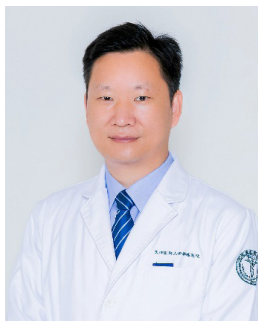




· 专题论著 ·



杨吉龙，主任医师，教授，博士研究生导师，现任天津医科大学肿瘤医院骨与软组织肿瘤科行政副主任。兼任中国抗癌协会黑色素瘤专业委员会候任主任委员、中国抗癌协会青年理事会常务理事、中国抗癌协会肉瘤专业委员会常务委员、中国抗癌协会肉瘤专业委员会基础及转化研究学组副组长、中国抗癌协会皮肤肿瘤专业委员会常务委员、天津市抗癌协会恶性黑色素瘤专业委员会主任委员、中国临床肿瘤学会恶性黑色素瘤专家委员会委员等。获天津市“131创新型人才”、天津市高校“中青年骨干创新人才”、“全国卫生系统青年岗位能手”等称号。主要从事骨与软组织肉瘤以手术治疗为主的综合治疗，能熟练进行常见骨与软组织肿瘤的外科手术治疗及综合治疗，开展多项肉瘤靶向治疗的临床研究。精通恶性黑色素瘤的综合治疗。科研工作专注于肉瘤、恶性黑色素瘤的基因组学、转化医学及精准治疗研究，探讨肉瘤的发病机制并筛选生物标志物，寻找肉瘤特异性治疗的靶点，在骨肉瘤、平滑肌肉瘤、恶性周围神经鞘瘤等方面处于国内领先和国际先进地位。主持或参与省部级以上课题10项，主编或参编专著13部，获省部级以上科技奖励4项。培养多名博士及硕士研究生，培养的研究生曾多人获国家奖学金、天津医科大学优秀研究生、天津医科大学优秀毕业研究生等荣誉。

Ⅲ期恶性黑色素瘤患者术后辅助抗PD-1 vs 靶向治疗：中国多中心真实世界数据分析

李 婷^{1,2*}，徐 宇^{3*}，贾东东^{4*}，廖智超^{1,2}，孙 伟³，吴海啸^{1,2}，任志午^{1,2}，赵 军^{1,2}，
邢汝维^{1,2}，滕 胜^{1,2}，杨 蕴^{1,2}，陈 勇^{3#}，李 涛^{4#}，杨吉龙^{1,2#}

1. 天津医科大学肿瘤医院骨与软组织肿瘤科，国家恶性肿瘤临床医学研究中心，天津 300060；
2. 天津市恶性肿瘤临床医学研究中心，天津市肿瘤防治重点实验室，天津市肿瘤分子流行病学重点实验室，天津 300060；
3. 复旦大学附属肿瘤医院骨与软组织外科，复旦大学上海医学院肿瘤学系，上海 200032；
4. 中国科学院大学附属肿瘤医院（浙江省肿瘤医院）骨与软组织肿瘤科，浙江 杭州 310022

【摘要】背景与目的：众多的临床试验结果表明，抗程序性死亡[蛋白]-1（programmed death-1, PD-1）治疗及靶向治疗均可显著延长Ⅲ期恶性黑色素瘤患者术后的无复发生存时间（recurrence-free survival, RFS）。然而，抗PD-1辅助治疗在中国真实世界中的治疗效果尚未见文献报道。本研究旨在总结分析中国Ⅲ期恶性黑色素瘤患者术后接受抗PD-1辅助治疗的RFS，并与BRAF^{V600}抑制剂vemurafenib进行初步对比分析。方法：回顾性分析2018年8月30日—2020年8月30日来自中国3所癌症中心的120例已经切除的Ⅲ期恶性黑色素瘤患者的临床信息。这些患者都接受了术后辅助性的pembrolizumab/toripalimab或vemurafenib治疗。采用Kaplan-Meier曲线评估RFS，采用log-rank检验来判断差异是否有统计学意义。结果：在接受辅助性抗PD-1治疗的90例Ⅲ期恶性黑色素瘤患者中，中位RFS（median-RFS, mRFS）为16个月（95% CI: 14~18

基金项目：天津市教科科研项目（2021KJ199）；天津市卫生健康科研项目（TIWJ2022QN014）；天津市医学重点学科（专科）建设项目（TJYXZDXK-009A）。

*：共同第一作者：李 婷（ORCID: 0000-0001-8186-5783），E-mail: liting_1991@163.com；徐 宇（ORCID: 0000-0002-0894-5311），E-mail: xuyudaniel@hotmail.com；贾东东（ORCID: 0000-0002-6804-4988），E-mail: jiadd@zjcc.org.cn；

#：共同通信作者：陈 勇（ORCID: 0000-0002-7188-4566），E-mail: chen Yong@fudan.edu.cn；李 涛（ORCID: 0000-0002-5924-0522），E-mail: litaozhaw@163.com；杨吉龙（ORCID: 0000-0001-5162-3740），E-mail: yangjilong@tjmuch.com。

个月); 12个月RFS率为69.5% (95% CI: 64.6%~74.4%), 24个月RFS率为45.8% (95% CI: 40.5%~51.1%)。30例接受vemurafenib治疗的III期恶性黑色素瘤患者中, mRFS为18个月 (95% CI: 10~21个月), 12个月RFS率为62.8% (95% CI: 54.0%~71.6%), 24个月RFS率为35.9% (95% CI: 27.1%~44.7%)。分层分析初步结果显示, 抗PD-1治疗组和vemurafenib组的RFS没有明显差异。其次, *BRAF*^{V600E}是否突变可能不影响抗PD-1治疗的RFS。另外, 在本研究中, 对于*BRAF*^{V600E}突变的患者, 术后接受抗PD-1治疗或vemurafenib, 其RFS差异无统计学意义。最后, 虽然皮肤型恶性黑色素瘤患者的RFS优于肢端型患者, 来源不明患者的RFS最差, 但在中国真实世界中, 抗PD-1辅助治疗的治疗效果仍较差。**结论:** 作为中国III期恶性黑色素瘤患者辅助抗PD-1治疗的真实世界数据, 在本研究中, 辅助性抗PD-1治疗与辅助vemurafenib治疗效果的差异并无统计学意义, 提示对于中国III期恶性黑色素瘤患者, 我们可能仍然需要探索更多的联合治疗来改善其辅助治疗的效果。

[关键词] 恶性黑色素瘤; 辅助治疗; 抗程序性死亡 [蛋白] -1治疗; *BRAF*突变; 无复发生存时间

DOI: 10.19401/j.cnki.1007-3639.2022.12.002

中图分类号: R739.5 文献标志码: A 文章编号: 1007-3639(2022)12-1147-11

Adjuvant therapy with anti-PD-1 antibody vs targeted therapy for patients with resected stage III malignant melanoma: a real-world data analysis from China centers LI Ting^{1,2*}, XU Yu^{3*}, JIA Dongdong^{4*}, LIAO Zhichao^{1,2}, SUN Wei³, WU Haixiao^{1,2}, REN Zhiwu^{1,2}, ZHAO Jun^{1,2}, XING Ruwei^{1,2}, TENG Sheng^{1,2}, YANG Yun^{1,2}, CHEN Yong^{3#}, LI Tao^{4#}, YANG Jilong^{1,2#} [1. Departments of Bone and Soft Tissue Tumor, Tianjin Medical University Cancer Institute and Hospital, National Clinical Research Center for Cancer, Tianjin 300060, China; 2. Tianjin's Clinical Research Center for Cancer, Key Laboratory of Cancer Prevention and Therapy, Key Laboratory of Molecular Cancer Epidemiology, Tianjin 300060, China; 3. Department of Musculoskeletal Surgery, Fudan University Shanghai Cancer Center, Department of Oncology, Shanghai Medical College, Fudan University, Shanghai 200032, China; 4. Department of Bone and Soft-tissue Surgery, The Cancer Hospital of the University of Chinese Academy of Sciences (Zhejiang Cancer Hospital), Chinese Academy of Sciences, Hangzhou 310022, Zhejiang Province, China]

Correspondence to: YANG Jilong, E-mail: yangjilong@tjmuch.com.

[Abstract] **Background and purpose:** Anti-programmed death-1 (anti-PD-1) adjuvant therapy and targeted therapy have resulted in longer recurrence-free survival (RFS) for malignant melanoma patients in clinical trials. However, the efficacy of adjuvant anti-PD-1 therapy in Chinese melanoma patients has not been previously reported. The purpose of this study was to retrospectively analyze the RFS in Chinese resected stage III malignant melanoma patients treated with adjuvant anti-PD-1 therapy and to preliminarily compare it with *BRAF*^{V600} inhibitor vemurafenib. **Methods:** This study retrospectively collected the information of 120 patients with resected stage III malignant melanoma from three major cancer centers in China from August 30, 2018 to August 30, 2020. These patients received adjuvant pembrolizumab/toripalimab or vemurafenib. RFS rates were assessed by Kaplan-Meier curves and log-rank tests were used to examine differences. **Results:** Among the 90 patients with stage III malignant melanoma receiving adjuvant anti-PD-1 therapy, the median-RFS (mRFS) was 16 months (95% CI: 14-18 months); the 12-month RFS rate was 69.5% (95% CI: 64.6%-74.4%) and the 24-month RFS rate was 45.8% (95% CI: 40.5%-51.1%). The mRFS for 30 patients who received vemurafenib was 18 months (95% CI: 10-21 months), the 12-month RFS rate was 62.8% (95% CI: 54.0%-71.6%), and the 24-month RFS rate was 32.9% (95% CI: 27.1%-44.7%). In the stratified analysis, firstly, there was no difference in RFS between anti-PD-1 therapy group and vemurafenib group. Secondly, the *BRAF*^{V600E} mutation status may did not affect the RFS of anti-PD-1 therapy. In addition, in this study, for the patients with *BRAF*^{V600E} mutation, the RFS showed no difference between these patients received anti-PD-1 therapy or vemurafenib. Finally, although the RFS was better in patients with cutaneous melanoma than in patients with acral and worst in patients of unknown origin, the data for adjuvant therapy in China were still poor. **Conclusion:** These are the real-world data from adjuvant anti-PD-1 therapy in patients with resected stage III cutaneous and acral melanoma patients in China. In our study, adjuvant anti-PD-1 therapy is indistinguishable from vemurafenib indicates more combination therapies are needed to improve outcome in China.

[Key words] Melanoma; Adjuvant therapy; Anti-programmed death-1 therapy; *BRAF* mutation; Recurrence-free survival

目前, 许多癌症的发病率已经开始下降, 但恶性黑色素瘤 (malignant melanoma) 的发病率在许多欧洲国家仍在以每年3%~7%的速度增长^[1]。最新数据显示, 2021年在美国, 约

有106 110人被诊断为恶性黑色素瘤, 约有7 180人死于恶性黑色素瘤^[1]。在中国, 恶性黑色素瘤作为一种罕见的恶性肿瘤, 近年来的发病率和死亡率不断上升, 目前已引起广泛关注^[2-3]。

对于可手术切除的Ⅲ期恶性黑色素瘤，手术治疗是关键一步，但术后的辅助治疗也是必不可少的。术后常规使用大剂量干扰素（interferon, IFN） α -2b，其复发风险大于60%^[4]，5年生存率仅为38%^[5]。此外，虽然大剂量IFN α -2b可以延长患者的无复发生存时间（recurrence-free survival, RFS），但其对总生存期（overall survival, OS）是否有影响尚未被证实^[6]。近十年来，随着抗程序性死亡[蛋白]-1（programmed death-1, PD-1）治疗、靶向治疗等新型治疗药物的出现，Ⅲ期恶性黑色素瘤患者术后的辅助治疗策略发生了巨大变化^[7-9]。

作为一种高免疫原性肿瘤，免疫治疗在恶性黑色素瘤的辅助治疗中起着至关重要的作用^[8]。Pembrolizumab作为首个获批应用于恶性黑色素瘤临床试验的PD-1抗体，在EORTC 1325-MG/KEYNOTE-054研究中显著延长了患者的生存期^[8]。在对患者平均3.05年的随访中，与安慰剂相比，pembrolizumab显著延长了总体人群的RFS（63.7% vs 44.1%）^[8]。因此，高风险的Ⅲ期恶性黑色素瘤患者使用pembrolizumab作为术后辅助治疗可能会产生持久的临床获益^[8]。

*BRAF*是恶性黑色素瘤中最重要的突变基因^[10]，它是由Ikawa等^[11]于1988年在Ewing's肉瘤NIH 3T3细胞中首次发现并克隆证实的。*BRAF*^{V600E}作为*BRAF*最常见的突变位点，对临床治疗决策至关重要^[7]。无论是单独使用*BRAF*^{V600}抑制剂，还是联合使用MEK抑制剂^[9, 12-13]，都在恶性黑色素瘤临床试验中显示出了强大的抗肿瘤作用。

虽然抗PD-1治疗或vemurafenib均可延长Ⅲ期恶性黑色素瘤患者术后的RFS，但上述数据来自高加索人群，并且更多的是皮肤型黑色素瘤患者的数据。对于肢端型恶性黑色素瘤，2021年美国临床肿瘤学会（American Society of Clinical Oncology, ASCO）的一项研究表明，非高加索人对抗PD-1治疗的效果明显比高加索人差^[14]。

对于中国的恶性黑色素瘤患者，肢端型是更常见的组织类型，但我们仍缺乏来自临床试验和真实世界的辅助治疗的数据。中国的真实世界研

究^[15-16]结果显示，pembrolizumab与IFN α -2b相比，并未在Ⅲ期恶性黑色素瘤术后辅助治疗患者的RFS方面显示出明显的优势。

因此，本研究收集了来自中国的3所癌症中心的Ⅲ期恶性黑色素瘤患者术后辅助抗PD-1治疗的真实世界数据，回顾性分析了接受抗PD-1治疗的Ⅲ期恶性黑色素瘤患者术后的RFS。旨在揭示辅助抗PD-1治疗对中国恶性黑色素瘤患者的有效性，并与vemurafenib治疗进行初步对比分析。

1 资料和方法

1.1 患者信息

本研究共纳入150例患者（图1）。这些患者都为Ⅲ期恶性黑色素瘤术后患者，并且都在2018年8月30日—2020年8月30日接受了抗PD-1治疗或vemurafenib治疗，末次随访时间为2021年5月，中位随访时间为13个月。

150例患者中，78例来自复旦大学附属肿瘤医院，34例来自浙江省肿瘤医院，38例来自天津医科大学肿瘤医院。排除3例接受抗PD-1联合vemurafenib治疗的患者，共有110例使用抗PD-1作为辅助治疗（患者使用pembrolizumab或toripalimab治疗）的患者，34例使用vemurafenib作为辅助治疗的患者。

在110例接受抗PD-1治疗的患者中，排除3例仅接受了1个周期治疗的患者，9例Ⅳ期术后辅助治疗患者，8例黏膜黑色素瘤患者，剩余90例临床资料充足的患者被纳入最终数据分析中。其中皮肤型恶性黑色素瘤患者23例，肢端型恶性黑色素瘤患者60例，来源不明的恶性黑色素瘤患者7例。

对于*BRAF*^{V600}突变阳性的ⅢC期恶性黑色素瘤患者，虽然在BRIM-8研究中没有发现单独使用vemurafenib可以延长患者的无病生存期（disease-free survival, DFS）^[12]，但由于dabrafenib联合trametinib（D+T）在中国获批较晚^[17]，仍然有大部分*BRAF*^{V600}突变阳性的ⅢC、ⅢD期的恶性黑色素瘤患者接受了vemurafenib治疗。而且截止到随访结束的日期，国内使用

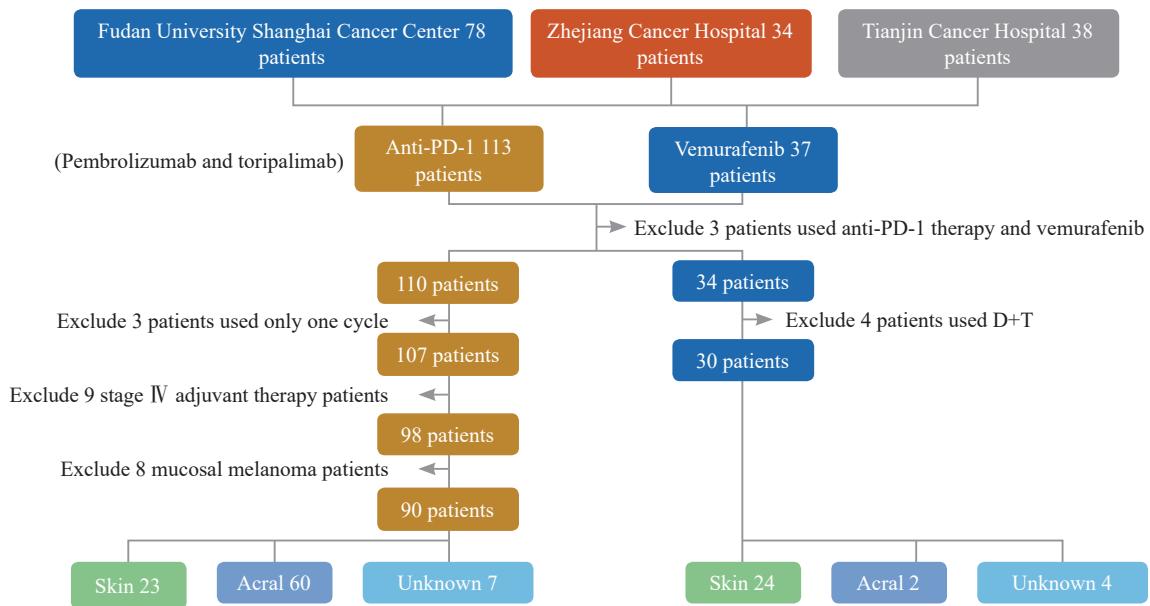


图1 患者选择流程图

Fig. 1 The flow charts of patient selection

D+T联合治疗的人数较少、疗程短,因此本研究并未将D+T联合治疗纳入分析。在34例接受vemurafenib治疗的患者中,排除了4例后期接受了D+T治疗的患者,剩下30例患者有足够的临床信息被纳入最终分析中。其中皮肤型恶性黑色素瘤患者24例,肢端型恶性黑色素瘤患者2例,来源不明的恶性黑色素瘤患者4例。

1.2 道德声明

本研究的所有程序都符合《赫尔辛基宣言》。所有涉及人类参与者的研究过程都得到了天津医科大学肿瘤医院伦理委员会的批准(批准编号为Ek2022093)。所有患者在入院时均签署了完整的书面知情同意书;同意书写明患者的信息和检查检验结果等可以用于科学研究,而不会损害患者的隐私。

1.3 治疗方法

免疫治疗采用pembrolizumab或toripalimab。Pembrolizumab每3周静脉注射1次,剂量为3 mg/kg,toripalimab每2周静脉注射1次,剂量为240 mg/次。Vemurafenib 960 mg,口服,每日2次,发生药物相关不良事件时,将剂量减少至720 mg/d或480 mg/d,当患者完全不耐受时,停止用药。所有纳入分析的患者用药时间均在2个月以上。

1.4 统计学处理

采用SPSS 20.0进行Kaplan-Meier生存分析。采用GraphPad Prism 6进行一般统计分析和作图。所有统计分析均为双侧分析。生存分析采用Kaplan-Meier方法,并用log-rank检验对生存曲线组间进行单因素分析。所有数据均计算风险比(hazard ratio, HR)以及95%置信区间(confidence interval, CI)。P<0.05为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 患者临床特征

在150例接受辅助治疗的III期恶性黑色素瘤患者中,有120例患者有足够的临床资料纳入最终分析(图1),患者的临床特征基线见表1。

在全部研究对象中,男性52例,女性68例,平均年龄55.88岁(28~79岁)。其中肢端型恶性黑色素瘤患者84例,皮肤型恶性黑色素瘤患者25例,来源不明的恶性黑色素瘤患者11例。根据美国癌症联合会(American Joint Committee on Cancer, AJCC)分期标准,所有患者均被诊断为III期恶性黑色素瘤。其中III A期6例,III B期20例,III C期74例,III D期20例。21例未进行

表1 来自中国3所癌症中心的接受抗PD-1治疗或vemurafenib作为术后辅助治疗的Ⅲ期恶性黑色素瘤患者的临床特征

Tab. 1 Clinical characteristics of stage III malignant melanoma from three clinical centers received anti-PD-1 therapy or vemurafenib as adjuvant treatment after surgery

Characteristic	Total	Anti-PD-1 therapy	Vemurafenib
(n)			
Gender			
Male	52	36	16
Female	68	54	14
Age/year			
<60	73	47	26
≥60	47	43	4
Histology			
Acral	84	60	24
Cutaneous	25	23	2
Unknown	11	7	4
Stage			
Ⅲ A	6	5	1
Ⅲ B	20	16	4
Ⅲ C	74	57	17
Ⅲ D	20	12	8
<i>BRAF</i> ^{V600E} state			
Not detected	21	21	0
Mutation	38	8	30
Wild type	61	61	0

BRAF^{V600E}基因检测, 61例为*BRAF*^{V600E}野生型, 38例为*BRAF*^{V600E}突变型。

接受抗PD-1治疗的90例患者中, 男性36例, 女性54例, 平均年龄57.77岁(29~79岁), 其中皮肤型恶性黑色素瘤患者23例, 肢端型恶性黑色素瘤患者60例, 来源不明恶性黑色素瘤患者7例。其中21例未进行*BRAF*^{V600E}基因检测, 61例为*BRAF*^{V600E}野生型, 8例为*BRAF*^{V600E}突变型。

接受vemurafenib治疗的30例*BRAF*^{V600E}突变阳性患者中, 男性16例, 女性14例, 平均年龄50.23岁(28~72岁); 其中皮肤型恶性黑色素瘤患者24例, 肢端型恶性黑色素瘤患者2例, 来源不明的恶性黑色素瘤患者4例。

2.2 辅助性抗PD-1治疗和辅助性vemurafenib治疗的RFS

截至末次随访时间, 中位随访时间为13个月。在全部研究对象中, 辅助治疗的中位RFS (median-RFS, mRFS) 为18个月(95% CI: 14~20个月), 12个月RFS率为67.7%(95% CI: 59.2%~76.2%), 24个月RFS率为39.5%(95% CI: 35.0%~44.0%, 图2A)。在90例接受抗PD-1治疗的患者中, mRFS为16个月(95% CI: 14~18个月), 12个月RFS率为69.5%(95% CI: 64.6%~74.4%), 24个月RFS率为45.8%(95% CI: 40.5%~51.1%, 图2B)。在使用vemurafenib治疗的30例患者中, mRFS为18个月(95% CI: 10~21个月), 12个月RFS率为62.8%(95% CI: 54.0%~71.6%), 24个月RFS率为35.9%(95% CI: 27.1%~44.7%, 图2C)。但是, 辅助抗PD-1治疗对比辅助vemurafenib治疗的RFS差异无统计学意义($P=0.811$, HR=0.889, 95% CI: 0.447~1.656, 图2D)。

在90例接受抗PD-1治疗的患者中, 8例为*BRAF*^{V600E}突变阳性, 61例为*BRAF*^{V600E}野生型, 有21例未进行*BRAF*^{V600E}突变基因检测; 分析结果表明, *BRAF*^{V600E}的突变似乎不影响抗PD-1治疗的RFS($P=0.839$, HR=0.554, 95% CI: 0.119~2.562, 图2E)。8例*BRAF*^{V600E}突变阳性但接受抗PD-1治疗的患者和30例*BRAF*^{V600E}突变阳性接受vemurafenib治疗的患者中, 接受vemurafenib治疗患者的RFS并没有显示出明显优势($P=0.563$, HR=1.765, 95% CI: 0.355~8.790, 图2F)。也就是说, 本研究所纳入的*BRAF*^{V600E}突变阳性的Ⅲ期恶性黑色素瘤患者, 术后辅助治疗可以选择抗PD-1治疗或vemurafenib。

在这90例接受抗PD-1治疗的患者中, 23例皮肤型恶性黑色素瘤患者获益最佳, 其次是61例肢端型恶性黑色素瘤患者, 7例来源不明的患者效果最差, 但差异无统计学意义($P=0.282$, HR=0.483, 95% CI: 0.223~1.043, 图3A)。然而, 在接受靶向治疗的30例患者中, 组织类型的差异并不影响其治疗效果($P=0.919$, HR=0.569, 95% CI: 0.121~2.689, 图3B)。

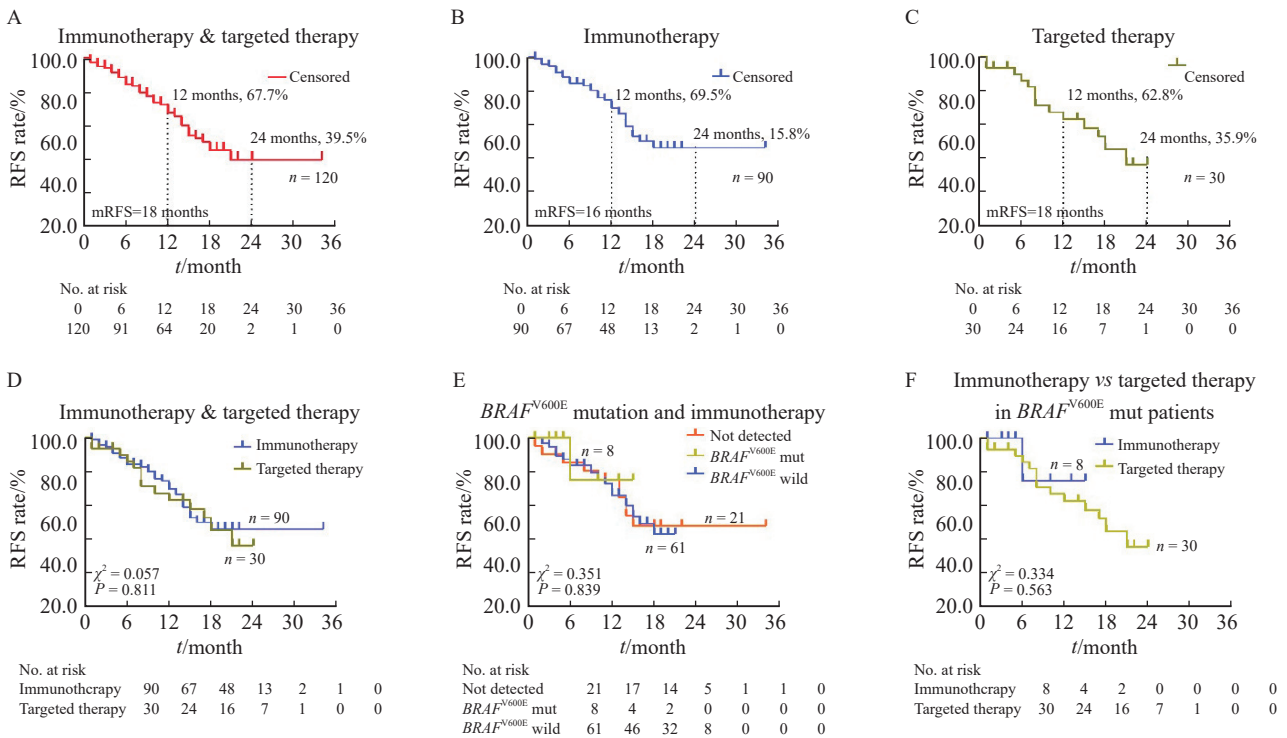


图2 III期黑色素瘤患者辅助治疗总体人群分析结果

Fig. 2 Results of the analysis in the overall population of adjuvant therapy in patients with stage III postoperative melanoma.

A: RFS for the overall population stratified by adjuvant anti-PD-1 therapy and vemurafenib. The mRFS was 18 months (95% CI: 14-20 months); The 12-month-RFS rate was 67.7% (95% CI: 59.2%-76.2%); The 24-month-RFS rate was 39.5% (95% CI: 35.0%-44.0%). B: RFS for the overall population stratified by adjuvant anti-PD-1 therapy. The mRFS was 16 months (95% CI: 14-18 months); The 12-month-RFS rate was 69.5% (95% CI: 64.6%-74.4%); The 24-month-RFS rate was 45.8% (95% CI: 40.5%-51.1%). C: RFS for the overall population stratified by adjuvant vemurafenib. The mRFS was 18 months (95% CI: 10-21 months); The 12-month-RFS rate was 62.8% (95% CI: 54.0%-71.6%); The 24-month-RFS rate was 35.9% (95% CI: 27.1%-44.7%). D: RFS for total melanoma patients stratified by adjuvant anti-PD-1 therapy versus vemurafenib ($P=0.811$, HR=0.889, 95% CI: 0.447-1.656). E: RFS for total melanoma patients who received adjuvant anti-PD-1 therapy stratified by $BRAF^{V600E}$ was mutated or not ($P=0.839$, HR=0.554, 95% CI: 0.119-2.562). F: RFS for total melanoma patients with $BRAF^{V600E}$ mutation stratified by adjuvant anti-PD-1 therapy versus vemurafenib ($P=0.563$, HR=1.765, 95% CI: 0.355-8.790). Mut: Mutation; Wild: Wild type.

2.3 皮肤和肢端型恶性黑色素瘤患者辅助抗PD-1治疗和vemurafenib治疗的RFS

由于来源不明的恶性黑色素瘤患者的例数较少,我们在以下分析中剔除了抗PD-1治疗组的7例和vemurafenib治疗组的4例来源不明的恶性黑色素瘤患者。

83例接受抗PD-1治疗的皮肤型及肢端型恶性黑色素瘤患者的mRFS为18个月(95% CI: 13.82~22.45个月),26例接受vemurafenib治疗的皮肤型及肢端型恶性黑色素瘤患者的mRFS为18个月(95% CI: 13~23个月),12个月RFS率分别为70.1%(95% CI: 61.5%~78.7%)和65.6%(95% CI: 56.7%~74.5%);24个月RFS率分别为47.5%(95% CI: 38.1%~56.9%)及35.8%(95% CI: 26.8%~44.8%)。同样,使用

抗PD-1治疗对比vemurafenib治疗,其RFS差异亦无统计学意义($P=0.851$, HR=0.94, 95% CI: 0.478~1.848)。

在83例接受抗PD-1治疗皮肤型和肢端型恶性黑色素瘤患者中,7例为 $BRAF^{V600E}$ 突变阳性患者,55例为 $BRAF^{V600E}$ 野生型患者,21例患者未进行 $BRAF^{V600E}$ 基因检测;我们的数据显示, $BRAF^{V600E}$ 的突变似乎并不影响患者免疫治疗的RFS($P=0.844$, HR=0.569, 95% CI: 0.766~0.922)。同样,对于 $BRAF^{V600E}$ 突变阳性患者,接受抗PD-1治疗对比接受vemurafenib治疗,他们的RFS差异无统计学意义($P=0.598$, HR=0.605, 95% CI: 0.114~3.203)。此外,根据美国癌症联合会(American Joint Committee on Cancer, AJCC)分期标准,虽然患者分期越

早, 抗PD-1治疗效果越好, 但差异无统计学意义 (图4A~4C)。

2.4 皮肤型恶性黑色素瘤使用抗PD-1辅助治疗和vemurafenib辅助治疗的效果

在非高加索人群中, 抗PD-1治疗在皮肤黑色素瘤患者中似乎比肢端型恶性黑色素瘤患者更有效^[18]。对于晚期非肢端型恶性黑色素瘤, 2021年ASCO的一项研究表明, 非高加索人对抗PD-1治疗的免疫应答明显比高加索人更差^[14], 在我们的分析中也得到了类似的结果 (图3A)。在我们的研究中, 23例接受抗PD-1治疗的皮肤型恶性黑色素瘤患者的mRFS时间未达到, 12个月RFS率为89.4% (95% CI:

76.2%~103.0%)。24例接受vemurafenib治疗的皮肤型恶性黑色素瘤患者的mRFS为18个月 (95% CI: 13~22个月), 12和24个月RFS率分别为67.2% (95% CI: 53.1%~76.8%)和32.3% (95% CI: 22.8%~41.8%)。同样, 在本研究中, 对于Ⅲ期皮肤型恶性黑色素瘤患者, 使用抗PD-1治疗对比vemurafenib治疗, 患者的RFS差异无统计学意义 ($P=0.308$, HR=0.592, 95% CI: 0.220~1.592, 图5A)。

在23例接受抗PD-1治疗的皮肤型恶性黑色素瘤患者中, 5例为BRAF^{V600E}突变阳性患者, 13例为BRAF^{V600E}突变野生型患者, 5例患者未进行BRAF^{V600E}基因检测。分析结果显示, 存在

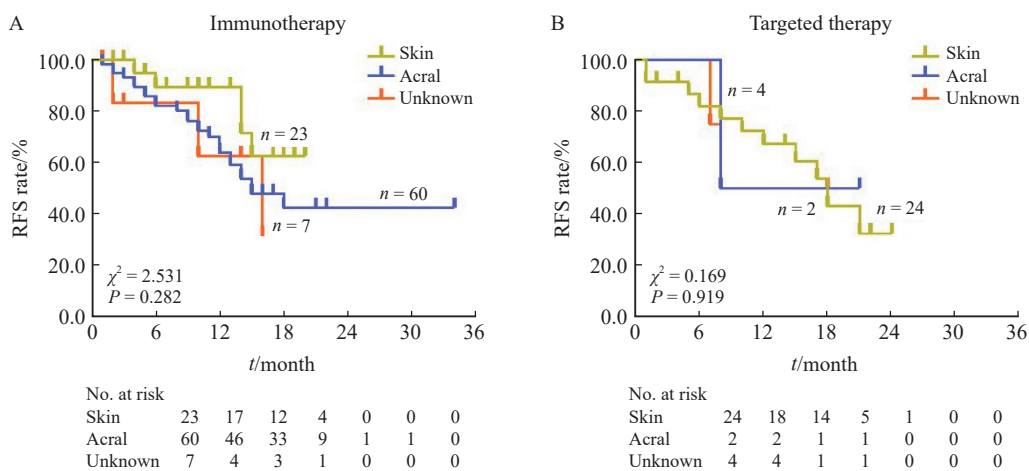


图3 不同组织类型恶性黑色素瘤的RFS

Fig. 3 RFS for malignant melanoma of different tissue types

A: RFS for melanoma of different tissue types by adjuvant anti-PD-1 therapy ($P=0.282$, HR=0.483, 95% CI: 0.223-1.043). B: RFS for melanoma of different tissue types by adjuvant vemurafenib ($P=0.919$, HR=0.569, 95% CI: 0.121-1.689).

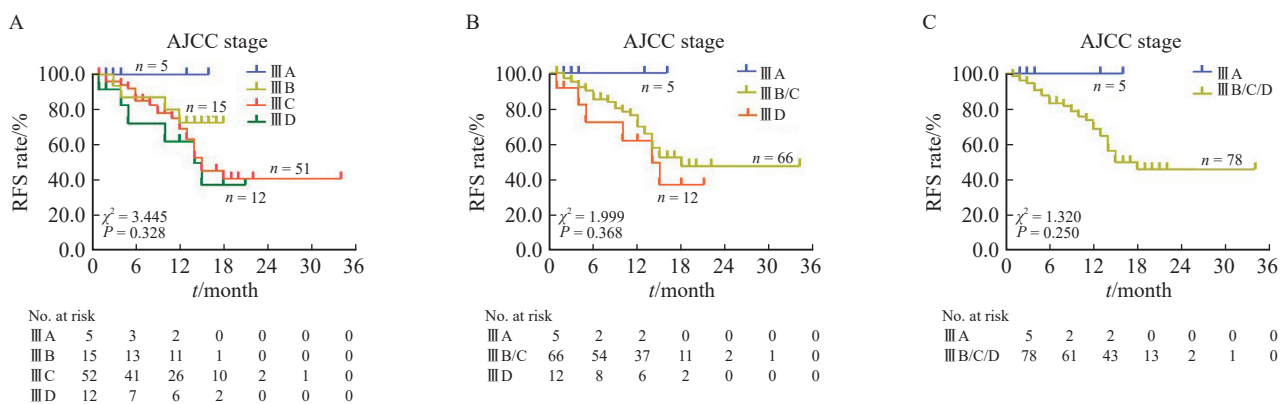


图4 不同分期的皮肤型和肢端型恶性黑色素瘤的RFS

Fig. 4 RFS in cutaneous and acral malignant melanoma patients at different stages

或不存在*BRAF*^{V600E}的突变似乎并不影响抗PD-1治疗的RFS ($P=0.506$, HR=0.259, 95% CI: 0.008~7.730, 图5B)。

此外, 与24例接受vemurafenib治疗的皮肤型黑色素瘤患者相比, 5例接受抗PD-1治疗的*BRAF*^{V600E}突变阳性患者并未获得更长的RFS ($P=0.927$, HR=0.912, 95% CI: 0.127~6.547, 图5C)。

2.5 肢端型恶性黑色素瘤使用抗PD-1辅助治疗和vemurafenib辅助治疗的效果

肢端型恶性黑色素瘤在亚洲人群中很常见, 主要发生在防晒区域, 如手掌、脚趾、脚跟和手指。由于肢端黑色素瘤的*BRAF*突变率仅为15.5%^[19], 所以绝大多数肢端型恶性黑色素瘤患者的辅助治疗是以抗PD-1治疗为主。

在60例接受抗PD-1治疗的肢端型恶性黑色

素瘤患者中, 其mRFS时间为15个月(95% CI: 12~18个月), 12和24个月RFS率分别为63.8%(95% CI: 51.6%~76.0%)和42.4%(95% CI: 29.9%~54.9%)。由于肢端恶性黑色素瘤*BRAF*^{V600E}突变率较低, 在我们的研究中, 只有2例肢端型恶性黑色素瘤患者接受了vemurafenib治疗, 今后仍需再次扩大病例数对我们的发现进行验证。与之前的结果相似, 在III期肢端型恶性黑色素瘤患者中, 60例接受抗PD-1治疗的患者和2例接受vemurafenib治疗的患者之间的RFS差异无统计学意义($P=0.872$, HR=1.043, 95% CI: 0.147~7.369, 图5D)。在60例接受抗PD-1治疗的肢端型恶性黑色素瘤患者中, 有2例患者的*BRAF*^{V600E}突变阳性, 42例为*BRAF*^{V600E}野生型, 16例未进行*BRAF*^{V600E}基因检测; 结果显示, *BRAF*^{V600E}突变与否似乎并不影响患

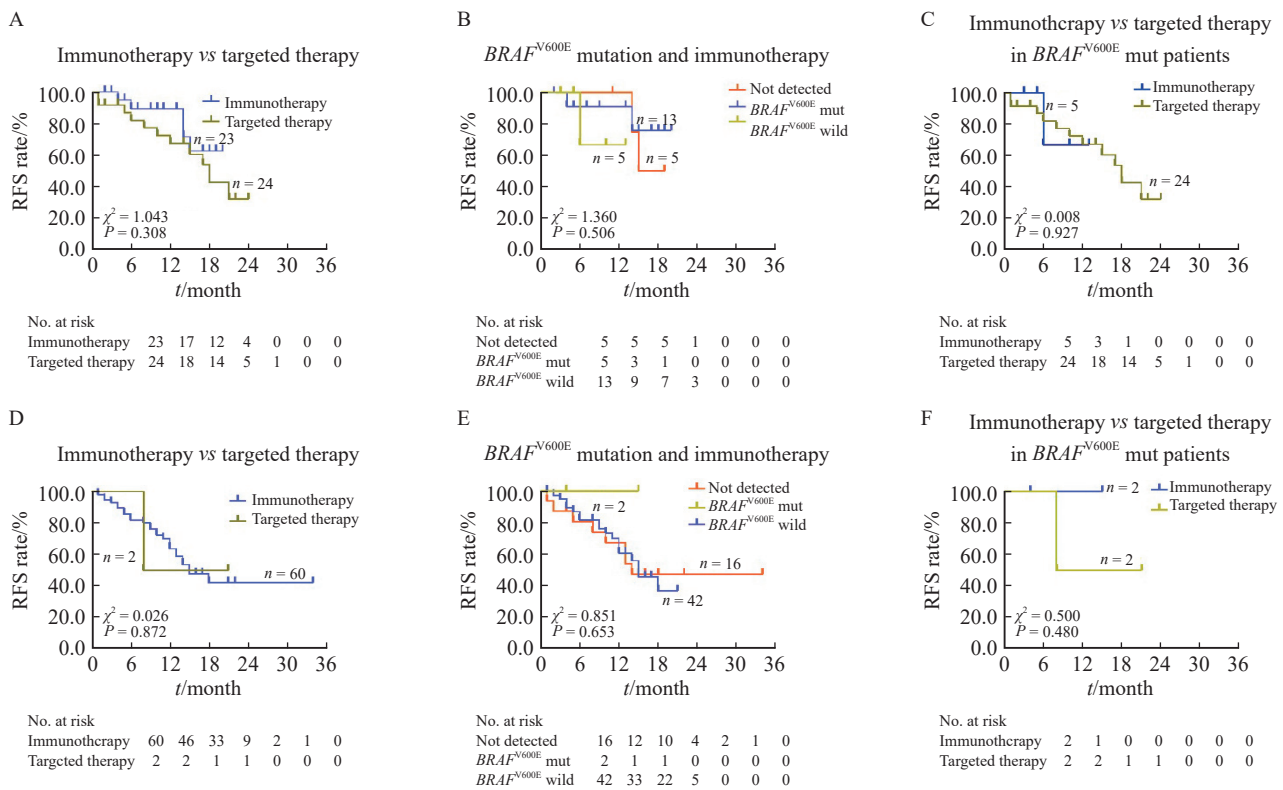


图5 皮肤型/肢端型黑色素瘤III期患者辅助治疗结果分析

Fig. 5 Results of the analysis of adjuvant therapy in cutaneous/acral melanoma patients with stage III post-operative melanoma

A: RFS for cutaneous melanoma patients stratified by adjuvant anti-PD-1 therapy versus vemurafenib ($P=0.308$, HR=0.592, 95% CI: 0.220-1.592); B: RFS for cutaneous melanoma patients who received adjuvant anti-PD-1 therapy stratified by *BRAF*^{V600E} was mutated or not ($P=0.506$, HR=0.259, 95% CI: 0.008-7.730); C: RFS for cutaneous melanoma patients with *BRAF*^{V600E} mutation stratified by adjuvant anti-PD-1 therapy versus vemurafenib ($P=0.9268$, HR=0.912, 95% CI: 0.127-6.547); D: RFS for acral melanoma patients stratified by adjuvant anti-PD-1 therapy versus vemurafenib ($P=0.872$, HR=1.043, 95% CI: 0.147-7.369); E: RFS for acral melanoma patients who adjuvant anti-PD-1 therapy stratified by *BRAF*^{V600E} was mutated or not ($P=0.653$, HR=1.015, 95% CI: 0.437-2.360); F: RFS for acral melanoma patients with *BRAF*^{V600E} mutation stratified by adjuvant anti-PD-1 therapy versus vemurafenib ($P=0.480$). Mut: Mutation; Wild: Wild type.

者的RFS ($P=0.653$, $HR=1.015$, 95% CI: 0.437~2.360, 图5E)。

此外, 对于BRAF^{V600E}突变阳性患者, 接受抗PD-1或vemurafenib治疗的RFS差异无统计学意义 ($P=0.480$, 图5F)。然而, 在本研究中, 由于接受靶向治疗的肢端型恶性黑色素瘤患者数量较少, 我们仍需要扩大样本量来验证这一结果。

2.6 辅助抗PD-1治疗或vemurafenib治疗的RFS在中国真实世界中与非中国临床试验报道的结果有差异

对于晚期非肢端型的皮肤型恶性黑色素瘤, 2021年ASCO研究表明, 高加索人对于抗PD-1治疗的应答率显著优于非高加索人^[14]。在KEYNOTE 054研究中, 患者12个月RFS率为75.4%^[8]。在我们研究的整体人群中, 抗PD-1治疗的12个月RFS率为69.1%, 肢端型恶性黑色素瘤患者的RFS率仅为63.6%, 而皮肤型恶性黑色

素瘤患者的RFS率可达到85.5% (图6A)。结果提示抗PD-1治疗皮肤型恶性黑色素瘤的效果优于肢端型恶性黑色素瘤, 这也与之前的研究报道相一致^[18]。但是, 在24个月时, 整体人群的RFS率仅为39.9%, 远低于KEYNOTE 054研究中的68.3% (图6B)^[8]。真实世界中免疫治疗远期疗效较临床试验中报道的差距较大。

对于靶向治疗, 在总共30例患者中, 12个月RFS率为62.8% (图6C)。最新的BRIM-8和COMBI-AD临床试验中, 患者12个月RFS率分别为84.0%和88.0% (图6C)^[9, 12]。在我们的研究中, 患者24个月的RFS率为35.9% (图6D)。然而, 在BRIM-8和COMBI-AD中, 这一数值分别为72.2%和67.0% (图6D)^[9]。真实世界中免疫治疗和靶向治疗的远期疗效较临床试验中报道的差距较大。

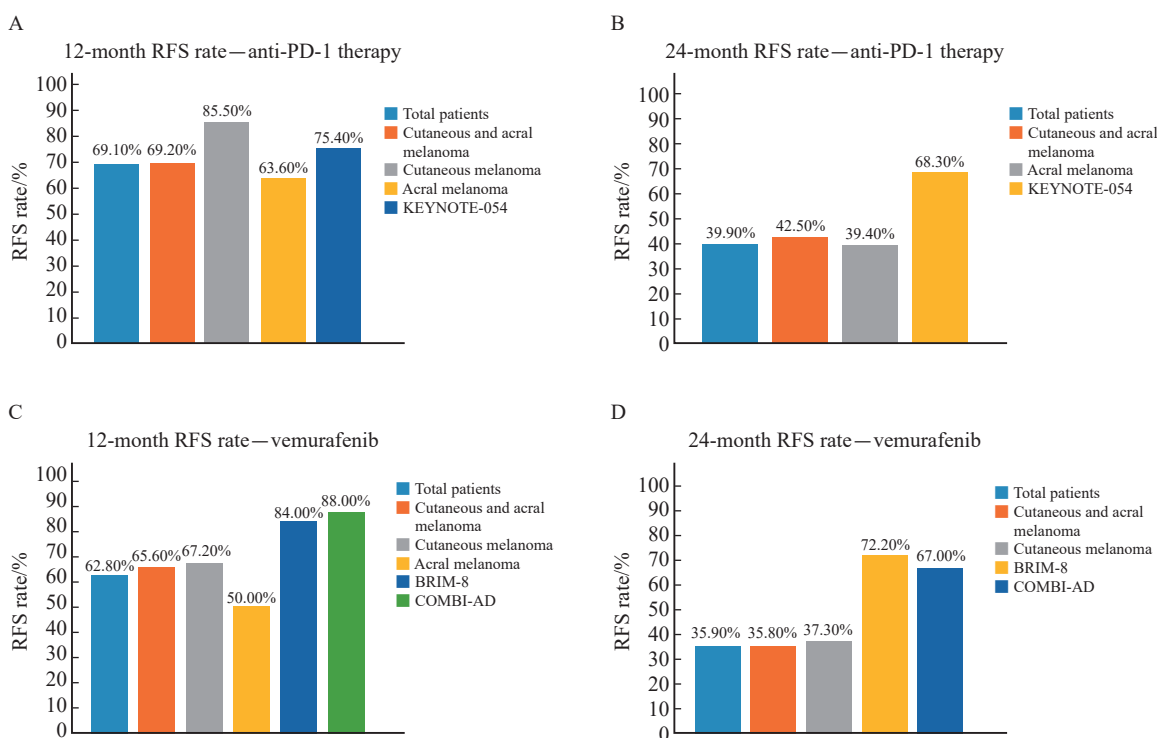


图6 抗PD-1治疗与vemurafenib在中国现实与临床试验中的RFS比较

Fig. 6 Comparison of the RFS of anti-PD-1 therapy and vemurafenib between Chinese real-world and clinical trial

A: Comparison of the 12-month RFS rate of anti-PD-1 therapy between Chinese real-world and clinical trial; B: Comparison of the 24-month RFS rate of anti-PD-1 therapy between Chinese real-world and clinical trial. C: Comparison of the 12-month RFS rate of vemurafenib between Chinese real-world and clinical trial; D: Comparison of the 24-month RFS rate of vemurafenib between Chinese real-world and clinical trial.

3 讨 论

恶性黑色素瘤的辅助治疗主要包括大剂量IFN α -2b治疗、抗PD-1治疗、单独使用*BRAF*^{V600E}抑制剂或与MEK抑制剂联合使用。而对于中国患者,虽然大剂量IFN α -2b可以使患者获益,但本课题组另一项研究^[15]表明,大剂量IFN α -2b的治疗效果与pembrolizumab相当。如果患者在使用抗PD-1之前已经使用过IFN α -2b治疗,将会提高这些患者抗PD-1治疗的效果^[16]。遗憾的是,大剂量IFN α -2b目前已停产。对于抗PD-1治疗和靶向治疗在中国真实世界患者中的疗效,同一研究中抗PD-1治疗和vemurafenib治疗的效果,*BRAF*^{V600E}突变是否影响抗PD-1治疗的效果,对*BRAF*^{V600E}突变阳性患者辅助治疗是使用抗PD-1治疗还是vemurafenib等一系列问题尚未解决。

本文对来自中国的3所癌症中心的III期恶性黑色素瘤患者术后的资料进行了回顾性分析,我们发现抗PD-1治疗可以延长中国III期恶性黑色素瘤患者术后的RFS;在我们的研究中,抗PD-1治疗与vemurafenib治疗相比,其治疗效果未见明显差异。基因突变的存在与否似乎不影响抗PD-1治疗的效果;在*BRAF*^{V600E}突变阳性的恶性黑色素瘤患者中,使用抗PD-1或vemurafenib作为辅助治疗药物,其治疗效果差异也无统计学意义;并且分别在肢端型恶性黑色素瘤和皮肤型恶性黑色素瘤中进行分层分析也得到类似的结果。

在免疫治疗方面,众多临床试验结果显示抗PD-1治疗可以使恶性黑色素瘤患者获益,但对于中国恶性黑色素瘤患者,抗PD-1治疗在2018年才被国家食品药品监督管理局(China Food and Drug Administration, CFDA, 现NMPA)批准使用^[20-22]。本研究中恶性黑色素瘤患者12个月RFS率与KEYNOTE 054研究基本一致,但在24个月时,中国真实世界黑色素瘤患者的RFS率远低于KEYNOTE 054研究^[8]。之前的研究^[14]也表明,对于晚期非肢端的皮肤型恶性黑色素瘤患者,抗PD-1治疗的应答率在高加索人中明显优于非高加索人。因此,对于中国III期恶性黑色素

瘤术后患者,辅助抗PD-1治疗可以在短期内延长患者的RFS,但从长期来看,效果远不如临床试验。

在靶向治疗方面,*BRAF*^{V600}抑制剂vemurafenib 2017年7月29日在中国首次被CFDA(NMPA)批准应用^[17]。2020年,D+T(D+T)获批应用于恶性黑色素瘤的辅助治疗^[17]。由于D+T联合治疗在国内审批较晚、随访结束日期使用的患者数较少、使用时间较短,故暂未纳入我们本次的分析中,在后续的研究中我们将继续关注。通过对比本研究结果,vemurafenib在真实世界中的12个月RFS率与BRIM-8和COMBI-AD的临床试验结果差距不大。但是到了24个月时,真实世界的结果不如临床试验。

与欧洲和美国相比,中国恶性黑色素瘤患者的RFS较短,尤其是24个月RFS率。我们推测这一现象的发生可能是由于本研究纳入的患者分期较晚(III C期和III D期患者的比例约为77.06%)。但主要原因应该是患者的遗传背景不同,导致了治疗效果的差异,其中的遗传分子差异有待进一步研究。

作为中国关于抗PD-1治疗和vemurafenib治疗用于已切除的III期恶性黑色素瘤患者的真实世界数据研究,由于存在的混杂因素较多,本研究仍然存在一些局限性:①由于药物批准使用的时间限制,导致纳入病例少,随访时间短,且患者使用的抗PD-1治疗药物不同;在后续研究中,我们将继续扩大样本量,延长随访周期,并根据患者使用的抗PD-1药物的不同对结果进行分层分析。②在基因组水平上,由于本研究为回顾性研究,缺乏部分患者的组织样本,无法获取和分析肿瘤微环境、免疫微环境、遗传因素等相关指标。③不同的化疗方案及放疗也会对抗PD-1治疗的效果产生影响,但这也是我们正在进行的另一项研究的一部分,因此没有被纳入本研究。④没有开展多因素分析,只是进行组间生存率比较和单因素分析。

综上所述,作为国内关于辅助抗PD-1在已切除III期恶性黑色素瘤患者中的真实世界数据研

究,结果显示,辅助抗PD-1治疗与vemurafenib治疗效果似乎无显著差异。此外,无论*BRAF*^{V600E}是否突变,抗PD-1辅助治疗的效果未显示明显不同,但是本研究纳入*BRAF*^{V600E}突变患者较少,仍需要扩大样本量去再次验证我们的发现。我们的数据为中国临床医师对切除Ⅲ期黑色素瘤患者特别是*BRAF*^{V600E}突变阳性患者的辅助治疗方法的选择初步指出了方向。

利益冲突声明: 所有作者均声明不存在利益冲突。

[参 考 文 献]

- [1] SIEGEL R L, MILLER K D, FUCHS H E, et al. Cancer statistics, 2021 [J] . CA A Cancer J Clin, 2021, 71(1): 7–33.
- [2] HAO M Z, ZHAO G, DU X L, et al. Clinical characteristics and prognostic indicators for metastatic melanoma: data from 446 patients in North China [J] . Tumour Biol, 2016, 37(8): 10339–10348.
- [3] CHEN W Q, ZHENG R S, BAADE P D, et al. Cancer statistics in China, 2015 [J] . CA A Cancer J Clin, 2016, 66(2): 115–132.
- [4] SVEDMAN F C, PILLAS D, TAYLOR A, et al. Stage-specific survival and recurrence in patients with cutaneous malignant melanoma in Europe – a systematic review of the literature [J] . Clin Epidemiol, 2016, 8: 109–122.
- [5] KIRKWOOD J M, IBRAHIM J G, SONDAK V K, et al. High- and low-dose interferon alfa-2b in high-risk melanoma: first analysis of intergroup trial E1690/S9111/C9190 [J] . J Clin Oncol, 2000, 18(12): 2444–2458.
- [6] EGGERMONT A M, SUCIU S, MACKIE R, et al. Post-surgery adjuvant therapy with intermediate doses of interferon Alfa 2b versus observation in patients with stage II b/III melanoma (EORTC 18952): randomised controlled trial [J] . Lancet, 2005, 366(9492): 1189–1196.
- [7] 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.
- [8] EGGERMONT A M M, BLANK C U, MANDALA M, et al. Longer follow-up confirms recurrence-free survival benefit of adjuvant pembrolizumab in high-risk stage III melanoma: updated results from the EORTC 1325-MG/KEYNOTE-054 trial [J] . J Clin Oncol, 2020, 38(33): 3925–3936.
- [9] DUMMER R, HAUSCHILD A, SANTINAMI M, et al. Five-year analysis of adjuvant dabrafenib plus trametinib in stage III melanoma [J] . N Engl J Med, 2020, 383(12): 1139–1148.
- [10] DAVIES H, BIGNELL G R, COX C, et al. Mutations of the *BRAF* gene in human cancer [J] . Nature, 2002, 417(6892): 949–954.
- [11] IKAWA S, FUKUI M, UEYAMA Y, et al. B-raf, a new member of the raf family, is activated by DNA rearrangement [J] . Mol Cell Biol, 1988, 8(6): 2651–2654.
- [12] MAIO M, LEWIS K, DEMIDOV L, et al. Adjuvant vemurafenib in resected, *BRAF*^{V600} mutation-positive melanoma (BRIM8): a randomised, double-blind, placebo-controlled, multicentre, phase 3 trial [J] . Lancet Oncol, 2018, 19(4): 510–520.
- [13] FLAHERTY K T, INFANTE J R, DAUD A, et al. Combined BRAF and MEK inhibition in melanoma with *BRAF* V600 mutations [J] . N Engl J Med, 2012, 367(18): 1694–1703.
- [14] BAI X, SHOUSHARI A N, BETOF WARNER A, et al. Discrepancies in response and immune-related adverse events (irAE) of anti-PD-1 monotherapy between races and primary sites in patients (pts) with advanced nonacral cutaneous melanoma (NACM) [J] . J Clin Oncol, 2021, 39(15_suppl): 9530.
- [15] LI T, JIA D D, TENG L S. Adjuvant pembrolizumab versus high-dose interferon α -2b for Chinese patients with resected stage III melanoma: a retrospective cohort study [J] . Invest New Drugs, 2020, 38(5): 1334–1341.
- [16] JIA D D, NIU Y L, ZHU H L, et al. Prior therapy with pegylated-interferon alfa-2b improves the efficacy of adjuvant pembrolizumab in resectable advanced melanoma [J] . Front Oncol, 2021, 11: 675873.
- [17] GAO T F, LIU J, WU J. Cost-effectiveness analysis of dabrafenib plus trametinib and vemurafenib as first-line treatment in patients with *BRAF* V600 mutation-positive unresectable or metastatic melanoma in China [J] . Int J Environ Res Public Health, 2021, 18(12): 6194.
- [18] NAMIKAWA K, YAMAZAKI N. Targeted therapy and immunotherapy for melanoma in Japan [J] . Curr Treat Options Oncol, 2019, 20(1): 7.
- [19] 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.
- [20] HAMID O, ROBERT C, DAUD A, et al. Five-year survival outcomes for patients with advanced melanoma treated with pembrolizumab in KEYNOTE-001 [J] . Ann Oncol, 2019, 30(4): 582–588.
- [21] TOPALIAN S L, SZNOL M, MCDERMOTT D F, et al. Survival, durable tumor remission, and long-term safety in patients with advanced melanoma receiving nivolumab [J] . J Clin Oncol, 2014, 32(10): 1020–1030.
- [22] 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] . Transl Oncol, 2019, 12(6): 828–835.

(收稿日期: 2022-09-26 修回日期: 2022-11-29)