型，其进展快、预后差，对现有治疗手段不敏感，目前尚缺少国际治疗规范。项目组对粘膜型黑色素瘤的发病机制及治疗手段提出了新观点，并通过临床研究进行验证，使得晚期粘膜黑色素瘤的一线治疗的疗效，特别是有效率明显提高，生存期明显延长。

创新点：(1) 开创性提出了晚期粘膜黑色素瘤一线治疗标准：针对一线治疗客观缓解率小于20%的晚期粘膜黑色素瘤，开创性提出并证实了程序性死亡因子受体-1 (PD-1) 单抗 (特瑞普利单抗) 联合抗血管生成药物 (阿昔替尼) 的治疗方案及其有效性 (客观缓解率可达到60.6%，75.8%的患者出现了肿瘤退缩)。该治疗方案是目前国内外已报道的晚期粘膜黑色素瘤中有效率最高的一线治疗方案，有望成为国际粘膜黑色素瘤一线治疗的新标准。研究成果发表于国际权威肿瘤期刊 *Journal of Clinical Oncology* (IF=28.245)。

(2) 首次发现了粘膜黑色素瘤基因组学特点：在对粘膜黑色素瘤全基因组学研究发现，粘膜黑色素瘤具有突变负荷低、高频结构变异的特点。高频结构重排区域主要有TERT, CDK4和MDM2位点；高频基因突变主要包括NRAS, BRAF, NF1, KIT, SF3B1, TP53, SPRED1, ATRX, HLA-A和CHD8。其中SF3B1突变更常见于女性生殖器和肛门直肠黑素瘤患者组织，CTNNB1突变与粘膜黑色素瘤WNT信号异常相关。

TERT结构变异、ATRX突变与端粒的长度的改变相关。该粘膜黑色素瘤的突变谱提示，大部分的粘膜型黑色素瘤可能对CDK4/6抑制剂、MEK抑制剂存在潜在易感性。这项研究描绘了粘膜型黑色素瘤的全基因组图谱，对于发现粘膜型黑色素瘤精准治疗新靶点具有重要意义。研究成果发表于国际学术期刊 Nature Communication (IF=11.878)。

(3)探索了非皮肤型黑色素瘤中PD-1 单抗耐药的机制及治疗新模式:研究发现, PD-1 单抗非应答组中存在基因拷贝数的扩增及部分含抑癌基因的染色体片段缺失, 例如携带CDK4的12q14.1基因座; 联合 Palbociclib (CDK4/6抑制剂) 可显著增强PD-1 单抗的疗效, 为其联合 PD-1 单抗治疗晚期黑色素瘤的临床应用提供了理论基础。研究成果发表于国际学术期刊 Clinical Cancer Research (IF=8.91)。

(4)探索了miRNA在粘膜黑色素瘤发生中的潜在作用机制及其对化疗药物疗效的影响:通过对粘膜黑色素瘤miRNA的临床及生物学作用研究发现, miR-23a-3p通过靶向ADCY1抑制cAMP和MAPK信号通路,在粘膜黑色素瘤起到抑癌作用; miR-let-7b和miR-let-7c通过靶向MTDH和CALU抑制细胞生长,迁移,侵袭和转移,诱导细胞凋亡和细胞周期停滞,进而抑制粘膜黑色素瘤的复发,且通过靶向MTDH提高了对化疗药物的敏感性。为粘膜黑色素瘤生物标志物和治疗靶点的发现提供了新的理论依据。研究成果分别发表于国际学术期刊 Theranostics (IF=8.063)和Journal of Experimental & Clinical Cancer Research (IF=5.646)。

标志性成果:共发表SCI 期刊论著14篇,累计影响因子101.715 分;以上治疗方案是目前国内外已报道的晚期粘膜黑色素瘤中有效率最高的一线治疗方案,取得了良好的社会效益,有望成为国际粘膜黑色素瘤一线治疗的新标准,对粘膜黑色素瘤发病机制及治疗模式的创新探索也标志着我国在粘膜黑色素瘤治疗领域的国际先进性。

