

DOI: 10.3872/j.issn.1007-385x.2021.04.001

· 专家论坛 ·

精准医疗背景下晚期恶性黑色素瘤治疗的现状与进展

张佳冉, 齐忠慧, 斯璐(北京大学肿瘤医院暨北京市肿瘤防治研究所 肾癌黑色素瘤内科 恶性肿瘤发病机制及转化研究教育部重点实验室, 北京 100142)



斯璐 博士、教授、主任医师、博士生导师, 教育部新世纪优秀人才、北京市科技新星、北京市青年拔尖人才。现任中国临床肿瘤学会黑色素瘤专家委员会和神经系统肿瘤专业委员会副主任委员, 中国临床肿瘤学会免疫治疗专业委员会、罕见肿瘤专业委员会和患者教育专家委员会常委, 北京医学奖励基金会脑转移专业委员会副主任委员。近年来先后主持国家级和省部级科研项目5项, 以第一或通信作者身份在 *J Clin Oncol*、*Clin Cancer Res*、*Eur J Cancer*、*Curr Opin Oncol* 等杂志发表论文20余篇, 作为执笔人撰写《CSCO黑色素瘤诊治指南》和《CSCO免疫检查点抑制剂相关毒性管理指南》。获得中华医学科技奖三等奖、中国抗癌协会科技奖二等奖、北京市科技进步奖二等奖和华夏医学科技奖三等奖各1项。

[摘要] 恶性黑色素瘤过去一直以手术切除和药物化疗为主要治疗手段, 预后不佳。随着高通量基因测序技术的发展和人们对肿瘤分子机制认识的加深, 人们发现肿瘤异质性和肿瘤微环境多样性影响了肿瘤的形成、耐药和治疗选择, 导致了黑色素瘤患者对同种治疗方法的反应和获益不同。靶向治疗和免疫治疗的出现与进展, 黑色素瘤患者的生存率显著上升, 推动了黑色素瘤治疗的个体化与精准化, 促使精准医疗成为研究的热点与趋势。本文旨在总结建立在精准分型和分子水平上的晚期黑色素瘤个体化综合治疗的研究进展, 阐述精准医疗时代背景下黑色素瘤患者的生存现状, 以及发展多种靶向治疗、免疫治疗或联合疗法的前景与必要性。

[关键词] 晚期黑色素瘤; 精准治疗; 肿瘤异质性; 靶向治疗; 免疫治疗

[中图分类号] R739.5; R730.5 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1007-385X(2021)04-0317-08

Current state and progression of advanced melanoma treatment under precision medicine

ZHANG Jiaran, QI Zhonghui, SI Lu (Department of Renal Cancer and Melanoma, Key Laboratory of Carcinogenesis and Translational Research [Ministry of Education], Peking University Cancer Hospital & Institute, Beijing 100142, China)

[Abstract] In the past, surgery and chemotherapy were the main treatment strategies for malignant melanoma, but accompanied with poor prognosis. With the development of high-throughput gene sequencing technology and the deepening understanding of tumor molecular mechanisms, it has been found that tumor heterogeneity and the diversity of tumor microenvironment affect tumor formation, drug resistance and treatment selection, leading to different responses and benefits of melanoma patients to the same treatment. The emerge and progression of targeted therapy and immunotherapy have significantly increased the survival rates of patients with metastatic melanoma, promoting the individualization and precision of melanoma treatment and making precise treatment a research hotspot as well as a trend. This review mainly summarizes the research progress of systemic individualized treatment of advanced melanoma based on precise subtyping and molecular level, and to get a more comprehensive view of the survival status of melanoma patients in the era of precision medicine, as well as the prospect and necessity of developing various targeted therapy, immunotherapy or combination therapy.

[Key words] advanced melanoma; precision medicine; tumor heterogeneity; targeted therapy; immunotherapy

[Chin J Cancer Biother, 2021, 28(4): 317-324. DOI: 10.3872/j.issn.1007-385X.2021.04.001]

[基金项目] 国家自然科学基金资助项目(No. 81972566); 北京大学临床医学+X青年专项基金资助项目(No. PKU2019LCXQ017); 北京白求恩公益基金会资助项目[No. BQE-TY-SSPC(1)-N-05]; 北京医学奖励基金会资助项目(No. YXJL-2020-0889-0106)。Project supported by the National Natural Science Foundation of China (No. 81972566), the Peking University Clinical Medicine Plus X-Young Scholars Project (No. PKU2019LCXQ017), the Bethune Charitable Foundation (No. BQE-TY-SSPC[1]-N-05), and the Beijing Medical Award Foundation (No. YXJL-2020-0889-0106)

[作者简介] 张佳冉(1995-), 女, 硕士生, 主要从事黑色素瘤的免疫和靶向治疗研究, E-mail: jiaran1995@163.com

[通信作者] 斯璐(SI Lu, corresponding author), E-mail: silu15_silu@126.com

黑色素瘤是一种起源于黑色素细胞的恶性肿瘤,以高度侵袭性、转移性和不良预后为特征,过去的50年,黑色素瘤以3%~7%的发病率稳步增长,成为年增长率最快的恶性肿瘤之一^[1-3]。据统计,2018年全球黑色素瘤新发病例数为28.8万例,死亡人数为6.1万例^[2]。相较于西方以皮肤黑色素瘤为主要亚型,亚洲66%的黑色素瘤为肢端(43%)和黏膜黑色素瘤(23%),而这两种亚型在西方占比不足5%^[4],生长位置的差异及普及程度的不均化等因素导致亚洲黑色素瘤人群在确诊时多为中晚期。对于早期黑色素瘤,原发灶的彻底切除即可获得良好的预后甚至达到治愈,但对于晚期黑色素瘤特别是IV期黑色素瘤,在细胞毒性药物和细胞因子为主要治疗手段的年代,1年生存率仅为25.5%,中位总OS为6.2个月^[5]。随着精准医疗概念的崛起,针对基因、信号通路、分子分型等为基础发展起来的靶向、免疫等新型治疗手段在实体瘤尤其是黑色素瘤领域相继取得了重大突破,打破了治疗的僵局,以驱动基因为靶点的精准治疗以及研究免疫相关异质性对黑色素瘤治疗个体化、精准化具有必要性。本文通过讨论精准医疗下的靶向治疗和免疫治疗,以期对晚期黑色素瘤患者提供更多的治疗策略。

1 基于基因组学的晚期黑色素瘤的靶向治疗

1.1 MAPK/ERK 信号通路抑制剂

超过90%的黑色素瘤患者存在MAPK信号通路中关键基因的突变^[6]。MAPK信号通路由酪氨酸激酶受体(tyrosine kinase receptor, TKR)、RAS、RAF、MEK、ERK等蛋白组成,通过层级磷酸化激活下游的ERK,当编码任何一个蛋白的基因出现突变可导致MAPK信号通路的持续激活,从而促进肿瘤细胞的无限增殖^[7]。BRAF是高加索黑色素瘤人群突变率最高的基因,突变率超过50%,其中最常见突变位点是V600E(缬氨酸突变至谷丙氨酸),其突变率达88%,NRAS突变率占20%,NF1突变率在14%,而KIT突变率在3%~5%^[8]。但最近国内一项收集了2 793例黑色素瘤患者样本的回顾性研究^[9]显示,中国黑色素瘤人群BRAF突变率为23.7%,NRAS的突变率为10.4%,C-KIT突变率为8%,TERT-228、TERT-250、PDGFRA突变率分别为5.9%、5.5%和1.4%。中国人BRAF突变率明显低于高加索人种,这与肢端和黏膜黑色素瘤拥有较低的BRAF突变率有关,同样的结果也在韩国和日本黑色素瘤人群中得到证实^[10]。多项研究^[9,11]数据表明,BRAF突变对比野生型患者溃疡发生率高、预后差,是黑色素瘤的独立预后因素。BRAF不仅是最常见也是最关键的激活蛋白。2011年全球首个关于BRAF抑制

剂维莫非尼(vemurafenib)应用于BRAF突变型转移性黑色素瘤的III期临床试验结果公布,PFS对比达卡巴嗪显著延长(6.9 vs 1.6个月),有效率高出达卡巴嗪7~8倍^[12-13]。这一结果打开了靶向治疗的大门,III期临床研究BREAK-3证实达拉非尼(dabrafenib)作为BRAF抑制剂对比达卡巴嗪在OS、PFS、ORR显著获益,在2013年被美国食品药品监督管理局(Food Drug Administration, FDA)批准用于不可切除或转移性黑色素瘤的治疗^[14-16];康奈非尼(encorafenib)的单独治疗(NCT01436656)或与其他靶向治疗(如NCT02159066/NCT01909453临床研究)、免疫治疗(如NCT02902042/NCT03235245/NCT02631447)联合的临床试验也在进行中。

YAO等^[17]根据信号通路机制和激酶活性将BRAF突变分为3类:V600突变激酶活性单体(I类)、激酶活性二聚体(II类)和激酶失活性异源二聚体(III类)。第I类对于第一代BRAF抑制剂(维莫非尼、达拉非尼和康奈非尼)和BRAF抑制剂+MEK抑制剂应答较好;第II类对上述药物无反应,但可从MEK/ERK抑制剂和二代BRAF抑制剂PLX8394治疗中获益;第III类虽没有激酶活性但可协助RAS的结合和CRAF的激活^[18-19]。

虽然单药治疗对比化疗取得了良好的效果,但也存在一些问题,如约50%的患者会出现继发耐药^[20],可能与MAPK通路的再激活或旁路信号通路(例如PI3K/AKT/mTOR)的激活有关。受体酪氨酸激酶(receptor tyrosine kinase, RTK)抑制剂或PI3K通路抑制剂与现有靶向药物联合或许可以改善耐药现象,目前许多临床试验^[18]也在进行中。MEK作为BRAF的下游蛋白,BRAF抑制剂联合MEK抑制剂可以延缓耐药、减少不良反应,ORR从50%提高至70%,中位PFS从7~9个月延长至11~14.9个月,中位OS从13.6个月到超过22个月,两者联合具有协同作用^[21]。COMBI-d和COMBI-v两项III期临床试验分别表明达拉非尼联合曲美替尼(trametinib)对比达拉非尼和维莫非尼有更好的疗效。近期一项研究对两项试验进行5年汇总分析,5年PFS率和OS率分别为19%(95%CI: 15%~22%)和34%(95%CI: 30%~38%),证实BRAF抑制剂联合MEK抑制剂在生存获益上具有拖尾效应^[22]。COLUMBUS研究^[23-24]证实,康奈非尼联合贝美替尼(E+B)对比维莫非尼在PFS、OS和ORR上均显优势,中位OS在E+B vs 康奈非尼 vs 维莫非尼中分别是33.6个月(95%CI: 24.4~39.2个月)vs 23.5个月(95%CI: 19.6~33.6个月)vs 16.9个月(95%CI: 14.0~24.5个月),死亡风险降低39%,并且乳酸脱氢酶(lactic dehydrogenase, LDH)正常、转移部位小于3处的患者获益最明显。目前,FDA批准了3组BRAF联合MEK抑

制剂用于治疗 BRAF V600 突变的黑色素瘤患者: 维莫非尼联合考比替尼(cobimetinib), 达拉非尼联合曲美替尼, 康奈非尼联合贝美替尼^[18]。对于 NRAS 突变的 IIIc 期或 IV 期黑色素瘤患者, 贝美替尼对比卡巴嗪有较好的中位 PFS (2.8 vs 1.5 个月, 95%CI: 0.47~0.80, $P<0.01$), 但在 OS 上两者没有差异, 治疗后的 ORR 为 15%~20%, 不能作为 BRAF 野生型的一线推荐, 或许 MEK 抑制剂联合 CDK4/6 抑制剂或免疫治疗可取得较好疗效, 相关研究正在进行中^[25]。在《ESMO 肿瘤临床实践指南》和《NCCN 肿瘤临床实践指南》中, 均推荐 BRAF 基因检测用于协助可切除和不可切除或晚期黑色素瘤的治疗^[26]。

1.2 C-KIT 抑制剂

C-KIT 属于原癌基因, 其编码的 KIT 蛋白属于 TKR, 与配体结合后激活下游信号转导通路如 ERK 和 PI3K 信号通路, 从而调控细胞的生长与增殖^[27]。据癌症基因组图谱(The Cancer Genome Atlas, TCGA) 计划显示, 最常见的基因组亚型为 Triple-WT (BRAFwt、RASwt 和 NF1wt, 约占 48%), 其后是 BRAFmut (27%) 和 RASmut (20%), KIT 突变率在 Triple-WT 中明显高于其他亚型, 被证实与 Triple-WT 黑色素瘤的发生有关^[28-29]。在黑色素瘤亚型层面上, 39% 的黏膜黑色素瘤和 36% 的肢端黑色素瘤含有 C-KIT 突变, 慢性日光损伤型皮肤黑色素瘤的 C-KIT 突变率在 28%, 相关研究也证实了中国 C-KIT 突变率高于西方^[9,30]。伊马替尼(imatinib) 是一种 C-KIT 抑制剂, 最近的一项关于 78 例有 KIT 突变的黑色素瘤患者接受伊马替尼治疗的回顾性研究^[31]表明, 中位 PFS 为 4.2 个月(95%CI: 1.9~6.4 个月), 中位 OS 为 13.1 个月(95%CI: 9.6~16.7 个月)。KIT 突变位点在外显子 11 或 13 的患者更能获益, ORR 和 DCR 分别为 24.4% 和 66.7%, 而在其他位点的突变则分别为 19.4% 和 54.8%。尼罗替尼(nilotinib)、达沙替尼(dasatinib)、舒尼替尼(sunitinib) 等 C-KIT 抑制剂的研究也在进行中, 在某些病例和小型临床试验中取得了一定的临床疗效^[32-33]。

1.3 PI3K/AKT/mTOR 信号通路抑制剂

PI3K/AKT/mTOR 信号通路可以调控细胞的增殖、分化、凋亡以及迁移, 通过 PI3K 与 EGFR 的结合, 活化 AKT 蛋白, 继而激活下游的 mTOR 蛋白激酶发挥作用^[34]。相较于 BRAF 抑制剂或 MEK 抑制剂, PI3K/AKT 通路抑制剂更能促进肿瘤细胞凋亡, PI3K 抑制剂 PI-103 联合 mTOR 抑制剂西罗莫司(sirolimus) 对比单药可有效抑制肿瘤细胞增殖^[35-36], 其他 PI3K 抑制剂和 AKT 抑制剂用于联合治疗的临床试验也正在进行中。其次, PI3K/AKT 通路抑制剂与 BRAF 抑制剂联合对克服耐药有帮助, mTOR 抑制剂联合 BRAF 抑制剂

(NCT01596140) 还处于临床试验阶段。

1.4 p16-cyclin D-CDK4/6-RB1 通路抑制剂

细胞周期蛋白依赖性激酶(cyclin-dependent kinase, CDK) 是调控细胞周期的重要蛋白, CDK4/6 与细胞周期蛋白 D(cyclin D) 可使 Rb 蛋白磷酸化, 使细胞进入 S 期。同时, CDK4/6 也是 MAPK/ERK 和 PI3K/mTOR 等多条信号通路的下游分子。CDK 通路相关基因的突变、扩增和失活在黑色素瘤的发生发展中具有重要作用^[37]。以该通路为靶点的 CDK4/6 抑制剂可阻滞细胞从 G1 期进入 S 期, 从而抑制肿瘤细胞增殖。有约 90% 的黑色素瘤含有 CDK 通路相关基因的突变, p16INK4 突变或缺失 (43%), CDK4 拷贝数增加 (8%) 和 CCND1 扩增 (7%)^[38-39]。近期一项 514 例肢端黑色素瘤样本的 CDK 通路相关基因拷贝数的研究^[40]显示, 82.7% 肢端黑色素瘤含有相关基因的异常, 其中位 OS 显著短于无变异的患者 ($P<0.01$)。在 2 例既往免疫或化疗失败的转移性黑色素瘤中, 接受帕博西尼(palbociclib) 治疗后 PFS 超过 6 个月^[41]。CDK4/6 抑制剂联合 BRAF 抑制剂在对抗耐药中有效, 帕博西尼联合 BRAF 抑制剂 PLX4760 在 BRAF 突变的黑色素瘤小鼠中可获得迅速而持久的疗效 ($P<0.01$)。目前已有 3 种选择性 CDK4/6 抑制剂 [帕博西尼、瑞博西林(ribociclib) 和玻玛西林(abemaciclib)] 被 FDA 批准用于 HR⁺/HER2⁻ 晚期或转移性乳腺癌的治疗, 还有多种 CDK4/6 抑制剂作为单药或联合靶向、免疫治疗用于黑色素瘤的临床试验在进行中^[38]。

2 免疫治疗在晚期黑色素瘤精准治疗中的应用

尽管靶向治疗在黑色素瘤中取得了突破性进展, 但可从靶向治疗获益的人群少和继发耐药是两大困难, 因此黑色素瘤患者需要受益人群更广、疗效更持久的治疗方法。黑色素瘤作为高突变率的恶性肿瘤, 可产生大量肿瘤抗原从而被免疫系统识别, 具有很高的免疫原性, 这为免疫治疗带来了契机。

2.1 免疫检查点抑制剂(immune checkpoint inhibitor, ICI)

CTLA-4 单抗是表达在 T 细胞表面的蛋白, 与抗原提呈细胞的 CD80/CD86 结合后对 T 细胞的免疫反应起负向调控作用, 阻断 CTLA-4 可增强抗肿瘤作用^[42]。伊匹单抗(ipilimumab) 是针对 CTLA-4 的全人源化 IgG1 型单克隆抗体, 显著提高总 OS, 在 2011 年正式被 FDA 批准用于不可切除或晚期黑色素瘤的一线/二线治疗。一项 III 期临床试验结果^[43]显示, 接受伊匹单抗联合达卡巴嗪较达卡巴嗪加安慰剂显著提高患者的 OS (11.2 vs 9.1 个月, HR=0.72, 95%CI: 0.59~0.87, $P<0.01$), 5 年 OS 率分别为 18.2% (95%CI: 13.6%~23.4%) 和 8.8% (95%CI: 5.7%~12.8%), 证明伊

匹单抗可带来长期获益。

PD-1单抗同CTLA-4同源,PD-1与配体PD-L1/PD-L2结合后通过抑制T细胞活性抑制免疫反应。两项临床试验KEYNOTE-067和KEYNOTE-006分别证实了纳武单抗(nivolumab)和帕博利珠单抗(pabrolizumab)在晚期黑色素瘤治疗中的疗效,对比伊匹单抗可显著延长患者OS^[44-45],现已批准用于晚期黑色素瘤的一二线治疗。PD-1抑制剂的ORR并不能在全球范围内一概而论,纳武单抗在高加索患者中的ORR为43.7%(95%CI:38.1%~49.3%),而在以肢端黑色素瘤为主要亚型的日本患者中仅为34.8%(95%CI:20.8%~51.9%)^[46],接受帕博利珠单抗治疗的日本黑色素瘤患者的ORR也低于西方^[47]。造成这一现象的原因之一是亚洲黑色素瘤患者与西方患者基因组学的不同,肢端和黏膜黑色素瘤的PD-L1表达和肿瘤突变负荷(tumor mutation burden,TMB)均较低,对免疫治疗的反应低于西方。在中国的一项纳入127例多线治疗后失败的黑色素瘤患者的研究^[48]中,77%为肢端、黏膜或原发未明的患者,只有23%为非肢端皮肤黑色素瘤,队列中PD-L1表达阳性率很低(23%,26/110),接受特瑞普利单抗(triprizumab)治疗的整体ORR为17%,其中50例肢端黑色素瘤的ORR为14%,黏膜黑色素瘤患者零应答,这证明了中西方黑色素瘤人群存在的分子和免疫学差异会影响PD-1抑制剂的治疗效果。免疫联合治疗方面,纳武单抗联合伊匹单抗在OS和PFS上均优于两种单药治疗,联合治疗BRAF突变恶性黑色素瘤患者的5年OS率为60%、PFS率为38%^[49];但联合治疗组3~4级不良反应的发生率也显著高于单药组,尽管CM-067和CM-069发现因治疗相关不良反应而停药的联合组患者在疗效上与未停药的患者无差异,减少其不良反应仍有待深入研究^[50]。

黑色素瘤的高度异质性是产生耐药和治疗失败的原因之一,标志物的探索为筛选获益人群提供了基础。除了PD-L1表达水平,TMB于2014年首次在黑色素瘤中被提出与免疫治疗疗效的高度相关性。随后CHECKMATE-227显示在TMB \geq 10而PD-L1<1%的晚期肺癌患者中,纳武单抗联合伊匹单抗的疗效对比单药联合化疗可带来显著且持久的获益,TMB可作为疗效预测的独立预后因子^[51]。TMB联合T细胞炎症基因谱可用来预测帕博利珠单抗的疗效,300例晚期实体瘤和黑色素瘤的患者根据TMB和GEP的高低分为4组,结果发现高TMB和高GEP组的患者ORR最高(37%~57%)^[52]。与错配修复缺陷(mismatch repair defect,dMMR)/微卫星高度不稳定(microsatellite high instability,MSI-H)患者相比,非错配修复缺陷(mismatch repair proficient,pMMR)具有更多的突变,更能从免

疫治疗中获益,FDA已批准帕博利珠单抗用于dMMR/MSI-H的患者^[53]。此外,吲哚胺2,3-二氧化酶(indoleamine 2,3-dioxygenase,IDO)、血清LDH水平、肿瘤浸润淋巴细胞(tumor infiltrating lymphocyte,TIL)丰度等指标也被证实与黑色素瘤免疫治疗的疗效与预后有关^[49,54]。还有其他多种新型ICI正在进行临床试验,淋巴细胞活化基因3(lymphocyte activation gene 3,LAG-3)主要通过MHC II结合下调T细胞的活性,LAG-3抗体瑞拉利单抗(relatlimab)联合纳武单抗用于PD1/PD-L1抑制剂治疗失败的黑色素瘤患者,ORR为11.5%,其中1例完全缓解,目前这项研究(NCT01968109)仍在进行中。

2.2 溶瘤病毒

溶瘤病毒是天然或经过基因修饰后的病毒,通过感染肿瘤细胞和大规模增殖使肿瘤细胞坏死或凋亡。溶瘤性单纯疱疹病毒(talimogene laherparepvec,T-Vec)在基因改造后可在肿瘤细胞中分泌GM-CSF,从而使肿瘤细胞裂解死亡,2015年FDA已批准用于治疗晚期黑色素瘤,获批原因是根据一项名为OPTiM的III期临床研究,旨在对比接受T-Vec和GM-CSF的疗效,结果显示两组的DCR分别为16.3%和2.1%,中位OS分别为23.3个月和18.9个月($HR=0.79$,95%CI:0.62~1.00, $P=0.051$),证明T-Vec可提高转移性黑色素瘤的缓解率,为患者提供新的治疗方案^[55]。

PD-1抑制剂在部分患者中无效的原因之一是肿瘤内部缺少CD8⁺T细胞浸润,T-Vec联合PD-1抑制剂可增加肿瘤微环境中CD8⁺T细胞的浸润和PD-L1表达。在一项纳入21例转移性黑色素瘤患者的Ib期临床试验^[56]中,T-Vec联合帕博利珠单抗使肿瘤缓解率高达62%。在一项II期临床试验^[57]中,T-Vec联合伊匹单抗治疗组的ORR(39%)对比伊匹单抗组(18%)增加1倍。另一项研究^[58]表明,T-Vec联合MEK抑制剂曲美替尼在黑色素瘤小鼠模型中显著抑制肿瘤细胞增殖,联合PD-1抑制剂的三联组合更是大大提高了治疗效果。还有几种溶瘤病毒用于治疗黑色素瘤的疗效有待被研究证实,例如I型单纯疱疹病毒(HF10)、柯萨奇病毒A21(CVA21)和Reolysin^[59-61]。这些临床前及临床研究提示,溶瘤病毒联合其他治疗手段在黑色素瘤中具有广阔的治疗前景。

2.3 个体化肿瘤疫苗

肿瘤疫苗是通过肿瘤细胞或肿瘤抗原诱导机体产生特异性免疫反应和长期免疫记忆,从而抑制肿瘤生长的抗肿瘤手段。黑色素瘤是具有高突变负荷的肿瘤(TMB>10/1Mb),其特异性DNA改变产生的肿瘤新抗原可刺激产生特异性T细胞应答,常见的肿瘤疫苗有DC疫苗、多肽疫苗和RNA疫苗等形式^[62]。

DC疫苗最早的适应证为黑色素瘤,异体DC肿瘤疫苗Hybricell已于2004年在巴西批准用于晚期黑色素瘤的治疗^[63]。2017年两项同期发表在*Nature*的I期临床试验,分别针对患者特有肿瘤新抗原定制的个体化多肽疫苗和RNA疫苗用于治疗晚期黑色素瘤患者均取得了良好效果,有效控制了病情进展,并可与PD-1抑制剂产生协同效应^[64-65]。

近期有研究者^[66]公布了mRNA疫苗BNT111 FixVac单用或联合PD-1抗体西米普利单抗(cemipilimab)用于治疗ICI治疗失败晚期黑色素瘤患者的I期临床试验数据,在联合治疗的17例患者中,6例出现了部分反应,肿瘤消退率超过35%,单一疗法也取得较好疗效,证实BNT111 FixVac对PD-1单抗耐药的晚期黑色素瘤患者有效,其II期临床试验正在进行中。

2020年美国临床肿瘤学会(ASCO)公布了癌症个体化疫苗TLPLDC治疗晚期黑色素瘤患者的IIb期临床研究结果,TLPLDC疫苗治疗组显著改善了2年无病生存率,使疾病复发的相对风险显著降低。TLPLDC疫苗作为由自身癌细胞制成的个体化疫苗,具有很好的治疗前景。目前肿瘤疫苗仅作为辅助治疗手段,相关研究还缺乏多中心大样本的临床试验,其有效性和安全性还有待更多数据支持,但肿瘤疫苗个体化激活免疫系统的精准治疗模式或许在将来有望成为黑色素瘤治疗的新策略。

2.4 过继性细胞治疗(adoptive cell therapy, ACT)

ACT是通过分离、扩增自体的免疫细胞或经过基因改造增强其靶向杀伤能力后,再回输到患者体内进行精准免疫治疗。目前主要的疗法有TIL治疗、TCR-T治疗、CAR-T治疗和NK细胞治疗^[67]。

TIL是从患者体内肿瘤组织中提取并富集特异性识别肿瘤的T淋巴细胞进行回输,达到精准杀伤肿瘤细胞的目的。在一项针对晚期黑色素瘤患者接受TIL(LN-144)治疗的II期临床研究(NCT02360579)中,66例PD-1单抗治疗失败的黑色素瘤患者的DCR达80%,为PD-1单抗治疗耐药的患者带来新选择。TCR-T细胞是使分离出体外的T细胞表达能特异性识别肿瘤新抗原的受体而发挥抗肿瘤作用。以MART-1、gp100、CEA和MAGE-A3为靶点的TCR-T细胞疗法的有效性和安全性均不高^[68],但靶向NY-ESO-1的转导性CD8⁺T细胞改善了晚期黑色素瘤患者的临床缓解率和OS率,在20例黑色素瘤患者中有11例达到了临床缓解(55%),3年和5年OS率均为33%^[69]。但由于肿瘤微环境中MHC I的下调,依赖MHC I识别的TCR-T细胞疗法仍存在局限性。CAR-T细胞很好地解决了上述问题,基因修饰后的T细胞通过胞外的单链可变片段(single chain Fv, scFv)特异性识别肿瘤抗原而

非依赖MHC分子。CAR-T细胞治疗已在血液肿瘤中取得巨大成功,但在实体瘤中收效甚微,可能与实体瘤微环境中的纤维、基质、免疫抑制以及肿瘤异质性有关。另有研究^[70]在小鼠人源黑色素瘤模型中发现,进入实体瘤后的T细胞高表达的TOX/TOX2和NR4A蛋白会加速T细胞的衰竭。光热疗法或肿瘤疫苗联合CAR-T治疗在小鼠黑色素瘤模型中取得了初步成功,有望改善CAR-T细胞在实体瘤中的疗效^[71-72]。

3 免疫联合靶向治疗探索黑色素瘤治疗新模式

黏膜黑色素瘤作为亚洲的第二大亚型,对传统化疗不敏感,单药免疫效果不佳,免疫联合抗血管生成或许是新方向。2020年ASCO公布了JS001联合阿昔替尼一线治疗晚期黏膜黑色素瘤Ib临床研究^[73]的最新结果,在29例初治黏膜黑色素瘤患者中,ORR为48.3%,中位缓解持续时间为13.7个月,中位PFS为7.5个月,中位OS为20.7个月,但PD-L1表达和TMB与ORR之间未发现显著相关性。另一项特瑞普利单抗联合多靶点RTK抑制剂伏罗尼布(vorolanib)一线治疗晚期黏膜黑色素瘤的II期临床研究^[74]显示,150 mg剂量组和200 mg剂量组的肿瘤退缩率分别为56%和50%,同时毒性可预测,但最终未能转化为相应的有效率,其原因或许与伏罗尼布作用于VEGFR以外的更多靶点相关,该研究仍在进行中。

BRAF抑制剂加MEK抑制剂在部分晚期黑色素瘤患者中可长期获益,但部分患者也存在耐药的问题,而ICI的疗效持久,BRAF抑制剂和MEK抑制剂联合免疫治疗带来新的突破。2020年ASCO报道了III期临床试验COMBI-i的数据,旨在评估达拉非尼+曲美替尼+PD-1抑制剂斯巴达珠单抗(spartalizumab)在BRAF突变晚期黑色素瘤患者中的疗效,结果显示ORR率高达78%,其中44%完全缓解,但未到达研究者预设的PFS主要终点^[75]。IMspire150研究^[76]公布了维莫非尼加考比替尼联合PD-L1抑制剂阿特殊单抗(atezolizumab)在BRAFV600突变的不可切除黑色素瘤中的ORR为66.3%,这与维莫非尼+考比替尼组的ORR相似,但三药联合的中位PFS对比双药组显著延长(15.1 vs 10.6个月,HR=0.78),成为首个成功的靶向联合免疫治疗黑色素瘤的III期临床试验(已获FDA批准)。关于三联治疗方案的给药剂量、给药顺序和安全性还有待深入探索。

4 结语

随着基因检测技术的成熟与普及,对黑色素瘤基因分子水平上的认识与应用得到不断的发展与完善。黑色素瘤具有高度异质性的特点,使得黑色素

瘤患者的治疗不能一概而论。靶向黑色素瘤驱动基因、分子分型和免疫检查点的精准治疗已成为黑色素瘤的治疗趋势。选择适合的获益人群、发展有效的联合治疗策略、突破继发耐药和减少治疗相关不良反应,是黑色素瘤治疗在精准治疗的背景下需要重点研究的内容与方向。

[参 考 文 献]

- [1] SIEGEL R L, MILLER K D, JEMAL A. Cancer statistics, 2019[J]. *CA Cancer J Clin*, 2019, 69(1): 7-34. DOI:10.3322/caac.21551.
- [2] Erratum: Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries [J]. *CA Cancer J Clin*, 2020, 70(4): 313. DOI: 10.3322/caac.21609.
- [3] GUY G P Jr, THOMAS C C, THOMPSON T, et al. Vital signs: melanoma incidence and mortality trends and projections-United States, 1982-2030[J/OL]. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*, 2015, 64(21): 591-596[2021-01-20]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4584771/>.
- [4] 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]. *BMC Cancer*, 2011, 11(1): 1-10. DOI:10.1186/1471-2407-11-85.
- [5] FAVA P, ASTRUA C, SANLORENZO M, et al. Treatment of metastatic melanoma: a multidisciplinary approach[J]. *G Ital Dermatol Venereol*, 2017, 152(3): 241-261. DOI: 10.23736/S0392-0488.17.05633-4.
- [6] MENA E, SANLI Y, MARCUS C, et al. Precision medicine and PET/computed tomography in melanoma[J/OL]. *PET Clin*, 2017, 12(4): 449-458[2021-01-20]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5701665/>. DOI:10.1016/j.cpet.2017.05.002.
- [7] TANDA E T, VANNI I, BOUTROS A, et al. Current state of target treatment in BRAF mutated melanoma[J]. *Front Mol Biosci*, 2020, 7: 154. DOI:10.3389/fmolb.2020.00154.
- [8] DUCARA D, RAMOS A H, LAWRENCE M S, et al. A landscape of driver mutations in melanoma[J]. *Cell*. 2012, 150(2): 251-263. DOI: 10.1016/j.cell.2012.06.024.
- [9] BAI X, KONG Y, CHI Z H, et al. MAPK pathway and TERT promoter gene mutation pattern and its prognostic value in melanoma patients: a retrospective study of 2, 793 cases[J]. *Clin Cancer Res*, 2017, 23(20): 6120-6127. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-17-0980.
- [10] SHEEN Y S, TAN K T, TSE K P, et al. Genetic alterations in primary melanoma in Taiwan[J]. *Br J Dermatol*, 2020, 182(5): 1205-1213. DOI:10.1111/bjd.18425.
- [11] SI L, KONG Y, XU X W, et al. Prevalence of BRAF V600E mutation in Chinese melanoma patients: large scale analysis of BRAF and NRAS mutations in a 432-case cohort[J]. *Eur J Cancer*, 2012, 48(1): 94-100. DOI:10.1016/j.ejca.2011.06.056.
- [12] MCARTHUR G A, CHAPMAN P B, ROBERT C, et al. Safety and efficacy of vemurafenib in BRAF(V600E) and BRAF(V600K) mutation-positive melanoma(BRIM-3): extended follow-up of a phase 3, randomised, open-label study[J/OL]. *Lancet Oncol*, 2014, 15(3): 323-332[2021-01-20]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4382632/>. DOI:10.1016/S1470-2045(14)70012-9.
- [13] CHAPMAN P B, ROBERT C, LARKIN J, et al. Vemurafenib in patients with BRAFV600 mutation-positive metastatic melanoma: final overall survival results of the randomized BRIM-3 study [J/OL]. *Ann Oncol*, 2017, 28(10): 2581-2587[2021-01-20]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5834156/>. DOI: 10.1093/annonc/mdx339.
- [14] BALLANTYNE A D, GARNOCK-JONES K P. Dabrafenib: first global approval[J]. *Drugs*, 2013, 73(12): 1367-1376. DOI:10.1007/s40265-013-0095-2.
- [15] HAUSCHILD A, GROB J J, DEMIDOV L V, et al. Dabrafenib in BRAF-mutated metastatic melanoma: a multicentre, open-label, phase 3 randomised controlled trial[J]. *Lancet*, 2012, 380(9839): 358-365. DOI:10.1016/S0140-6736(12)60868-X.
- [16] LATIMER N R, ABRAMS K R, AMONKAR M M, et al. Adjusting for the confounding effects of treatment switching-the BREAK-3 trial: dabrafenib versus dacarbazine[J/OL]. *Oncologist*, 2015, 20(7): 798-805[2021-01-20]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4492231/>. DOI:10.1634/theoncologist.2014-0429.
- [17] YAO Z, YAEGER R, RODRIK-OUTMEZGUINE V S, et al. Tumours with class 3 BRAF mutants are sensitive to the inhibition of activated RAS[J/OL]. *Nature*, 2017, 548(7666): 234-238[2021-01-20]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5648058/>. DOI: 10.1038/nature23291.
- [18] VANNI I, TANDA E T, SPAGNOLO F, et al. The current state of molecular testing in the BRAF-mutated melanoma landscape[J/OL]. *Front Mol Biosci*, 2020, 7: 113[2021-01-20]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7338720/>. DOI:10.3389/fmolb.2020.00113.
- [19] JANKU F, VAISHAMPAYAN U N, KHEMKA V, et al. Phase 1/2 precision medicine study of the next-generation BRAF inhibitor PLX8394[J]. *J Clin Oncol*, 2018, 36(15 Suppl): 2583. DOI:10.1200/jco.2018.36.15_suppl.2583.
- [20] CHAPMAN P B, HAUSCHILD A, ROBERT C, et al. Improved survival with vemurafenib in melanoma with BRAF V600E mutation[J]. *N Engl J Med*, 2011, 364(26): 2507-2516. DOI: 10.1056/NEJMoa1103782.
- [21] SCHADENDORF D, VAN AKKOOI A C J, BERKING C, et al. Melanoma[J]. *Lancet*, 2018, 392(10151): 971-984. DOI: 10.1016/S0140-6736(18)31559-9.
- [22] ROBERT C, GROB J J, STROYAKOVSKIY D, et al. Five-year outcomes with dabrafenib plus trametinib in metastatic melanoma[J]. *N Engl J Med*, 2019, 381(7): 626-636. DOI:10.1056/nejmoa1904059.
- [23] DUMMER R, ASCIERTO P A, GOGAS H J, et al. Overall survival in patients with BRAF-mutant melanoma receiving encorafenib plus binimetinib versus vemurafenib or encorafenib (COLUMBUS): a multicentre, open-label, randomised, phase 3 trial[J]. *Lancet Oncol*, 2018, 19(10): 1315-1327. DOI:10.1016/S1470-2045(18)30497-2.
- [24] ASCIERTO P A, DUMMER R, GOGAS H J, et al. Update on tolerability and overall survival in COLUMBUS: landmark analysis of a randomised phase 3 trial of encorafenib plus binimetinib vs vemurafenib or encorafenib in patients with BRAF V600-mutant melanoma[J]. *Eur J Cancer*, 2020, 126: 33-44. DOI: 10.1016/j.ejca.2019.11.016.
- [25] DUMMER R, SCHADENDORF D, ASCIERTO P A, et al. Binimetinib versus dacarbazine in patients with advanced NRAS-mutant melanoma

- (NEMO): a multicentre, open-label, randomised, phase 3 trial[J]. *Lancet Oncol*, 2017, 18(4): 435-445. DOI:10.1016/S1470-2045(17)30180-8.
- [26] MICHIELIN O, VAN AKKOOI A C J, ASCIERTO P A, et al. Cutaneous melanoma: ESMO clinical practice guidelines for diagnosis, treatment and follow-up† [J]. *Ann Oncol*, 2019, 30(12): 1884-1901. DOI:10.1093/annonc/mdz411.
- [27] MISHRA H, MISHRA P K, EKIELSKI A, et al. Melanoma treatment: from conventional to nanotechnology[J]. *J Cancer Res Clin Oncol*, 2018, 144(12): 2283-2302. DOI:10.1007/s00432-018-2726-1.
- [28] LUO Y, ZHANG Z Z, LIU J F, et al. Characterizations of gene alterations in melanoma patients from Chinese population[J/OL]. *Biomed Res Int*, 2020, 2020: 6096814[2021-01-20]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7011309/>. DOI: 10.1155/2020/6096814.
- [29] NETWORK C G A. Genomic classification of cutaneous melanoma [J]. *Cell*, 2015, 161(7): 1681-1696. DOI:10.1016/j.cell.2015.05.044.
- [30] CURTIN J A, BUSAM K, PINKEL D, et al. Somatic activation of KIT in distinct subtypes of melanoma[J]. *J Clin Oncol*, 2006, 24(26): 4340-4346. DOI:10.1200/JCO.2006.06.2984.
- [31] WEI X T, MAO L L, CHI Z H, et al. Efficacy evaluation of imatinib for the treatment of melanoma: evidence from a retrospective study[J]. *Oncol Res*, 2019, 27(4): 495-501. DOI:10.3727/096504018X15331163433914.
- [32] GUO J, CARVAJAL R D, DUMMER R, et al. Efficacy and safety of nilotinib in patients with KIT-mutated metastatic or inoperable melanoma: final results from the global, single-arm, phase II TEAM trial[J/OL]. *Ann Oncol*, 2017, 28(6): 1380-1387[2021-01-20]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5452069/>. DOI: 10.1093/annonc/mdx079.
- [33] PHAM D D M, GUHAN S, TSAO H. KIT and melanoma: biological insights and clinical implications[J]. *Yonsei Med J*, 2020, 61(7): 562-571. DOI:10.3349/ymj.2020.61.7.562.
- [34] HWANG S Y, CHAE J I, KWAK A W, et al. Alternative options for skin cancer therapy via regulation of AKT and related signaling pathways[J/OL]. *Int J Mol Sci*, 2020, 21(18): E6869[2021-01-20]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7560163/>. DOI: 10.3390/ijms21186869.
- [35] PÓPULO H, SOARES P, LOPES J M. Insights into melanoma: targeting the mTOR pathway for therapeutics[J]. *Expert Opin Ther Targets*, 2012, 16(7): 689-705. DOI:10.1517/14728222.2012.691472.
- [36] LI X, WU D, SHEN J G, et al. Rapamycin induces autophagy in the melanoma cell line M14 via regulation of the expression levels of Bcl-2 and Bax[J/OL]. *Oncol Lett*, 2013, 5(1): 167-172[2021-01-20]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3525347/>. DOI:10.3892/ol.2012.986.
- [37] PRÉVEL C, PELLERANO M, GONZÁLEZ-VERA J A, et al. Fluorescent peptide biosensor for monitoring CDK4/cyclin D kinase activity in melanoma cell extracts, mouse xenografts and skin biopsies[J]. *Biosens Bioelectron*, 2016, 85: 371-380. DOI: 10.1016/j.bios.2016.04.050.
- [38] GUO L, QI J, WANG H, et al. Getting under the skin: The role of CDK4/6 in melanomas[J]. *Eur J Med Chem*, 2020, 204: 112531. DOI:10.1016/j.ejmech.2020.112531.
- [39] VILGELM A E, SALEH N, SHATTUCK-BRANDT R, et al. MDM2 antagonists overcome intrinsic resistance to CDK4/6 inhibition by inducing p21[J]. *Sci Transl Med*, 2019, 11(505): eaav7171. DOI: 10.1126/scitranslmed.aav7171. DOI:10.1126/scitranslmed.aav7171.
- [40] KONG Y, SHENG X, WU X, et al. Frequent genetic aberrations in the CDK4 pathway in acral melanoma indicate the potential for CDK4/6 inhibitors in targeted therapy[J]. *Clin Cancer Res*, 2017, 23(22): 6946-6957. DOI:10.1158/1078-0432.ccr-17-0070.
- [41] TANG B X, SHENG X N, KONG Y, et al. Palbociclib for treatment of metastatic melanoma with copy number variations of CDK4 pathway: case report[J]. *Chin Clin Oncol*, 2018, 7(6): 62. DOI: 10.21037/cco.2018.06.08.
- [42] SU M Y, FISHER D E. Immunotherapy in the precision medicine era: melanoma and beyond[J/OL]. *PLoS Med*, 2016, 13(12): e1002196[2021-01-20]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5154509/>. DOI:10.1371/journal.pmed.1002196.
- [43] MAIO M, GROB J J, AAMDAL S, et al. Five-year survival rates for treatment-naïve patients with advanced melanoma who received ipilimumab plus dacarbazine in a phase III trial[J/OL]. *J Clin Oncol*, 2015, 33(10): 1191-1196[2021-01-20]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5795709/>. DOI:10.1200/JCO.2014.56.6018.
- [44] WOLCHOK J D, CHIARION-SILENI V, GONZALEZ R et al. Overall survival with combined nivolumab and ipilimumab in advanced melanoma[J]. *N Engl J Med*, 2017, 377(14): 1345-1356. DOI:10.1056/NEJMoa1709684.
- [45] SCHACHTER J, RIBAS A, LONG G V, 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. DOI: 10.1016/S0140-6736(17)31601-X.
- [46] YAMAZAKI N, KIYOHARA Y, UHARA H, et al. Efficacy and safety of nivolumab in Japanese patients with previously untreated advanced melanoma: a phase II study[J]. *Cancer Sci*, 2017, 108(6): 1223-1230. DOI:10.1111/cas.13241.
- [47] YAMAZAKI N, TAKENOUCI T, FUJIMOTO M, et al. Phase 1b study of pembrolizumab (MK-3475; anti-PD-1 monoclonal antibody) in Japanese patients with advanced melanoma (KEYNOTE-041) [J/OL]. *Cancer Chemother Pharmacol*, 2017, 79(4): 651-660[2021-01-20]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5364262/>. DOI:10.1007/s00280-016-3237-x.
- [48] 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.
- [49] 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. DOI:10.1056/NEJMoa1910836.
- [50] HODI F S, CHIARION-SILENI V, GONZALEZ R, et al. Nivolumab plus ipilimumab or nivolumab alone versus ipilimumab alone in advanced melanoma (CheckMate 067): 4-year outcomes of a multicentre, randomised, phase 3 trial[J]. *Lancet Oncol*, 2018, 19(11): 1480-1492. DOI:10.1016/S1470-2045(18)30700-9.
- [51] HELLMANN M D, PAZ-ARES L, BERNABE CARO R, et al. Nivolumab plus ipilimumab in advanced non-small-cell lung cancer[J]. *N Engl J Med*, 2019, 381(21): 2020-2031. DOI:10.1056/nejmoa1910231.
- [52] CRISTESCU R, MOGG R, AYERS M, et al. Pan-tumor genomic

- biomarkers for PD-1 checkpoint blockade-based immunotherapy [J/OL]. *Science*, 2018, 362(6411): eaar3593[2021-01-20]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6718162/>. DOI:10.1126/science.aar3593.
- [53] ASAOKA Y, IJICHI H, KOIKE K. PD-1 blockade in tumors with mismatch-repair deficiency[J]. *N Engl J Med*, 2015, 373(20): 1979. DOI:10.1056/nejmc1510353.
- [54] AZIMI F, SCOLYER R A, RUMCHEVA P, et al. Tumor-infiltrating lymphocyte grade is an independent predictor of sentinel lymph node status and survival in patients with cutaneous melanoma[J]. *J Clin Oncol*, 2012, 30(21): 2678-2683. DOI:10.1200/JCO.2011.37.8539.
- [55] ANDTBACKA R H I, COLLICHO F, HARRINGTON K J, et al. Final analyses of OPTiM: a randomized phase III trial of talimogene laherparepvec versus granulocyte-macrophage colony-stimulating factor in unresectable stage III-IV melanoma[J]. *J Immunother Cancer*, 2019, 7(1): 1-11. DOI:10.1186/s40425-019-0623-z.
- [56] RIBAS A, DUMMER R, PUZANOV I, et al. Oncolytic virotherapy promotes intratumoral T cell infiltration and improves anti-PD-1 immunotherapy[J]. *Cell*, 2018, 174(4): 1031-1032. DOI:10.1016/j.cell.2018.07.035.
- [57] CHESNEY J, PUZANOV I, COLLICHO F, et al. Randomized, open-label phase II study evaluating the efficacy and safety of talimogene laherparepvec in combination with ipilimumab versus ipilimumab alone in patients with advanced, unresectable melanoma[J]. *J Clin Oncol*, 2018, 36(17): 1658-1667. DOI:10.1200/JCO.2017.73.7379.
- [58] BOMMAREDDY P K, ASPROMONTE S, ZLOZA A, et al. MEK inhibition enhances oncolytic virus immunotherapy through increased tumor cell killing and T cell activation[J]. *Sci Transl Med*, 2018, 10(471): eaau0417. DOI:10.1126/scitranslmed.aau0417.
- [59] EISSA I R, NAOE Y, BUSTOS-VILLALOBOS I, et al. Genomic signature of the natural oncolytic Herpes simplex virus HF10 and its therapeutic role in preclinical and clinical trials[J]. *Front Oncol*, 2017, 7: 149. DOI:10.3389/fonc.2017.00149.
- [60] Coxsackievirus A21 synergizes with checkpoint inhibitors[J]. *Cancer Discov*, 2017, 7(6): OF9. DOI:10.1158/2159-8290.CD-NB2017-051.
- [61] MAHALINGAM D, FOUNTZILAS C, MOSELEY J, et al. A phase II study of REOLYSIN® (pelareorep) in combination with carboplatin and paclitaxel for patients with advanced malignant melanoma[J]. *Cancer Chemother Pharmacol*, 2017, 79(4): 697-703. DOI:10.1007/s00280-017-3260-6.
- [62] SAHINU, TÜRECI Ö. Personalized vaccines for cancer immunotherapy [J]. *Science*, 2018, 359(6382): 1355-1360. DOI: 10.1126/science.aar7112.
- [63] BARBUTO J A, ENSINA L F, NEVES A R, et al. Dendritic cell-tumor cell hybrid vaccination for metastatic cancer[J]. *Cancer Immunol Immunother*, 2004, 53(12): 1111-1118. DOI: 10.1007/s00262-004-0551-7.
- [64] HUGHES K S, SCHNAPER L A, BELLON J R, et al. Lumpectomy plus tamoxifen with or without irradiation in women age 70 years or older with early breast cancer: long-term follow-up of CALGB 9343[J]. *J Clin Oncol*, 2013, 31(19): 2382-2387. DOI:10.1200/jco.2012.45.2615.
- [65] KUNKLER I H, WILLIAMS L J, JACK W J, et al. Breast-conserving surgery with or without irradiation in women aged 65 years or older with early breast cancer (PRIME II): a randomised controlled trial[J]. *Lancet Oncol*, 2015, 16(3): 266-273. DOI:10.1016/S1470-2045(14)71221-5.
- [66] SAHIN U, OEHM P, DERHOVANESSIAN E, et al. An RNA vaccine drives immunity in checkpoint-inhibitor-treated melanoma[J]. *Nature*, 2020, 585(7823): 107-112. DOI:10.1038/s41586-020-2537-9.
- [67] ROSENBERG S A, RESTIFO N P. Adoptive cell transfer as personalized immunotherapy for human cancer[J]. *Science*, 2015, 348(6230): 62-68. DOI:10.1126/science.aaa4967.
- [68] GUEDAN S, RUELLA M, JUNE C H. Emerging cellular therapies for cancer[J]. *Annu Rev Immunol*, 2019, 37: 145-171. DOI:10.1146/annurev-immunol-042718-041407.
- [69] ROBBINS P F, KASSIM S H, TRAN T L, et al. A pilot trial using lymphocytes genetically engineered with an NY-ESO-1-reactive T-cell receptor: long-term follow-up and correlates with response [J/OL]. *Clin Cancer Res*, 2015, 21(5): 1019-1027[2021-01-20]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4361810/>. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-14-2708.
- [70] SEO H, CHEN J, GONZÁLEZ-AVALOS E, et al. TOX and TOX2 transcription factors cooperate with NR4A transcription factors to impose CD8⁺ T cell exhaustion[J]. *PNAS*, 2019, 116(25): 12410-12415. DOI:10.1073/pnas.1905675116.
- [71] HUANG Z, WU Y, ALLEN M E, et al. Engineering light-controllable CAR T cells for cancer immunotherapy[J]. *Sci Adv*, 2020, 6(8): eaay9209. DOI:10.1126/sciadv.aay9209.
- [72] MA L Y, DICHWALKAR T, CHANG J Y H, et al. Enhanced CAR-T cell activity against solid tumors by vaccine boosting through the chimeric receptor[J/OL]. *Science*, 2019, 365(6449): 162-168[2021-01-20]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6800571/>. DOI:10.1126/science.aav8692.
- [73] SHENG X N, YAN X Q, CHI Z H, et al. Axitinib in combination with toripalimab, a humanized immunoglobulin G₄ monoclonal antibody against programmed cell death-1, in patients with metastatic mucosal melanoma: an open-label phase IB trial[J]. *J Clin Oncol*, 2019, 37(32): 2987-2999. DOI:10.1200/JCO.19.00210.
- [74] SI L, SHENG X N, MAO L L, et al. A phase II study of vorolanib (CM082) in combination with toripalimab (JS001) in patients with advanced mucosal melanoma[J]. *J Clin Oncol*, 2020, 38(15Suppl): 10040. DOI:10.1200/jco.2020.38.15_suppl.10040.
- [75] LONG G V, LEBBE C, ATKINSON V, et al. The anti-PD-1 antibody spartalizumab in combination with dabrafenib and trametinib in advanced BRAF V600-mutant melanoma: Efficacy and safety findings from parts 1 and 2 of the phase III COMBI-i trial [J]. *J Clin Oncol*, 2020, 38(15Suppl): 10028. DOI: 10.1200/jco.2020.38.15_suppl.10028.
- [76] GUTZMER R, STROYAKOVSKIY D, GOGAS H, et al. Atezolizumab, vemurafenib, and cobimetinib as first-line treatment for unresectable advanced BRAFV600 mutation-positive melanoma (IMspire150): primary analysis of the randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial[J]. *Lancet*, 2020, 395(10240): 1835-1844. DOI:10.1016/S0140-6736(20)30934-X.

[收稿日期] 2021-01-21

[修回日期] 2021-02-15

[本文编辑] 党瑞山