

DOI: 10.3872/j.issn.1007-385x.2022.03.009

· 临床研究 ·

抗PD-1单抗联合化疗及抗血管生成药物治疗晚期黑色素瘤的疗效和安全性

杨玥^a, 连斌^{a,Δ}, 王轩^a, 斯璐^a, 迟志宏^a, 盛锡楠^b, 毛丽丽^a, 崔传亮^{ab}, 郭军^{ab}(北京大学临床肿瘤学院 北京肿瘤医院暨北京市肿瘤防治研究所 a. 黑色素瘤与肉瘤内科; b. 泌尿肿瘤内科 恶性肿瘤发病机制及转化研究教育部重点实验室, 北京 100142)

[摘要] **目的:** 探讨抗PD-1单抗联合化疗及抗血管生成药物治疗晚期黑色素瘤的疗效和安全性。**方法:** 收集2020年4月至2021年6月在北京大学肿瘤医院接受抗PD-1单抗联合化疗药物替莫唑胺±顺铂、白蛋白结合型紫杉醇及抗血管生成药物贝伐珠单抗治疗的14例(男6、女8例)不可切除的晚期黑色素瘤患者的临床资料。主要研究终点为无进展生存期(PFS), 次要终点为客观有效率(ORR)、疾病控制率(DCR)、总生存期(OS)及安全性数据(CTCAE 5.0标准)。**结果:** 14例晚期黑色素瘤患者均纳入生存分析, 中位随访时间为5.50个月(95% CI: 0~13.12个月), 中位PFS为7.43个月(95% CI: 3.07~11.79个月), 中位OS为13.50个月(95% CI: 5.19~21.81个月), 中位起效时间为1.5个月; ORR为28.6%(4例均为部分缓解), DCR为85.7%; 不良反应多为1~2级。**结论:** 抗PD-1单抗联合化疗及抗血管生成药物治疗在晚期黑色素瘤患者中显示出初步的有效性 & 良好的安全性, 此可能为晚期黑色素瘤的联合治疗策略提供了新思路。

[关键词] 晚期黑色素瘤; 抗PD-1单抗; 化疗; 贝伐珠单抗; 预后

[中图分类号] R739.5; R730.5; R730.7 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1007-385x(2022)03-0225-05

Efficacy and safety of anti-PD-1 antibody combined with chemotherapy and anti-angiogenic drugs in advanced melanoma

YANG Yue^a, LIAN Bin^{a,Δ}, WANG Xuan^a, SI Lu^a, CHI Zhihong^a, SHENG Xinan^b, MAO Lili^a, CUI Chuanliang^{ab}, GUO Jun^{ab}
(a. Department of Melanoma and Sarcoma Oncology, b. Department of Genitourinary Oncology, Key Laboratory of Carcinogenesis and Translational Research (Ministry of Education), Beijing Cancer Hospital & Beijing Institute for Cancer Research, Peking University School of Oncology, Beijing 100142, China)

[Abstract] **Objective:** To investigate the efficacy and safety of anti-PD-1 antibody combined with chemotherapy and anti-angiogenic drugs in the treatment of advanced melanoma. **Methods:** The clinical data of 14 patients (6 males and 8 females) with unresectable advanced melanoma who received anti-PD-1 antibody combined with chemotherapy (temozolomide±cisplatin, albumin bound paclitaxel) and anti-angiogenic drug (bevacizumab) in Peking University Cancer Hospital from April 2020 to June 2021 were collected. The primary endpoint was the progression-free survival (PFS), and the secondary endpoints were objective response rate (ORR), disease control rate (DCR), overall survival (OS) and safety data (CTCAE 5.0). **Results:** All of the 14 patients with advanced melanoma were included in the survival analysis. The median follow-up time was 5.50 months (95% CI: 0-13.12 months). The median PFS was 7.43 months (95% CI: 3.07-11.79 months), and the median OS was 13.50 months (95% CI: 5.19-21.81 months). The median onset time was 1.5 months. The ORR was 28.6% (all the 4 patients were in partial remission) and the DCR was 85.7%. The adverse events were almost grade 1-2. **Conclusion:** Chemotherapy combined with anti-PD-1 antibody and anti-angiogenic drug showed certain efficacy and safety in patients with advanced melanoma, which might provide new ideas for the combined treatment of advanced melanoma.

[Key words] advanced melanoma; anti-PD-1 antibody; chemotherapy; bevacizumab; prognosis

[Chin J Cancer Biother, 2022, 29(3): 225-229. DOI: 10.3872/j.issn.1007-385x.2022.03.009]

[基金项目] 国家自然科学基金资助项目(No. 81972562); 北京市属医院科研培育项目(No. PX2017042, No. PX2021046); 北京市医院管理中心“青苗”计划专项经费资助项目(No. QML20181101)

[作者简介] 杨玥(1994—), 女, 博士生, 主要从事黑色素瘤、肉瘤和泌尿系统肿瘤的临床研究, E-mail: 18813118068@163.com; 连斌(1985—), 男, 博士, 副教授、副主任医师, 主要从事黑色素瘤、肉瘤和泌尿系统肿瘤的临床诊疗和转化研究, E-mail: lianbin0214@126.com, Δ为并列第一作者

[通信作者] 郭军, E-mail: guoj307@126.com; 崔传亮, E-mail: 1008ccl@163.com

黑色素瘤是一种侵袭性强、预后差的恶性肿瘤,其发病率在逐年上升^[1]。随着免疫治疗的不断发展,晚期黑色素瘤患者疾病缓解率及无进展生存期(progression-free survival, PFS)得到明显改善^[2],抗PD-1单抗治疗逐步成为晚期皮肤型黑色素瘤的一线治疗方案^[3]。与高加索人种不同,肢端型和黏膜型黑色素瘤在亚裔人种中更为常见^[4],且预后更差^[5]。对于肢端型、黏膜型及眼部黑色素瘤,免疫单药治疗的客观有效率(objective response rate, ORR)低,患者生存期(overall survival, OS)改善有限^[6]。同时,对于免疫治疗进展的晚期黑色素瘤患者,尚缺乏标准的治疗方案推荐^[7]。因此,寻找更好的联合治疗方案迫在眉睫。化疗曾广泛应用于黑色素瘤的治疗中,且在免疫治疗进展后的晚期黑色素瘤患者中也表现出一定的疗效^[8]。化疗联合抗血管生成药物如贝伐珠单抗在肢端型、黏膜型黑色素瘤中具有一定的疗效^[9];此外,化疗联合免疫治疗在非小细胞肺癌、胆管癌、鼻咽癌等肿瘤中可显著提高患者疾病缓解率及PFS^[10-12]。本研究探讨抗PD-1单抗联合化疗及贝伐珠单抗治疗晚期黑色素瘤的疗效和安全性,为晚期黑色素瘤特别是肢端型、黏膜型黑色素瘤的联合治疗策略提供新思路。

1 资料与方法

1.1 临床资料

收集2020年4月至2021年6月在北京大学肿瘤医院接受抗PD-1单抗联合化疗及抗血管生成药物(贝伐珠单抗)治疗的14例不可切除的晚期黑色素瘤患者的临床资料,包括病理、既往治疗、基因检测、辅助检查、实验室检验、不良反应、生存随访等数据。患者复查评估方法主要包括:头颅、胸部、腹盆腔CT或核磁共振等影像学检查,影像学结果按照RECIST 1.1进行评估;不良反应按照CTCAE 5.0进行评估。

患者抗PD-1单抗治疗方案为特瑞普利单抗(3 mg/kg Q2w)/帕博利珠单抗(2 mg/kg Q3w),规律应用直至疾病进展。化疗方案包括替莫唑胺(200 mg/m² d1~5)±顺铂(75 mg/m²,分d1~3)/白蛋白结合型紫杉醇(260 mg/m²,分d1、d8)及贝伐珠单抗(5 mg/kg Q2w),应用至疾病进展,根据化疗耐受情况,一般不超过6~8个周期,贝伐珠单抗规律应用直至疾病进展,每8周进行抗肿瘤效果评估。

本研究主要研究终点为PFS,次要研究终点为ORR、疾病控制率(disease control rate, DCR)、OS和安全性。

1.2 统计学处理

采用SPSS 20统计软件对数据进行统计分析。对于性别、ECOG评分、原发部位、基因检测、治疗线

数、肿瘤分期等分类变量用频数进行描述;对于年龄等连续变量用中位数进行描述;利用Kaplan-Meier法进行总体和亚组的生存曲线分析,利用Log-Rank检验对各组间生存曲线进行显著性分析,以 $P<0.05$ 或 $P<0.01$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 基线特征

本研究共纳入晚期黑色素瘤患者14例,其中男性6例、女性8例;中位年龄54.5岁(33~67岁)。病理类型:皮肤型2例,非皮肤型12例,其中眼部脉络膜黑色素瘤1例。2例患者携带NRAS基因突变。所有患者均为IV期,其中9例合并肺转移,9例合并肝转移,5例合并脑转移。超过半数的患者为二线及以上治疗,包括3例二线治疗,1例三线治疗,2例四线治疗,2例五线治疗,且既往均接受过免疫治疗。本次治疗化疗方案中9例患者使用了替莫唑胺,4例使用顺铂,4例使用白蛋白结合型紫杉醇。一半患者既往接受过免疫治疗,均应用过抗PD-1单抗,其中1例患者既往应用过抗PD-L1单抗。9例患者既往接受过抗血管药物治疗,包括贝伐珠单抗、阿昔替尼、阿帕替尼、恩度、安罗替尼、伦伐替尼等;9例患者既往接受过化疗。11例存在3个及以上器官的转移。本次治疗前8例患者乳酸脱氢酶(lactate dehydrogenase, LDH)超过正常范围。见表1。

表1 14例黑色素瘤患者的临床资料

临床特征	例数	
原发部位	皮肤(非肢端)	2
	黏膜	3
	肢端	4
	眼内脉络膜	1
	原发不明	4
	基因突变	野生型
分期	NRAS突变	2
	M1b	1
	M1c	8
转移器官(个)	M1d	5
	≤3	7
ECOG评分 ¹	>3	7
	0	6
治疗线数	≥1	8
	1	6
粒淋比 ²	≥2	8
	<3	6
	≥3	8

¹为美国东部肿瘤协作组评分标准;²为外周血中中性粒细胞与淋巴细胞绝对值的比值

2.2 疗效分析

截止至2021年6月28日,中位随访时间为5.50个月(95% CI:0~13.12个月)。整体患者的中位PFS为7.43个月(95% CI:3.07~11.79个月,图1A),中位OS为13.50个月(95% CI:5.19~21.81个月,图1B),中位起效时间为1.5个月,其中脑转移患者的中位PFS为4.07个月(95% CI:2.05~6.09个月)。

化疗方案:包含替莫唑胺患者的中位PFS为4.07个月(95% CI:3.37~4.77月),包含白蛋白结合型紫杉醇患者的中位PFS尚未达到,两者之间差异无统计学

意义($P=0.752$)。

一线治疗患者的中位PFS尚未达到,二线及以上治疗患者的中位PFS为2.13个月(95% CI:0~5.67个月),从曲线上看一线治疗患者的中位PFS长于二线及以上治疗患者,但两者之间差异无统计学意义($P=0.197$,图2A)。

8例LDH水平升高患者的中位PFS为4.07个月(95% CI:1.45~6.70个月);6例LDH水平正常患者的中位PFS同样未达到,其中位PFS长于LDH异常的患者($P=0.194$,图2B)。

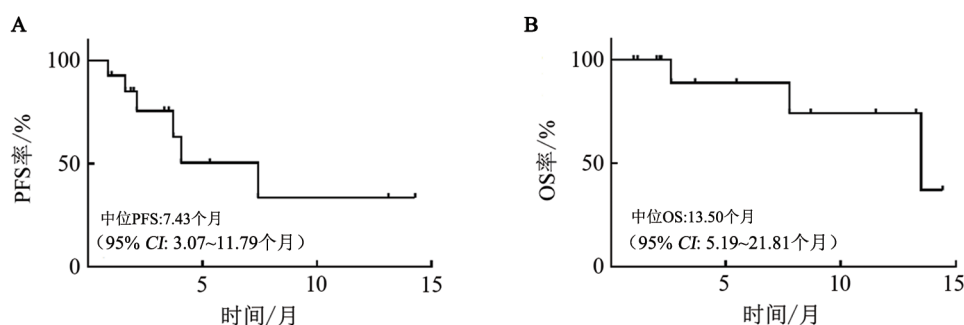


图1 14例黑色素瘤患者的整体PFS(A)和OS(B)曲线

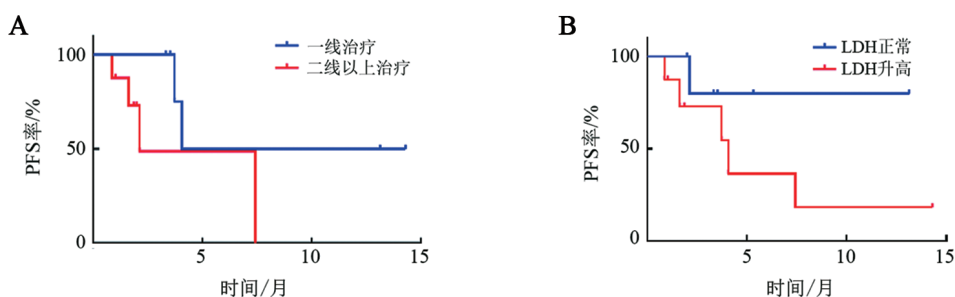


图2 不同治疗线数(A)和不同LDH水平(B)黑色素瘤患者的PFS曲线

14例患者均可行疗效评估。4例患者达到PR,8例患者最佳评估为SD。患者整体ORR为28.6%(4例),DCR为85.7%(12例)。4例最佳疗效为PR的患者中,皮肤型、黏膜型和肢端型各1例,原发不明1例;2例用白蛋白结合型紫杉醇治疗,2例使用替莫唑胺联合顺铂治疗;合并肺转移3例,合并肝转移2例,合并脑转移1例;2例为一线治疗,1例为二线治疗,1例为五线治疗;为免疫治疗后进展。8例最佳疗效为SD的患者中,合并肺转移5例,合并脑转移3例。

2.3 安全性分析

绝大部分(12/14)患者出现1~2级不良反应。常见的不良反应包括:血细胞减少9例、白细胞减少8例、血小板减少3例、消化道反应6例、蛋白尿4例、胆红素升高3例、手足综合征3例以及脱发1例。其中,1例患者出现了3度白细胞减少和血小板减少,给

予对症治疗好转。整体而言,化疗联合抗PD-1单抗和贝伐珠单抗安全性在可接受范围内,治疗耐受好。无治疗相关死亡事件发生。

3 讨论

免疫治疗已逐步成为晚期皮肤型黑色素瘤的一线治疗方案^[13]。中国黑色素瘤患者主要以黏膜型和肢端型为主,既往研究结果^[14]表明,抗PD-1单抗单药治疗的中位PFS为2.8个月,中位OS为12.1个月,ORR为16.7%,低于欧美国家的数据。而且,免疫治疗进展后的晚期黑色素瘤患者无标准的治疗方案推荐。因此,亟待寻找新的联合方案。

免疫治疗出现前,化疗广泛应用于黑色素瘤患者的治疗,单药替莫唑胺治疗晚期黑色素瘤患者的中位PFS为1.9个月,ORR约为15%^[15];单药白蛋白结合型紫杉醇中位PFS为4.8个月,ORR为15%^[16],单药

化疗的效果有限。有研究结果^[17]表明,化疗可以增加肿瘤细胞的免疫原性,诱导局部炎症反应,联合免疫治疗会引起肿瘤微环境中细胞组成的改变,促进CD8⁺和CD4⁺T细胞浸润,增加CD8/Foxp3 T细胞比率,进一步提高晚期黑色素瘤患者的ORR;IFN- α 联合达卡巴嗪治疗方案中28%的患者获得完全或部分缓解,28%的患者病情稳定^[18]。贝伐珠单抗是一种血管内皮生长因子抑制剂,可以抑制DC成熟和调节淋巴细胞内皮转运^[19]。既往研究^[20]表明,化疗联合靶向治疗在免疫治疗进展后晚期黑色素瘤患者中也表现出一定的有效性和安全性。同时,抗血管生成药物可以增加肿瘤内CD8⁺T细胞活性,增强细胞因子分泌能力,联合免疫治疗会提高抗肿瘤疗效^[21],化疗联合抗血管生成药物及抗PD-1单抗可能会进一步增加抗肿瘤治疗的效果。

从本研究结果来看,化疗联合抗PD-1单抗和贝伐珠单抗在晚期黑色素瘤患者治疗的中位PFS为7.43个月,中位OS为13.50个月,ORR为28.6%,DCR为85.7%。既往研究^[22]表明,替莫唑胺联合抗PD-1单抗治疗晚期黑色素瘤的中位PFS为4.3个月,ORR为24.2%,DCR为60.6%,而抗PD-1单抗单药治疗中国晚期黑色素瘤患者中位PFS为2.8个月,ORR为16.7%,均为更低^[14]。本研究结果提示,化疗联合抗PD-1单抗和贝伐珠单抗延长了晚期黑色素瘤患者中位PFS和中位OS,改善了ORR。目前,免疫治疗进展的多线治疗的晚期黑色素瘤患者通常预后较差^[23],且无标准的治疗方案,值得注意的是,本研究中二线及以上治疗患者中位PFS为2.13个月(95%CI:0~5.67个月),虽然两者之间差异比较无统计学意义($P=0.197$),但从曲线上看一线治疗患者的中位PFS长于二线及以上治疗的患者。既往研究^[24-25]表明,晚期黑色素瘤患者LDH高通常意味着肿瘤负荷高、预后差。本研究还发现,生存曲线中LDH正常患者的中位PFS长于LDH异常的患者,但两者之间差异亦无统计学意义($P=0.194$)。原因可能是样本量小造成了偏倚,但说明一线治疗、LDH正常患者的中位PFS改善更为明显。

本研究纳入了免疫治疗、抗血管生成药物治疗、化疗进展后的晚期黑色素瘤患者,患者均为IV期、且35.7%合并脑转移,患者分期晚、肿瘤负荷大。在14例患者中,2例最佳疗效为PR、4例最佳疗效为SD的患者为抗PD-1单抗治疗进展,这提示了既往免疫治疗失败的部分患者仍能从中获益。脑转移在黑色素瘤患者中常见,通常提示预后较差,直接导致了60%~70%患者死亡,既往研究^[26]中全身治疗有效率约5.0%,全脑放疗的中位OS约3个月。本研究中合

并脑转移的患者中,1例最佳疗效为PR,3例最佳疗效为SD,中位PFS为4.07个月(95%CI:2.05~6.09个月),提示此联合方案治疗脑转移患者是有效的。同时2/9例合并肝转移的患者的最佳疗效为PR。既往研究结果^[27]表明,肝转移是晚期黑色素瘤患者预后差的一个危险因素。本研究结果表明,化疗联合抗PD-1单抗、贝伐珠单抗治疗方案对肝转移的患者也有一定的疗效。

本研究的治疗相关不良反应和既往化疗研究结果^[22,28]类似,不良反应发生率较替莫唑胺联合抗PD-1单抗略有增加,但绝大多数均为1~2度。主要不良反应包括白细胞减少、血小板减少、消化道反应、胆红素升高。1例患者出现了3度不良反应为白细胞减少和血小板减少。所有的不良反应都是可控的,且无治疗相关死亡发生。

本研究样本量少,随访时间短,一些安全数据并不完整,影响研究结论的效力。但本研究首次分析了化疗联合抗PD-1单抗和贝伐珠单抗在晚期黑色素瘤患者治疗中的有效性和安全性,有望为肢端型和黏膜型黑色素瘤的联合治疗策略提供思路,值得进一步临床研究。

[参考文献]

- [1] RASTRELLI M, TROPEA S, ROSSI C R, *et al.* Melanoma: epidemiology, risk factors, pathogenesis, diagnosis and classification [J]. *In Vivo*, 2014, 28(6): 1005-1011.
- [2] HAMID O, ROBERT C, DAUD A, *et al.* Safety and tumor responses with lambrolizumab (anti-PD-1) in melanoma[J/OL]. *N Engl J Med*, 2013, 369(2): 134-144[2021-07-28]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4126516/>. DOI:10.1056/NEJMoa1305133.
- [3] 毛丽丽, 斯璐, 郭军. 2020版CSCO黑色素瘤指南解读[J]. *中华转移性肿瘤杂志*, 2020, 3(2): 81-82. DOI:10.3760/cma.j.cn101548-20200624-00082.
- [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/OL]. *BMC Cancer*, 2011, 11: 85[2021-07-28]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3056833/>. DOI: 10.1186/1471-2407-11-85.
- [5] YDE S S, SJOEGREN P, HEJE M, *et al.* Mucosal melanoma: a literature review[J/OL]. *Curr Oncol Rep*, 2018, 20(3): 28[2021-07-28]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29569184/>. DOI:10.1007/s11912-018-0675-0.
- [6] TANG B X, YAN X Q, SHENG X N, *et al.* Safety and clinical activity with an anti-PD-1 antibody JS001 in advanced melanoma or urologic cancer patients[J/OL]. *J Hematol Oncol*, 2019, 12(1): 7 [2021-07-28]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30642373/>. DOI: 10.1186/s13045-018-0693-2.
- [7] DAFNI U, MICHELIN O, LLUESMA S M, *et al.* Efficacy of adoptive therapy with tumor-infiltrating lymphocytes and recombinant interleukin-2 in advanced cutaneous melanoma: a

- systematic review and meta-analysis[J]. *Ann Oncol*, 2019, 30(12): 1902-1913. DOI:10.1093/annonc/mdz398.
- [8] KARACHALIOU G S, AYVALI F, COLLICCHIO F A, *et al.* Chemotherapy following PD-1 inhibitor blockade in patients with unresectable stage III/stage IV metastatic melanoma: a single academic institution experience[J]. *Oncology*, 2020, 98(3): 174-178. DOI:10.1159/000504578.
- [9] WANG X, XU W R, CHI Z H, *et al.* Chemotherapy combined with antiangiogenic drugs as salvage therapy in advanced melanoma patients progressing on PD-1 immunotherapy[J/OL]. *Transl Oncol*, 2021, 14(1): 100949[2021-07-28]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7689327/>. DOI:10.1016/j.tranon.2020.100949.
- [10] MATHEW M, ENZLER T, SHU C A, *et al.* Combining chemotherapy with PD-1 blockade in NSCLC[J/OL]. *Pharmacol Ther*, 2018, 186: 130-137[2021-07-28]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29352857/>. DOI: 10.1016/j.pharmthera.2018.01.003.
- [11] SUN D Y, MA J X, WANG J L, *et al.* Anti-PD-1 therapy combined with chemotherapy in patients with advanced biliary tract cancer[J/OL]. *Cancer Immunol Immunother*, 2019, 68(9): 1527-1535[2021-07-28]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6768892/>. DOI: 10.1007/s00262-019-02386-w.
- [12] LV J W, LI J Y, LUO L N, *et al.* Comparative safety and efficacy of anti-PD-1 monotherapy, chemotherapy alone, and their combination therapy in advanced nasopharyngeal carcinoma: findings from recent advances in landmark trials[J/OL]. *J Immunother Cancer*, 2019, 7(1): 159[2021-07-28]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6593483/>. DOI:10.1186/s40425-019-0636-7.
- [13] 张佳冉, 齐忠慧, 斯璐. 精准医疗背景下晚期恶性黑色素瘤治疗的现状与进展[J]. *中国肿瘤生物治疗杂志*, 2021, 28(4): 317-324. DOI:10.3872/j.issn.1007-385x.2021.04.001.
- [14] SI L, ZHANG X S, SHU Y Q, *et al.* A phase Ib study of pembrolizumab as second-line therapy for Chinese patients with advanced or metastatic melanoma (KEYNOTE-151)[J/OL]. *Transl Oncol*, 2019, 12(6): 828-835[2021-07-28]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6458446/>. DOI:10.1016/j.tranon.2019.02.007.
- [15] MIDDLETON M R, GROB J J, AARONSON N, *et al.* Randomized phase III study of temozolomide versus dacarbazine in the treatment of patients with advanced metastatic malignant melanoma[J]. *J Clin Oncol*, 2000, 18(1): 158-166. DOI:10.1200/JCO.2000.18.1.158.
- [16] SPECENIER P. Efficacy of nab-paclitaxel in treating metastatic melanoma[J]. *Expert Opin Pharmacother*, 2019, 20(5): 495-500. DOI:10.1080/14656566.2019.1569628.
- [17] RAMAKRISHNAN R, HUANG C, CHO H I, *et al.* Autophagy induced by conventional chemotherapy mediates tumor cell sensitivity to immunotherapy[J/OL]. *Cancer Res*, 2012, 72(21): 5483-5493[2021-07-28]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4577568/>. DOI: 10.1158/0008-5472.CAN-12-2236.
- [18] FALKSON C I, IBRAHIM J, KIRKWOOD J M, *et al.* Phase III trial of dacarbazine versus dacarbazine with interferon alpha-2b versus dacarbazine with tamoxifen versus dacarbazine with interferon alpha-2b and tamoxifen in patients with metastatic malignant melanoma: an Eastern Cooperative Oncology Group study[J]. *J Clin Oncol*, 1998, 16(5): 1743-1751. DOI: 10.1200/jco.1998.16.5.1743.
- [19] HODI F S, LAWRENCE D, LEZCANO C, *et al.* Bevacizumab plus ipilimumab in patients with metastatic melanoma[J/OL]. *Cancer Immunol Res*, 2014, 2(7): 632-642[2021-07-28]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4306338/>. DOI: 10.1158/2326-6066.CIR-14-0053.
- [20] CUI C L, ZHOU L, LIAN B, *et al.* Safety and efficacy of apatinib combined with temozolomide in advanced melanoma patients after conventional treatment failure[J/OL]. *Transl Oncol*, 2018, 11(5): 1155-1159[2021-07-28]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6080644/>. DOI:10.1016/j.tranon.2018.07.009.
- [21] DE ALMEIDA P E, MAK J, HERNANDEZ G, *et al.* Anti-VEGF treatment enhances CD8⁺ T-cell antitumor activity by amplifying hypoxia[J]. *Cancer Immunol Res*, 2020, 8(6): 806-818. DOI: 10.1158/2326-6066.CIR-19-0360.
- [22] 刘巍, 李婧婧, 丁娅, 等. PD-1 抗体联合替莫唑胺治疗晚期黑色素瘤的疗效及安全性分析[J]. *中山大学学报(医学科学版)*, 2020, 41(3): 452-459. DOI:10.13471/j.cnki.j.sun.yat-sen.univ(med.sci).2020.0059.
- [23] CERESO-WALLIS D, CONTRERAS-ALCALDE M, TROULÉ K, *et al.* Midkine rewires the melanoma microenvironment toward a tolerogenic and immune-resistant state[J]. *Nat Med*, 2020, 26(12): 1865-1877. DOI: 10.1038/s41591-020-1073-3.
- [24] GELLRICH F F, SCHMITZ M, BEISSERT S, *et al.* Anti-PD-1 and novel combinations in the treatment of melanoma-an update[J/OL]. *J Clin Med*, 2020, 9(1): E223[2021-07-28]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7019511/>. DOI:10.3390/jcm9010223.
- [25] GERSHENWALD J E, SCOLYER R A, HESS K R, *et al.* Melanoma staging: Evidence-based changes in the American Joint Committee on Cancer eighth edition cancer staging manual[J/OL]. *CA Cancer J Clin*, 2017, 67(6): 472-492[2021-07-28]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5978683/>. DOI:10.3322/caac.21409.
- [26] GUTZMER R, VORDERMARK D, HASSEL J C, *et al.* Melanoma brain metastases-Interdisciplinary management recommendations 2020 [J/OL]. *Cancer Treat Rev*, 2020, 89: 102083 [2021-07-28]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32736188/>. DOI:10.1016/j.ctrv.2020.102083.
- [27] WANG X, JI Q, YAN X Q, *et al.* The impact of liver metastasis on anti-PD-1 monoclonal antibody monotherapy in advanced melanoma: analysis of five clinical studies[J/OL]. *Front Oncol*, 2020, 10: 546604[2021-07-28]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7552942/>. DOI:10.3389/fonc.2020.546604.
- [28] WEBER J S, D'ANGELO S P, MINOR D, *et al.* Nivolumab versus chemotherapy in patients with advanced melanoma who progressed after anti-CTLA-4 treatment (CheckMate 037): a randomised, controlled, open-label, phase 3 trial[J]. *Lancet Oncol*, 2015, 16(4): 375-384. DOI:10.1016/S1470-2045(15)70076-8.

[收稿日期] 2021-07-29

[修回日期] 2022-02-28

[本文编辑] 党瑞山