

· 综 述 ·

doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2021.20.036

恶性黑色素瘤治疗最新研究进展

毛爱迪 综述,陈爱军[△],王 萍 审核

(重庆医科大学第一附属医院皮肤科 400016)

[摘要] 恶性黑色素瘤(MM)是一种由皮肤和其他器官的黑素细胞产生的肿瘤。其恶性程度高,易局部复发和远处转移,预后差。MM 的治疗选择在过去十年发生了巨大的变化,但目前临床仍缺乏有效的治疗手段,国内外尚无统一的治疗标准,近年免疫、靶向治疗成为 MM 患者改善预后的新方案。故本文探讨了 MM 的各种免疫、靶向治疗及联合治疗的最新研究成果。

[关键词] 恶性黑色素瘤;免疫治疗;靶向治疗;联合治疗;综述

[中图法分类号] R739.5 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1671-8348(2021)20-3581-05

Recent research progress in the treatment of malignant melanoma

MAO Aidi,CHEN Aijun[△],WANG Ping

(Department of Dermatology,the First Affiliated Hospital of Chongqing Medical University,Chongqing 400016,China)

[Abstract] Malignant melanoma (MM) is a tumor produced by melanocytes in the skin and other organs. Which has the characteristics of high degree of malignancy,easy local recurrence and distant metastasis, and is poor prognosis. The treatment options for MM have undergone tremendous changes in the past decade, but there is still lack of effective treatment methods in clinical practice, and there is no unified treatment standard at home and abroad. In recent years,immunization and targeted therapy have become new options for improving the prognosis of MM patients. Therefore,this article discussed the latest research results of various immune,targeted therapy and combination therapy of MM.

[Key words] malignant melanoma;immunotherapy;targeted therapy;combination therapy;review

恶性黑色素瘤(metastatic melanoma,MM)是一种由皮肤和其他器官的黑素细胞产生的肿瘤,是最严重的皮肤癌类型之一,在美国最常见的癌症诊断中排名第五,而在中国每年约有 2 万新增病例^[1]。虽然所有 MM 的 5 年相对存活率为 92%,但局部病变和远处转移的 5 年相对存活率分别仅为 65%和 25%。高达 4.3%的黑色素瘤患者会发生转移^[2]。手术是无转移 MM 的首选治疗方法,然而,考虑到解剖位置、病变数量和手术切除后复发的速度,手术并不适合所有的 MM 患者。对于上述情况,目前开发选择性靶向和免疫治疗的新型药物提高了应答率,免疫、靶向治疗是治疗 MM 的有效策略。

1 免疫治疗

免疫治疗是指针对机体低下或亢进的免疫状态,人为地增强或抑制机体的免疫功能以达到治疗疾病目的的治疗方法。MM 的特征是在免疫功能低下的患者中发病率较高,原发肿瘤和转移瘤中淋巴细胞浸润活跃,浸润的 T 淋巴细胞可以识别黑色素瘤抗原。免疫疗法可分为四大类,第一类是生物免疫疗法,如细胞因子、干扰素和粒细胞-单核细胞集落刺激因子等。第二类是肽、全蛋白、病毒、DNA 或树突状细胞

(dendritic cells DC)的疫苗接种。第三类是细胞疗法(adoptive cell therapy,ACT),包括使用淋巴细胞激活的杀伤细胞(lymphatic motion activated killer cells,LAK)、肿瘤浸润性淋巴细胞(tumor infiltrating lymphocytes,TIL)和其他特异性淋巴细胞。第四类是免疫检查站封锁,在过去的几年中,这种恶性肿瘤的免疫学起源导致了针对特定靶点的抗体的发现,这种免疫治疗的作用机制主要集中在免疫反应的逆调节机制的特定靶点上。如抗程序性细胞死亡 1(programmed cell death-1,PD-1)和抗细胞毒性 T 淋巴细胞相关蛋白 4(cytotoxic T lymphocyte-associated antigen-4,CTLA-4)。这些阻滞剂极大地增加和延长了转移性 MM 患者的总生存率^[3]。

1.1 生物免疫疗法

生物免疫治疗中最常见的药物是大剂量的白细胞介素-2(IL-2)和干扰素。IL-2 具有刺激自然杀伤(natural killer cell,NK)细胞、效应性 CD4⁺T 和 CD8⁺T 细胞及调节性 T 细胞等多种淋巴细胞亚群的能力,在免疫稳态中起着关键作用。生物免疫疗法通常与定向放射治疗、疫苗或抗 CTLA-4 抗体联合使用,但这种联合方法尚未得到验证,且除临床试验外,

作者简介:毛爱迪(1991—),主治医师,在读硕士研究生,主要从事皮肤相关疾病研究。

直到 2011 年仅批准使用单一制剂^[4]。由于其与高亲和力的 IL-2 受体相互作用介导的包括毛细血管渗漏综合征在内的不良事件限制了其治疗应用。IL-2 治疗产生低应答率(<10%)和严重的多器官毒性,只有少数患者获得长期无病应答^[5]。故生物免疫疗法有待进一步的研究。

1.2 疫苗接种

针对 MM 细胞的疫苗是一种使用患者自身切除的黑色素瘤细胞的主动、特异的免疫疗法。DC 是一种抗原递呈细胞,通过激活细胞毒性 T 细胞和促炎细胞因子反应,提高诱导 T 细胞免疫的能力,因此 DC 可作为疫苗,但基于 DC 的疫苗疗效有限,而有研究发现病毒可以感染细胞并刺激免疫反应,病毒作为溶瘤剂,通过产生细胞因子和其他免疫调节分子来激活免疫系统对抗肿瘤。如腺病毒、单纯疱疹病毒、逆转录病毒和麻疹病毒等^[6]。据报道,神经毒力失活的单纯疱疹病毒导致人 MM 细胞死亡,并在裸鼠 MM 组织中选择性复制。通过 MM 皮损内注射这些病毒在 I 期临床试验中被证明是安全的^[7]。溶瘤病毒治疗的主要优点是病毒复制不仅可以直接作用于肿瘤细胞,而且可以进一步传播。目前持续进行的研究目的是提高病毒的肿瘤选择性复制能力和免疫刺激能力,为肿瘤提供多模式治疗。目前 DNA 的疫苗已经在临床试验中被证明是安全的和有免疫原性的;然而,到目前为止,它们还没有显示出令人满意的效果^[8]。探索有效的疫苗治疗 MM 还在进行中。

1.3 ACT

ACT 是从患者的血液或肿瘤中收集淋巴细胞,并在体外选择、扩增和激活的过程。然后,将处理过的淋巴细胞注入患者体内,以诱导免疫抗癌反应。最常用于 ACT 的细胞是外周血淋巴细胞或 TIL 和 LAK。ACT 的使用取得了良好的结果,但仍处于实验水平,在被认为是安全有效的策略之前仍需要进一步的验证^[9]。ACT 的一种新方法是输注分离和扩增的自体 CD4⁺ T 细胞,这些细胞使 MM 相关抗原激活。这种疗法需要为每个患者开发一种“定制药物”的特定治疗计划;此外,它们还需要数周的细胞培养、熟练的人员和患者准备^[10]。有研究证明化疗引起淋巴耗竭引发的反应性骨髓生成限制了 ACT 的疗效,淋巴耗竭启动了造血祖细胞的动员,这些造血祖细胞分化为免疫抑制髓系细胞,导致外周髓系来源的抑制细胞显著增加。如白细胞介素-6(IL-6)促进了淋巴耗竭后诱导造血祖细胞分化为外周髓系来源的抑制细胞,使 TIL 的存活和免疫抑制能力下降。在接受 ACT 的小鼠模型中,IL-6 减少了肿瘤的生长,但外周髓系来源的抑制细胞可能导致 ACT 失败^[11]。

1.4 免疫检查点封锁

正确的免疫反应的发展是以一些免疫检查点为基础的,这些检查点可以阻止一些自身免疫的自我导向活动。在 MM 中,免疫检查点封锁疗法针对的是在 MM 中过度表达的分子,如 PD-1 或 CTLA-4。

PD-1 是一种具有抑制特性的细胞表面分子,由活化的 T、B 细胞和 NK 细胞表达,可下调效应器功能。研究已经证明 MM 中 PD-1/PD-L1 抑制剂能够特异性地和肿瘤细胞上的 PD-L1 结合来抑制其表达,从而能够使功能受抑制的 T 细胞恢复对肿瘤细胞的识别功能,从而实现通过自身免疫系统达到抗癌作用。2014 年美国食品及药物管理局先后批准了 PD-1 抑制剂纳武单抗(nivolumab)和派姆单抗(pembrolizumab)用于晚期不可切除或转移性 MM 的治疗。几年内,FDA 批准了 6 种 PD-1/PD-L1 抑制剂上市并用于 MM 的治疗及临床研究^[12]。纳武单抗在 MM PD-1 与其配体 PDL-1 和 PDL-2 之间的相互作用在黑色素瘤中已显示出显著的临床疗效,纳武单抗最早开展于 2015 年 3 月 CheckMate-238 临床研究,为随机对照双盲 III 期临床试验^[13],比较纳武单抗(3 mg/kg,每 2 周一次)与依匹单抗(10 mg/kg,每 3 周一次,4 周期)在可切除的 III B/C 期或 IV 期 MM 术后辅助治疗中的疗效。研究共纳入了 906 例患者,按 1:1 进行配对,结果显示纳武单抗组的 12 个月无复发生存率(RFS)为 70.5%,高于依匹单抗组的 60.8%。3~4 级不良反应发生率纳武单抗组为 14.4%,依匹单抗组为 45.9%,因为不良事件导致的治疗中断率纳武单抗组为 9.7%,依匹单抗组为 42.6%。依匹单抗组有 2 例因药物不良反应死亡的案例。WEBER 等^[14]也重点介绍了纳武单抗和派姆单抗治疗 MM 的重要性,研究表明 PD-1 和调节性 T 细胞在治疗开始后迅速下降,疾病进展和转移性疾病的风险降低^[14]。

CTLA-4 和激活的 T 细胞之间相互作用导致另一个下调信号,阻止 IL-2 的转录,从而阻止细胞周期的进展。依匹单抗作为一种重组人单克隆抗体,可有效促进 T 淋巴细胞的增殖与活化,其作用机制为通过与 CTLA-4 结合,从而阻断 CTLA-4 与其配体 B7 分子相互作用。2011 年,美国食品药品监督管理局将依匹单抗批准用于转移性或不可切除的 MM 患者。在 III 期临床试验中,对于既往治疗失败的 197 例 MM 患者给予依匹单抗、gp100 多肽疫苗及二者联合用药,结果显示,患者的临床获益率分别为 5.7%、1.5% 及 10.9%,中位生存时间分别为 10 个月、6.4 个月及 10.1 个月^[15]。

2 丝氨酸-苏氨酸蛋白激酶/分裂原活化(BRAF/MEK)抑制剂

大约 50%的 MM 患者在编码 BRAF 的基因中存在突变。在 90%的病例中,这种突变导致 BRAF 在氨基酸 600 位上谷氨酸替代缬氨酸(V600E 突变),其余大部分由 V600 位点的交替替代(V600K)组成^[16]。丝裂原活化蛋白激酶(mitogen-activated protein kinase, MAPK)是一组能被不同的细胞外在因素刺激的 BRAF,如细胞因子、神经递质、激素、细胞应激及细胞黏附等激活。而突变的 BRAF 导致 MAPK 通路的结构性激活,从而增加细胞增殖和驱动致癌活性。

索拉非尼是一种酪氨酸激酶抑制剂,阻断 BRAF

及与血管内皮生长因子(vascular endothelial growth factor, VEGF)和血小板衍生因子(platelet derived growth factor, PDGF)相关的酪氨酸激酶,但索拉非尼不能阻断 V600E 突变的 BRAF,治疗还会导致不可耐受的非靶向效应。此外,索拉非尼联合化疗在两个随机的第三阶段试验^[17]中未显示出任何益处,因此,不管 BRAF 突变状态如何,索拉非尼在 MM 患者中作为单一药物或与化疗联合使用都不可取。

维莫拉非尼是突变型 BRAF 激酶结构域(V600E)的高度选择性抑制剂,对野生型 BRAF 几乎无影响。I 期和 II 期试验表明,维莫拉非尼在含有 V600E BRAF 突变的晚期 MM 患者中有很高的活性^[18]。这些结果在第三阶段随机对照试验中得到证实,该试验对 675 例以前未接受治疗的转移性 MM(95%)或无法切除的 III C 期 MM(5%)患者进行了维莫拉非尼和达卡巴嗪治疗的比较,结果证实维莫拉非尼治疗 MM 患者生存率较卡巴嗪显著提高^[19]。2011 年 8 月, FDA 批准维莫拉非尼用于 BRAF 中含有 V600E 突变的肿瘤患者的一线 and 二线治疗^[20]。

达普拉非尼是选择性 BRAF 抑制剂,在 I / II 期研究中显示出对转移性 MM 患者的显著疗效^[21]。维莫拉非尼和达普拉非尼都已经在以前未经治疗的 MM 脑转移患者身上进行了测试,这是第一个在脑转移患者中显示出临床有益的治疗方法,维莫拉非尼和达普拉非尼在 V600K 突变的 MM 患者中都显示出活性;在大约 10% 的 BRAF 突变患者中,存在另一种非 V600E 突变,其中最常见的是 V600K。目前正在进一步研究达普拉非尼在非 V600E 突变患者中的有效性^[22]。

Ras/Raf/MEK/ERK 信号级联通路是一条可被广泛激活的 MAPK 通路,它可将细胞外信号传递入细胞核内,引起细胞内特异蛋白的表达谱变化,从而影响细胞命运。比较抑制 MEK 与 BRAF V600E/K 突变的药物,MEK 抑制剂可显著改善患者生存率。最近公布了 1 项第三阶段试验,对选择性变构 MEK1/2 抑制剂曲美替尼与治疗针对 BRAF V600E/K 靶点突变的达普拉非尼进行了比较,结果显示接受曲美替尼治疗的患者首次缓解终点显著延长^[23]。然而,虽然曲美替尼对突变的 BRAF MM 有活性,但作为单一药物的应答率较低,这可能会限制其作为单一药物的未来作用^[24]。

3 联合疗法

3.1 BRAF 抑制剂联合 MEK 抑制剂

尽管 BRAF 抑制剂和 MEK 抑制剂均可显著提高晚期 MM 患者的反应率和生存时间,但仍有约 50% 的患者在接受 BRAF 或 MEK 抑制剂单药治疗约 6 个月后出现耐药现象^[25]。这种耐药的产生可能存在着多种机制,如 BRAF 抑制剂单药治疗后可重新激活 MAPK 通路,使患者出现 NRAS、CRAF 和 MEK1/2 突变和/或过表达;而 MEK 抑制剂单药治疗后少见 MAPK 通路重新激活现象^[26]。因此,

BRAF 和 MEK 抑制剂的联合治疗可能能够更广泛、持久地抑制 MAPK 通路的激活,避免早期耐药,从而产生更显著、持久的抗肿瘤作用。2014 年曲美替尼和达普拉非尼联合治疗被 FDA 批准用于 BRAF V600E、V600K 突变型不可切除或转移性晚期 MM 的治疗。在近期一项 II 期临床研究中, BRAF V600 突变型 MM 患者接受曲美替尼和达普拉非尼联合治疗后中位总生存时间(median overall survival, mOS)超过 2 年,3 年无进展生存率和 3 年总体生存率分别达 21% 和 38%^[27]。在 III 期临床试验中,联合治疗组和达普拉非尼治疗组疗效差异显著,两组患者无进展生存期分别为 11.4 个月和 7.3 个月,而两组严重不良事件发生率和停药率未见明显差异^[28]。此外,2015 年 FDA 还批准了考比替尼和维莫拉非尼的联合治疗。综上, BRAF 和 MEK 抑制剂的联合治疗不仅可以有效提高患者的反应率、延长生存时间,而且其总体毒性可控且较单药治疗并无明显增加。对于 BRAF 突变型晚期 MM 患者, BRAF 抑制剂和 MEK 抑制剂联合治疗应为其更优选择。

3.2 CTLA-4 单抗联合 PD-1 单抗治疗

CTLA-4 和 PD-1 单抗因在 T 细胞活化和肿瘤杀伤等方面作用机制不同且有互补作用,所以此两种单抗联合应用可发挥协同抗肿瘤作用。KIRKWOOD 等^[29]最近描述了依匹单抗和纳武单抗联合应用的成功,在 II 期临床试验中,142 例转移性 MM 患者随机接受依匹单抗和纳武单抗联合治疗或依匹单抗单药治疗,结果示联合治疗组优势明显:两组反应率分别为 61% 和 11%,达到完全缓解的比例分别为 22% 和 0,无进展生存期分别为 8.9 个月和 4.7 个月,2 年生存率分别为 64% 和 54%。在 III 期临床试验中,联合治疗、纳武单抗单药和依匹单抗单药治疗患者的无进展生存期分别为 11.5、6.9、2.9 个月,3 年生存率分别为 58%、52%、34%;而 3 组患者的 3/4 级不良反应发生率较为稳定,分别为 59%、21%、28%^[30]。CTLA-4 单抗和 PD-1 单抗联合治疗优势显著,但不良事件发生率往往升高,应有更多涉及联合用药安全性的研究来改善这一缺陷,例如与肿瘤浸润性淋巴细胞或基因改造的 T 细胞联用可诱导更多的特异性抗肿瘤免疫反应,从而减少免疫相关不良事件的发生^[31]。

3.3 靶向治疗联合免疫治疗

目前,靶向和免疫治疗是 MM 的两大主要治疗途径,但其机制截然不同:前者有效率高、疗效迅速,但易产生耐药,有效期较短;后者往往疗效持久,但多为延迟反应且获益者有限。目前已有不少研究证实: MAPK 信号通路抑制剂可促进肿瘤抗原的释放、T 细胞对肿瘤抗原的识别、T 细胞免疫向 TH1 反应分化及细胞毒性 T 细胞的聚集,激活 NK 细胞并促其扩增,清除调节性 T 细胞和减少免疫抑制性细胞因子(如 IL-1、IL-6、IL-8、IL-10 和血管内皮生长因子)的释放;但这些靶向药物发挥抑瘤作用的同时往往会促使细胞表面 PD-1、PD-L1 和 TIM-3 等抑制性分子的表

达增加。因此,靶向药物联合免疫治疗(免疫检查点抑制剂、细胞因子治疗、过继性细胞免疫治疗等)很可能产生协同增敏作用,发挥早期而强效的抑瘤作用,获得更好的临床疗效,应是不久的将来晚期 MM 治疗的一个可靠选择。有相关实验证明 BRAF/MEK 抑制剂联合 CTLA-4 /PD-1 单抗治疗均较单一的靶向或免疫治疗疗效好^[32]。

3.4 其他联合治疗

据早期研究发现,MM 对传统放、化疗敏感度均较低,疗效欠佳,但此二者与靶向药物或免疫治疗联用时均有协同抗肿瘤作用,这也为 MM 患者的治疗增添了希望^[31]。MAPK 信号通路与肿瘤细胞的放疗敏感性密切相关。目前已有研究证实药物抑制 MAPK 通路信号可提高电离辐射对 NRAS 突变型 MM 细胞的易损性;在临床前研究中,研究发现 MEK 抑制剂联合放疗可抑制动物体内 MM 生长并且耐受性良好^[33]。因此,MAPK 信号通路抑制剂联合放疗应能显著提高临床获益。MM 易发生脑转移,6.7% 的初诊患者存在脑转移。50% 的Ⅳ期患者在疾病发展过程中会发生脑转移且中位总生存期(mOS)仅有 17~22 个月。目前研究发现免疫治疗联合放射治疗能延长脑转移 MM 患者的生存时间,并且放疗在免疫治疗前或治疗期间进行可延长局部复发时间^[34]。因此,放疗联合靶向和/或免疫治疗可提高局部病灶控制率并增强远位效应。综上,靶向药物和/或免疫治疗与放、化疗的综合治疗模式应是我国晚期 MM 治疗的重要研究方向。

事实上,对于针对 MM 的免疫治疗或 BRAF 抑制剂和 MEK 抑制剂的靶向治疗有其独特的优点,但也要看到其局限性。越来越多的证据表明,新的治疗药物用于 MM 治疗,能对 MM 细胞产生更特异的反应、对生物体毒性更低,这些新方法在不同的 MM 治疗方案中赢得了越来越重要的地位。到目前为止,针对 MM 患者的治疗仍然无相关的明确的指南确切表明其疗效,对于 MM 未来治疗方向与策略应该是医学多学科团队的所有参与者共同的责任与使命。

参考文献

- [1] American Cancer Society (2020). Key statistics for melanoma skin cancer[EB/OL]. [2021-09-21] <https://www.cancer.org/cancer/melanoma-skin-cancer/about/key-statistics.html>.
- [2] READ R L, HAYDU L, SAW R P, et al. In-transit melanoma metastases: incidence, prognosis, and the role of lymphadenectomy[J]. *Ann Surg Oncol*, 2015, 22(2): 475-481.
- [3] UHARA H. Recent advances in therapeutic strategies for unresectable or metastatic melanoma and real-world data in Japan[J]. *Int J Clin Oncol*, 2019, 24(12): 1508-1514.
- [4] LIVINGSTONE A, AGARWAL A, STOCKLER M R, et al. Preferences for immunotherapy in melanoma: a systematic review[J]. *Ann Surg Oncol*, 2020, 27(2): 571-584.
- [5] HAANEN J B. Immunotherapy of melanoma[J]. *EJC Suppl*, 2013, 11(2): 97-105.
- [6] LIU B L, ROBINSON M, HAN Z Q, et al. ICP34.5 deleted herpes simplex virus with enhanced oncolytic, immune stimulating, and anti-tumour properties[J]. *Gene Ther*, 2003, 10(4): 292-303.
- [7] MACKIE R M, STEWART B, BROWN S M. Intralesional injection of herpes simplex virus 1716 in metastatic melanoma[J]. *Lancet*, 2001, 357(9255): 525-526.
- [8] MANCUSO P, TRICARICO R, BHATTACHARJEE V, et al. Thymine DNA glycosylase as a novel target for melanoma[J]. *Oncogene*, 2019, 38(19): 3710-3728.
- [9] LUGOWSKA I, TETERYCZ P, RUTKOWSKI P. Immunotherapy of melanoma[J]. *Contemp Oncol (Pozn)*, 2018, 22(1A): 61-67.
- [10] HUNDER N N, WALLEN H, CAO J, et al. Treatment of metastatic melanoma with autologous CD4⁺ T cells against NY-ESO-1[J]. *N Engl J Med*, 2008, 358(25): 2698-2703.
- [11] INNAMARATO P, KODUMUDI K, ASBY S, et al. Reactive myelopoiesis triggered by lymphodepleting chemotherapy limits the efficacy of adoptive T cell therapy[J]. *Mol Ther*, 2020, 28(10): 2252-2270.
- [12] SHI H, LAN J, YANG J. Mechanisms of resistance to checkpoint blockade therapy[J]. *Adv Exp Med Biol*, 2020, 1248: 83-117.
- [13] BUCHBINDER E I, HODI F S. Melanoma in 2015: Immune-checkpoint blockade-durable cancer control[J]. *Nat Rev Clin Oncol*, 2016, 13(2): 77-78.
- [14] 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.
- [15] ZHANG K, GUO L. MiR-767 promoted cell proliferation in human melanoma by suppressing CYLD expression [J]. *Gene*, 2018, 30(641): 272-278.
- [16] POSTOW M A, CALLAHAN M K, WOLCHOK J D. Immune checkpoint blockade in cancer therapy[J]. *J Clin Oncol*, 2015, 33(17): 1974-1982.
- [17] HAUGH A M, JOHNSON D B. Management

- of V600E and V600K BRAF-mutant melanoma [J]. *Curr Treat Options Oncol*, 2019, 20(11): 81.
- [18] SCHADENDORF D, HODI F S, ROBERT C, et al. Pooled analysis of long-term survival data from phase II and phase III trials of ipilimumab in unresectable or metastatic melanoma[J]. *J Clin Oncol*, 2015, 33(17): 1889-1894.
- [19] CHIOU V L, BUROTTA M. Pseudoprogression and immune-related response in solid tumors[J]. *J Clin Oncol*, 2015, 33(31): 3541-3543.
- [20] WILHELM S M, CARTER C, TANG L, et al. BAY 43-9006 exhibits broad spectrum oral antitumor activity and targets the RAF/MEK/ERK pathway and receptor tyrosine kinases involved in tumor progression and angiogenesis [J]. *Cancer Res*, 2004, 64(19): 7099-7109.
- [21] FLAHERTY K T, LEE S J, SCHUCHTER L M. Final results of E2603: a double-blind, randomized Phase III trial comparing carboplatin (C)/paclitaxel (P) with or without sorafenib (S) in metastatic melanoma[J]. *J Clin Oncol*, 2010, 28(15): 8500-8511.
- [22] RIBAS A, KIM K B, SCHUCHTER L M. BRIM-2: an open-label, multicenter Phase II study of vemurafenib in previously treated patients with BRAF V600E mutation-positive metastatic melanoma[J]. *J Clin Oncol*, 2011, 29: 8500-8509.
- [23] CHAPMAN P B, HAUSCHILD A, ROBERT C. Updated overall survival (OS) results for BRIM-3, a Phase III randomized, open-label, multicenter trial comparing BRAF inhibitor vemurafenib (vem) with dacarbazine (DTIC) in previously untreated patients with BRAFV600Emutated melanoma[J]. *J Clin Oncol*, 2012, 30: 8500-8502.
- [24] KEFFORD R. Phase I/II study of dabrafenib, a selective inhibitor of oncogenic mutant BRAF kinase, in patients with metastatic melanoma and other solid tumors[J]. *J Clin Oncol*, 2010, 28: 8500-8503.
- [25] SOSMAN J A, KIM K B, SCHUCHTER L, et al. Survival in BRAF V600 - mutant advanced melanoma treated with vemurafenib[J]. *N Engl J Med*, 2012, 366(8): 707-714.
- [26] TRUNZER K, PAVLICK A C, SCHUCHTER L, et al. Pharmacodynamic effects and mechanisms of resistance to vemurafenib in patients with metastatic melanoma[J]. *J Clin Oncol*, 2013, 31(14): 1767-1774.
- [27] LONG G V, WEBER J S, INFANTE J R, et al. Overall survival and durable responses in patients with BRAF V600-mutant metastatic melanoma receiving dabrafenib combined with trametinib[J]. *J Clin Oncol*, 2016, 34(8): 871-878.
- [28] ROBERT C, KARASZEWSKA B, SCHACHTER J, et al. Improved overall survival in melanoma with combined dabrafenib and trametinib [J]. *N Engl J Med*, 2014, 372(1): 30-39.
- [29] KIRKWOOD J M. BREAK-MB: a Phase II study assessing overall intracranial response rate (OIRR) to dabrafenib (GSK2118436) in patients (pts) with BRAF V600E/K mutation-positive melanoma with brain metastases (mets) [J]. *J Clin Oncol*, 2012, 302: 8409-8501.
- [30] 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.
- [31] FUSI A, DALGLEISH A. The importance for immunoregulation for long-term cancer control [J]. *Future Oncol*, 2017, 13(18): 1619-1632.
- [32] 任宇, 刘宝瑞, 邹征云. 晚期恶性黑色素瘤的靶向及免疫治疗研究进展[J]. *现代肿瘤医学*, 2018, 26(12): 1970-1974.
- [33] SCHICK U, KYULA J, BARKER H, et al. Trametinib radiosensitises RAS- and BRAF-mutated melanoma by perturbing cell cycle and inducing senescence[J]. *Radiother Oncol*, 2015, 117(2): 364-375.
- [34] COHEN-INBAR O, SHIH H H, XU Z, et al. The effect of timing of stereotactic radiosurgery treatment of melanoma brain metastases treated with ipilimumab [J]. *J Neurosurg*, 2017, 127(5): 1007-1014.