

PD-1/PD-L1抑制剂在黑色素瘤治疗中的研究进展

张云¹, 阿基业^{1*}, 陈西敬^{2*}

¹中国药科大学多靶标天然药物全国重点实验室, 江苏 南京

²中国药科大学基础医学与临床药学学院, 江苏 南京

收稿日期: 2026年3月2日; 录用日期: 2026年3月21日; 发布日期: 2026年3月31日

摘要

黑色素瘤是一种由黑色素细胞引起的高肿瘤突变负荷(tumor mutation burden, TMB), 高侵袭性且易转移的恶性肿瘤, 且病因复杂, 紫外线是主要危险因素。程序性死亡受体1 (programmed death-1, PD-1)/程序性死亡配体1 (programmed death-ligand 1, PD-L1)是调节免疫反应的免疫检查点, 二者结合后, 抑制T细胞增殖和活性, 导致肿瘤微环境中T细胞耗竭, 促进肿瘤的免疫逃逸。免疫检查点抑制剂(immune checkpoint inhibitors, ICIs), 特别是以PD-1/PD-L1为靶点的单抗类抑制剂的应用彻底改变了黑色素瘤的治疗格局, 显著改善患者预后。PD-1/PD-L1单抗药物与其他药物的联合用药有望进一步提高黑色素瘤患者的生存率。本文对黑色素瘤的流行病学和发病机制进行了回顾, 总结了PD-1/PD-L1抑制剂当前的研究现状, 重点讨论了已上市的PD-1/PD-L1单抗临床疗效和联合用药方案, 为药物的开发和合理的临床联合治疗策略提供参考。

关键词

黑色素瘤, PD-1/PD-L1, 免疫检查点抑制剂, 联合用药

Research Advances in PD-1/PD-L1 Inhibitors for Melanoma Therapeutics

Yun Zhang¹, Jiye A^{1*}, Xijing Chen^{2*}

¹State Key Laboratory of Natural Medicines, China Pharmaceutical University, Nanjing Jiangsu

²School of Basic Medicine and Clinical Pharmacy, China Pharmaceutical University, Nanjing Jiangsu

Received: March 2, 2026; accepted: March 21, 2026; published: March 31, 2026

*通讯作者。

文章引用: 张云, 阿基业, 陈西敬. PD-1/PD-L1 抑制剂在黑色素瘤治疗中的研究进展[J]. 世界肿瘤研究, 2026, 16(2): 101-112. DOI: 10.12677/wjcr.2026.162012

Abstract

Melanoma is a highly malignant tumor characterized by a high tumor mutation burden (TMB) caused by melanocytes; it is highly invasive and prone to metastasis. Its etiology is complex, with ultraviolet radiation being a primary risk factor. Programmed death-1 (PD-1)/programmed death-ligand 1 (PD-L1) are immune checkpoints regulating immune responses. Their binding inhibits T-cell proliferation and activity, leading to T-cell exhaustion in the tumor microenvironment and promoting tumor immune escape. Immune checkpoint inhibitors (ICIs), particularly monoclonal antibody inhibitors targeting PD-1/PD-L1, have revolutionized melanoma treatment, significantly improving patient outcomes. Combination therapy with PD-1/PD-L1 monoclonal antibodies and other agents holds promise for further enhancing survival rates in melanoma patients. This review examines the epidemiology and pathogenesis of melanoma, summarizes the current research status of PD-1/PD-L1 inhibitors, and focuses on the clinical efficacy of marketed PD-1/PD-L1 monoclonal antibodies and combination regimens. It aims to provide insights for drug development and rational clinical combination therapy strategies.

Keywords

Melanoma, PD-1/PD-L1, Immune Checkpoint Inhibitors, Combination Therapy

Copyright © 2026 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

1. 引言

黑色素瘤是具有高侵袭性、预后差的恶性肿瘤，黑色素细胞主要存在于人的皮肤、眼睛(葡萄膜和结膜)、黏膜、耳蜗、脑膜和心脏等组织中[1]。近年来，黑色素瘤发病率持续升高，2022 年全球新增皮肤黑色素瘤病例约为 33.1647 万，比 2018 年增加约 15.3% [2]。同期中国皮肤黑色素瘤的发病例数为 0.88 万，死亡例数 0.38 万[3]。从 1990 年至 2019 年，我国皮肤黑色素瘤粗发病率增长了 2.84 倍，且年龄越大发病率越高[4]。与欧美国家相比，我国皮肤黑色素瘤发病率和死亡率相对较低，但由于人口基数大、日益增长的发病率和人口老龄化的加剧，这极大增加了我国公共卫生的负担。

PD-1 与肿瘤细胞表面的 PD-L1 结合后，抑制 T 细胞增殖和活性，肿瘤细胞逃避免疫系统的监视和攻击[5]。PD-1/PD-L1 抑制剂可以阻断两者的结合，恢复 T 细胞活性。黑色素瘤是高 TMB 和高免疫原性的恶性肿瘤，大量的突变产生肿瘤特异性抗原以及肿瘤微环境中大量淋巴细胞的浸润为免疫治疗奠定了良好的基础，因此免疫治疗也最先应用于黑色素瘤的临床治疗[6]。细胞毒性 T 淋巴细胞相关蛋白 4 (cytotoxic T lymphocyte-associated antigen-4, CTLA-4)抑制剂伊匹木单抗(Ipilimumab)的获批开启了黑色素瘤免疫治疗的新时代，各种 ICIs 井喷式出现在肿瘤治疗领域，特别是以 PD-1/PD-L1 为靶点的药物。以 ICIs 为主的免疫治疗的兴起，极大提高了黑色素瘤患者的生存率[7]。

2. 黑色素瘤

黑色素细胞在黑色素体中产生黑色素以保护皮肤免受紫外线带来的伤害[1]。皮肤黑色素瘤是黑色素瘤中最常见的亚型(约占 90%)，其次是葡萄膜黑色素瘤、肢端黑素瘤、黏膜黑色素瘤[8]。欧美国家 90% 以上的黑色素瘤病例是皮肤型，中国以肢端型和黏膜型为主[9]。黑色素瘤的病因比较复杂，主要危险因

素包含紫外线、痣、家族病史和皮肤、眼睛、头发的颜色等，由突变导致的遗传性黑色素瘤相对较少，通常与 *CDKN2A*、*CDK4*、*MC1R* 基因等有关[8][10]。

紫外线是皮肤黑色素瘤的主要危险因素，强烈紫外线可以直接损伤皮肤并诱导 DNA 损伤，造成黑色素细胞的恶性转化[10]。皮肤黑色素瘤最常发生突变的基因为 *BRAF* (47%~64%)和 *NRAS* (28%) [11]。黏膜黑色素瘤和肢端黑色素瘤 TMB 低，仅 16.4%的黏膜型和 15%~20%的肢端型携带 *BRAF* 突变，主要特征是拷贝数和染色体结构异常，黏膜型多与 *CCND1* 和 *CDK4* 等基因扩增，*CDKN2A*、*NF1* 基因和 *PTEN* 基因等缺失以及 *NRAS*、*KIT* 等基因突变有关；肢端型 *KIT* 基因突变较多[11]-[13]。

黑色素细胞恶化成为黑色素瘤需要多种基因和多种信号通路的共同作用[10]。丝裂原活化蛋白激酶 (mitogen activated protein kinase, MAPK) 通路与黑色素瘤发生发展最为相关。生长因子与膜表面的受体酪氨酸激酶结合后，RAS 蛋白结合 GTP，招募并激活 RAF 激酶启动级联反应，信号通过 MEK-ERK 通路进一步放大，激活转录因子，促进细胞增殖[14]。MAPK 通路的关键蛋白的 *BRAF*、*NRAS*、*NF1* 和 *KIT* 基因发生突变，该通路会被过度激活，细胞周期调节失衡，促进肿瘤细胞生长[10]。*BRAF* 蛋白是 Raf 激酶家族中对 MEK 激活作用最强的蛋白，*BRAF* 突变是黑色素瘤最常见突变类型，包括 V600E 突变(最常见)、V600K 突变、V600R 突变和 V600D 突变[14]。细胞周期调节失控为黑色素瘤的入侵提供了潜力，*CDKN2A* 基因编码 p16 和 p14 蛋白，前者抑制 CDK4/CDK6 活性，后者抑制 p53 泛素化降解，细胞分裂周期停滞[15]。*CDKN2A* 基因突变后，促进细胞周期从 G1 期向 S 期进展，破坏了正常细胞周期的调控，肿瘤细胞快速增殖[15]。约 70%的黑色素瘤存在 AKT 通路的过度激活，活化的磷脂酰肌醇 3 激酶(phosphatidylinositol 3-kinase, PI3K)磷酸化 PIP2 生成 PIP3，PIP3 磷酸化 AKT 并激活其活性，作用于雷帕霉素靶蛋白，调节细胞的生长和增殖[10][14]。PTEN 蛋白将 PIP3 去磷酸化转化成 PIP2，抑制 AKT 通路激活。在黑色素瘤中 PTEN 基因的沉默或缺失和 AKT 基因扩增都可以过度激活 AKT 通路，促进肿瘤的进展和转移[15]。此外，黑色素瘤通过免疫检查点逃避免疫系统的监视和攻击，如黑色素瘤细胞利用 T 细胞分泌的干扰素- γ ，通过 Janus 激酶/信号传导及转录激活蛋白(signal transducer and activator of transcription, STAT)通路上调 PD-L1 的表达，抑制效应 T 细胞的活性[16]。

化疗、靶向治疗和免疫治疗是黑色素瘤的三种全身治疗方式。化疗形成了以 DNA 烷化剂达卡巴嗪、替莫唑胺和福莫司汀为主的治疗方式[7]。以维莫非尼(vemurafenib)为主的 *BRAF* 抑制剂和以替尼类药物为主的 MEK 抑制剂为携带 *BRAF* 突变的患者提供了靶向治疗[17]。黑色素瘤对化疗药物产生了高度耐药且人们对免疫系统在肿瘤治疗中的作用认识的不断深入，免疫治疗药物开始进入黑色素瘤治疗中[7]。以 CTLA-4 和 PD-1/PD-L1 等为靶点的 ICI、免疫疫苗、T 细胞疗法形成了当前黑色素瘤免疫治疗的主要方式[6]。

3. PD-1/PD-L1 抑制剂

PD-1 (CD279)主要在 T 细胞、B 细胞、NK 细胞、树突状细胞等上表达[18]。PD-L1 (CD274)是 PD-1 的主要配体，其在淋巴细胞、内皮和上皮细胞低水平表达以及各种癌细胞中表达[19]。当肿瘤细胞或抗原呈递细胞(antigen presenting cell, APC)表面的 PD-L1 结合并激活 T 细胞上的 PD-1 后，PD-1 的胞内结构域被蛋白酪氨酸激酶 Lck 磷酸化，募集 SHP-2，TCR 的免疫受体酪氨酸的激活基序 CD-3 ζ 和 zeta 链相关蛋白激酶 70 以及 CD28 介导的 PI3K 去磷酸化，抑制 TCR 信号和 CD28 共刺激信号的传导，抑制 T 细胞的活化，进而导致肿瘤微环境中 T 细胞耗竭，实现肿瘤的免疫逃逸[19][20]。PD-1 与 PD-L1 结合抑制下游的 PI3K/AKT 通路、RAS-MEK-ERK 通路、PKC θ 信号通路的激活，进而促进 T 细胞的凋亡，抑制其增殖和细胞因子的分泌[21][22] (见图 1)。

黑色素瘤、肺癌、前列腺癌以及肾癌中有 PD-L1 的表达[23]。临床中发现 45%的黑色素瘤组织中 PD-L1 存在过表达的现象，PD-L1 的表达与 ICI 反应率提高有关[15]。目前针对 PD-1/PD-L1 通路的药物

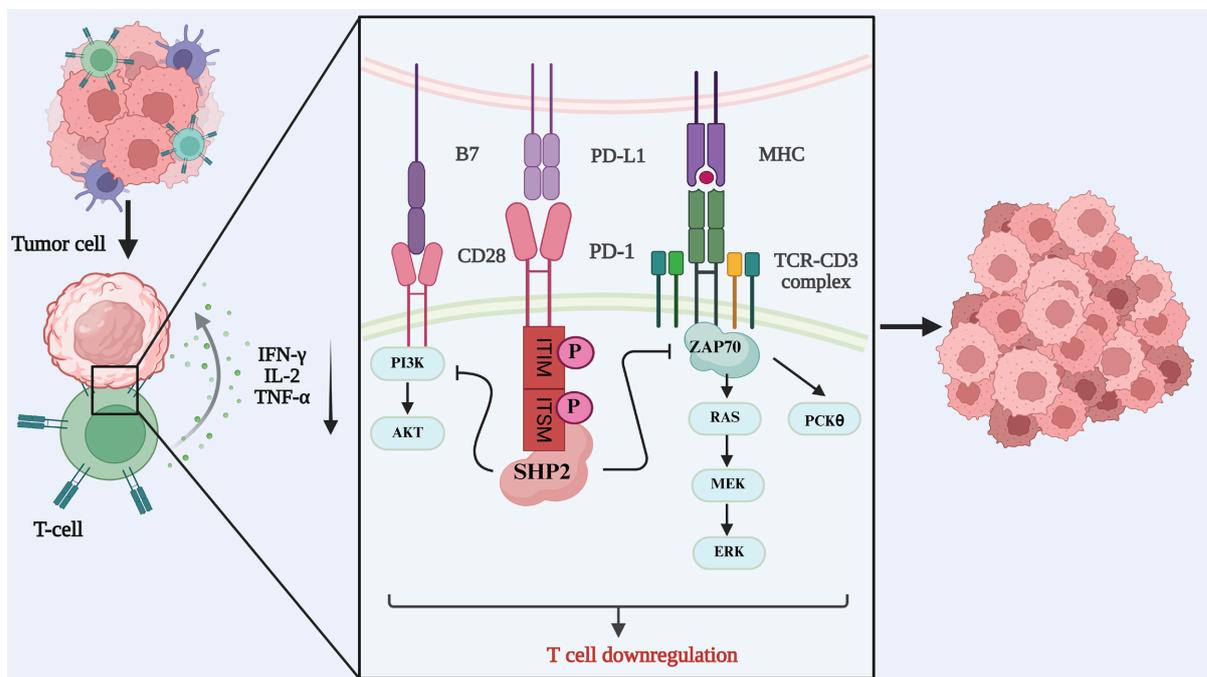


Figure 1. Inhibitory effect of the PD-1/PD-L1 pathway on T cells

图 1. PD-1/PD-L1 通路对 T 细胞的抑制作用

主要分为两大类：一种是阻断两者的结合，另外一种是通过降低肿瘤细胞上 PD-L1 的丰度，但负责调控 PD-L1 的机制尚不明确。因此，当前以 PD-1/PD-L1 靶点的药物多以阻断二者结合为主，包括单克隆抗体类药物、小分子抑制剂两类。

3.1. 单克隆抗体类药物

单抗类药物是 PD-1/PD-L1 抑制剂中目前唯一获批上市的药物。到 2020 年底，我国药企已申报了 42 种单抗类药物[24]。截至 2025 年 2 月，全球有纳武利尤单抗(Nivolumab)、帕博利珠单抗(Pembrolizumab)、西米普利单抗(Cemiplimab)等约 18 种 PD-1 单抗和阿替利珠单抗(Atezolizumab)等约 8 种 PD-L1 单抗被批准上市。截至 2025 年，约 15 种 PD-1 单抗和 7 种 PD-L1 单抗在中国获批上市，其中 13 种 PD-1 单抗和 5 种 PD-L1 单抗来自本土药企(见表 1)。

Table 1. PD-1/PD-L1 monoclonal antibodies currently approved in China

表 1. 中国已上市的 PD-1/PD-L1 单抗

药物名称	作用靶点	公司	上市时间
纳武利尤单抗(Nivolumab)	PD-1	百时美施贵宝	2018
帕博利珠单抗(Pembrolizumab)	PD-1	默沙东	2018
特瑞普利单抗(Toripalimab)	PD-1	上海君实生物	2018
信迪利单抗(Sintilimab)	PD-1	信达生物	2018
卡瑞利珠单抗(Camrelizumab)	PD-1	恒瑞医药	2019
替雷利珠单抗(Tislelizumab)	PD-1	百济神州	2019
派安普利单抗(Penpulimab)	PD-1	正大天晴康方生物	2021

续表

赛帕利单抗(Zimberelimab)	PD-1	广州誉衡生物	2021
斯鲁利单抗(Serplulimab)	PD-1	上海复宏汉霖	2022
卡度尼利单抗(Cadonilimab)	PD-1/CTLA-4	康方药业	2022
普特利单抗(Pucotenlimab)	PD-1	乐普生物	2022
依沃西单抗(Ivonescimab)	PD-1/VEGF-A	康方赛诺医药	2024
恩朗苏拜单抗(Enlonstobart)	PD-1	石药集团巨石生物	2024
艾帕洛利托沃瑞利(Iparomlimab and Tuvonralimab) (组合抗体)	PD-1/CTLA-4	齐鲁制药	2024
菲诺利单抗(Finotonlimab)	PD-1	神州细胞	2025
度伐利尤单抗(Durvalumab)	PD-L1	阿斯利康	2019
阿替利珠单抗(Atezolizumab)	PD-L1	罗氏	2020
恩沃利单抗(Envafolimab)	PD-L1	四川思路康瑞	2021
舒格利单抗(Sugemalimab)	PD-L1	基石药业	2021
阿得贝利单抗(adebrelimab)	PD-L1	上海盛迪医药	2023
索卡佐利单抗(Socazolimab)	PD-L1	兆科肿瘤	2023
塔戈利单抗(Tagitanlimab)	PD-L1	四川科伦博泰	2024
菲诺利单抗(Finotonlimab)	PD-1	神州细胞	2025

3.2. 小分子抑制剂

单抗类药物分子量大, 有膜渗透性差、免疫相关不良反应多、生产运输储存成本高等缺点, 限制了应用, 而小分子抑制剂能够口服、分子量小, 膜渗透性高、容易运输储存, 具有极大的开发前景[25]。但小分子抑制剂发展较为缓慢且充满挑战, 目前没有成熟的小分子抑制剂上市。BMS 公司开发出联苯类小分子抑制剂, 如化合物 BMS202 的 IC_{50} 值可达到 18 nM [26]。此类抑制剂主要通过结合促进 PD-L1 蛋白促进其二聚化, 阻碍 PD-1 与 PD-L1 的结合[25]。因此, 研究人员在 BMS 系列化合物进行进一步的结构改造优化, 开发出大量抗肿瘤活性高的新型联苯类抑制剂, 如苯基苯基醚衍生物(15 mg/kg)在 B16F10 小鼠黑色素瘤模型中对肿瘤的抑制率为 64.1% [27]。截至 2024 年, 在全球范围内约 15 个小分子抑制剂已经进入肿瘤治疗临床研究阶段且大多数化合物为联苯类抑制剂或类似物, 其中 7 个小分子抑制剂已在国内进行临床试验[28] (见表 2)。

Table 2. Information on clinical trials of PD-L1 small-molecule inhibitors in China

表 2. PD-L1 小分子抑制剂在中国临床试验信息

药物名称	临床试验登记号	临床试验阶段	公司
MAX-10181	CTR20252391	II期	北京再极医药
ABSK043	CTR20244130	II期	上海和誉生物医药
IMMH-010	CTR20200381	I期	天津红日药业
BPI-371153	CTR20220496	I期	贝达药业
AN4005	CTR20221308	I期	杭州阿诺生物医药
CS23546	CTR20233983	I期	深圳微芯生物
FH-2001	CTR20220322	I期	上海复星医药

4. PD-1/PD-L1 抑制剂治疗黑色素瘤

美国和中国先后批准了纳武利尤单抗、帕博利珠单抗、特瑞普利单抗(Toripalimab)、阿替利珠单抗等多种 PD-1/PD-L1 单抗用于黑色素瘤的治疗。研究表明,纳武利尤单抗单药治疗晚期黑色素瘤的客观缓解率(objective response rate, ORR)为 42%, 总生存期(overall survival, OS)中位数为 37.3 个月, 中位无进展生存期(progression-free survival, PFS)为 5.1 个月, 优于达卡巴嗪(14%, 11.2 个月, 2.2 个月)[29]。特瑞普利单抗在中国晚期黑色素瘤患者的 ORR 为 14.7%, 中位 PFS 为 3.6 个月, 中位 OS 为 22.2 个月[30]。在转移性黑色素瘤 I 期临床研究中,阿替利珠单抗表现出较好的临床效果, ORR 为 30.2%, 中位缓解持续时间(duration of response, DOR)为 62 个月, 中位 OS 为 23 个月[31]。PD-1/PD-L1 单抗导致药物不良反应多为 1~2 级, 是可逆可控的, PD-1/PD-L1 单抗最常见的不良反应为疲劳、瘙痒、腹泻、皮疹、恶心头痛、咳嗽、食欲减退、呼吸困难等[31] [32]。

PD-1/PD-L1 单抗的疗效因黑色素瘤亚型不同而出现差异。一项回顾性研究发现接受 PD-1 单抗治疗后,黏膜型(15.2%)和肢端型(21.0%)患者的 ORR 低于已报道的皮肤型患者[33]。而一项针对纳武利尤单抗疗效的综合分析也表明黏膜型患者(23.3%)的 ORR 低于皮肤型(40.9%), 中位 PFS 是皮肤型 0.48 倍[34]。相比于皮肤黑色素瘤,黏膜型和肢端型 TMB 低,肢端型 TMB 是皮肤型的 20%~25%,黏膜型(10.5%)和肢端型(6.8%)的 PD-L1 表达水平低于皮肤型(37.5%), 肿瘤浸润淋巴细胞较少,对免疫治疗的敏感性较低[11] [13] [35]。

PD-1/PD-L1 单抗极大延长了黑色素瘤患者的生存期,但单药治疗也面临了很多问题。研究发现,亚洲人对单抗类药物反应率低于白种人,帕博利珠单抗在中国晚期黑色素瘤患者中的 ORR 仅为 16.7%, 中位 OS 为 12.1 个月,相较于欧美患者,中国患者使用帕博利珠单抗后的临床受益较低[9]。患者对药物的先天性和获得性耐药是此人群反应率低和临床受益差的关键因素之一[36]。抗原呈递、T 细胞的激活、T 细胞在肿瘤微环境中的浸润比例以及 T 细胞对肿瘤细胞的杀伤能力,以上任何环节出现问题都可能导致耐药[6]。TMB 低、 β_2 -微球蛋白和主要组织相容性复合体(major histocompatibility complex, MHC) I 类分子表达下调使抗原提呈异常;成熟树突细胞功能障碍和 STAT3 表达水平下降会导致无法激活 T 细胞参与抗肿瘤免疫;肿瘤微环境中 T 细胞的耗竭与趋化因子水平下降、内皮素受体 B 和血管内皮生长因子受体(vascular endothelial growth factor receptor, VEGFR)的过度表达以及肿瘤微环境中免疫抑制分子水平升高相关[6]。微生物组研究发现肠道菌群失调与 ICI 耐药有关。肠道有益菌群及其代谢物可以增加肿瘤微环境中 T 细胞的浸润比例、调节 ICI 的表达,增强抗肿瘤免疫;而有害菌群能够诱导 Treg 细胞等免疫抑制性细胞水平升高,导致耐药,两者的动态平衡影响 PD-1/PD-L1 抑制剂的疗效[37]。在临床应用中,单抗类药物与不同作用机制的疗法联合用药尝试解决耐药问题[6] [36]。

5. PD-1/PD-L1 抑制剂与其他药物联合用药治疗黑色素瘤

5.1. 与 CTLA-4 抑制剂联合

T 细胞的活化和增殖需要两个信号,一个是 TCR 识别并结合 MHC 呈递的抗原,另一个是 APC 表面 B7 分子与 T 细胞的 CD28 结合,为 T 细胞的激活提供共刺激信号,两者缺一不可[20]。CTLA-4 对 B7 分子亲和力高,抑制 CD28 与 B7 分子结合,抑制 T 细胞活化和增殖。CTLA-4 抗体阻断 CTLA-4 与 B7 分子的结合,恢复 CD28 共刺激信号的传导,而 PD-1/PD-L1 抑制剂通过阻断 PD-1/PD-L1 通路,促进 TCR 信号的传导,两者联合应用有极大潜力进一步增强抗肿瘤免疫[10]。CheckMate 067 临床试验结果表明,纳武利尤单抗和 CTLA-4 抑制剂伊匹木单抗联合用药组的 10 年中位 OS 为 71.9 个月,总生存率为 43%,高于纳武利尤单抗单药给药组(36.9 个月, 37%)和伊匹木单抗单药给药组(19.9 个月, 19%) 10 年 ORR 分

别为 50%、42%、15%，两者联合应用提高了 ORR，使晚期黑色素瘤患者持续受益，但联合用药也导致了不良反应事件增多，联合用药的 3~4 级治疗相关不良反应发生率是纳武利尤单抗单药的 2.7 倍，是伊匹木单抗单药的 2.1 倍[38]。因此，需要调整剂量平衡疗效和药物毒性之间的关系。研究发现高剂量纳武利尤单抗(3 mg/kg)/低剂量伊匹木单抗(1 mg/kg)组合的 3~5 级治疗相关的不良反应事件发生率较低(33.9%)且临床抗肿瘤疗效良好[39]。相较于单药治疗，纳武利尤单抗和伊匹木单抗联合治疗在不同黑色素瘤亚型都表现出较好的抗肿瘤疗效；联合治疗在肢端型和黏膜型反应率低于皮肤型。一项在日本的 II 期临床研究表明，联合治疗在肢端型(42.9%)和黏膜型(33.3%)的 ORR 低于非肢端皮肤黑色素瘤(75.0%)，三者的 OS 和 PFS 趋势相似[40]。

5.2. 与 BRAF/MEK 抑制剂靶向药物联合

皮肤恶性黑色素瘤约有 50%携带 BRAF 激酶基因突变，*BRAF* 基因发生突变，激酶活性显著增强并促进下游 MEK-ERK 信号级联反应，进而促进癌细胞的增殖[10]。由于 RAF/MEK 抑制剂的 ORR 相对较高，但疗效短[17]，而 PD-1/PD-L1 单抗类药物 ORR 相对较低但疗效持久，因此 PD-1/PD-L1 单抗类药物与 BRAF/MEK 抑制剂的三联用药能取长补短来实现较好的临床收益。阿替利珠单抗、维莫非尼和考比替尼(Cobimetinib)三联治疗已在美国、俄罗斯、以色列、瑞士成功获批[41]。以 BRAFV600 阳性突变晚期或转移性黑色素瘤患者为研究对象的 IMspire150 临床研究表明，三联治疗中位 OS、中位 PFS 和中位 DOR 依次为 39 个月、15.1 个月、21.1 个月，均高于维莫非尼和考比替尼联合治疗组(25.8 个月、10.6 个月、12.6 个月) [41]。帕博利珠单抗、达拉非尼(Dabrafenib)与曲美替尼(Trametinib)三联治疗比无 PD-1 单抗的二联治疗明显改善了 *BRAF* 突变黑色素瘤患者的中位 PFS 和 DOR (16.9 个月:10.7 个月、25.1 个月:12.1 个月)，同时也伴随着更高的药物毒性，3~5 级治疗相关不良反应发生率是二联治疗的 2.3 倍[42]。

5.3. 与淋巴细胞激活基因 3 (Lymphocyte-Activation Gene 3, LAG-3)抗体联合

LAG-3 是一种抑制性免疫检查点，抑制 T 细胞增殖和活性，造成 T 细胞的耗竭，瑞拉利单抗(Relatlimab)能够结合 LAG-3 并恢复 T 细胞活性[43]。瑞拉利单抗与纳武利尤单抗的联合应用已被美国批准进入转移性晚期黑色素瘤患者的一线治疗[43]。RELATIVITY-047 III 期临床研究显示，相较于纳武利尤单抗组，瑞拉利单抗联合纳武利尤单抗能够延长患者 PFS，同时 3~4 级治疗相关不良反应发生率较低(18.9%) [44]。研究发现瑞拉利单抗与纳武利尤单抗的联合比伊匹木单抗与纳武利尤单抗的联合在 ORR 和 PFS 方面表现出相似的临床受益，前者不良反应发生率更低，相对较为安全[45]。靶向 PD-1 和 LAG-3 新型双特异性抗体托苏米单抗(Tobemstomig)在 III 期黑色素瘤辅助治疗中，病理缓解率为 80%，与伊匹木单抗与纳武利尤单抗联合应用效果相似。常见不良反应主要包括疲劳、甲状腺功能亢进、皮疹、瘙痒以及无力。患者在经过托苏米单抗(2.5%)治疗后出现 3~5 级治疗相关不良反应发生率远低于伊匹木单抗与纳武利尤单抗联合用药(22.7%)，安全性良好[46]。

5.4. 与 T 细胞免疫球蛋白和 ITIM 结构域蛋白(T Cell Immunoreceptor with Ig and ITIM Domains, TIGIT)抑制剂联合

TIGIT 是在 T 细胞和 NK 细胞上表达的免疫检查点，可以与肿瘤细胞和 APC 上的 CD155 和 CD112 结合，抑制 T 细胞的激活和细胞因子的分泌，损害 NK 细胞介导的免疫监视，招募免疫抑制性 Treg 细胞，促进肿瘤的进展；同时阻断 TIGIT 和 PD-L1 能够协同促进 T 细胞增殖[47]。一项关于 TIGIT 抑制剂替瑞利尤单抗(Tiragolumab)与阿替利珠单抗联合用药的 II 期临床研究发现，在可切除晚期黑色素瘤患者的辅助治疗中，联合用药主要病理缓解(major pathological response, MPR)率达到了 47%，1 年 RFS 为 73.3%，

且毒性低。治疗期间, 2人(5.9%)出现3级以上治疗相关不良反应, 主要与谷丙转氨酶和天冬氨酸转氨酶升高以及白细胞减少有关[48]。替瑞利尤单抗联合阿替利珠单抗和伊匹木单抗联合纳武利尤单抗的MPR相似, 但前者安全性更高, 为黑色素瘤患者的辅助治疗提供一个有效且更安全的选择[48]。

5.5. 与溶瘤病毒疗法联合

Talimogene laherparepvec (T-VEC)是第一个在美国上市用于黑色素瘤治疗的溶瘤病毒, 在肿瘤内部注射后, 其选择性地在肿瘤细胞内复制并裂解肿瘤细胞, 释放粒细胞-巨噬细胞集落刺激因子, 促进肿瘤抗原的释放, 招募APC, 激活先天性和适应性免疫反应, 增强全身抗肿瘤免疫反应[49]。T-VEC与PD-1/PD-L1单抗类药物联用, 前者促进肿瘤微环境中CD8⁺T细胞的浸润, 后者可以恢复T细胞活性, 阻断免疫逃逸。T-VEC和帕博利珠单抗联合用药后, 在晚期黑色素瘤患者中ORR和持续缓解率为48.6%和42.2%, 3~4级治疗相关不良反应发生率为20.3%, 发热和疲劳是最常见的不良反应[50]。III期临床试验结果表明, 相较于帕博利珠单抗治疗, 联合用药并未明显改善患者的OS和PFS, 但T-VEC的加入没有导致毒性增加[50]。而一项在可切除的肢端黑色素瘤中国患者的临床研究显示, 溶瘤病毒orienX010与特瑞普利单抗联合治疗的病理缓解率和MPR为77.8%和33.3%, 2年RFS率和无事件生存率为81.5%和73%, 3级治疗相关不良反应发生率为13%, 主要为软组织感染、天冬氨酸转氨酶升高和周围神经病变, orienX010与特瑞普利单抗联合治疗有较为良好的抗肿瘤疗效和安全性, 为肢端黑色素瘤的辅助治疗提供新的选择[51]。

5.6. 与 mRNA 疫苗联合

随着癌症免疫治疗持续深入研究, mRNA疫苗成为治疗肿瘤候选免疫治疗药物。mRNA被脂质纳米颗粒包裹, 内吞进入APC细胞内并释放, 通过翻译表达肿瘤相关抗原或肿瘤特异性新抗原, 抗原被呈递至MHC上, 激活CD8⁺T细胞和CD4⁺T细胞[52]。黑色素瘤是高TMB肿瘤, 高TMB使得黑色素瘤能够产生不存在正常组织中的肿瘤特异性新抗原, 利用这些新抗原设计个体化mRNA疫苗能够激活肿瘤特异性T细胞, 而联合PD-1/PD-L1单抗能够进一步解除T细胞的抑制, 实现协同抗肿瘤目的[52][53]。KEYNOTE-942临床研究发现, mRNA疫苗mRNA-4157(V940)联合帕博利珠单抗的辅助治疗改善皮肤恶性黑色素瘤患者的RFS, 相较于帕博利珠单抗单药治疗, 患者在联合治疗能获得更优的临床获益。联合治疗和单药治疗的18个月RFS分别是79%和62%。联合治疗(25%)的3~4级治疗相关不良反应发生率略高于单药治疗(18%), 与V940治疗相关的最常见不良反应主要为疲劳、注射部位疼痛和寒战[53]。

5.7. 与肿瘤浸润淋巴细胞(Tumor Infiltrating Lymphocyte, TILs)免疫疗法联合

TILs免疫疗法是治疗黑色素瘤的新型个体化治疗方案, 主要过程涉及提取患者自身肿瘤中能够识别肿瘤抗原的T细胞, 在体外进行激活扩增培养, 最后回输进入患者体内增加肿瘤特异性T细胞, 增强抗肿瘤免疫[54]。PD-1单抗解除PD-1/PD-L1通路对T细胞功能的抑制, 二者联用有望发挥增加肿瘤特异性T细胞数量和增强T细胞功能的协同作用。在未接受过PD-1单抗治疗的III/IV期可转移的黑色素瘤患者I期临床研究中发现TILs过继性细胞治疗联合武利尤单抗的ORR为36%, 中位OS和中位PFS为23个月和5个月, 整个治疗期间没有出现限制性剂量毒性[55]。在另一项开放标签I/II期试验中, 研究人员发现4名可转移的黑色素瘤患者在术前先接受武利尤单抗治疗, 随后2轮TILs免疫治疗结合第2轮PD-1单抗治疗后, ORR达到75%, 2名患者实现完全缓解[56]。TILs免疫治疗与PD-1单抗联合用药具有良好的临床前景, 但在实际的临床应用, TILs免疫疗法对已经先接受过PD-1单抗治疗失败的患者疗效不佳且花费高昂[54]。

5.8. 与 VEGFR 抑制剂联合

VEGF 与其受体 VEGFR 主要参与新生血管的生成,黑色素瘤发生转移时 VEGF 水平升高[57]。近期研究发现,VEGF 促进免疫抑制 Treg 细胞和髓源性抑制细胞增殖,形成免疫抑制肿瘤微环境,可能对 PD-1/PD-L1 抑制剂疗效产生影响[58]。肢端黑色素瘤和黏膜黑色素瘤 *KIT* 和 *NRAS* 突变率高, *BRAF* 突变率低, *BRAF/MEK* 抑制剂反应率低,因此针对 VEGFR 的酪氨酸激酶抑制剂和 PD-1 单抗的联用研究多在这两种亚型中开展[57]。一项关于晚期黏膜恶性黑色素瘤 Ib 临床研究评价了阿昔替尼(Axitinib)联合特瑞普利单抗的疗效和安全性,在 29 名中国患者中联合治疗的 ORR、中位 OS、中位 PFS 和中位 DOR 依次为 48.3%、20.7 个月,7.5 个月和 13.4 个月。所有患者中 3~4 级治疗相关不良反应发生率为 39.4%,未出现限制性剂量毒性[59]。一项在中国进行的 II 期临床研究表明,阿帕替尼(Apatinib)和卡瑞利珠单抗联合治疗在晚期肢端黑色素瘤患者中的 ORR、中位 OS 和中位 PFS 达到了 24.1%、13.4 个月和 7.39 个月,疾病控制率为 82.8%,3~4 级治疗相关不良反应主要包括转氨酶升高、蛋白尿、白细胞减少、呕吐、腹泻和药物诱发肝损伤,发生率为 53.3% [58]。VEGFR 的酪氨酸激酶抑制剂与 PD-1 单抗联合用药在肢端黑色素瘤和黏膜黑色素瘤的一线治疗中有较好的抗肿瘤疗效且耐受良好,不良反应发生率略高。

6. 结论与展望

自 PD-1/PD-L1 为靶点的抑制剂进入恶性黑色素瘤的临床治疗中,12 年里 PD-1/PD-L1 单抗类药物在癌症治疗中蓬勃发展,降低了黑色素瘤死亡率,改善了患者的生存质量,同时大量小分子抑制剂已经进入了临床研究阶段,为黑色素瘤患者提供新的选择。PD-1/PD-L1 单抗单药治疗表现不错的抗肿瘤疗效,延长黑色素瘤患者的生存期,但也有相当比例患者存在耐药和反应率低现象。PD-1/PD-L1 单抗在不同人种和不同黑色素瘤亚型反应率存在差异。为了提高疗效,单抗类药物与不同作用机制的药物联合治疗应运而生。联合治疗主要包括与靶向药物 *BRAF/MEK* 抑制剂、其他 ICIs、新兴免疫疗法如溶瘤病毒、mRNA 疫苗、TILs 免疫治疗等联合以及 VEGFR 抑制剂联用以实现协同治疗的目的。但联合治疗在提高药效的同时也伴随着相对高的药物不良反应发生率。

PD-1/PD-L1 单抗的先天性耐药机制取得了重要突破,但获得性耐药机制尚不明确。未来仍需持续深入探究 PD-1/PD-L1 抑制剂的耐药机制,开发出能够克服耐药的新兴药物,探究新的联合用药治疗方案,改善晚期黑色素瘤患者的临床结局。为了提高治疗的安全性,加强不良反应的跟踪、管理与预防,PD-1/PD-L1 抑制剂联合用药的剂量和顺序的研究以及双靶点药物的开发有望在提高疗效的前提下减少药物的毒性。

致 谢

感谢为本文提供修改意见的所有老师。

参考文献

- [1] Brănișteanu, D.E., Porumb-Andrese, E., Stărică, A., Munteanu, A.C., Toader, M.P., Zemba, M., *et al.* (2023) Differences and Similarities in Epidemiology and Risk Factors for Cutaneous and Uveal Melanoma. *Medicina*, **59**, Article 943. <https://doi.org/10.3390/medicina59050943>
- [2] Bray, F., Laversanne, M., Sung, H., Ferlay, J., Siegel, R.L., Soerjomataram, I., *et al.* (2024) Global Cancer Statistics 2022: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. *CA: A Cancer Journal for Clinicians*, **74**, 229-263. <https://doi.org/10.3322/caac.21834>
- [3] Zheng, R.S., Chen, R., Han, B.F., Wang, S.M., Li, L., Sun, K.X., Zeng, H.M., Wei, W.W. and He, J. (2024) Cancer Incidence and Mortality in China, 2022. *Chinese Journal of Cancer*, **46**, 221-31.
- [4] 陈东宇, 杨晓雨, 王红心, 等. 基于 Joinpoint 回归和年龄-时期-队列模型分析中国皮肤癌的长期发病趋势[J]. 中

- 华疾病控制杂志, 2022, 26(7): 756-765.
- [5] Tang, Q., Chen, Y., Li, X., Long, S., Shi, Y., Yu, Y., *et al.* (2022) The Role of PD-1/PD-L1 and Application of Immune-Checkpoint Inhibitors in Human Cancers. *Frontiers in Immunology*, **13**, Article 964442. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2022.964442>
- [6] Li, W., Gu, J., Fan, H., Zhang, L., Guo, J. and Si, L. (2024) Evolving Cancer Resistance to Anti-PD-1/PD-L1 Antibodies in Melanoma: Comprehensive Insights with Future Prospects. *Critical Reviews in Oncology/Hematology*, **201**, Article 104426. <https://doi.org/10.1016/j.critrevonc.2024.104426>
- [7] Patton, E.E., Mueller, K.L., Adams, D.J., Anandasabapathy, N., Aplin, A.E., Bertolotto, C., *et al.* (2021) Melanoma Models for the Next Generation of Therapies. *Cancer Cell*, **39**, 610-631. <https://doi.org/10.1016/j.ccell.2021.01.011>
- [8] Nowowiejska, J., Ordon, A.J., Purpurowicz, P., Argenziano, G. and Piccolo, V. (2025) Many Faces of Melanoma: A Comparison between Cutaneous, Mucosal, Acral, Nail, and Ocular Malignancy. *Pigment Cell & Melanoma Research*, **38**, e70051. <https://doi.org/10.1111/pcmr.70051>
- [9] Mao, L., Qi, Z., Zhang, L., Guo, J. and Si, L. (2021) Immunotherapy in Acral and Mucosal Melanoma: Current Status and Future Directions. *Frontiers in Immunology*, **12**, Article 680407. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2021.680407>
- [10] Guo, W., Wang, H. and Li, C. (2021) Signal Pathways of Melanoma and Targeted Therapy. *Signal Transduction and Targeted Therapy*, **6**, Article No. 424. <https://doi.org/10.1038/s41392-021-00827-6>
- [11] Zhang, S., Zhang, J., Guo, J., Si, L. and Bai, X. (2022) Evolving Treatment Approaches to Mucosal Melanoma. *Current Oncology Reports*, **24**, 1261-1271. <https://doi.org/10.1007/s11912-022-01225-z>
- [12] Nagarajan, P., Yun, S.J. and Prieto, V.G. (2025) Mucosal Melanoma: Review from a Pathologist Point of View. *Clinics in Dermatology*, **43**, 365-377. <https://doi.org/10.1016/j.clindermatol.2024.09.008>
- [13] Jung, S. and Johnson, D.B. (2022) Management of Acral and Mucosal Melanoma: Medical Oncology Perspective. *The Oncologist*, **27**, 703-710. <https://doi.org/10.1093/oncolo/oyac091>
- [14] Teixeira, C., Castillo, P., Martinez-Vila, C., Arance, A. and Alos, L. (2021) Molecular Markers and Targets in Melanoma. *Cells*, **10**, Article 2320. <https://doi.org/10.3390/cells10092320>
- [15] Yang, K., Oak, A.S.W., Slominski, R.M., Brożyna, A.A. and Slominski, A.T. (2020) Current Molecular Markers of Melanoma and Treatment Targets. *International Journal of Molecular Sciences*, **21**, Article 3535. <https://doi.org/10.3390/ijms21103535>
- [16] Schadendorf, D., van Akkooi, A.C.J., Berking, C., Griewank, K.G., Gutzmer, R., Hauschild, A., *et al.* (2018) Melanoma. *The Lancet*, **392**, 971-984. [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(18\)31559-9](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(18)31559-9)
- [17] Ascierto, P.A., Dréno, B., Larkin, J., Ribas, A., Lischkay, G., Maio, M., *et al.* (2021) 5-Year Outcomes with Cobimetinib Plus Vemurafenib in *BRAF* V600 Mutation-Positive Advanced Melanoma: Extended Follow-Up of the Cobrim Study. *Clinical Cancer Research*, **27**, 5225-5235. <https://doi.org/10.1158/1078-0432.ccr-21-0809>
- [18] Ohaegbulam, K.C., Assal, A., Lazar-Molnar, E., Yao, Y. and Zang, X. (2015) Human Cancer Immunotherapy with Antibodies to the PD-1 and PD-L1 Pathway. *Trends in Molecular Medicine*, **21**, 24-33. <https://doi.org/10.1016/j.molmed.2014.10.009>
- [19] Gibbons Johnson, R.M. and Dong, H. (2017) Functional Expression of Programmed Death-Ligand 1 (B7-H1) by Immune Cells and Tumor Cells. *Frontiers in Immunology*, **8**, Article 961. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2017.00961>
- [20] Hofmeyer, K.A., Jeon, H. and Zang, X. (2011) The PD-1/PD-L1 (B7-H1) Pathway in Chronic Infection-Induced Cytotoxic T Lymphocyte Exhaustion. *BioMed Research International*, **2011**, Article ID: 451694. <https://doi.org/10.1155/2011/451694>
- [21] Jiang, X., Wang, J., Deng, X., Xiong, F., Ge, J., Xiang, B., *et al.* (2019) Role of the Tumor Microenvironment in PD-L1/PD-L1-Mediated Tumor Immune Escape. *Molecular Cancer*, **18**, Article No. 10. <https://doi.org/10.1186/s12943-018-0928-4>
- [22] Chocarro de Erauso, L., Zuazo, M., Arasanz, H., Bocanegra, A., Hernandez, C., Fernandez, G., *et al.* (2020) Resistance to PD-L1/PD-1 Blockade Immunotherapy. a Tumor-Intrinsic or Tumor-Extrinsic Phenomenon? *Frontiers in Pharmacology*, **11**, Article 441. <https://doi.org/10.3389/fphar.2020.00441>
- [23] Stachyra-Strawa, P., Ciesielka, M., Janiszewski, M. and Grzybowska-Szatkowska, L. (2021) The Role of Immunotherapy and Molecular-Targeted Therapy in the Treatment of Melanoma (review). *Oncology Reports*, **46**, Article No. 158. <https://doi.org/10.3892/or.2021.8109>
- [24] 王思渊, 鲁辉, 杨纯. PD-1/PD-L1 类单抗药物在肿瘤治疗中的应用进展[J]. 中国生物制品学杂志, 2023, 36(1): 105-111+118.
- [25] Zhang, F., Ramar, S., Wang, Y., Xu, H., Zhang, K., Awadasseid, A., *et al.* (2025) Advances in Cancer Immunotherapy Using Small-Molecular Inhibitors Targeting the PD-1/PD-L1 Interaction. *Bioorganic & Medicinal Chemistry*, **127**, Article 118238. <https://doi.org/10.1016/j.bmc.2025.118238>
- [26] Parvez, A., Choudhary, F., Mudgal, P., Khan, R., Qureshi, K.A., Farooqi, H., *et al.* (2023) PD-1 and PD-L1: Architects of

- Immune Symphony and Immunotherapy Breakthroughs in Cancer Treatment. *Frontiers in Immunology*, **14**, Article 1296341. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2023.1296341>
- [27] Wu, Q., Jiang, L., Li, S., He, Q., Yang, B. and Cao, J. (2020) Small Molecule Inhibitors Targeting the PD-1/PD-L1 Signaling Pathway. *Acta Pharmacologica Sinica*, **42**, 1-9. <https://doi.org/10.1038/s41401-020-0366-x>
- [28] 杨帆, 刘敦恺, 王悦, 文博杰, 赖宜生. PD-1/PD-L1 小分子抑制剂临床进展[J]. *药物化学*, 2024, 12(2): 77-86.
- [29] Robert, C., Long, G.V., Brady, B., Dutriaux, C., Di Giacomo, A.M., Mortier, L., *et al.* (2020) Five-Year Outcomes with Nivolumab in Patients with Wild-Type *BRAF* Advanced Melanoma. *Journal of Clinical Oncology*, **38**, 3937-3946. <https://doi.org/10.1200/jco.20.00995>
- [30] Zhang, L., Hao, B., Geng, Z. and Geng, Q. (2022) Toripalimab: The First Domestic Anti-Tumor PD-1 Antibody in China. *Frontiers in Immunology*, **12**, Article 730666. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2021.730666>
- [31] Hamid, O., Molinero, L., Bolen, C.R., Sosman, J.A., Muñoz-Couselo, E., Kluger, H.M., *et al.* (2019) Safety, Clinical Activity, and Biological Correlates of Response in Patients with Metastatic Melanoma: Results from a Phase I Trial of Atezolizumab. *Clinical Cancer Research*, **25**, 6061-6072. <https://doi.org/10.1158/1078-0432.ccr-18-3488>
- [32] Schwartz, G.K. (2023) Flashback Foreword: Nivolumab in Advanced Melanoma: Survival and Long-Term Safety. *Journal of Clinical Oncology*, **41**, 941-942. <https://doi.org/10.1200/jco.22.02333>
- [33] Ogata, D., Haydu, L.E., Glitza, I.C., Patel, S.P., Tawbi, H.A., McQuade, J.L., *et al.* (2021) The Efficacy of Anti-Programmed Cell Death Protein 1 Therapy among Patients with Metastatic Acral and Metastatic Mucosal Melanoma. *Cancer Medicine*, **10**, 2293-2299. <https://doi.org/10.1002/cam4.3781>
- [34] D'Angelo, S.P., Larkin, J., Sosman, J.A., Lebbé, C., Brady, B., Neyns, B., *et al.* (2017) Efficacy and Safety of Nivolumab Alone or in Combination with Ipilimumab in Patients with Mucosal Melanoma: A Pooled Analysis. *Journal of Clinical Oncology*, **35**, 226-235. <https://doi.org/10.1200/jco.2016.67.9258>
- [35] Tang, B., Chi, Z., Chen, Y., Liu, X., Wu, D., Chen, J., *et al.* (2020) Safety, Efficacy, and Biomarker Analysis of Toripalimab in Previously Treated Advanced Melanoma: Results of the POLARIS-01 Multicenter Phase II Trial. *Clinical Cancer Research*, **26**, 4250-4259. <https://doi.org/10.1158/1078-0432.ccr-19-3922>
- [36] Zheng, D.X., Bozym, D.J., Tarantino, G., Sullivan, R.J., Liu, D. and Jenkins, R.W. (2025) Overcoming Resistance Mechanisms to Melanoma Immunotherapy. *American Journal of Clinical Dermatology*, **26**, 77-96. <https://doi.org/10.1007/s40257-024-00907-7>
- [37] Derosa, L., Routy, B., Desilets, A., Daillère, R., Terrisse, S., Kroemer, G., *et al.* (2021) Microbiota-Centered Interventions: The Next Breakthrough in Immuno-Oncology? *Cancer Discovery*, **11**, 2396-2412. <https://doi.org/10.1158/2159-8290.cd-21-0236>
- [38] Wolchok, J.D., Chiarion-Sileni, V., Rutkowski, P., Cowey, C.L., Schadendorf, D., Wagstaff, J., *et al.* (2025) Final, 10-Year Outcomes with Nivolumab Plus Ipilimumab in Advanced Melanoma. *New England Journal of Medicine*, **392**, 11-22. <https://doi.org/10.1056/nejmoa2407417>
- [39] Lebbé, C., Meyer, N., Mortier, L., Marquez-Rodas, I., Robert, C., Rutkowski, P., *et al.* (2019) Evaluation of Two Dosing Regimens for Nivolumab in Combination with Ipilimumab in Patients with Advanced Melanoma: Results from the Phase IIIIB/IV Checkmate 511 Trial. *Journal of Clinical Oncology*, **37**, 867-875. <https://doi.org/10.1200/jco.18.01998>
- [40] Namikawa, K., Kiyohara, Y., Takenouchi, T., Uhara, H., Uchi, H., Yoshikawa, S., *et al.* (2018) Efficacy and Safety of Nivolumab in Combination with Ipilimumab in Japanese Patients with Advanced Melanoma: An Open-Label, Single-Arm, Multicentre Phase II Study. *European Journal of Cancer*, **105**, 114-126. <https://doi.org/10.1016/j.ejca.2018.09.025>
- [41] Ascierto, P.A., Stroyakovskiy, D., Gogas, H., Robert, C., Lewis, K., Protsenko, S., *et al.* (2023) Overall Survival with First-Line Atezolizumab in Combination with Vemurafenib and Cobimetinib in BRAFV600 Mutation-Positive Advanced Melanoma (Imspire150): Second Interim Analysis of a Multicentre, Randomised, Phase 3 Study. *The Lancet Oncology*, **24**, 33-44. [https://doi.org/10.1016/s1470-2045\(22\)00687-8](https://doi.org/10.1016/s1470-2045(22)00687-8)
- [42] Ferrucci, P.F., Di Giacomo, A.M., Del Vecchio, M., Atkinson, V., Schmidt, H., Schachter, J., *et al.* (2020) KEY-NOTE-022 Part 3: A Randomized, Double-Blind, Phase 2 Study of Pembrolizumab, Dabrafenib, and Trametinib in *BRAF*-Mutant Melanoma. *Journal for ImmunoTherapy of Cancer*, **8**, e001806. <https://doi.org/10.1136/jitc-2020-001806>
- [43] Huuhtanen, J., Kasanen, H., Peltola, K., Lönnberg, T., Glumoff, V., Brück, O., *et al.* (2023) Single-Cell Characterization of Anti-LAG-3 and Anti-PD-1 Combination Treatment in Patients with Melanoma. *Journal of Clinical Investigation*, **133**, e164809. <https://doi.org/10.1172/jci164809>
- [44] Tawbi, H.A., Schadendorf, D., Lipson, E.J., Ascierto, P.A., Matamala, L., Castillo Gutiérrez, E., *et al.* (2022) Relatlimab and Nivolumab versus Nivolumab in Untreated Advanced Melanoma. *New England Journal of Medicine*, **386**, 24-34. <https://doi.org/10.1056/nejmoa2109970>
- [45] Boutros, A., Tanda, E.T., Croce, E., Catalano, F., Ceppi, M., Bruzzone, M., *et al.* (2023) Activity and Safety of First-Line Treatments for Advanced Melanoma: A Network Meta-Analysis. *European Journal of Cancer*, **188**, 64-79. <https://doi.org/10.1016/j.ejca.2023.04.010>

- [46] Long, G.V., Nair, N., Marbach, D., Scolyer, R.A., Wilson, S., Cotting, D., *et al.* (2025) Neoadjuvant PD-1 and LAG-3-Targeting Bispecific Antibody and Other Immune Checkpoint Inhibitor Combinations in Resectable Melanoma: The Randomized Phase 1b/2 Morpheus-Melanoma Trial. *Nature Medicine*, **31**, 3700-3712. <https://doi.org/10.1038/s41591-025-03967-2>
- [47] Ghasemi, K. (2025) Tiragolumab and TIGIT: Pioneering the Next Era of Cancer Immunotherapy. *Frontiers in Pharmacology*, **16**, Article 1568664. <https://doi.org/10.3389/fphar.2025.1568664>
- [48] Hieken, T.J., Zahrieh, D., Flotte, T.J., Dronca, R.S., Domingo-Musibay, E., Nelson, G.D., *et al.* (2025) Neoactivate Arm C: Phase II Trial of Neoadjuvant Atezolizumab and Tiragolumab for High-Risk Operable Stage III Melanoma. *European Journal of Cancer*, **227**, Article 115688. <https://doi.org/10.1016/j.ejca.2025.115688>
- [49] Malvey, J., Samoylenko, I., Schadendorf, D., Gutzmer, R., Grob, J., Sacco, J.J., *et al.* (2021) Talimogene Laherparepvec Upregulates Immune-Cell Populations in Non-Injected Lesions: Findings from a Phase II, Multicenter, Open-Label Study in Patients with Stage IIIB-IVM1c Melanoma. *Journal for ImmunoTherapy of Cancer*, **9**, e001621. <https://doi.org/10.1136/jitc-2020-001621>
- [50] Chesney, J.A., Ribas, A., Long, G.V., Kirkwood, J.M., Dummer, R., Puzanov, I., *et al.* (2023) Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Global Phase III Trial of Talimogene Laherparepvec Combined with Pembrolizumab for Advanced Melanoma. *Journal of Clinical Oncology*, **41**, 528-540. <https://doi.org/10.1200/jco.22.00343>
- [51] Liu, J., Wang, X., Li, Z., Gao, S., Mao, L., Dai, J., *et al.* (2024) Neoadjuvant Oncolytic Virus Orienx010 and Toripalimab in Resectable Acral Melanoma: A Phase Ib Trial. *Signal Transduction and Targeted Therapy*, **9**, Article No. 318. <https://doi.org/10.1038/s41392-024-02029-2>
- [52] Zoroddu, S. and Bagella, L. (2025) Next-Generation mRNA Vaccines in Melanoma: Advances in Delivery and Combination Strategies. *Cells*, **14**, Article 1476. <https://doi.org/10.3390/cells14181476>
- [53] Weber, J.S., Carlino, M.S., Khattak, A., Meniawy, T., Anstas, G., Taylor, M.H., *et al.* (2024) Individualised Neoantigen Therapy mRNA-4157 (V940) Plus Pembrolizumab versus Pembrolizumab Monotherapy in Resected Melanoma (KEY-NOTE-942): A Randomised, Phase 2b Study. *The Lancet*, **403**, 632-644. [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(23\)02268-7](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(23)02268-7)
- [54] Mehta, A., Motavaf, M., Nebo, I., Luyten, S., Osei-Opare, K.D. and Gru, A.A. (2025) Advancements in Melanoma Treatment: A Review of PD-1 Inhibitors, T-VEC, mRNA Vaccines, and Tumor-Infiltrating Lymphocyte Therapy in an Evolving Landscape of Immunotherapy. *Journal of Clinical Medicine*, **14**, Article 1200. <https://doi.org/10.3390/jcm14041200>
- [55] Hall, M.S., Mullinax, J.E., Cox, C.A., Hall, A.M., Beatty, M.S., Blauvelt, J., *et al.* (2022) Combination Nivolumab, CD137 Agonism, and Adoptive Cell Therapy with Tumor-Infiltrating Lymphocytes for Patients with Metastatic Melanoma. *Clinical Cancer Research*, **28**, 5317-5329. <https://doi.org/10.1158/1078-0432.ccr-22-2103>
- [56] L'Orphelin, J., Lancien, U., Nguyen, J., Coronilla, F.J.S., Saiagh, S., Cassecuel, J., *et al.* (2024) NIVO-TIL: Combination Anti-PD-1 Therapy and Adoptive T-Cell Transfer in Untreated Metastatic Melanoma: An Exploratory Open-Label Phase I Trial. *Acta Oncologica*, **63**, 867-877. <https://doi.org/10.2340/1651-226x.2024.40495>
- [57] Sobczuk, P., Cholewiński, M. and Rutkowski, P. (2024) Recent Advances in Tyrosine Kinase Inhibitors VEGFR 1-3 for the Treatment of Advanced Metastatic Melanoma. *Expert Opinion on Pharmacotherapy*, **25**, 501-510. <https://doi.org/10.1080/14656566.2024.2342403>
- [58] Wang, X., Wu, X., Yang, Y., Xu, W., Tian, H., Lian, B., *et al.* (2023) Apatinib Combined with Camrelizumab in Advanced Acral Melanoma Patients: An Open-Label, Single-Arm Phase 2 Trial. *European Journal of Cancer*, **182**, 57-65. <https://doi.org/10.1016/j.ejca.2022.12.027>
- [59] Li, S., Wu, X., Yan, X., Zhou, L., Chi, Z., Si, L., *et al.* (2022) Toripalimab Plus Axitinib in Patients with Metastatic Mucosal Melanoma: 3-Year Survival Update and Biomarker Analysis. *Journal for ImmunoTherapy of Cancer*, **10**, e004036. <https://doi.org/10.1136/jitc-2021-004036>