

黑色素瘤靶向及免疫治疗新进展*

陈欣琪 综述, 康晓静[△] 审校

830054 乌鲁木齐, 新疆医科大学 研究生学院(陈欣琪); 830001 乌鲁木齐, 新疆维吾尔自治区人民医院 皮肤性病科(康晓静); 830001 乌鲁木齐, 新疆皮肤病研究重点实验室(XJYS1707)(康晓静)

[摘要] 黑色素瘤(malignant melanoma, MM)恶性程度高,易发生淋巴和血行转移,死亡率高,确诊后的手术治疗可以治愈大多数未转移的MM患者,已发生转移的患者治疗手段有限且预后极差。近年来,随着基础免疫学和肿瘤生物学的迅速发展,针对MM发生发展、侵袭转移的过程,靶向药物和免疫疗法的产生为不可切除或伴有全身转移的患者提供了新的治疗方法。

[关键词] 黑色素瘤; 靶向治疗; 免疫治疗; 联合疗法

[中图分类号] R739.5 **[文献标志码]** A **doi:**10.3969/j.issn.1674-0904.2020.12.005

引文格式: Chen XQ, Kang XJ. New progress in targeted therapy and immunotherapy for malignant melanoma[J]. J Cancer Control Treat, 2020, 33(12):936-942. [陈欣琪, 康晓静. 黑色素瘤靶向及免疫治疗新进展[J]. 肿瘤预防与治疗, 2020, 33(12):936-942.]

New Progress in Targeted Therapy and Immunotherapy for Malignant Melanoma

Chen Xinqi, Kang Xiaojing

Graduate School, Xinjiang Medical University, Urumqi 830054, Xinjiang Uygur Autonomous Region, China (Chen Xinqi); Department of Dermatology and Sexually Transmitted Diseases, People's Hospital of Xinjiang Uygur Autonomous Region, Urumqi 830001, Xinjiang Uygur Autonomous Region, China (Kang Xiaojing); Xinjiang Key Laboratory of Dermatology Research (XJYS1707), Urumqi 830001, Xinjiang Uygur Autonomous Region, China (Kang Xiaojing)

Corresponding author: Kang Xiaojing, E-mail: drkangxj666@163.com

This study was supported by Special Project for the Construction of Innovative Environment (Talents, Bases) in the Autonomous Region (Talent Special Plan-Tianshan Innovation Team) (NO. 202011254).

[Abstract] Melanoma is usually highly malignant, which is prone to lymphatic and hematogenous metastasis, and has a high mortality rate. Surgical treatment can cure most confirmed unmetastatic malignant melanoma. Treatment options for malignant melanoma with metastasis are limited with poor prognosis. In recent years, with the rapid development of basic immunology and tumor biology, targeting drugs and immunotherapy, which focus on the development, invasion and metastasis of malignant melanoma, are new treatment for unresectable or metastatic malignant melanoma.

[Key words] Melanoma; Targeted therapy; Immunotherapy; Combined therapy

黑色素瘤(malignant melanoma, MM)是起源于神经嵴的黑素细胞恶性肿瘤,其起病隐匿、发展迅速、转移性强、预后差,伴有全身转移的患者生存率

不超过1年^[1]。传统的治疗方法有手术、化疗和放疗,对于远处转移者,放疗均不敏感。无法切除的Ⅲ期、Ⅳ期肿瘤患者的预后较差。在过去几年中,靶向治疗和免疫治疗在延长患者生存期及改善患者生存质量方面取得了显著进展。

靶向治疗包括 BRAF 抑制剂或 BRAF 抑制剂联合丝裂原活化胞外信号调控激酶(mitogen-activated

[收稿日期] 2019-11-11 **[修回日期]** 2020-01-23

[基金项目] *自治区创新环境(人才、基地)建设专项(人才专项计划——天山创新团队)(编号:202011254)

[通讯作者] [△]康晓静, E-mail: drkangxj666@163.com

extracellular signal regulated kinase, MEK) 抑制剂等。免疫治疗包括免疫检查点抑制剂、细胞免疫疗法、溶瘤免疫疗法或免疫治疗之间相互联合应用等。本文拟对上述黑素瘤的靶向及免疫治疗进行综述。

1 靶向治疗

研究发现,超过 90% 的黑素瘤致癌基因突变发生在丝裂原活化蛋白激酶(mitogen-activated protein kinase, MAPK) 信号通路中。MAPK 通路包括 3 条信号途径:胞外信号调节激酶(extracellular signal-regulated kinase, ERK) 途径、c-Jun N 端激酶途径和 P38 途径,其中 ERK 途径(RAS-RAF-MEK-ERK 信号级联通路)为 MAPK 通路中最主要的一条途径。BRAF 属于 RAF 家族成员之一,通常由 RAS 家族激酶激活,引起下游分子 MEK 和 ERK 激酶的活化^[2]。MEK(包括同系物 MEK1 和 MEK2)作为 BRAF 的次级蛋白激酶,可通过磷酸化激活 MAPK/ERK 通路,继而通过信号转导促使正常细胞转化为肿瘤细胞。因此,BRAF 抑制剂和 MEK 抑制剂都可通过降低相关蛋白激酶活性达到抗肿瘤的目的。

1.1 BRAF 抑制剂:维罗非尼(vemurafenib)

2011 年 8 月美国食品及药物管理局(Food and Drug Administration, FDA)批准维罗非尼用于治疗 IIIc/IV 期 BRAF V600 突变 MM 患者。在欧美白种人中 BRAF V600E 突变的 MM 患者约占 50%,维罗非尼可改善最常见的 BRAF V600E 突变患者和少见 BRAF V600K 突变患者的生存率。McArthur 等^[3]设计了一项关于 BRAF V600E 和 BRAF V600K 突变黑素瘤中的安全性和有效性的 III 期、随机、非盲的延长随访研究。来自 12 个国家 104 个中心的 675 名符合条件的患者入选,337 名患者接受维罗非尼治疗,338 名患者接受达卡巴嗪治疗。维罗非尼、达卡巴嗪组的中位随访时间分别为 12.5 和 9.5 个月。维罗非尼组的中位总生存期(overall survival, OS)和中位无进展生存期(progression free survival, PFS)均显著长于达卡巴嗪组(OS:13.6 个月 vs 9.7 个月; $P < 0.001$), (PFS:6.9 个月 vs 1.6 个月; $P < 0.001$)。该研究表明,维罗非尼较达卡巴嗪更能延长患者 PFS 和 OS。对于其中 598 例(91%) BRAF V600E 和 57 例(9%) BRAF V600K 突变的患者,维罗非尼组的中位 OS 和中位 PFS 仍高于达卡巴嗪组。表明 BRAF 抑制剂维罗非尼可提高患有最常见 BRAF V600E 突变的患者和较少见的 BRAF V600K 突变患者的生存率。

尽管 BRAF 突变患者对维罗非尼敏感,治疗的前 3 年中,80% 的患者产生耐药^[4]。其次,与治疗相关的不良事件频繁发生,导致约一半患者的剂量中断或改变,约 15% 的患者中止治疗^[5],临床获益短暂。也有研究者发现激活 MEK1 外显子 3 与 BRAF V600E/K 同时突变不会导致 MM 对 BRAF 抑制剂产生耐药性(表 1)^[6]。Feddersen 等^[7]发现 BRAF 抑制剂耐药性与 DBL/RAC1/PAK 信号转导轴有关。saracatinib 可以阻断 DBL 轴驱动的耐药性,这可能使基因筛查在鉴定新药组合以对抗获得性 BRAF 抑制剂耐药性方面产生指导作用。Menzies 等^[8]发现耐药细胞的 PD-L1 表达升高,可能诱导 MM 细胞更具侵袭性。表明免疫检查点抑制剂与 BRAF 或 MEK 抑制剂联合使用可能是一种有效的方法。伊匹单抗(ipilimumab)联合 vemurafenib 的 I 期试验由于严重的肝毒性已经结束,但其他一些靶向治疗、检查点抑制剂和细胞因子联合治疗的试验仍在进行^[9]。

1.2 靶向治疗的联合应用: BRAF 抑制剂联合 MEK 抑制剂

1.2.1 达拉非尼(dabrafenib)(BRAF 抑制剂)联合曲美替尼(trametinib)(MEK 抑制剂) 2013 年 5 月 FDA 批准达拉非尼用于单药治疗不能手术切除或转移的恶性 MM 伴 BRAF V600E 突变患者,同时也是首个被批准用于 MM 脑转移治疗的药物。同年 FDA 批准了首个用于治疗 MM 的 MEK 抑制剂曲美替尼。2014 年 1 月 FDA 批准达拉非尼与曲美替尼联合治疗不可手术切除的和伴有远处转移的恶性 MM 患者。选择性 BRAF 抑制剂在 50% 的转移性 BRAF V600E 突变型 MM 患者中产生反应,添加 MEK 抑制剂可将该反应率提高到 70%^[10]。Long 等^[4]设计的双盲、安慰剂对照的 III 期临床试验,用来评估联合治疗对患者生存期的影响。研究者随机选取了 870 名完全切除的 III 期 BRAF V600E 或 V600K 突变的 MM 患者,438 例接受口服达拉非尼 150 mg 每日两次联合曲美替尼 2 mg 每日一次的联合治疗,432 名患者接受相匹配的安慰剂治疗。在 2.8 年的中位随访中,联合治疗组 3 年无进展生存率约为 58%,安慰剂组为 39%;联合治疗组 3 年总生存率为 86%,安慰剂组为 77%,与安慰剂组相比,联合治疗组的无进展生存率和未复发率也更高。研究表明联合应用 BRAF 抑制剂达拉非尼和 MEK 抑制剂曲美替尼可提高 BRAF V600 突变的 III 期 MM 患者的生存率。当前正在进行的 KEYNOTE-022 研

究,初步证据表明, pembrolizumab 联合达拉非尼和曲美替尼的组合(也称为“三联疗法”)对 BRAF 突变型 MM 具有抗肿瘤活性,因为三联疗法治疗组患者的 PFS 和反应持续时间更长,但三联疗法的毒性似乎也比单独使用 BRAF/MEK 抑制剂联合疗法或单独的免疫疗法明显更高。尽管可能有多个试验正在进行,但现有数据不足以推荐三联疗法^[11]。因此三联疗法有待临床学者进一步研究。

1.2.2 Encorafenib(BRAF 抑制剂)联合 Binimetinib (MEK 抑制剂) Dummer 等^[12]设计了一项多中心、非盲、随机、III 期试验。该试验(COLUMBUS)对比 encorafenib 联合 binimetinib 与维罗非尼单药或 encorafenib 单药对于 BRAF 突变的不可手术或远处转移的 MM 患者的 OS 的影响。COLUMBUS 分为两部分,第 1 部分为 2013 年 12 月 30 日至 2015 年 4 月 10 日之间,随机抽取 1 345 名患者中的 577 名接受 encorafenib 联合 binimetinib($n = 192$), encorafenib 单药($n = 194$)或维罗非尼单药治疗($n = 191$)。总的中位随访时间为 36.8 个月, encorafenib 联合 binimetinib 的中位 OS 为 33.6 个月,维罗非尼为 16.9 个月。 encorafenib 加 binimetinib 组合疗效具有临床意义,且耐受性良好,与维罗非尼单药相比, PFS 和 OS 均有延长,与其他抗 BRAF/MEK 靶向疗法相比,具

有明显的安全性^[13]。研究表明, encorafenib 加 binimetinib 的组合可能成为 BRAF 突变型 MM 患者治疗的重要选择^[14]。COLUMBUS 研究的第 2 部分是应美国食品和药物管理局要求,将每天一次 encorafenib 300 mg 联合每天两次 45 mg binimetinib 与每天一次 encorafenib 300 mg 进行比较,以更好地了解 binimetinib 对联合治疗的贡献。第 2 部分试验正在进行中(NCT01909453), (2017 年 9 月的最新报道)与 encorafenib 单药治疗相比,联合治疗方案 PFS 显著改善(12.9 个月 vs 9.2 个月)^[15]。

Consoli 等^[16]将 3 种不可手术或伴有远处转移的 MM 一线治疗的临床试验进行了比较,3 项 3 期试验:维罗非尼和考比替尼(cobimetinib),达拉非尼和曲美替尼, Columbus 研究(encorafenib 和 binimetinib)共纳入 1 230 名患者。在所有研究中,对照组均为维罗非尼。分析表明 3 项试验 OS, PFS 和客观缓解率在统计学上均无差异,而 3 对药物疗效相似且安全性略有不同。研究表明与单用 BRAF 抑制剂相比, BRAF 抑制剂和 MEK 抑制剂联合使用方案更有助于改善 BRAF V600 突变型 MM 患者的预后,其具有更大的抗肿瘤活性。联合治疗或许更能提高 MM 患者的临床治疗效果(表 1)。

Table 1. Advantages and Disadvantages of Targeted Therapies

Targeted therapy	Advantage	Disadvantage
BRAF inhibitor; Vemurafenib	Accurate treatment of gene mutation patients with high remission rate	High resistance rate
BRAF and MEK inhibitors	Dabrafenib + trametinib	Low resistance rate, high remission rate, prolonged survival
	Encorafenib + binimetinib	

BRAF: Mitogen-activated protein kinase; MEK: Extracellular signal-regulated kinase.

2 免疫治疗

2.1 免疫检查点抑制剂

细胞毒性 T 淋巴细胞相关抗原 4 (cytotoxic T lymphocyte-associated antigen-4, CTLA-4) 和程序性死亡受体 1 (programmed cell death protein-1, PD-1) 是 T 细胞表面共表达的抑制受体,与程序性死亡配体 1/2 (programmed death protein-ligand 1/2, PD-L1/2) 结合后抑制 T 细胞功能,产生肿瘤逃逸,阻断上述结合可促进抗肿瘤免疫反应。因此,免疫检查点抑制剂为黑素瘤免疫治疗提供了新的方向。

2.1.1 Ipilimumab 2011 年 3 月 25 日, FDA 批准了首个免疫检查点抑制剂 ipilimumab (Yervoy) 用于

治疗之前接受过治疗的无法切除的 III 期和 IV 期 MM。Ipilimumab 是一种抗 CTLA-4 单克隆抗体, CTLA-4 是一种在 T 细胞膜表面表达的抑制性受体,而 T 细胞的激活依赖于抗原-抗体复合物形成和 B7 介导的双活化信号。而 CTLA-4 与 B7 结合将产生抑制性信号而抑制 T 细胞活化。Ipilimumab 能阻断 CTLA-4 与 B7 结合,使免疫抑制去除,从而调动特异性抗肿瘤免疫反应^[17]。10 年前,转移性 MM 被认为是致命的,预后通常是 6 个月或更少。靶向药物的开发,如 ipilimumab 和 nivolumab,已经彻底改变了 MM 患者的预后。单一治疗提高了转移性疾病的存活率,但联合治疗提供了更大的优势,58% 的患者在 3 年后仍然存活^[18]。Theurich 等^[19]将 82 名患者

接受 ipilimumab 治疗,45 名患者接受 ipilimumab 联合放疗对比疗效。结果 ipilimumab 联合放疗显著延长了 OS(中位 OS:93 周 vs 42 周, $P < 0.05$),而联合治疗不会增加不良反应。在调整 BRAF 状态,肿瘤分期和中枢神经系统转移等因素后,联合放疗后对 OS 的影响仍然具有统计学意义(调整后的 $P = 0.05$)。该研究表明,无论临床疾病特征和已知的危险因素如何,向患有转移性黑素瘤的患者中联合放疗对 ipilimumab 是安全有效的。英国国家健康和护理卓越研究所委员会建议 ipilimumab 作为先前未治疗的伴有转移的 MM 患者的一种治疗选择^[20]。然而目前 MM 的治疗缺乏预后的生物标志物。最新研究显示,内皮抑素和 Gal3BP 可能是 ipilimumab 治疗转移性 MM 患者预后的生物标志物^[21]。

2.1.2 PD-1/PD-L1 抑制剂 Pembrolizumab 是人源抗 PD-1 单克隆抗体,可选择性地与 T 细胞表面的 PD-1 受体结合,阻止 PD-1 与 PD-L1 结合,促进 T 细胞活化,增强机体免疫应答,诱导肿瘤细胞死亡。nivolumab 是人源 IgG4 单克隆抗体,可与 PD-1 受体结合,阻断 PD-1 与 PD-L1 和 PD-L2 的相互作用,使 T 细胞活性增强,促进抗肿瘤反应。有随机试验显示,对于未经治疗的转移性 MM 患者或 ipilimumab 作为一线和二线治疗相比,nivolumab 和 pembrolizumab 单药治疗在反应率、PFS 和 OS 方面优于化疗,且相比之下毒性更少。2 年的存活率在 50% 左右,两种 PD-1 抑制剂的反应率均为 37%~44%^[22]。随着 ipilimumab, nivolumab, pembrolizumab 和数种其他检查点抑制剂的成功推出,惊人的持久反应和治疗效果已将免疫检查点抑制剂确立为可用于转移性 MM 的最有希望的治疗方法^[8]。

2.1.3 免疫检查点抑制剂的联合应用 2014 年 9 月, FDA 首次批准由 Merck Sharp & Dohme Corp 生产的 PD-1/PD-L1 阻断剂 pembrolizumab (Keytruda) 联合 CTLA-4 抑制剂 ipilimumab (Yervoy) 治疗 MM 患者。PD-1/PD-L1 抑制剂的根本目的在于阻断 PD-1/PD-L1 信号通路在肿瘤细胞和 CD8 + T 细胞间的相互作用。通过抗体使 T 细胞解除 PD-1 的抑制信号并触发自身免疫消除肿瘤细胞。抑制 PD-L1 的表达以及 PD-1/PD-L1 通路可以有效抑制肿瘤的生长。CTLA-4 与 PD-1/PD-L1 通路阻断剂的联合使用可以激活淋巴结和周围组织的免疫细胞活性,逆转 T 细胞衰竭^[23]。但抗 PD-1/PD-L1 单药治疗与 CTLA-4 联合 PD-1 阻断剂的长期疗效比较仍有待进一步研究(表 2)^[24]。

目前 MM 全身免疫治疗的一线用药包括 ipilimumab 和 nivolumab 联合或 nivolumab、pembrolizumab 单用。PD-1 抑制剂联合抗血管生成靶向药(贝伐珠单抗、阿西替尼、乐伐替尼、卡博替尼等)已有不错的初步数据。PD-1 抑制剂联合溶瘤免疫疗法(talimogene laherparepvec, T-VEC),在 IIIB~IV 期 MM 患者中,总体反应率为 90%,非常有前景^[25]。PD-1 抑制剂联合黑素瘤疫苗已有初步的成功经验,可以预防肿瘤复发。这些治疗方法都为 MM 患者提供了新的治疗策略。

2.2 细胞免疫疗法

在各种免疫治疗方法中,自体细胞因子诱导杀伤细胞(cytokine-induced killer, CIK)已成为细胞免疫治疗的一种有前景的方法,是目前抗肿瘤过继细胞免疫治疗的首选方案。CIK 是将人外周血单个核细胞在体外用多种细胞因子(如 IFN- γ 、CD3 单克隆抗体和 IL-2 等)共同培养一段时间后获得的一群异质细胞。由于该种细胞同时表达 CD3 + 和 CD56 + 两种膜蛋白分子,故又被称为自然杀伤细胞(nature killer, NK)样 T 淋巴细胞,兼具有 T 淋巴细胞强大的抗肿瘤活性和 NK 的主要组织相容性复合体不受限制的抗肿瘤活性^[26-29]。

目前已有研究证明 CIK 免疫治疗延长了大肠癌^[30]、肝癌^[31]、乳腺癌^[32] 患者的生存期,改善了患者预后。Li 等^[33] 回顾性分析和评估 CIK 细胞治疗后不同阶段的 MM 患者的免疫状况和临床获益情况。其中 55 名患者接受了常规疗法(包括手术、化疗、放疗、生物疗法)联合 CIK 细胞治疗。49 名患者仅接受常规治疗,作为对照组。经过长达 40 个月的随访,与对照组的 49 名患者相比,CIK 组的 55 名 MM 患者中,输注 CIK 细胞可显著延长 I、II 期 MM 患者的 OS。但在 III、IV 期 MM 患者中无明显差异。CIK 细胞治疗可能有助于预防 MM 复发和早期转移。该研究表明,至少在 OS 方面, I、II 期 MM 患者可受益于辅助性 CIK 细胞治疗。Zhang 等^[34] 设计了一项回顾性研究,以评估自体 CIK 细胞免疫疗法治疗未行化疗和放疗的 IV 期 MM 患者的临床效果。其中 68 例仅接受 CIK 细胞免疫治疗,45 例接受 CIK 细胞免疫治疗联合达卡巴嗪和顺铂化疗。研究发现 CIK 细胞组中位生存时间较联合治疗组长(21 个月 vs 15 个月, $P = 0.07$)。研究表明,CIK 细胞免疫治疗可能延长 IV 期 MM 患者的生存时间。血清血红蛋白水平,单核细胞比例和淋巴细胞计数可能作为判断 MM 预后的指标。相比之下 CIK 细

胞免疫治疗联合化疗并不一定能给患者带来更多的临床获益。总之,无论对于 MM 还是其他肿瘤,CIK 细胞免疫治疗是治疗恶性肿瘤的一种有前景且安全的治疗方法,值得进一步研究。

2.3 T-VEC

溶瘤病毒通过选择性感染和裂解肿瘤细胞以增强抗肿瘤免疫反应。T-VEC 是一种单纯疱疹病毒 1 型(herpes simplex virus type 1, HSV1)溶瘤免疫疗法,它可以在肿瘤细胞内复制并表达免疫激活蛋白粒细胞-巨噬细胞集落刺激因子(granulocyte-macrophage colony-stimulating factor, GM-CSF)。将其直接注射到 MM 病灶中可造成肿瘤细胞的裂解,并释放出肿瘤源性抗原和 GM-CSF,加速抗肿瘤的免疫应答^[35]。T-VEC 是 2015 年 10 月由 FDA 批准的第 1 个并且是目前唯一用于治疗不能手术的 III 期和 IV 期 MM 的溶瘤病毒,是第 1 种在 MM 患者中产生临床优势的溶瘤病毒。为了防止毒性,HSV1 已被基因修饰^[36]。

T-VEC 具有副作用小,安全性好,局部给药方便的优势。其作用模式有两种:既可以通过细胞溶解诱导局部效应又可以通过增强抗原呈递和促进 T 细胞毒性细胞应答来介导全身肿瘤特异性免疫应答^[37]。Kaufman 等^[38]在不可切除的 IIIc 期和 IV 期转移性 MM 患者皮损中注射 T-VEC 发现,特异性 CD8 + T 细胞中 MART-1 (T 细胞识别的 MM 相关抗原)增加,抑制性免疫细胞显著减少。表明肿瘤微环境中的这些变化可能是治疗有效的决定因素。Andtbacka 等^[39]设计的一项随机,非盲的 III 期临床

试验 (Oncovex^{GM-CSF} Pivotal Trial in Melanoma, OP-TiM)中,将 436 例 IIIB ~ IV 期未行手术切除的 MM 患者以 2:1 的比例随机分配到病灶内注射 T-VEC 或皮下注射 GM-CSF 组。研究发现,用 T-VEC 治疗的患者的持久反应率明显高于 GM-CSF 组(分别为 16.3% vs 2.1%)。T-VEC 和 GM-CSF 的中位 OS 分别为 23.3 个月和 18.9 个月。该研究表明,溶瘤免疫治疗可以改善不可切除或转移 MM 患者的总体存活率^[40]。T-VEC 疗效在 IIIB、IIIC 或 IVM1a 期 MM 患者和未接受过治疗的患者中最为明显。因为这项研究,FDA 批准 T-VEC 用于治疗不能手术的 III 期和 IV 期 MM 患者。

虽然 T-VEC 的作用机制尚不完全清楚,但其安全性和促进免疫反应的能力表明未来与其他免疫治疗方法联合研究,包括 PD-1、PD-L1 和 CTLA-4 检查点阻断成为临床研究的重中之重。联合治疗可能会为伴有远处转移的 MM 患者提供更多的治疗选择。Chesney 等^[41]设计的一项随机、非盲、II 期试验用来评估 T-VEC 联合抗 CTLA-4 抗体 ipilimumab 与 ipilimumab 单药治疗无法切除的 MM 患者的疗效和安全性研究。研究显示,联合治疗较单药治疗的缓解率更高。研究表明,与 ipilimumab 单药治疗相比,该组合具有更高的抗肿瘤活性而没有额外的安全性问题(表 2)。而溶瘤病毒与放疗、BRAF 抑制剂、MEK 抑制剂或其他联合治疗还有待进一步研究。此外,进一步的研究可能不仅可以评估溶瘤病毒在 MM 患者治疗中的应用,还可以评估其他的皮肤肿瘤,如 Merkle 细胞瘤、鳞状细胞癌或基底细胞癌等。

Table 2. Advantages and Disadvantages of Immunotherapy

Immunotherapy		Advantage	Disadvantage
Immune-checkpoint inhibitors		Mild side effects and prolonged survival	Comparatively low remission rate compared to combined therapy
Cytokine-based treatment			
T-VEC		Good safety with mild side effects, easy administration and improved prognosis	
Combined therapy	Combination of immune-checkpoint inhibitors	CTLA-4 + PD-1	Lack of standard therapy
	T-VEC + immune-checkpoint inhibitors	T-VEC + ipilimumab	

T-VEC: Talimogene laherparepvec; CTLA-4: Cytotoxic T lymphocyte-associated antigen-4; PD-1: Programmed cell death protein-1.

3 结 语

本文综述了 MM 的不同治疗方案。然而,免疫检查点抑制剂、细胞免疫疗法缓解率低,但患者 PFS

久;靶向药物治疗精准且缓解率高,但维持时间短暂且不能避免耐药情况发生。联合治疗可能有协同作用,具有不良反应发生率低、耐药率低、缓解率高等优势,但目前缺乏标准的联合治疗方案。因此,如何

发展合理的联合治疗方案将是我们不断研究的方向之一。这些对于正确识别可能受益于此类治疗的患者至关重要,也可以为临床试验提供更好的选择。

作者声明:本文全部作者对于研究和撰写的论文出现的不端行为承担相应责任;并承诺论文中涉及的原始图片、数据资料等已按照有关规定保存,可接受核查。

学术不端:本文在初审、返修及出版前均通过中国知网(CNKI)科技期刊学术不端文献检测系统的学术不端检测。

同行评议:经同行专家双盲外审,达到刊发要求。

利益冲突:所有作者均声明不存在利益冲突。

文章版权:本文出版前已与全体作者签署了论文授权书等协议。

[参考文献]

- [1] Tas F, Erturk K. Recurrence behavior in early-stage cutaneous melanoma: Pattern, timing, survival, and influencing factors[J]. *Melanoma Res*, 2017, 27(2):134-139.
- [2] 金兰,康晓静.黑色素瘤靶向治疗的耐药机制及其治疗策略[J]. *国际肿瘤学杂志*, 2018, 45(7):444-448.
- [3] McArthur GA, Chapman PB, 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]. *Lancet Oncol*, 2014, 15(3):323-332.
- [4] 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.
- [5] Daud A, Gill J, Kamra S, et al. Indirect treatment comparison of dabrafenib plus trametinib versus vemurafenib plus cobimetinib in previously untreated metastatic melanoma patients[J]. *J Hematol Oncol*, 2017, 10(1):3.
- [6] Shi H, Moriceau G, Kong X, et al. Preexisting MEK1 exon 3 mutations in V600E/KBRAF melanomas do not confer resistance to BRAF inhibitors[J]. *Cancer Discov*, 2012, 2(5):414-424.
- [7] Feddersen CR, Schillo JL, Varzavand A, et al. Src-dependent DBL family members drive resistance to vemurafenib in human melanoma[J]. *Cancer Res*, 2019, 79(19):5074-5087.
- [8] Menzies AM, Long GV. Systemic treatment for BRAF-mutant melanoma: where do we go next? [J]. *Lancet Oncol*, 2014, 15(9):e371-381.
- [9] Lo JA, Fisher DE. The melanoma revolution: From UV carcinogenesis to a new era in therapeutics [J] *Science*, 2014, 346(6212):945-949.
- [10] Sloot S, Zager JS, Kudchadkar RR, et al. BRAF inhibition for advanced locoregional BRAF V600E mutant melanoma: A potential neoadjuvant strategy[J]. *Melanoma Res*, 2016, 26(1):83-87.
- [11] Broman KK, Dossett LA, Sun J, et al. Update on BRAF and MEK inhibition for treatment of melanoma in metastatic, unresectable, and adjuvant settings[J]. *Expert Opin Drug Saf*, 2019, 18(5):381-392.
- [12] Dummer R, Ascierto PA, Gogas HJ, 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.
- [13] Gogas HJ, Flaherty KT, Dummer R, et al. Adverse events associated with encorafenib plus binimetinib in the COLUMBUS study: Incidence, course and management[J]. *Eur J Cancer*, 2019, 119:97-106.
- [14] Sun J, Zager JS, Eroglu Z. Encorafenib/binimetinib for the treatment of BRAF-mutant advanced, unresectable, or metastatic melanoma: Design, development, and potential place in therapy[J]. *Onco Targets Ther*, 2018, 11:9081-9089.
- [15] Koelblinger P, Thueringer O, Dummer R. Development of encorafenib for BRAF-mutated advanced melanoma[J]. *Curr Opin Oncol*, 2018, 30(2):125-133.
- [16] Consoli F, Bersanelli M, Perego G, et al. Network indirect comparison of 3 BRAF + MEK inhibitors for the treatment of advanced BRAF mutated melanoma[J]. *Clin Transl Oncol*, 2020, 22(6):900-907.
- [17] Moujaess E, Haddad FG, Eid R, et al. The emerging use of immune checkpoint blockade in the adjuvant setting for solid tumors: A review[J]. *Immunotherapy*, 2019, 11(16):1409-1422.
- [18] Carreau NA, Pavlick AC. Nivolumab and ipilimumab: immunotherapy for treatment of malignant melanoma[J]. *Future Oncol*, 2019, 15(4):349-358.
- [19] Theurich S, Rothschild SI, Hoffmann M, et al. Local tumor treatment in combination with systemic ipilimumab immunotherapy prolongs overall survival in patients with advanced malignant melanoma[J]. *Cancer Immunol Res*, 2016, 4(9):744-754.
- [20] Giannopoulou C, Sideris E, Wade R, et al. Ipilimumab for previously untreated unresectable malignant melanoma: A critique of the evidence [J]. *Pharmacoeconomics*, 2015, 33(12):1269-1279.
- [21] Nyakas M, Aamdal E, Jacobsen KD, et al. Prognostic biomarkers for immunotherapy with ipilimumab in metastatic melanoma[J]. *Clin Exp Immunol*, 2019, 197(1):74-82.
- [22] Berrocal A, Arance A, Castellon VE, et al. SEOM clinical guideline for the management of malignant melanoma (2017)[J]. *Clin Transl Oncol*, 2018, 20(1):69-74.
- [23] Li J, Jie HB, Lei Y, et al. PD-1/SHP-2 inhibits Tc1/Th1 phenotypic responses and the activation of T cells in the tumor microenvironment[J]. *Cancer Res*, 2015, 75(3):508-518.
- [24] Luke JJ, Flaherty KT, Ribas A, et al. Targeted agents and immunotherapies: Optimizing outcomes in melanoma[J]. *Nat Rev Clin Oncol*, 2017, 14(8):463-482.
- [25] Sun L, Funchain P, Song JM, et al. Talimogene Laherparepvec

- combined with anti-PD-1 based immunotherapy for unresectable stage III-IV melanoma: A case series[J]. *J Immunother Cancer*, 2018, 6(1):36.
- [26] 邓学文, 卢进, 张礼, 等. 肿瘤免疫治疗时代的 NK 细胞治疗[J]. *肿瘤预防与治疗*, 2019, 32(9):749-755.
- [27] Garofano F, Gonzalez-Carmona MA, Skowasch D, *et al.* Clinical trials with combination of cytokine-induced killer cells and dendritic cells for cancer therapy[J]. *Int J Mol Sci*, 2019, 20(17):4307.
- [28] Introna M. CIK as therapeutic agents against tumors[J]. *J Autoimmun*, 2017, 85:32-44.
- [29] Introna M, Correnti F. Innovative clinical perspectives for CIK cells in cancer patients[J]. *Int J Mol Sci*, 2018, 19(2):358.
- [30] Zhang L, Mu Y, Zhang A, *et al.* Cytokine-induced killer cells/dendritic cells-cytokine induced killer cells immunotherapy combined with chemotherapy for treatment of colorectal cancer in China: A meta-analysis of 29 trials involving 2,610 patients[J]. *Oncotarget*, 2017, 8(28):45164-45177.
- [31] Wang H, Liu A, Bo W, *et al.* Adjuvant immunotherapy with autologous cytokine-induced killer cells for hepatocellular carcinoma patients after curative resection, a systematic review and meta-analysis[J]. *Dig Liver Dis*, 2016, 48(11):1275-1282.
- [32] Lin M, Liang S, Jiang F, *et al.* 2003-2013, a valuable study: Autologous tumor lysate-pulsed dendritic cell immunotherapy with cytokine-induced killer cells improves survival in stage IV breast cancer[J]. *Immunol Lett*, 2017, 183:37-43.
- [33] Li H, Huang L, Liu L, *et al.* Selective effect of cytokine-induced killer cells on survival of patients with early-stage melanoma[J]. *Cancer Immunol Immunother*, 2017, 66(3):299-308.
- [34] Zhang Y, Zhu Y, Zhao E, *et al.* Autologous cytokine-induced killer cell immunotherapy may improve overall survival in advanced malignant melanoma patients[J]. *Immunotherapy*, 2017, 9(14):1165-1174.
- [35] Bayan CAY, Lopez AT, Gartrell RD, *et al.* The role of oncolytic viruses in the treatment of melanoma[J]. *Curr Oncol Rep*, 2018, 20(10):80.
- [36] Kohlhapp FJ, Kaufman HL. Molecular pathways: Mechanism of action for talimogene laherparepvec, a new oncolytic virus immunotherapy[J]. *Clin Cancer Res*, 2016, 22(5):1048-1054.
- [37] Miura J, Zager JS. Intralesional therapy as a treatment for locoregionally metastatic melanoma[J]. *Expert Rev Anticancer Ther*, 2018, 18(4):399-408.
- [38] Kaufman HL, Kim DW, DeRaffele G, *et al.* Local and distant immunity induced by intralesional vaccination with an oncolytic herpes virus encoding GM-CSF in patients with stage IIIc and IV melanoma[J]. *Ann Surg Oncol*, 2010, 17(3):718-730.
- [39] Andtbacka RHI, 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.
- [40] Alberts P, Tilgase A, Rasa A, *et al.* The advent of oncolytic virotherapy in oncology: The Rigvir® story[J]. *Eur J Pharmacol*, 2018, 837:117-126.
- [41] Chesney J, Puzanov I, Collichio 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.