



· 综述 ·

免疫检查点抑制剂在肢端型黑色素瘤治疗中的研究进展

钱佳佳¹, 阮聪¹, 刘继勇^{1, 2}, 徐蕊¹

1. 复旦大学附属肿瘤医院闵行院区药剂科, 上海 200240;

2. 复旦大学附属肿瘤医院药剂科, 复旦大学上海医学院肿瘤学系, 上海 200032

[摘要] 近年来, 免疫检查点抑制剂 (immune checkpoint inhibitor, ICI) 在复发或转移性晚期皮肤黑色素瘤 (cutaneous melanoma, CM) 的治疗中取得重大进展, 能够显著延长患者的总生存期。但由于不同黑色素瘤亚型的生物学特性的差异导致免疫应答程度不尽相同, 其中中国的主要亚型肢端型黑色素瘤 (acral melanoma, AM) 患者从ICI治疗中获益相对有限, 特别是仅接受免疫单药治疗时。目前全球尚缺乏针对AM的统一分期分型标准及规范化治疗方案, ICI在AM罕见亚型中的临床应用证据仍然不足。在新辅助治疗中, 多项国际上大型II/III期针对CM的临床试验 (如SWOG 1801、NADINA) 表明, ICI新辅助联合治疗可以显著提高CM患者的病理学缓解率。而AM新辅助治疗仍处于探索阶段, 对于可切除的III/IV期患者, 特瑞普利单抗联合溶瘤病毒或卡瑞利珠单抗联合阿帕替尼和替莫唑胺治疗已显示出潜力, 但长期生存获益还需要更长时间及更大样本量的临床研究来证实。在辅助治疗方面, 针对BRAF突变AM患者, 来自中国的真实世界研究证实达拉非尼联合曲美替尼与程序性死亡蛋白-1 (programmed death-1, PD-1) 抑制剂单药用于治疗高风险可切除的III/IV期黑色素瘤患者的生存率差异无统计学意义, 但目前尚缺乏头对头的比较; 对于可切除的III/IV期BRAF野生型AM患者, PD-1抑制剂联合辅助治疗比单药更能够减少复发风险, 并能够提高生存率。在晚期治疗方面, 无论是帕博利珠单抗, 还是特瑞普利单抗和普特利单抗, 在中国人群中开展的临床试验疗效均较低。ICI联合其他治疗策略 (包括联合化疗、抗血管生成药物、双免疫或3种免疫) 可以改善肿瘤微环境, 预后更明确, 但安全性还有待评估; 针对ICI耐药的AM患者, 目前正在探索和验证多种治疗方案, 如免疫联合治疗、靶向治疗和化疗。此外, 一系列新兴免疫疗法 [T细胞受体工程改造、肿瘤疫苗、嵌合抗原受体T (chimeric antigen receptor T, CAR-T) 细胞疗法、抗体药物偶联物 (antibody drug conjugate, ADC)] 也正在研发中。本综述聚焦于ICI在AM治疗中的临床研究进展, 涵盖新辅助治疗、辅助治疗及晚期治疗各阶段的疗效证据与安全性评价, 并探讨潜在生物标志物和联合治疗策略, 旨在为临床实践提供理论支持和研究方向。

[关键词] 肢端型黑色素瘤; 免疫检查点抑制剂; 新辅助治疗; 辅助治疗; 联合治疗

中图分类号: R739.5 文献标志码: A

DOI: 10.19401/j.cnki.1007-3639.2025.07.009

基金项目: 上海市闵行区卫生健康系统优秀青年药学人才计划 (mwyjyx03); 上海市闵行区自然科学研究 (2023MHZ096)。

利益冲突: 作者声明无利益冲突。

伦理批件: 不需要。

知情同意: 不需要。

引用本文: 钱佳佳, 阮聪, 刘继勇, 等. 免疫检查点抑制剂在肢端型黑色素瘤治疗中的研究进展 [J]. 中国癌症杂志, 2025, 35(7): 702-709.

Funding: Excellent Young Pharmacy Talent Program of Minhang District Health System, Shanghai (mwyjyx03); Natural Science Research of Minhang District, Shanghai (2023MHZ096).

Conflicts of interest: authors declare no conflicts of interest.

Ethical approval: not required.

Informed consent: not required.

Cite this article: QIAN J J, RUAN C, LIU J Y, et al. Research progress of immune checkpoint inhibitors in the treatment of acral melanoma [J]. China Oncol, 2025, 35(7): 702-709.

Research progress of immune checkpoint inhibitors in the treatment of acral melanoma QIAN Jiajia¹, RUAN Cong¹, LIU Jiyong^{1, 2}, XU Rui¹ (1. Department of Pharmacy, Fudan University Shanghai Cancer Center Minhang Branch, Shanghai 200240, China; 2. Department of Pharmacy, Fudan University Shanghai Cancer Center, Department of Oncology, Shanghai Medical College, Fudan University, Shanghai 200032, China)

Correspondence to: XU Rui E-mail: Ruixu19911992@163.com

[Abstract] In recent years, immune checkpoint inhibitor (ICI) has led to substantial advances in the treatment of recurrent

or metastatic advanced cutaneous melanoma (CM), significantly prolonging overall survival. However, due to the biological heterogeneity across melanoma subtypes, the degree of immune responsiveness varies considerably. In particular, acral melanoma (AM) (the predominant melanoma subtype in Asian populations, including China) has demonstrated limited benefit from ICI therapy, especially in the context of monotherapy. Currently, no systematic staging and standardized treatment guidelines are available for AM, and clinical evidence supporting the use of ICI in this rare subtype remains insufficient. In the neoadjuvant setting, several large phase II/III international trials in CM, including SWOG 1801 and NADINA, have shown that ICI-based neoadjuvant combination therapy significantly improves pathological response rates compared with traditional adjuvant approaches. Nevertheless, neoadjuvant treatment in AM remains in the exploratory stage. Early-phase clinical studies in resectable stage III/IV AM suggest that toripalimab combined with intratumoral oncolytic virus therapy, or camrelizumab in combination with apatinib and temozolomide, may offer clinical benefit; however, confirmation of long-term survival benefit requires further validation in larger, prospective cohorts. In the adjuvant setting, for AM patients with *BRAF* mutations, real-world data from China have shown no significant difference in survival outcomes between dabrafenib plus trametinib and programmed death-1 (PD-1) inhibitor monotherapy in high-risk resectable stage III/IV disease, although direct head-to-head comparisons are lacking. For patients with resectable stage III/IV wild-type AM, combination adjuvant regimens incorporating PD-1 inhibitors may provide superior recurrence risk reduction and survival benefit compared to monotherapy. In the advanced disease setting, in Chinese populations, the objective response rates of PD-1 inhibitors such as pembrolizumab, toripalimab and penpulimab remain suboptimal in AM. ICI-based combination strategies (including those with chemotherapy, anti-angiogenic agents, dual or triple immune checkpoint blockade) may improve the immune microenvironment and clinical prognosis, but concerns regarding safety and tolerability persist. For patients with ICI-refractory AM, various novel approaches combining immunotherapy, targeted agents and chemotherapy are under investigation. Additionally, several next-generation immunotherapeutic modalities [including T-cell receptor-engineered (TCR-T) therapies, therapeutic cancer vaccines, chimeric antigen receptor T (CAR-T) cell therapy and antibody-drug conjugate (ADC)] are currently in development. This review aimed to provide a comprehensive overview of current clinical evidence on the use of ICI in acral melanoma across the neoadjuvant, adjuvant, and advanced disease settings. We highlighted the efficacy and safety of existing strategies, explored emerging combination regimens and predictive biomarkers, and discussed key areas for future research to inform clinical decision-making and optimize outcomes in this challenging melanoma subtype.

[**Key words**] Acral melanoma; Immune checkpoint inhibitor; Neoadjuvant; Adjuvant; Combination therapy

肢端型黑色素瘤 (acral melanoma, AM) 是一种发生在肢端皮肤, 包括手掌、脚底和甲床等部位的恶性皮肤肿瘤。不同种族间黑色素瘤亚型的患病比例存在差异, AM在高加索人种中仅占1%~2%, 而AM是亚洲人群中最主要的黑色素瘤亚型, 中国人群中AM占比高达50%^[1]。2024年2月国家癌症中心发布的数据^[2-3]显示, 中国黑色素瘤负担呈逐年加重趋势。与其他亚型黑色素瘤相比, 肿瘤分期较晚、高溃疡率和高病变厚度等因素可能导致AM患者的生存预后较差^[4]。目前免疫检查点抑制剂 (immune checkpoint inhibitor, ICI) 已经成为晚期皮肤黑色素瘤 (cutaneous melanoma, CM) 的一线治疗推荐, 但AM对ICI治疗的响应率显著较低, 且其响应模式及其与预后的关系也缺乏大样本的前瞻性研究。目前针对AM的治疗主要包括ICI治疗、分子靶向治疗、放疗、化疗和溶瘤病毒治疗^[5-6]。与CM相比, AM亚型的总体基因突变以结构重排和扩增为主要特征, 点突变负担明显较轻, 其中*KIT*突变率较高 (3%~29%)^[7-8], 但目前国内外无获批用于黑色素瘤标准治疗的*KIT*抑制剂。AM的*BRAF*突变 (10%~23%) 和*NRAS*突变 (8.0%~27.9%) 远低于CM, 且AM患者中突变型对靶向治疗的反应尚不

理想, 这些均限制了靶向治疗药物在AM亚型群体中的治疗获益。

目前单独使用化疗和ICI治疗AM的效果通常有限, 放疗灵敏度低, ICI联合治疗对AM亚型的真正疗效仍不清楚。本综述总结ICI单药及联合治疗AM的临床研究进展, 并且结合中国AM患者群体的基因组学特点和真实世界数据, 分析ICI在AM中的疗效和安全性, 旨在为AM潜在的联合免疫治疗策略提供参考。

1 新辅助治疗

新辅助免疫治疗目前在黑色素瘤中显示出潜力, 目前国内外指南对于可切除的Ⅲ期CM患者均增加了术前新辅助治疗, 但对于其他亚型黑色素瘤, 以及其他适合接受术前新辅助治疗的患者群体和最佳药物联合方案仍在探索之中。随机Ⅱ期SWOG 1801 (NCT03698019, 可切除ⅢB~ⅣC期)^[9]、Ⅲ期NADINA (NCT04949113, 可切除Ⅲ期)^[10]、多中心Ⅱ期OpACIN-neo (NCT02977052, 可切除Ⅲ期)^[11]、Ⅱ期NeoACTIVATE (NCT03554083, 可切除高危Ⅲ期)^[12]和Ⅱ期NeoTrio (NCT02858921, *BRAF* V600突变的可切除Ⅲ期) 临床研究^[13]结果均显示, 新辅助免疫单药或联合治疗对于复发风险大

的患者能够减少术后复发及转移, 并具有良好的安全性和疗效。最新一项来自国际新辅助黑色素瘤联盟 (International Neoadjuvant Melanoma Consortium, INMC) 的长期生存汇总分析^[14]共纳入818例可切除的 \geq III B期黑色素瘤患者 (*BRAF*突变患者占58%), 结果显示, 中位随访38.8个月, 新辅助治疗取得良好的长期生存获益, 程序性死亡蛋白-1 (programmed death-1, PD-1) 抑制剂单药的病理学缓解率低于*BRAF*/*MEK*抑制剂 (46% vs 51%), 但是在PD-1抑制剂基础上联合其他免疫药物 [如细胞毒性T淋巴细胞相关抗原4 (cytotoxic T lymphocyte associated antigen-4, CTLA-4) 抑制剂、淋巴细胞活化基因3 (lymphocyte activation gene 3, LAG3) 抑制剂等] 后病理学缓解率提升至58%~67%, 双免疫联合方案整体获益优于单药。

上述研究基本都是在高加索人种中进行的, 纳入的AM亚型样本量较少, 对于亚洲人群的参考意义有限。最新一项来自中国的CAP 03-NEO研究^[15]报告了卡瑞利珠单抗联合阿帕替尼和替莫唑胺方案在可切除 II/III期AM新辅助治疗中的临床价值, 病理学缓解率达到57.1%, 12个月无事件生存率为74.1%, 中位无事件生存期尚未达到, 安全性良好。一项病例报告^[16]基于SWOG 1801研究报道了1例左腋窝淋巴结转移的AM患者接受帕博利珠单抗新辅助治疗, 治疗后不仅转移灶缩小, 还诱导了原发灶消退, 从而避免了致残手术, 而且随访9个月未复发, 只出现1级治疗相关性白癜风, 耐受性良好。另外一项来自中国的局部瘤体注射溶瘤病毒联合特瑞普利单抗作为可切除的 III/IV期AM的新辅助治疗方案的研究^[17], 中位随访19个月, 1年无复发生存 (recurrence-free survival, RFS) 率达80%, 客观缓解率 (objective response rate, ORR) 为36.7%, 病理学缓解率为77.8%, 耐受性良好。

目前黑色素瘤新辅助免疫治疗已为CM患者带来了生存获益, AM新辅助治疗仍处于探索阶段, 但免疫联合治疗已显示出潜力。未来需开展更多针对该亚型的多样的新辅助治疗组合临床试验, 并且结合分子分型与个体化策略, 以改善患者预后并保留肢体功能。当然还需要更长时间及更大样本量的临床研究来证实长期生存获益。

2 辅助治疗

2024年版中国临床肿瘤学会 (Chinese Society of Clinical Oncology, CSCO) 指南^[6]中对于 II B~III D期的高危*BRAF*野生型AM亚型

黑色素瘤患者辅助治疗的推荐仍以大剂量干扰素 (high-dose interferon, HDI) 为主 (I级推荐), ICI治疗为 III级推荐。2024年版NCCN指南^[18]中辅助治疗一线推荐纳武利尤单抗或帕博利珠单抗, *BRAF*突变患者以达拉非尼联合曲美替尼 (dabrafenib plus trametinib, D+T) 为主要治疗方案。

一项多中心回顾性研究^[19]证实, ICI对比其他辅助治疗 (HDI、化疗、靶向治疗), 可切除的 III/IV期AM患者的无病生存期 (disease-free survival, DFS) 和总生存期 (overall survival, OS) 差异无统计学意义。最新一项国内研究^[20]比较了PD-1和HDI两种术后辅助治疗方案对于 II B~III D期黑色素瘤患者的生存获益和安全性, 在AM亚型中, HDI和PD-1抑制剂单药组的RFS差异无统计学意义 (28.1个月 vs 32.3个月, $P=0.299$), 但是在*BRAF* V600突变的患者中, HDI辅助治疗有优势。而另一项来自中国比较 II~III期黑色素瘤术后接受PD-1单药和中低剂量干扰素辅助治疗效果的研究^[21] (AM占74%) 显示, PD-1单药能降低复发转移率, 延长 III期患者的RFS (23个月 vs 13个月)。对于*BRAF*突变患者, 一项来自中国的真实世界研究^[22]比较了 III期黑色素瘤患者术后接受PD-1抑制剂单药和维莫非尼辅助治疗的效果, 结果显示, 对于AM, 无论*BRAF* V600E突变状态如何, 两种辅助治疗效果均无显著差异, 但接受靶向治疗的AM患者数量较少, 仍需要扩大样本量来验证这一结果。COMBI-AD研究的10年长期随访结果^[23]显示, D+T能够持续改善RFS和DMFS, 尽管初期毒性稍高, 但长期毒性较低, 且总体生存率与PD-1相当。一项倾向性评分匹配的研究^[24]表明, D+T与PD-1单药在 III期黑色素瘤的预后差异无统计学意义。

PD-1抑制剂单药术后辅助治疗的RFS不理想, 1年RFS率约为70%, 2年RFS率约为49%^[20-22, 25]。一项特瑞普利单抗联合重组人血管内皮抑制素作为 III期黑色素瘤患者的术后辅助联合治疗方案的研究 (AM占63%)^[26]显示, 1和2年RFS率分别为83%和71%, 并且总体不良反应可耐受, 提示PD-1联合治疗能够进一步提高RFS。

综上所述, PD-1抑制剂联合辅助治疗相比单药对于可切除的 III/IV期*BRAF*野生型AM患者能够减少复发风险, 并提高生存率; 对于*BRAF*突变型AM患者的术后辅助治疗, D+T和PD-1抑制

剂单药已成为高风险可切除的Ⅲ/Ⅳ期黑色素瘤的标准治疗方法，但目前缺乏头对头的比较而且*BRAF*突变型AM患者数量较少。对于ⅡB及ⅡC期AM患者辅助治疗的选择还需要大型前瞻性临床研究来进一步验证。

3 晚期AM免疫治疗现状

3.1 免疫单药治疗

2024年版NCCN指南^[18]中晚期黑色素瘤一线治疗首选PD-1抑制剂联合CTLA-4抑制剂（双免疫）治疗，其次为单药纳武利尤单抗或帕博利珠单抗，伊匹木单抗作为二线推荐。2024年版CSCO指南^[6]中*BRAF*野生型AM晚期一线推荐仍以传统化疗、靶向治疗或联合抗血管生成药物为主，*BRAF*突变型AM晚期一线推荐D+T治疗，二线推荐为帕博利珠单抗、特瑞普利单抗、普特利单抗或双免疫联合，免疫单药治疗为Ⅲ级推荐。

目前，伊匹木单抗一线治疗AM的ORR为17.8%~25.0%，中位无进展生存期（progression-free survival, PFS）为2.1~6.7个月，中位OS为21.0~38.7个月，后线治疗的ORR为11.4%，中位PFS为2.5个月，中位OS为7.2~16.7个月，3级及以上免疫相关不良反应（immune-related adverse events, irAEs）的发生率为17%^[27]。PD-1单药一线治疗AM的ORR为28.6%~42.9%，中位PFS为3.2~9.2个月，中位OS为18.6~60.1个月；后线治疗的ORR为14.0%~31.0%，中位PFS为3.2~4.1个月，中位OS为16.9~25.8个月，3级及以上irAEs的发生率为14.0%~25.5%^[28]。与伊匹木单抗相比，PD-1单药在晚期AM患者的治疗中更有优势。

普特利单抗对于二线及二线以上治疗的局部晚期或转移性AM亚型患者的ORR为16.1%，中位PFS为3.3个月，中位OS为17.9个月，显示出良好的疗效及耐受性^[29]。KEYNOTE-151研究^[30]采用帕博利珠单抗二线治疗中国不可切除的Ⅲ/Ⅳ期黑色素瘤，3年随访亚组分析结果显示，AM亚型的中位OS为14.8个月，并且程序性死亡蛋白配体-1（programmed death ligand-1, PD-L1）阳性和*BRAF*野生型对AM生存有益。POLARIS-01研究^[31]显示，特瑞普利单抗在二线治疗不可切除或转移性黑色素瘤患者的ORR为17.3%，其中AM患者的中位OS达16.9个月。而对于*BRAF*突变型AM患者，一项倾向性评分匹配的研究^[32]表明，一线治疗选择PD-1抑制剂单药比D+T有更高的中位OS（42.3个月 vs 19.8个月）。

3.2 免疫联合治疗

对于*BRAF*野生型晚期AM患者，目前2024年版CSCO指南^[6]对于PD-1抑制剂联合伊匹木单抗、PD-1联合LAG-3抑制剂都作为Ⅲ级推荐，PD-1抑制剂联合LAG-3抑制剂一线治疗更有获益趋势，并且安全性较好，免疫三药联合治疗的长期疗效和安全性需要更大样本量的前瞻性研究来证实。2024年版CSCO指南^[6]已经将免疫治疗联合抗血管生成药物和化疗在晚期一线治疗中的推荐等级提升到Ⅱ级。对于*BRAF*突变型的晚期AM，D+T目前仍是一线推荐方案，双免疫和D+T一线治疗晚期黑色素瘤的比较还需要进一步研究验证。对于*KIT*或*NRAS*突变的晚期一线治疗仍以靶向治疗或化疗联合方案为主，免疫联合方案也有比较好的临床获益；目前晚期AM患者后线治疗获批适应证的ICI包括帕博利珠单抗、特瑞普利单抗和普特利单抗，免疫联合治疗也有多种方案选择。

ICI联合化疗一线治疗AM，在提高缓解率和延长生存期方面显著优于化疗和PD-1抑制剂单药。一项评估PD-1抑制剂联合替莫唑胺作为一线治疗不可切除晚期黑色素瘤患者的疗效的研究（AM为28例）^[33]显示，联合治疗组的ORR和PFS显著高于PD-1抑制剂单药和化疗组，且不增加不良反应。ICI联合放疗在晚期AM黑色素瘤中是否比单一免疫治疗更有效，需要进一步的前瞻性研究验证。来自韩国的一项研究^[34]比较了ICI单药和ICI联合姑息性放疗对于转移性黑色素瘤患者的疗效（AM占81.1%），发现ICI联合短期姑息性放疗（在ICI治疗后2周内给予放疗）或针对实质部位的放疗后ORR有改善的趋势，并且没有产生附加不良反应。KEYNOTE 022^[35]、IMSpire 150^[36]等靶向治疗联合免疫治疗的研究都发现PD-1抑制剂与D+T三药联合治疗的毒性过大且附加效益极小，目前2024年版NCCN指南^[18]中三药联合方案已经不推荐在晚期转移性CM患者中一线使用。DREAMseq研究^[37]证实对于*BRAF*突变的患者，先选择双免疫治疗，在总的疾病控制时间和生存上更具有优势，远期生存更长，3级以上不良反应发生率相当，与D+T相比，ICI治疗或可成为更佳的一线治疗方案。针对*KIT*突变黑色素瘤患者开展的PD-1联合伊马替尼的临床研究^[38]也取得较好的疗效，ORR可达58.8%，疾病控制率（disease control rate, DCR）为82.4%，3级以上相关不良反应的发生率为20%。针对*NRAS*突变，PD-1抑制剂联合白蛋白

白结合型紫杉醇、替莫唑胺/达卡巴嗪或TKI一线治疗的PFS、ORR和DCR均显著高于化疗或PD-1单药治疗,并且耐受性良好,但联合治疗并不能延长OS,并且对于NRAS突变AM患者,白蛋白结合型紫杉醇联合PD-1在一线治疗中具有更好的临床获益^[39]。

免疫治疗联合抗血管生成药物这种组合方式拥有良好的临床价值,但目前更有效的组合方案依然在探索。一项单臂II期卡瑞利珠单抗联合阿帕替尼和替莫唑胺一线治疗晚期AM的研究^[40]显示,三药组合的ORR高达66.7%,DCR也高达91.7%,安全性可控,该治疗方案也被纳入到2024年版CSCO黑色素瘤诊疗指南^[6]中,作为晚期患者的一线治疗II级推荐。另外一项卡瑞利珠单抗联合法米替尼治疗晚期AM的II期临床试验^[41],免疫经治组(二线治疗)的结果显示,ORR为17.6%,DCR为64.7%,中位PFS为6个月,mOS未达到。

双免疫或3种免疫(LAG-3抑制剂、CTLA-4抑制剂和PD-1抑制剂)通过不同的机制联合在晚期黑色素瘤治疗中效果显著。一项大规模回顾性研究^[42]探索了ICI[PD-1抑制剂和(或)伊匹木单抗]一线治疗AM的有效性和安全性,与PD-1抑制剂单药相比,免疫联合治疗的ORR显著高于免疫单药治疗(43% vs 26%),但并没有转化为改善的OS。LAG-3抑制剂瑞拉利单抗与纳武利尤单抗组合治疗晚期黑色素瘤,PFS为4.6~10.1个月^[43]。对于AM亚型患者,双免疫治疗获益更为明显,并且无论BRAF突变状态如何,LAG-3或PD-L1的表达量在预测双免疫治疗获益优于单免疫治疗方面并不明确。一项研究国产LAG-3单抗LBL-007联合特瑞普利单抗一线治疗晚期黑色素瘤(其中AM占85%)疗效的研究^[44]结果显示,ORR为23.6%,DCR为58.2%,中位PFS为5.7个月。另外一项研究^[45]比较了PD-1抑制剂联合CTLA-4抑制剂(NIVO+IPI)和PD-1抑制剂联合LAG-3抑制剂(NIVO+RELA)一线治疗晚期黑色素瘤的疗效,结果显示,在BRAF突变组和乳酸脱氢酶升高2倍以上的亚组中,PD-1抑制剂联合CTLA-4抑制剂更有获益趋势,PD-1抑制剂联合LAG-3抑制剂则有更好的安全性(61% vs 23%)。RELATIVITY-048研究^[46]显示,纳武利尤单抗、瑞拉利单抗和伊匹木单抗三药联合一线治疗晚期黑色素瘤患者,显示出良好的疗效,AM亚型患者的ORR为25%。三药联合的3~4级不良反应发生率为39%,因为不良反应导致治疗中

断率为41%。三药联合一线治疗晚期AM黑色素瘤的疗效和安全性急需大样本的临床数据支撑。

4 ICI耐药后的药物治疗选择

针对ICI耐药的AM患者,目前正在探索和验证多种治疗方案。一项针对AM患者PD-1抑制剂单药治疗失败后补救性全身治疗的研究^[47]结果显示,纳武利尤单抗和伊匹木单抗联合治疗组生存期最长(中位OS为18.9个月),但伊匹木单抗组、免疫联合治疗组、化疗组和D+T组的ORR、PFS和OS差异不显著。化疗联合抗血管生成药物方案在PD-1抑制剂耐药患者中也显示出有希望的疗效。白蛋白结合型紫杉醇或替莫唑胺联合抗血管生成药物作为挽救性治疗^[48],其ORR和DCR分别为5.8%和63.8%,中位PFS为3.0个月。针对BRAF突变的转移性黑色素瘤,DREAMseq^[37]和EMRseq^[49]等靶向治疗联合免疫治疗的研究结果表明,先免疫治疗后靶向治疗的长期生存略优。

由此可见,对于PD-1抑制剂耐药后的AM,免疫联合治疗并不比化疗、靶向治疗和免疫单药治疗更有效。此外,一系列新兴免疫疗法[T细胞受体工程改造、肿瘤疫苗、嵌合抗原受体T(chimeric antigen receptor T, CAR-T)细胞疗法、抗体药物偶联物(antibody drug conjugate, ADC)]正在研发中,将成为未来黑色素瘤治疗研究的重要方向。

5 讨论与展望

目前以PD-1抑制剂为基础的联合新辅助治疗(CTLA-4抑制剂、LAG3抑制剂、溶瘤病毒、TLR激动剂、抗血管生成药物及不同的靶向治疗药物等)在黑色素瘤中已经取得了显著的进展。本文总结了SWOG 1801和NADINA两项多中心研究中新辅助治疗对于可切除的III/IV期黑色素瘤患者治疗中的潜在优势,特别是在提高病理学完全缓解率和RFS方面。尽管新辅助治疗显示出良好的疗效,但其安全性和最佳治疗方案的选择仍需进一步研究验证。对于AM亚型需要进一步研究以确定最佳的新辅助治疗方案,还需要更长时间的随访以评估新辅助治疗对患者长期生存率的影响。对于BRAF突变型AM患者的术后辅助治疗,HDI或靶向治疗仍是主要推荐方案,PD-1抑制剂免疫治疗也是不错的选择;对于BRAF野生型AM患者,PD-1抑制剂单药与其他辅助治疗效果相当,未来可能需要更多前瞻性研究来评估ICI联合辅助治疗在AM中的附加价值。

最新一项针对中国转移性黑色素瘤患者使用ICI治疗的生存结局的真实世界研究^[50]显示,

无论年龄、*BRAF*突变状态、乳酸脱氢酶高低、是否骨转移及化疗方案如何，患者都可以从免疫治疗中获益。对于*BRAF*突变型AM患者的一线治疗，D+T与免疫治疗的选择还需要更多的头对头临床研究来探索；对于*BRAF*野生型AM患者的一线治疗，由于化疗对生存率的影响有限，手掌和足底黑色素瘤更倾向于推荐免疫单药治疗，甲床黑色素瘤免疫联合治疗预后更明确，但仍需更大规模的随机对照试验来进一步验证其疗效，并优化治疗方案。后线治疗方式以化疗联合或免疫联合治疗为主。同时随着ICI在黑色素瘤中的广泛应用，寻找有效的生物标志物来预测患者对ICI的反应率也尤为重要。目前发现在肿瘤微环境中，外周血液标志物（循环肿瘤DNA）、肠道微生物菌群及其代谢产物等生物标志物可以预测黑色素瘤的免疫治疗效果，降低耐药发生率，提高免疫治疗效率。北京大学肿瘤医院斯璐教授团队^[51]总结建立了属于中国AM亚型患者接受免疫单药治疗的疗效预测模型。未来期望有更多预测免疫联合方案疗效的临床研究开展，通过不断筛选和开发与ICI治疗相关的生物标志物来选择AM免疫治疗的精确获益人群，指导个体化临床治疗，降低耐药性及不良反应。

6 总 结

对于AM患者，无论处于新辅助治疗、辅助治疗或晚期治疗阶段，免疫联合治疗均是AM患者潜在获益的治疗策略。其中联合治疗方式包括免疫治疗、化疗、靶向治疗、肿瘤疫苗及局部治疗等。未来精准的联合治疗决策还需要更多前瞻性研究继续筛选ICI治疗相关生物标志物，并验证有效的组合策略，进一步提高个体化免疫治疗的精准性和有效性。

第一作者：

钱佳佳（ORCID: 0000-0003-4447-0373），硕士，主管药师。

通信作者：

徐蕊（ORCID: 0009-0006-6397-8593），硕士，主管药师，复旦大学附属肿瘤医院闵行院区药剂科副主任（主持工作），E-mail: Ruixu19911992@163.com。

作者贡献声明：

钱佳佳：文献检索及文章撰写修改；阮聪：文献检索；刘继勇：文章修改及审核；徐蕊：文章撰写修改及审核。

[参 考 文 献]

[1] CHANG J W. Acral melanoma: a unique disease in Asia [J].

JAMA Dermatol, 2013, 149(11): 1272–1273.

[2] SIEGEL R L, GIAQUINTO A N, JEMAL A. Cancer statistics, 2024 [J]. CA A Cancer J Clin, 2024, 74(1): 12–49.

[3] HAN B F, ZHENG R S, ZENG H M, et al. Cancer incidence and mortality in China, 2022 [J]. J Natl Cancer Cent, 2024, 4(1): 47–53.

[4] PEREZ M C, MESSINA J L, KARAPETYAN L, et al. Acral melanoma: clinical advances and hope for the future [J]. Clin Adv Hematol Oncol, 2023, 21(8): 400–409.

[5] ZHANG Y Q, LAN S J, WU D. Advanced acral melanoma therapies: current status and future directions [J]. Curr Treat Options Oncol, 2022, 23(10): 1405–1427.

[6] 徐瑞华, 李进, 马军, 等. 中国临床肿瘤学会(CSCO)常见恶性肿瘤诊疗指南-2024-上册 [M]. 北京: 人民卫生出版社, 2024.

XU R H, LI J, MA J, et al. Chinese Society of Clinical Oncology (CSCO) guidelines for the diagnosis and treatment of common malignancies (2024)-volume 1 [M]. Beijing: People's Medical Publishing House, 2024.

[7] KONG Y, SI L, GUO J, et al. Aberrations of *KIT*, *BRAF*, *NRAS*, and *PDGFRA* in Chinese melanoma patients and their significance: large, scale analysis of 644 patients [J]. J Clin Oncol, 2011, 29(15_suppl): 8568.

[8] 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.

[9] OLIVIER T, PRASAD V. Neoadjuvant followed by adjuvant pembrolizumab in melanoma: time biases in the data analysis of the SWOG S1801 trial [J]. Transl Oncol, 2024, 45: 101959.

[10] BLANK C U, LUCAS M W, SCOLYER R A, et al. Neoadjuvant nivolumab and ipilimumab in resectable stage III melanoma [J]. N Engl J Med, 2024, 391(18): 1696–1708.

[11] VERSLUIS J M, MENZIES A M, SIKORSKA K, et al. Survival update of neoadjuvant ipilimumab plus nivolumab in macroscopic stage III melanoma in the OpACIN and OpACIN-neo trials [J]. Ann Oncol, 2023, 34(4): 420–430.

[12] HIEKEN T J, NELSON G D, FLOTTE T J, et al. Neoadjuvant cobimetinib and atezolizumab with or without vemurafenib for high-risk operable stage III melanoma: the phase II NeoACTIVATE trial [J]. Nat Commun, 2024, 15(1): 1430.

[13] LONG G V, CARLINO M S, AU-YEUNG G, et al. Neoadjuvant pembrolizumab, dabrafenib and trametinib in *BRAF* V600-mutant resectable melanoma: the randomized phase 2 NeoTrio trial [J]. Nat Med, 2024, 30(9): 2540–2548.

[14] LONG G V, BLANK C U, AMARIA R N, et al. LBA41 Long-term survival with neoadjuvant therapy in melanoma: updated pooled analysis from the International Neoadjuvant Melanoma Consortium (INMC) [J]. Ann Oncol, 2024, 35: S1232.

[15] MAO L L, LI C L, DAI J, et al. Neoadjuvant camrelizumab plus apatinib and temozolomide for resectable stage II/III acral melanoma: the CAP 03-NEO trial [C]. Chicago: ASCO, 2025.

[16] HANSEN I, RÜNGER A, NOEBEL C, et al. Prevention of amputation by neoadjuvant therapy with pembrolizumab in acrolentiginous melanoma [J]. J Eur Acad Dermatol Venereol, 2024, 38(9): e820–e822.

[17] LIU J Y, WANG X, LI Z W, et al. Neoadjuvant oncolytic virus orienx010 and toripalimab in resectable acral melanoma: a phase I b trial [J]. Signal Transduct Target Ther, 2024, 9(1): 318.

[18] National Comprehensive Cancer Network. NCCN clinical

- practice guidelines in oncology: melanoma: cutaneous. Version 2. 2024 [EB/OL]. [2025-07-15]. https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/melanoma.pdf.
- [19] ARAK H, ERKILIÇ S, YASLIKAYA Ş, et al. The effectiveness of adjuvant PD-1 inhibitors in patients with surgically resected stage III/IV acral melanoma [J]. *J Immunother*, 2024, 47(5): 182-189.
- [20] 郑科琳, 赵莲君, 任宇, 等. II B-III D期黑色素瘤患者术后辅助PD-1抗体对比高剂量干扰素: 一项回顾性队列研究 [J]. *中国肿瘤生物治疗杂志*, 2024, 31(5): 484-492.
ZHENG K L, ZHAO L J, REN Y, et al. PD-1 antibody versus high-dose interferon as post-operation adjuvant therapy for stage II B-III D melanoma patients: a retrospective cohort study [J]. *Chin J Cancer Biother*, 2024, 31(5): 484-492.
- [21] 任兆淦, 徐宇, 华占强, 等. II~III期皮肤型和肢端型黑色素瘤术后程序性死亡蛋白1单抗辅助治疗的疗效 [J]. *中华肿瘤杂志*, 2023, 45(11): 973-980.
REN Z G, XU Y, HUA Z Q, et al. Efficacy of adjuvant programmed cell death 1(PD-1) monoclonal antibody immunotherapy in Chinese patients with resected stage II-III melanoma [J]. *Chin J Oncol*, 2023, 45(11): 973-980.
- [22] 李婷, 徐宇, 贾东东, 等. 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 [J]. *中国癌症杂志*, 2022, 32(12): 1147-1157.
LI T, XU Y, JIA D D, et al. 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 [J]. *China Oncol*, 2022, 32(12): 1147-1157.
- [23] BLOEM M, VAN NOT O J, AARTS M J B, et al. Adjuvant treatment with anti-PD-1 in acral melanoma: a nationwide study [J]. *Int J Cancer*, 2024, 155(8): 1455-1465.
- [24] BLOEM M, DE MEZA M M, AARTS M J B, et al. Adjuvant BRAF/MEK versus anti-PD-1 in BRAF-mutant melanoma: propensity score-matched recurrence-free, distant metastasis-free, and overall survival analysis [J]. *J Clin Oncol*, 2024, 42(16_suppl): 9573.
- [25] BAI X, LAWLESS A R, CZAPLA J A, et al. Benefit, recurrence pattern, and toxicity to adjuvant anti-PD-1 monotherapy varies by ethnicity and melanoma subtype: an international multicenter cohort study [J]. *JAAD Int*, 2024, 15: 105-114.
- [26] HU X, XU Y, SUN Y, et al. Toripalimab (anti-PD-1) plus recombinant human endostatin as adjuvant therapy in patients with resected stage III melanoma: interim analysis of an open-label phase II trial [J]. *J Clin Oncol*, 2024, 42(16_suppl): e21557.
- [27] JOHNSON D B, PENG C, ABRAMSON R G, et al. Clinical activity of ipilimumab in acral melanoma: a retrospective review [J]. *Oncologist*, 2015, 20(6): 648-652.
- [28] ZHENG Q Y, LI J R, ZHANG H L, et al. Immune checkpoint inhibitors in advanced acral melanoma: a systematic review [J]. *Front Oncol*, 2020, 10: 602705.
- [29] CUI C L, CHEN Y, LUO Z G, et al. Safety and efficacy of Pucotenlimab (HX008)-a humanized immunoglobulin G4 monoclonal antibody in patients with locally advanced or metastatic melanoma: a single-arm, multicenter, phase II study [J]. *BMC Cancer*, 2023, 23(1): 121.
- [30] SI L, ZHANG X S, SHU Y Q, et al. Pembrolizumab in Chinese patients with advanced melanoma: 3-year follow-up of the KEYNOTE-151 study [J]. *Front Immunol*, 2022, 13: 882471.
- [31] TANG B, CHI Z, CHEN Y, et al. Safety, efficacy, and biomarker analysis of toripalimab in previously treated advanced melanoma: results of the POLARIS-01 multicenter phase II trial [J]. *Clin Cancer Res*, 2020, 26(16): 4250-4259.
- [32] VAN BREESCHOTEN J, WOUTERS M W J M, HILARIUS D L, et al. First-line BRAF/MEK inhibitors versus anti-PD-1 monotherapy in BRAF V600-mutant advanced melanoma patients: a propensity-matched survival analysis [J]. *Br J Cancer*, 2021, 124(7): 1222-1230.
- [33] HU T, SUN W, XU Y, et al. Combination of pembrolizumab plus temozolomide therapy in unresectable and advanced melanoma: a multicenter retrospective analysis in China [J]. *Ann Transl Med*, 2021, 9(21): 1625.
- [34] LEE J, CHANG J S, ROH M R, et al. Clinical outcomes of immune checkpoint blocker therapy for malignant melanoma in Korean patients: potential clinical implications for a combination strategy involving radiotherapy [J]. *Cancer Res Treat*, 2020, 52(3): 730-738.
- [35] MAIO M, CARLINO M S, JOSHUA A M, et al. KEYNOTE-022: pembrolizumab with trametinib in patients with BRAF wild-type melanoma or advanced solid tumours irrespective of BRAF mutation [J]. *Eur J Cancer*, 2022, 160: 1-11.
- [36] MCARTHUR G A, GUTZMER R, STROYAKOVSKIY D, et al. Overall survival (OS) with first-line atezolizumab (A) or placebo (P) in combination with vemurafenib (V) and cobimetinib (C) in BRAF V600 mutation-positive advanced melanoma: second interim OS analysis of the phase 3 IMspire150 study [J]. *J Clin Oncol*, 2022, 40(16_suppl): 9547.
- [37] ATKINS M B, LEE S J, CHMIELOWSKI B, et al. DREAMseq (doublet, randomized evaluation in advanced melanoma sequencing): a phase III trial-ECOG-ACRIN EA6134 [J]. *J Clin Oncol*, 2021, 39(36_suppl): 356154.
- [38] SI L, QI Z, DAI J, et al. A single-arm, phase II clinical study of imatinib mesylate/toripalimab combo in patients (pts) with advanced melanoma harboring *c-Kit* mutation or amplification [J]. *Ann Oncol*, 2022, 33: S919.
- [39] WANG J H, JIANG H, HUANG F X, et al. Clinical features and response to systemic therapy in NRAS-mutant Chinese melanoma patients [J]. *J Cancer Res Clin Oncol*, 2023, 149(2): 701-708.
- [40] SI L, LI C L, BAI X, et al. A phase II clinical trial of camrelizumab (CAM, an IgG4 antibody against PD-1) combined with apatinib (APA, a VEGFR-2 tyrosine kinase inhibitor) and temozolomide (TMZ) as the first-line treatment for patients (pts) with advanced acral melanoma (AM) [J]. *J Clin Oncol*, 2022, 40(16_suppl): 9508.
- [41] MAO L L, SI L, LI C L, et al. Phase II clinical trial of camrelizumab combined with famitinib for advanced acral and mucosal melanoma [J]. *J Clin Oncol*, 2023, 41(16_suppl): 9550.
- [42] BHAVE P, AHMED T, LO S N, et al. Efficacy of anti-PD-1 and ipilimumab alone or in combination in acral melanoma [J]. *J Immunother Cancer*, 2022, 10(7): e004668.
- [43] Tawbi H A, Schadendorf D, Lipson E J, et al. Relatlimab and nivolumab versus nivolumab in untreated advanced melanoma [J]. *New England Journal of Medicine*, 2022, 386(1): 24-34.
- [44] BAI X, LI M, CHEN Y, et al. Updated safety and efficacy results from the phase I study of either LBL-007 (an anti-LAG-3 antibody) in combination with toripalimab (an anti-PD-1 antibody) or LBL-007 in combination with toripalimab and axitinib in patients with advanced melanoma [J]. *J Clin Oncol*, 2023, 41(16_suppl): 9541.
- [45] SCHADENDORF D, TAWBI H A, LIPSON E J, et al. Efficacy and safety of first-line (1L) nivolumab plus relatlimab (NIVO+RELA) versus NIVO plus ipilimumab (NIVO+IPI) in

- advanced melanoma: an indirect treatment comparison (ITC) using patient-level data (PLD) [J]. *J Clin Oncol*, 2023, 41(16_suppl): 9552.
- [46] ASCIERTO P A, DUMMER R, GAUDY-MARQUESTE C, et al. Efficacy and safety of triplet nivolumab, relatlimab, and ipilimumab (NIVO+RELA+IPD) in advanced melanoma: results from RELATIVITY-048 [J]. *J Clin Oncol*, 2024, 42(16_suppl): 9504.
- [47] MORI T, NAMIKAWA K, YAMAZAKI N, et al. Efficacy of salvage therapies for advanced acral melanoma after anti-PD-1 monotherapy failure: a multicenter retrospective study of 108 Japanese patients [J]. *Front Med (Lausanne)*, 2023, 10: 1229937.
- [48] 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]. *Transl Oncol*, 2021, 14(1): 100949.
- [49] WEICHENTHAL M, SVANE I M, KANDOLF SEKULOVIC L, et al. EMRseq: registry-based outcome analysis on 1 000 patients with *BRAF* V600-mutated metastatic melanoma in Europe treated with either immune checkpoint or BRAF-/MEK inhibition [J]. *J Clin Oncol*, 2022, 40(16_suppl): 9540.
- [50] CHEN Q Q, ZHAO Y, LI P P, et al. Survival analysis of comprehensive treatment in Chinese patients with metastatic melanoma: a retrospective analysis [J]. *Skin Res Technol*, 2024, 30(2): e13546.
- [51] ZHOU L, SHAO L Z, GAO S Y, et al. Impact of response patterns for patients with advanced acral melanoma treated with anti-programmed death-1 monotherapy [J]. *Br J Dermatol*, 2023, 188(1): 112-121.
- (收稿日期: 2024-11-19 修回日期: 2025-06-17)
(责任编辑: 李广涛)

编者·作者·读者

观察性流行病学研究的报告指南——STROBE

观察性研究在调查疾病病因、医疗干预的效果和疾病方面具有重要作用，主要设计类型包括队列研究、病例对照研究和横断面研究。如果观察性流行病学研究的报告不完整、不充分，就会妨碍对研究结果的严格评价与合理解释。因此，观察性流行病学研究必须完整、详细地报告与研究结果、偏倚、适用性等密切相关的重要内容，使读者能够对研究的内部和外部真实性进行评价。

为更好地推动观察性流行病学研究的报告，观察性流行病学研究的报告指南（STrengthening the Reporting of OBservational studies in Epidemiology, STROBE）应运而生。STROBE由一份清单组成，该清单包含了在三种主要观察性流行病学研究类型（即队列研究、病例对照研究和横断面研究）中应报告的项目。

《中国癌症杂志》编辑部严格执行STROBE，投稿作者需严格按照STROBE的要求进行主要观察性流行病学研究类型（即队列研究、病例对照研究和横断面研究）论文的撰写。

STROBE清单详见《中国癌症杂志》网址：

http://www.china-oncology.com/attached/file/20231008/20231008164253_648.pdf.

《中国癌症杂志》编辑部