

DOI:10.3872/j.issn.1007-385x.2020.10.014

皮肤鳞状细胞癌治疗靶点的研究进展

Research progress of therapeutic targets for cutaneous squamous cell carcinoma

唐玲, 杨延龙(海军军医大学 中医系, 上海 200433)

[摘要] 作为一种常见的非黑色素瘤皮肤癌,晚期皮肤鳞状细胞癌(cutaneous squamous cell carcinoma, cSCC)的治疗仍是急需解决的临床难题。尽管cSCC并非靶向治疗研究的重点,但近年来随着靶向治疗在其他肿瘤的研究和应用的深入,cSCC的靶向治疗也取得新的进展,特别是针对PD-1的免疫检查点疗法已经获准进入临床应用;针对另一些靶点如细胞表皮生长因子受体(EGFR)、血管内皮生长因子受体(VEGFR)、胰岛素样生长因子受体(IGFR)以及肿瘤抗原 MAGE-A3 等的疗法也正在临床试用;TP53、CDKN2A 和 Notch 等 cSCC 频繁突变的基因,以及 RAS-RAF-MEK-ERK 与 PI3K-AKT-mTOR 等通路相关信号分子和端粒酶等也是具有研发潜力的 cSCC 治疗靶点,针对这些靶点开展深入研究有可能为 cSCC 的治疗找到新的途径。

[关键词] 皮肤鳞状细胞癌;免疫治疗;靶向治疗;治疗靶点;免疫检查点抑制剂

[中图分类号] R739.5; R730.54 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1007-385X(2020)10-1156-06

皮肤鳞状细胞癌(cutaneous squamous cell carcinoma, cSCC)为一种常见的非黑色素瘤皮肤癌(non-melanoma skin cancer, NMSC),约占皮肤肿瘤的20%^[1-2]。尽管原发性cSCC可以通过手术成功治疗,且仅有<5%的cSCC患者在完全切除后会发生转移或局部复发,但晚期cSCC仍难以有效治疗。cSCC一旦发生转移,局部淋巴结转移者10年生存率低于20%,远处转移者10年生存率低于10%。晚期转移或复发cSCC的治疗成为亟待解决的临床难题,靶向治疗或免疫治疗成为晚期转移或复发cSCC患者的希望。cSCC靶向治疗或免疫治疗成功的关键在于获得有效的治疗靶点。目前已有针对多种靶点的疗法应用或试用于临床,也发现了一些很有潜力的新靶点,亟待研发进入临床应用。本文综述了目前已进入临床应用或试用的cSCC治疗靶点以及具有潜力的新靶点的研究进展,可为相关研究和应用提供参考。

1 获准临床应用的治疗靶点

目前获准进入临床应用的cSCC治疗靶点非常少,抗程序性死亡受体1(programmed cell death-1, PD-1)抗体是唯一获得美国食品药品监督管理局(Food and Drug Administration, FDA)批准用于临床治疗晚期cSCC的靶向免疫抑制分子PD-1的免疫治疗药物。PD-1(也称为CD279)是一种重要的免疫抑制分子,表达于T淋巴细胞的PD-1若被活化,即可抑制T细胞的活性。程序性死亡受体-配体1(programmed death-ligand 1, PD-L1)是PD-1活化的关键。PD-L1在多种实体瘤(如肺癌、肝癌、乳腺癌、SCC以及卵巢癌等)中持续表达,通过PD-L1与T细胞表面

PD-1结合,抑制T细胞的功能而使其失去了抗肿瘤能力。靶向PD-1或PD-L1,阻断PD-1/PD-L1通路,T细胞可被重新激活,患者的抗肿瘤免疫功能得到增强从而达到治疗肿瘤的目的。靶向PD-1或PD-L1的抗肿瘤药物是肿瘤治疗领域研发的热点。

首先获得批准的是赛诺菲公司研发的抗体药物西米普利单抗(cemiplimab)^[3],FDA于2018年9月28日基于两项临床试验结果,批准其用于转移性或局部晚期无法进行手术或放疗的cSCC患者。前期进行的一项临床试验表明,在108例晚期cSCC患者中,包括转移性($n=75$)或局部晚期($n=33$),客观缓解率(objective response rate, ORR)为47%(95%CI=38~57),完全缓解(complete response, CR)率为4%,部分缓解(partial remission, PR)率为44%。75例转移性cSCC患者的ORR为47%(95%CI=35~59),局部晚期病变患者的ORR为49%(95%CI=31~67)。Cemiplimab的常见副作用包括疲劳、皮疹和腹泻,也可引起严重或危及生命的不良反应,包括肺炎、结肠炎、肝炎和

[基金项目] 上海市卫生和计划生育委员会中医药专项课题基金资助项目(No. 2016P021);上海市科委医学引导类(中、西医)科技支撑项目(No. 17401934100)。Project supported by the Special Project Fund of Traditional Chinese Medicine of Shanghai Municipal Health and Family Planning Commission (No. 2016P021), and the Medical Guidance (Chinese Traditional Medicine and Modern Medicine) Science and Technology Support Project of Shanghai Science and Technology Commission (No. 17401934100)

[作者简介] 唐玲(1972-),女,博士,副教授、副主任医师,主要从事皮肤性病基础研究和临床研究,E-mail: tanglingyu@126.com

[通信作者] 杨延龙(YANG Yanlong, corresponding author),博士,副教授、副主任医师,主要从事皮肤病的临床和基础研究,E-mail: yanglongyangzy@163.com

内分泌病以及皮肤病和肾损害等。在第二项试验中,59例接受 cemiplimab 治疗的转移性 cSCC 患者中有 28 例的肿瘤缩小或消失,有效率达到 47%,疾病控制率 (disease control rate, DCR) 为 61%; 24 例患者 PR, 4 例患者 CR。最常见的不良反应为腹泻 (27%)、疲劳 (24%)、恶心 (17%)、便秘 (15%) 和皮疹 (15%), 有 3 例患者死于不良反应。

美国 FDA 于 2020 年 6 月 24 日宣布批准默沙东公司的 PD-1 抑制剂派姆单抗 (pembrolizumab) 扩展适应证, 用于治疗不能通过手术或放射治疗的复发或转移性 cSCC 患者, 这是靶向 PD-1 的另一个 PD-1 单抗药物。多中心临床试验结果表明, 参与临床试验的 105 例 cSCC 患者 ORR 为 34% (95%CI=25~44)、CR 为 4%、PR 为 31%。在病情缓解的患者中, 69% 的患者缓解持续时间 (duration of response, DOR) 6 个月或更长时间。中位随访 9.5 个月后, 中位 DOR 仍未达到 (2.7~13.1 个月)。安全性方面, cSCC 患者的不良反应与 pembrolizumab 单药治疗黑色素瘤或非小细胞肺癌患者相似, 发生率较高的有淋巴细胞减少等。

2 进入临床试用的治疗靶点

由于 PD-1 在多种肿瘤治疗方面的巨大潜力, 目前针对此靶点治疗肿瘤的产品不断涌现, 如日本 Ono 公司研发的抗体药物纳武单抗 (nivolumab) 以及两大制药巨头赛诺菲及再生元联合开发的抗体药物 REGN2810 正在进行 II 期临床试验^[3-4], 也有关于这些产品用于治疗 cSCC 的个案报告^[5]。目前正在开展临床试验用于 cSCC 治疗的其他靶点主要包括下述几类。

2.1 免疫检查点

由于免疫检查点抑制剂具有良好的免疫激活功能, 针对不同靶点的免疫检查点抑制剂成为肿瘤治疗领域研发的热点。目前针对 cSCC 已进入临床试用的靶点主要包括 PD-L1 和细胞毒 T 淋巴细胞相关抗原 4 (cytotoxic T lymphocyte-associated antigen-4, CTLA-4)。

2.1.1 PD-L1 基于 PD-1 与 PD-L1 的关系, 靶向 PD-L1 治疗肿瘤包括 cSCC 很可能具有良好的应用前景。由默克和辉瑞联合研发的 PD-L1 抗体阿维鲁单抗 (avelumab) 单独或联合西妥昔单抗 (cetuximab) 或放疗已被 FDA 批准 (NCT03944941、NCT03737721) 进入 II 期临床试验治疗 cSCC。Cetuximab 属于嵌合型 IgG1 单克隆抗体, 分子靶点为表皮生长因子受体 (epidermal growth factor receptor, EGFR)。该两项试验预计 2023 年 10 月和 6 月完成。此外, 由美国免疫检查点疗法公司 (Checkpoint Therapeutics Inc.) 研发

的靶向 PD-L1 抗体 CK-301 已被 FDA 批准 (NCT03212404) 进入 I 期临床试验治疗 cSCC。该项目主要针对各种 SCC (包括 cSCC) 进行研究, 预计 2022 年 10 月完成。由罗氏研发的 PD-L1 抗体阿特珠单抗 (atezolizumab) 也被 FDA 批准 (NCT03901573、NCT03108131) 与 NeoImmune 生物制药公司研发的长效人 IL-7 (NT-I7) 以及一种有高选择性 MEK1 抑制剂考比替尼 (cobimetinib) 用于临床试验 (I b/II a 期) 治疗 cSCC。这两个项目分别在 2020 年 7 月和 2024 年 2 月完成。还有一项由日本 Rakuten Medical 公司研发的 ASP-1929 光免疫疗法与 pembrolizumab 或 cemiplimab 联合应用治疗转移或复发的头颈部鳞状细胞癌 (简称鳞癌, 包括头颈部 cSCC) 的临床试验研究 (NCT04305795), 目前尚未开始招募。ASP-1929 是由 cetuximab 与 IRDye700DX 构成的抗体偶联药物。也有一项临床试用表皮生长因子和 P64K 两种蛋白组成的肺癌疫苗 CIMAvax 与 nivolumab 或 pembrolizumab 治疗非小细胞肺癌及转移或复发的头颈部鳞癌正在进行中, 预计 2023 年 6 月完成。

2.1.2 CTLA-4 CTLA-4 又名 CD152, 是 T 细胞上的一种穿膜受体, 与 CD28 共同用 B7 分子配体, 而 CTLA-4 与 B7 分子结合后诱导 T 细胞失能, 进而参与免疫反应的负向调节。阻断 CTLA-4 作用, 可以有效增强机体的抗肿瘤免疫功能。目前百时美施贵宝公司研发的抗 CTLA-4 全人源化抗体伊匹单抗 (ipilimumab) 于 2011 年 3 月 25 日被 FDA 用于治疗晚期黑色素瘤的治疗^[6-7]。也有一项该抗体用于治疗鳞癌 (包括 cSCC) 的 I 期临床试验 (NCT03816332) 正在进行之中, 该试验预计 2021 年 5 月完成。虽然 ipilimumab 已经被用作黑色素瘤的辅助治疗或联合治疗, 但也有一病例报告显示晚期 cSCC 对 ipilimumab 也有反应^[8]。在该病例报告中, 经过 4 个周期的 ipilimumab 治疗, 8 个月的无进展生存期 (progression-free survival, PFS) 内 cSCC 结节性转移和面部淋巴水肿有所缓解, 显示出一定的临床治疗效果。

2.2 细胞表面生长因子受体

由于生长因子在肿瘤细胞的发生发展过程中发挥着重要作用, 因此, 相关生长因子及其受体和其发挥作用的信号转导分子成为肿瘤治疗潜在的靶标。对于 cSCC, 目前临床试用最多的是靶向 EGFR 的药物, 也有关于血管内皮细胞生长因子受体 2 (vascular endothelial growth factor receptor 2, VEGFR2)、胰岛素样生长因子受体 (insulin-like growth factor receptor, IGF1R) 的报道。

2.2.1 EGFR 作为原癌基因 c-erb-B1 的表达产物, EGFR 是酪氨酸激酶 I 型受体家族成员, 该家族还包

括HER2/neu、HER3和HER4等。EGFR和其配体结合后会导致二聚化,进而激活了细胞内酪氨酸蛋白激酶活性,使C末端特异的酪氨酸残基磷酸化,活化多种下游酶包括Ras、Raf以及PI3K等^[9]。由于其在

多种肿瘤中过表达和(或)突变,导致其信号转导通路调控失控,抑制了肿瘤细胞的凋亡进而使细胞生长失控或恶变。靶向EGFR进入临床试用的药物主要有3类,目前正在临床试用的项目有11项(表1)。

表1 靶向EGFR治疗cSCC的临床试验*

登记号	治疗方案或药物	适应证	临床阶段	试验状态	完成时间
NCT00240682	Cetuximab	转移或复发性cSCC	II期	已完成	2009-04
NCT04163952	Panitumumab (帕尼单抗)+ talimogene laherparepvec	转移或复发性cSCC	I期	招募中	2024-09
NCT01129154	Panitumumab	未经手术治疗的cSCC	II期	未知	2012-07
NCT03082534	Pembrolizumab + cetuximab	转移或复发性头颈部鳞癌	II期	未知	2020-05
NCT04305795	Pembrolizumab 或 cetuximab+ ASP-1929 光免疫疗法	转移或复发性头颈部鳞癌	I b/II期	尚未招募	2024-06
NCT02955290	CIMAvax + nivolumab 或 pembrolizumab	非小细胞肺癌及转移或复发性头颈部鳞癌	I/II期	招募中	2023-06
NCT01198028	Erlotinib (厄洛替尼)	转移或复发性cSCC	II期	已完成	2019-05
NCT01059305	Erlotinib	转移或复发性cSCC	II期	已完成	2016-03
NCT00054691	Iressa (易瑞沙)	转移或复发性cSCC	II期	已完成	2012-10
NCT00126555	Iressa	经放疗和/或手术后的侵袭性头颈部cSCC	II期	已完成	2013-02
NCT02268747	Dacomitinib (达克替尼)	转移或复发性cSCC	II期	未知	2016-11

*引自 <https://clinicaltrials.gov/>

(1)抗体药物 靶向EGFR抗体的作用在于特异性地识别并结合EGFR胞外区,阻断配体对EGFR的激活作用;也可通过结合促进EGFR的内吞而减少肿瘤细胞膜表面的EGFR数量;IgG1型抗体还可通过抗体依赖细胞介导的细胞毒作用(antibody dependent cell mediated cytotoxicity, ADCC)直接杀伤肿瘤细胞。其中由ImClone Systems公司研发的cetuximab是第一个在全球多个国家获准上市的靶向作用于EGFR的IgG1单克隆抗体,2004年2月12日美国FDA宣布批准其用于已发生转移的晚期直肠癌患者的治疗。该抗体药物于2005年10月获准在临床II期试验治疗cSCC(NCT00240682),该项目已于2009年4月完成。结果表明,36例治疗患者的DCR为69%(25例),其中,8例PR和2例CR。3例出现相关的严重不良事件包括2例4级输液反应和1例3级间质性肺病。78%的患者出现1~2级痤疮样皮疹,并与PFS延长相关。研究结果表明,cetuximab作为不可切除cSCC的一线治疗方案具有应用前景^[10]。另有一项该在2020年5月完成的联合应用cetuximab及pembrolizumab治疗cSCC的II期临床试验(NCT03082534),至今未能检索到其后续结果的报道。此外,安进及Abgenix公司共同研发的帕尼单抗(panitumumab)是一种IgG2全人源化单克隆抗体,与EGFR具有高亲和性,已获准用于结肠癌治疗。目前正在开展的一项于2020年1月

份开始的I期临床试验(NCT04163952),是将panitumumab与基因修饰的溶瘤病毒talimogene laherparepvec联合治疗,talimogene laherparepvec是一种粒细胞-巨噬细胞集落刺激因子基因修饰的I型单纯疱疹病毒。该项目预计2024年9月完成。另有一项应该在2012年完成的单独应用panitumumab治疗cSCC的II期临床试验(NCT01129154),但未能检索到其后续结果的报道。

(2)EGFR酪氨酸激酶抑制剂(EGFR tyrosine kinase inhibitor, EGFR-TKI) 小分子化学药物EGFR-TKI通过抑制EGFR酪氨酸激酶磷酸化,达到阻断下游信号通路抑制肿瘤生长的作用,这是目前靶向EGFR治疗肿瘤最多的一类药物。有多种治疗cSCC的临床试验,其中,由罗氏公司研发的erlotinib于2011年开始了治疗cSCC的II期临床试验(NCT01198028)^[11],39例接受治疗的患者中有29例可评估疗效,总有效率为10%(3/29),均为PR,PR+稳定期DCR为72%(21/29)。中位PFS为4.7个月;中位总生存期(overall survival, OS)为13个月,未发现意外毒性。研究者认为,erlotinib治疗难治性cSCC是可行的,但仅观察到10%患者PR,效果不甚理想。对于该药临床试验治疗cSCC的另一项II期临床研究(NCT01059305)于2016年结束后未见治疗效果的报道。另两个在II期临床试用的项目是阿斯利康

研发的 iressa, 其中, NCT00054691 项目在完成研究后未见结果报告, NCT00126555 项目治疗了 23 例头颈部 cSCC 患者, 其中 22 例患者可评估疗效: 18.2% 的患者获得 CR, 27.3% 的患者 PR。在治疗过程中, 59.1% 的患者出现 2~3 级毒性反应。2 年 OS 率、疾病特异性生存率和 PFS 率分别为 72.1%、72.1% 和 63.6%。该研究也认为, EGFR-TKI 治疗侵袭性 cSCC 有待深入研究^[12]。此外, 应该在 2016 年完成的由辉瑞研发的达克替尼(dacomitinib)于 2014 年开始 II 期临床试验, 结果也未见报道。

2.2.2 VEGFR 作为一种促进肿瘤新生血管形成的关键因子, 血管内皮生长因子(vascular endothelial growth factor, VEGF)及其受体(VEGFR)有可能成为肿瘤治疗有效的靶标^[13]。VEGF 有 VEGFR-1、VEGFR-2 和 VEGFR-3 三种受体, 有一项靶向 VEGFR-2 治疗头颈部鳞癌的 II 期临床试验已经完成, 该项研究采用的治疗药物司马沙尼(semaxanib)是 VEGFR-2 酪氨酸激酶结构域的合成小分子抑制剂。该项研究中 32 例患者曾接受放疗, 其中 18 例同时接受放化疗, 12 例患者在复发后接受过化疗。对 31 例患者的治疗反应进行了评估, 有 1 例部分反应和 1 例轻微反应。结论认为, 尽管 semaxanib 治疗头颈部肿瘤安全可行, 但客观疗效不高^[14]。

2.2.3 IGFR IGFR 能够介导 IGF 的活性, 促进组织细胞的增殖、分化、抑制凋亡以及肿瘤的发生发展, 因而 IGFR 也是一种具有肿瘤治疗潜力的靶点。由美国 OSI 制药公司开发的口服抗肿瘤药林西替尼(linsitinib)为一种小分子 IGF-1 受体和胰岛素受体(insulin receptor, IR)双重抑制剂, 可竞争性结合于两受体的 ATP 结合位点, 抑制其自身磷酸化, 尤其对 IGF-1 受体更具特异性抑制活性。于 2010 年开展的一项 linsitinib 联合 EGFR 抑制剂 erlotinib 或放疗治疗头颈部肿瘤包括 cSCC 的临床试验于 2013 年完成研究, 但未检索到后续研究结果的报道。从另一项应用 linsitinib 治疗局部晚期或转移性肾上腺皮质癌无效的 III 期临床试验结果^[15]推测, linsitinib 治疗 cSCC 不太乐观。

2.3 肿瘤抗原等

将肿瘤抗原制备成疫苗和免疫检查点疗法联合应用是激发机体特异性抗肿瘤免疫反应的有效方式, 基于此目前有两种治疗 cSCC 的肿瘤疫苗正在开展临床试用。其中一项是 2020 年开始的应用腺病毒携带肿瘤抗原 MAGEA3 疫苗联合 pembrolizumab 及化疗治疗 cSCC 的 I 期临床试验(NCT03773744), MAGEA3 是黑色素瘤抗原基因(melanoma antigen gene, MAGE)家族成员之一, 部分研究表明 MAGE-A3

与肿瘤的发生、发展和预后密切相关, 将该抗原制备成疫苗有望成为激发机体抗相关肿瘤特异性免疫反应的新方式。另一项 2020 年开始 I 期临床试验的肿瘤疫苗是 IFx-Hu2.0(NCT04160065), 该疫苗的原理是在体外通过基因工程技术制备的携带化脓性链球菌 emm55 基因的质粒 DNA 疫苗, emm55 是一种化脓性链球菌血清分型抗原, 该抗原可激发机体强烈的非特异性免疫应答反应。由于另一项已完成的应用该疫苗治疗皮肤黑色素瘤的临床试验(NCT03655756)效果很好, 应用该疫苗治疗 cSCC 也很值得期待^[16]。此外, Sirnaomics 研制的同时靶向 TGF- β 1 和 COX-2 基因的小干扰 RNA(siRNA)治疗药物 STP705 在 II 期临床试验(NCT04293679)中也取得了比较理想的效果, 值得期待。

3 具有应用潜力的治疗靶点

除了上述已经应用或试用于临床的靶点, 目前还发现了一些具有应用潜力的 cSCC 治疗靶点。

3.1 频繁突变的基因

对 cSCC 突变的分析结果表明, TP53、CDKN2A 和 Notch 等是 cSCC 较为频繁突变的分子^[17-20]。TP53 是一种肿瘤抑制蛋白, cSCC 中突变率为 54%~95%; CDKN2A 是一个非常重要的抑癌基因, 该基因编码 p16 和 p14 蛋白, 两种蛋白通过共同调节 CDK4 和 p53, 从而控制细胞从 G1 期转到 S 期, 该基因突变或缺失与多种肿瘤相关, 21%~62% 的 cSCC 存在杂合性缺失或点突变, 而在 35%~78% 的病例存在 CDKN2A 启动子高甲基化^[21-22]; Notch 信号是许多重要信号通路的交汇点, 是决定细胞命运的最重要的通路之一, 相邻细胞间通过 Notch 受体传递信号, 可以调节细胞的分化、增殖和凋亡, 广泛参与恶性肿瘤的发生发展, 在侵袭性或晚期 cSCC 中有 42%~75% Notch1 的失活或突变^[23]。这些分子很可能成为 cSCC 靶向治疗的新靶点。

3.2 重要信号通路相关分子

最值得关注的是 RAS-RAF-MEK-ERK 和 PI3K-AKT-mTOR 通路相关信号分子。已知 RAS-RAF-MEK-ERK 信号通路在皮肤黑色素瘤的发病过程中发挥着至关重要的作用。其关键的激活步骤是结合受体酪氨酸激酶(receptor tyrosine kinase, RTK)的 EGFR 或 MET 因子, 然后激活 GTPase 蛋白 RAS; 活性 GTP-RAS 复合物促进 RAF 二聚体的形成, 该 RAF 二聚体通过磷酸化激活 MEK-ERK 级联; ERK 与多种细胞质靶

标和核底物(包括激酶、细胞骨架蛋白和转录因子)相互作用,从而影响细胞存活、增殖、分化、迁移、血管生成和染色质重塑等^[24-26]。PI3K-AKT-mTOR通路一旦激活,PI3K会将PIP2转换为PIP3,从而导致丝氨酸/苏氨酸激酶AKT的激活,进一步激活mTOR;mTOR通过促进RNA翻译和蛋白质合成来调控细胞分裂和生长。部分cSCC存在这些信号分子的突变,这些分子很可能成为cSCC靶向治疗的新靶点^[27-29]。

3.3 端粒酶

端粒酶是一种核糖核蛋白复合物,通过染色体3'端上的端粒DNA重复序列(TTAGGG)参与端粒长度的维持。端粒和端粒酶功能受损会促进肿瘤发生发展。端粒酶由hTERT基因编码的逆转录酶(TERT)蛋白组分和充当端粒DNA合成模板的RNA组分(hTERC)组成^[30]。目前已开发出数十种针对端粒酶的结构及调控途径的抗肿瘤药物^[31-32]。最近,在31.6%的cSCC中发现了TERT启动子突变^[33],表明端粒酶也可能是cSCC治疗的潜在靶点。

4 结 语

尽管在众多肿瘤中针对cSCC靶点的研究并未受到重点关注,但在不断发现其他肿瘤存在新的治疗靶点的背景下,针对cSCC靶点的临床研究也随之取得一些可喜的进展,也出现了一些很有潜在应用价值的治疗靶点,针对这些靶点及时进行转化研究很可能在cSCC的治疗上取得重要的社会和经济效益。当然,随着各种组学、生物信息学、药物筛选技术等新理论、新技术、新模型的研发和突破,发现新的靶向cSCC的治疗靶点的工作也具创新性。相信未来会有更多靶向cSCC的治疗药物进入临床,为cSCC的治疗提供更多的选择。

[参 考 文 献]

- [1] SOURA E, GAGARI E, STRATIGOS A. Advanced cutaneous squamous cell carcinoma: how is it defined and what new therapeutic approaches are available?[J]. *Curr Opin Oncol*, 2019, 31(5): 461-468. DOI:10.1097/cco.0000000000000566.
- [2] QUE S K T, ZWALD F O, SCHMULTS C D. Cutaneous squamous cell carcinoma. Incidence, risk factors, diagnosis and staging[J]. *J Am Acad Dermatol*, 2018, 78: 237-247. DOI:10.1016/j.jaad.2017.08.059.
- [3] OGATA D, TSUCHIDA T. Systemic immunotherapy for advanced cutaneous squamous cell carcinoma[J]. *Curr Treat Options Oncol*, 2019, 20(4): 30. DOI:10.1007/s11864-019-0629-2.
- [4] FALCHOOK G S, LEIDNER R, STANKEVICH E, et al. Responses of metastatic basal cell and cutaneous squamous cell carcinomas to anti-PD1 monoclonal antibody REGN2810[J/OL]. *J Immunother Cancer*, 2016, 4: 70[2020-08-10]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5109769/>. DOI:10.1186/s40425-016-0176-3.
- [5] TRAN D C, COLEVAS A D, CHANG A L. Follow-up on programmed cell death 1 inhibitor for cutaneous squamous cell carcinoma[J]. *JAMA Dermatol*, 2017, 153(1): 92-94. DOI:10.1001/jama-dermatol.2016.3884.
- [6] O'DAY S J, HAMID O, URBA W J. Targeting cytotoxic T-lymphocyte antigen-4 (CTLA-4): a novel strategy for the treatment of melanoma and other malignancies[J]. *Cancer*, 2007, 110(12): 2614-2627. DOI:10.1002/cncr.23086.
- [7] FONG L, SMALL E J. Anti-cytotoxic T-lymphocyte antigen-4 antibody: the first in an emerging class of immunomodulatory antibodies for cancer treatment[J]. *J Clin Oncol*, 2008, 26(32): 5275-5283. DOI:10.1200/JCO.2008.17.8954.
- [8] DAY F, KUMAR M, FENTON L, et al. Durable response of metastatic squamous cell carcinoma of the skin to ipilimumab immunotherapy[J]. *J Immunother*, 2017, 40(1): 36-38. DOI: 10.1097/cji.0000000000000146.
- [9] BELLI S, ESPOSITO D, SERVETTO A, et al. C-src and EGFR inhibition in molecular cancer therapy: what else can we improve? [J/OL]. *Cancers (Basel)*, 2020, 12(6): E1489[2020-08-10]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7352780/>. DOI: 10.3390/cancers12061489.
- [10] MAUBEC E, PETROW P, SCHEER-SENYARICH I, et al. Phase II study of cetuximab as first-line single-drug therapy in patients with unresectable squamous cell carcinoma of the skin [J]. *J Clin Oncol*, 2011, 29(25): 3419-3426. DOI: 10.1200/jco.2010.34.1735.
- [11] GOLD K A, KIES M S, WILLIAM JR W N, et al. Erlotinib in the treatment of recurrent or metastatic cutaneous squamous cell carcinoma: a single-arm phase 2 clinical trial[J]. *Cancer*, 2018, 124(10): 2169-2173. DOI:10.1002/cncr.31346.
- [12] LEWIS C M, GLISSON B S, FENG L, et al. A phase II study of gefitinib for aggressive cutaneous squamous cell carcinoma of the head and neck[J/OL]. *Clin Cancer Res*, 2012, 18(5): 1435-1446 [2020-08-10]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6167936/>. DOI:10.1158/1078-0432.CCR-11-1951.
- [13] ZHANG Q, ZHENG P W, ZHU W F. Research progress of small molecule VEGFR/c-met inhibitors as anticancer agents (2016-present) [J/OL]. *Molecules*, 2020, 25(11): E2666[2020-08-10]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7321177/>. DOI: 10.3390/molecules25112666.
- [14] FURY M G, ZAHALSKY A, WONG R, et al. A phase II study of SU5416 in patients with advanced or recurrent head and neck cancers[J]. *Invest New Drugs*, 2007, 25(2): 165-172. DOI: 10.1007/s10637-006-9011-x.
- [15] FASSNACHT M, BERRUTI A, BAUDIN E, et al. Linsitinib (OSI-906) versus placebo for patients with locally advanced or metastatic adrenocortical carcinoma: a double-blind, randomised, phase 3 study[J]. *Lancet Oncol*, 2015, 16(4): 426-435. DOI:10.1016/S1470-2045(15)70081-1.
- [16] MARKOWITZ J, KODUMUDI K N, DE AQUINO D B, et al. Abstract CT119: trial in progress: first in human phase I study using a plasmid DNA coding for Emm55 streptococcal antigen (IFx-

- Hu2.0) in patients with unresectable stage III or stage IV cutaneous melanoma[C]/Clinical Trials. American Association for Cancer Research, 2019. DOI:10.1158/1538-7445.sabcs18-ct119.
- [17] DI NARDO L, PELLEGRINI C, DI STEFANI A, et al. Molecular genetics of cutaneous squamous cell carcinoma: perspective for treatment strategies[J]. *J Eur Acad Dermatol Venereol*, 2020, 34(5): 932-941. DOI:10.1111/jdv.16098.
- [18] PICKERING C R, ZHOU J H, LEE J J, et al. Mutational landscape of aggressive cutaneous squamous cell carcinoma[J]. *Clin Cancer Res*, 2014, 20(24): 6582-6592. DOI: 10.1158/1078-0432.ccr-14-1768.
- [19] INMAN G J, WANG J, NAGANO A, et al. The genomic landscape of cutaneous SCC reveals drivers and a novel azathioprine associated mutational signature[J/OL]. *Nat Commun*, 2018, 9(1): 3667[2020-08-10]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6131170/>. DOI: 10.1038/s41467-018-06027-1.
- [20] LI Y Y, HANNA G J, LAGA A C, et al. Genomic analysis of metastatic cutaneous squamous cell carcinoma[J/OL]. *Clin Cancer Res*, 2015, 21(6): 1447-1456[2020-08-10]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4359951/>. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-14-1773.
- [21] MURAO K, KUBO Y, OHTANI N, et al. Epigenetic abnormalities in cutaneous squamous cell carcinomas: frequent inactivation of the RB1/p16 and p53 pathways[J]. *Br J Dermatol*, 2006, 155(5): 999-1005. DOI:10.1111/j.1365-2133.2006.07487.x.
- [22] BROWN V L, HARWOOD C A, CROOK T, et al. p16INK4a and p14ARF tumor suppressor genes are commonly inactivated in cutaneous squamous cell carcinoma[J]. *J Invest Dermatol*, 2004, 122(5): 1284-1292. DOI:10.1111/j.0022-202X.2004.22501.x.
- [23] SOUTH A P, PURDIE K J, WATT S A, et al. NOTCH1 mutations occur early during cutaneous squamous cell carcinogenesis[J]. *J Invest Dermatol*, 2014, 134(10): 2630-2638. DOI:10.1038/jid.2014.154.
- [24] AMARAL T, SINNBERG T, MEIER F, et al. The mitogen-activated protein kinase pathway in melanoma part I-Activation and primary resistance mechanisms to BRAF inhibition[J]. *Eur J Cancer*, 2017, 73: 85-92. DOI:10.1016/j.ejca.2016.12.010.
- [25] LIU F F, YANG X T, GENG M Y, et al. Targeting ERK, an Achilles' Heel of the MAPK pathway, in cancer therapy[J/OL]. *Acta Pharm Sin B*, 2018, 8(4): 552-562[2020-08-10]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6089851/>. DOI:10.1016/j.apsb.2018.01.008.
- [26] WU J H, COHEN D N, RADY P L, et al. BRAF inhibitor-associated cutaneous squamous cell carcinoma: new mechanistic insight, emerging evidence for viral involvement and perspectives on clinical management[J]. *Br J Dermatol*, 2017, 177(4): 914-923. DOI:10.1111/bjd.15348.
- [27] ZONCU R, EFEYAN A, SABATINI D M. mTOR: from growth signal integration to cancer, diabetes and ageing[J]. *Nat Rev Mol Cell Biol*, 2011, 12(1): 21-35. DOI:10.1038/nrm3025.
- [28] COURTNEY K D, CORCORAN R B, ENGELMAN J A. The PI₃K pathway as drug target in human cancer[J]. *J Clin Oncol*, 2010, 28(6): 1075-1083. DOI:10.1200/jco.2009.25.3641.
- [29] JANUS J M, O'SHAUGHNESSY R F L, HARWOOD C A, et al. Phosphoinositide 3-kinase-dependent signalling pathways in cutaneous squamous cell carcinomas[J/OL]. *Cancers (Basel)*, 2017, 9(7): E86[2020-08-10]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5532622/>. DOI:10.3390/cancers9070086.
- [30] KOH C M, KHATTAR E, LEOW S C, et al. Telomerase regulates MYC-driven oncogenesis independent of its reverse transcriptase activity[J/OL]. *J Clin Invest*, 2015, 125(5): 2109-2122[2020-08-10]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4463203/>. DOI:10.1172/JCI79134.
- [31] JAFRI M A, ANSARI S A, ALQAHTANI M H, et al. Roles of telomeres and telomerase in cancer, and advances in telomerase-targeted therapies[J/OL]. *Genome Med*, 2016, 8(1): 69[2020-08-10]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4915101/>. DOI: 10.1186/s13073-016-0324-x.
- [32] TRYBEK T, KOWALIK A, GÓŹDŹ S, et al. Telomeres and telomerase in oncogenesis (Review)[J]. *Oncol Lett*, 2020, 20(2): 1015-1027. DOI:10.3892/ol.2020.11659.
- [33] CAMPOS M A, MACEDO S, FERNANDES M, et al. TERT promoter mutations are associated with poor prognosis in cutaneous squamous cell carcinoma[J/OL]. *J Am Acad Dermatol*, 2019, 80(3): 660-669. e6[2020-08-10]. [https://www.jaad.org/article/S0190-9622\(18\)32486-1/](https://www.jaad.org/article/S0190-9622(18)32486-1/). DOI:10.1016/j.jaad.2018.08.032.

[收稿日期] 2020-08-12

[修回日期] 2020-09-15

[本文编辑] 党瑞山