

恶性黑色素瘤靶向治疗及其耐药机制研究进展

刘一帆^{1,2)}, 罗星^{2,3)}, 宋天慈⁴⁾, 杨志惠^{2,3)}

(1)西南医科大学基础医学院, 四川 泸州 646000; 2)重大疾病精准病理诊断泸州市重点实验室, 四川 泸州 646000; 3)西南医科大学附属医院病理科, 四川 泸州 646000; 4)齐鲁医药学院临床医学院, 山东 淄博 255300)

[摘要] 恶性黑色素瘤是一种侵袭性极强的肿瘤, 在早期可行外科手术切除治疗。晚期黑色素瘤细胞的侵袭能力和增殖能力不断增强, 传统治疗方法如放疗、化疗和免疫治疗等效果有限, 患者预后差。由于恶性黑色素瘤发病存在多条分子通路的突变, 因而靶向治疗成为晚期恶性黑色素瘤患者较为可行的治疗方法, 多数患者可以从靶向治疗中获益。然而靶向治疗耐药性一直是黑色素瘤治疗急需解决的问题, 耐药性的出现严重影响了疗效, 因此对于耐药机制的探索和研究十分必要。

[关键词] 恶性黑色素瘤; 靶向治疗; 耐药机制

[中图分类号] R730.23 [文献标志码] A [文章编号] 2095-610X(2025)02-0158-06

Research Progress on Targeted Therapy and Resistance Mechanisms of Malignant Melanoma

LIU Yifan^{1,2)}, LUO Xing^{2,3)}, SONG Tianci⁴⁾, YANG Zhihui^{2,3)}

(1) School of Basic Medical Sciences, Southwest Medical University, Luzhou Sichuan 646000; 2) Key Laboratory for Precision Pathological Diagnosis of Major Diseases, Luzhou Sichuan 646000; 3) Affiliated Hospital of Southwest Medical University, Luzhou Sichuan 646000; 4) School of Clinical Medicine, Qilu Medical University, Zibo Shandong 255300, China)

[Abstract] Malignant melanoma is an extremely aggressive tumor that can be surgically treated in its early stage. In advanced stages, the invasive and proliferative capabilities of melanoma cells continue to increase, and traditional treatment methods such as radiotherapy, chemotherapy, and immunotherapy have limited efficacy, resulting in poor patient prognosis. Due to the presence of mutations in multiple molecular pathways in malignant melanoma, targeted therapy is now regarded as a more viable treatment option for patients with advanced malignant melanoma, with most patients benefiting from it. However, the development of drug resistance to targeted therapy has always been a serious challenge, as the emergence of resistance limits the efficacy. Therefore, it is necessary to explore the mechanism and drug resistance of targeted therapy of malignant melanoma.

[Key words] Malignant melanoma; Targeted therapy; Drug resistance mechanisms

黑色素瘤通常来自皮肤和黏膜等部位, 是一种源于黑色素细胞的恶性肿瘤, 该病的发病率和死亡率在全球范围有很大差别, 白人群体发病率较高, 在我国发病率较低^[1]。一旦黑色素瘤细胞获得侵袭性并开始扩散, 将会极大程度上影响治

疗和预后, 转移性黑色素瘤患者的5年生存率仅15%~20%^[2]。在黑色素瘤的发展过程中, 丝裂原活化的蛋白激酶(Mitogen-activated protein kinase, MAPK)信号通路扮演着重要角色, 该通路的异常激活也是黑色素瘤细胞侵袭性和治疗耐药性的主

[收稿日期] 2024-07-19

[基金项目] 国家自然科学基金(82273395)

[作者简介] 刘一帆(1998~), 男, 山东临沂人, 在读硕士研究生, 主要从事肿瘤发生发展机制研究工作。

[通信作者] 杨志惠, E-mail: yzhih73@swmu.edu.cn

要原因^[3]。其中, 最主要的突变位点是 *BRAF* V600E 突变, *BRAF* 基因位于人类 7 号染色体上, 对细胞的正常分裂和分化起重要作用^[4-5]。在早期黑色素瘤可通过手术切除的方法治疗, 但随着肿瘤侵袭性和增殖性不断增加, 对黑色素瘤分子通路的认识使得开发靶向药物治疗不可切除的晚期黑色素瘤成为可能^[6]。接受靶向治疗的患者大都在一段时间过后出现耐药, 目前临床上的靶向药物以 *BRAF* (B-Raf proto-oncogene) 抑制剂和 MEK (Mitogen-activated protein kinase kinase) 抑制剂为主, 然而无论单药或联药均无法克服耐药问题^[7]。本文阐述了目前已用于临床或正在进行临床试验或临床前研究的靶向治疗方法及黑色素瘤靶向治疗耐药机制的研究进展。

1 恶性黑色素瘤的靶向治疗

1.1 *BRAF* 抑制剂

BRAF 是黑色素瘤重要的治疗靶点。美国食品药品监督管理局 (Food and Drug Administration, FDA) 于 2011 年批准了首个用于 *BRAF* V600E 突变的靶向药物—Vemurafenib, 该药治疗黑色素瘤有效率为 48%, 死亡风险降低 63%^[8], 相比于化疗药物 Dacarbazine, 接受 Vemurafenib 治疗的患者的总生存期 (overall survival, OS) 和无进展生存期 (progression free survival, PFS) 分别为 13.6 和 5.3 月, 而接受 Dacarbazine 治疗的患者的 OS 和 PFS 分别为 9.7 和 1.6 月^[6]。此外, 另一种选择性 *BRAF* 抑制剂 Dabrafenib 在一项 BREAK3 III 期试验中也显示出疗效。其中, 接受 Dabrafenib 治疗的患者的 OS 和 PFS 分别为 20.0 和 6.9 月, 而接受标准化疗的患者分别为 15.6 和 2.7 月。基于这些发现, FDA 批准 Dabrafenib 作为一线药物治疗 *BRAF* V600 突变的、不适宜切除或转移性恶性黑色素瘤^[6]。

1.2 *BRAF*/MEK 抑制剂联药方案

BRAF 抑制剂具有特异性抑制 *BRAF* V600 的能力, 降低 MAPK 通路下游分子的磷酸化, 但下游分子激活降低会反向激活上游 RAS 继而引发耐药反应, 导致疗效减弱甚至完全消失^[9], 而 MEK 抑制剂则可以通过抑制通路下游从而有效控制肿瘤的进展与增殖。MEK 抑制剂与其他药物联合应用可减缓耐药的发生以改善治疗效果^[10-11]。目前主要有三种 *BRAF* 抑制剂联合 MEK 抑制剂的组合被 FDA 批准用于特定的癌症治疗。

1.2.1 Vemurafenib 联合 Cobimetinib 在 CoBRIM III 期研究中, 495 名先前未经治疗的晚期黑色素

瘤患者被随机分为两组, Vemurafenib 联合 Cobimetinib 的联药组和 Vemurafenib 单药治疗组。Vemurafenib 联合 Cobimetinib 的客观缓解率 (objective response rate, ORR) 为 68%, Vemurafenib 单独的 ORR 为 45%。联合用药的中位 OS 为 22.3 月, Vemurafenib 为 17.4 月^[12]。延长随访显示, 联合组的 4 年 OS 率为 35%, 对照组为 29%。

1.2.2 Dabrafenib 联合 Trametinib 一项 COMBI-v 试验比较了 Dabrafenib + Trametinib 与 Vemurafenib 的疗效^[12], 联合用药的 ORR 为 64%, Vemurafenib 单药治疗为 51%^[13]。COMBI-d 试验比较了 Dabrafenib + Trametinib 与 Dabrafenib 单药治疗的疗效^[14], 联合用药 ORR 为 69%, Dabrafenib 单独用药为 53%^[13]。两组间严重不良事件的发生率和研究药物停药率相似, 但 Dabrafenib 和 Trametinib 的联合用药显著延长了患者的 PFS 和 OS。

1.2.3 Encorafenib 联合 Binimetinib 第三种 *BRAF* 抑制剂和 MEK 抑制剂的联药组合, 即 Encorafenib+Binimetinib, FDA 于 2018 年批准了此联合用药方案用于靶向治疗转移性或不可切除黑色素瘤^[15]。在一项名为 COLUMBUS 的 7 年随访研究中, 577 例 *BRAF* V600 突变的晚期黑色素瘤患者被随机分为 Encorafenib + Binimetinib、Encorafenib 或 Vemurafenib 单药治疗组, 联合组的结果最好, 这也是目前关于 *BRAF*/MEK 抑制剂联合治疗 *BRAF* V600E/K 突变转移性黑色素瘤的最长随访 III 期试验, 结果显示, 与 Vemurafenib 和 Encorafenib 单药治疗相比, Encorafenib 联合 Binimetinib 治疗的 PFS 和 OS 都有所延长^[16-17]。

1.3 ERK 抑制剂

在黑色素瘤的靶向治疗中, 即使是 *BRAF* 抑制剂和 MEK 抑制剂联合用药也无法彻底避免耐药的发生。因为在 MAPK 通路, 处于下游的 ERK (Extracellular signal-regulated kinase) 发挥着至关重要的作用, ERK1/2 调控细胞增殖、分化和存活, 是通路的终端节点, ERK 信号的再激活是获得性耐药机制的核心^[18], SCH772984 作为一种新型的 ERK1/2 选择性抑制剂, 表现出 I 型和 II 型激酶抑制剂的行为。SCH772984 在 *BRAF* 和 MEK 抑制剂耐药的肿瘤细胞模型中有效抑制 MAPK 信号通路和细胞增殖^[18]。此外, Bhagwat 等^[19] 已经证实 LY3214996 是一种有效的选择性 ATP 竞争性 ERK 抑制剂, LY3214996 诱导 G1 阻滞和凋亡, 并在 ERK 改变的细胞系中显示出强大的下游信号抑制作用, 可有效抑制大多数 ERK 通路改变的癌细胞系和对 *BRAF* 抑制剂耐药的黑色素瘤细胞系的

细胞增殖。因此, ERK 抑制剂有望成为一种能够克服耐药并提高疗效的治疗策略。

1.4 免疫治疗

免疫检查点分子在免疫系统起抑制作用, 其对于自身耐受以及防止自身免疫反应等至关重要。免疫检查点分子表达于免疫细胞上, 抑制免疫细胞功能, 使机体无法产生有效的抗肿瘤免疫应答, 肿瘤细胞利用免疫检查点分子的这种特性形成免疫逃逸^[20]。目前以 PD-1^[21] 和 CTLA-4^[22] 为靶点的免疫治疗是研究热点。针对 PD-1 的 Pembrolizumab 和 Nivolumab, 以及针对 CTLA4 的 Ipilimumab, 这些检查点抑制剂进一步推动了晚期黑色素瘤全身治疗, 与化疗相比, 检查点抑制剂的疗效更好。Ipilimumab 治疗可将转移性黑色素瘤患者的长期生存率(超过3年)提高20%左右^[23]。在 III 期 CheckMate 067 试验中证明了 Nivolumab 联合 Ipilimumab 相比于 Nivolumab 单药或 Ipilimumab 单药有持久的临床获益^[24]。联合组、Nivolumab 组和 Ipilimumab 组的中位 OS(最低随访6.5年)分别为72.1、36.9和19.9个月。也有临床预测模型表明, 将 BRAF 和 MEK 抑制剂与抗 PD-1 单抗阻断治疗联合使用可增强 T 细胞杀伤能力, 提高抗肿瘤活性^[25]。

1.5 KIT 抑制剂

KIT (KIT proto-oncogene) 是一种原癌基因, 该基因编码受体酪氨酸激酶 (receptor tyrosine kinase Gene), 可激活下游的 MAPK 通路和 PI3K-AKT-mTOR 通路, 是 KIT 激活突变类型肿瘤的重要治疗靶点。KIT 在黏膜黑色素瘤和肢端黑色素瘤患者中突变率较高, 突变的 KIT 基因使 KIT 蛋白在不依赖配体的情况下自发受体二聚体化, 导致细胞增殖过度^[26-27]。Imatinib 是首个靶向药物, 治疗前可对黏膜和肢端来源的黑色素瘤患者行 KIT 基因检测, Imatinib 对存在 KIT 突变的患者治疗效果较好^[28]。Nilotinib 一般作为 Imatinib 的辅助或替代用药, 其作用强耐受性较好。Sunitinib 同时作为 KIT 抑制剂和 VEGF 抑制剂, 对于转移性黑色素瘤无论是否存在 KIT 突变都具有活性, 但毒性相对于 Imatinib 和 Nilotinib 较高^[29]。

1.6 VEGF 抑制剂

血管内皮生长因子 (vascular endothelial growth factor, VEGF) 具有促进血管通透性增加、细胞外基质变性、血管内皮细胞迁移、增殖和血管形成等作用^[30]。在恶性黑色素瘤中, VEGF 与生存率呈负相关, 与恶性程度呈正相关, 以 VEGF 为靶点的 VEGF 抑制剂有显著的抗血管生成能力, 可

更有效控制肿瘤的生长。黑色素瘤细胞在化疗过程中会诱导 VEGF 过度生成, 这可能会反过来使黑色素瘤细胞逃避细胞死亡, 并对化疗产生耐药性。因此, 在转移性黑色素瘤患者中, 联合化疗和靶向 VEGF 药物可能比单独化疗更有效地控制肿瘤的生长和进展^[31]。

1.7 其他

神经营养型酪氨酸受体激酶 (neurotrophic tyrosine kinase receptor, NTRK) 由编码原肌凝蛋白受体激酶 (tropomyosin-related kinase, TRK) 的 NTRK1、NTRK2 和 NTRK3 的 3 个基因组成, 分别编码 TRKA、TRKB 和 TRKC 受体^[32]。这些受体在神经组织的发育和功能中起着重要作用。基因融合是肿瘤发生过程中涉及 NTRK 的主要分子畸变, NTRK 融合通常见于良性幼年黑色素瘤, 在肢端黑色素瘤、皮肤和黏膜黑色素瘤中也均发现有 NTRK 易位; 蓝色痣引起的皮肤黑色素瘤以及葡萄膜黑色素瘤亚型可携带 GNAQ 或 GNA11 的突变; SF3B1 在葡萄膜黑色素瘤和黏膜黑色素瘤中被确定为显著突变基因, 这些都是正在研究且最终可能导致靶向治疗获益的靶点^[6]。

2 恶性黑色素瘤靶向治疗的耐药机制

靶向药物可显著提高晚期黑色素瘤的缓解率和总生存率^[33], 尤其是将 BRAF 抑制剂与 MEK 抑制剂联用有着较大的临床获益, 然而无论单药还是联药治疗最终都产生了耐药性。黑色素瘤的耐药发生机制复杂多样, 主要涉及肿瘤细胞内和肿瘤微环境基因表达和代谢等多方面的影响。大多数情况下耐药的主要原因是由于 MAPK 通路的再激活或者其他替代激酶信号通路的激活^[34]。

2.1 NF1、PTEN 突变或缺失

NF1 基因编码神经纤维蛋白, 它是 GTP 酶激活组蛋白质的成员^[34]。神经纤维蛋白调节细胞增殖、分化和存活, 是 RAS 的负调控因子^[6, 33-34], 也是 MAPK 信号转导通路的第一个蛋白, NF1 在生理条件下抑制 RAS 活性, NF1 功能丧失突变可导致 RAS 持续激活^[35], RAS 进而又可激活下游的 MAPK 和 PI3K-AKT 信号通路, 由此产生的 MAPK 信号通路的激活不受 BRAF 抑制剂的抑制, 对靶向治疗产生耐药性。

PTEN 作为一种抑癌基因, 是 PI3K 通路的主要调节因子^[36], 可抑制 PI3K/AKT 信号转导通路从而阻断细胞增殖。在部分黑色素瘤病例中观察到 PTEN 基因的缺失, PTEN 的突变或缺失可激

活 BRAF 突变型黑色素瘤的 MAPK 和 PI3K/AKT 通路^[37], 是对 BRAF 抑制剂治疗产生耐药性的常见原因之一, 将 BRAF 抑制剂与 PI3K 抑制剂联合使用或许可以作为一种 PTEN 功能异常的黑色素瘤的治疗方法^[38]。

2.2 MAP3K8 基因的突变或失调

MAP3K8 基因的突变或失调是黑色素瘤细胞对 BRAF 抑制剂产生耐药性的原因之一。MAP3K8 基因编码的 MAP3K8 蛋白可以通过磷酸化 MEK 激活 MAPK/ERK 信号转导通路, MAP3K8 激活依赖 MEK 的信号而不激活 RAF 信号, 主要导致 ERK 的激活。尽管 BRAF 蛋白受到抑制剂的抑制, MAP3K8 蛋白水平升高仍能激活信号通路下游从而维持增殖^[33]。而 MAP3K8 缺陷的细胞则对 BRAF 抑制剂敏感, 在 BRAF 抑制剂治疗期间降低 MEK 和 ERK 的活性^[39]。在原发性 MAP3K8 过表达的情况下, 给予 BRAF 抑制剂可进一步增加该蛋白的表达, 这就导致了耐药的发生, 使用 MEK 和 ERK 抑制剂可作为此种耐药的应对策略^[40]。

2.3 IL-6 的转录本 202 和 205 再激活 MAPK 通路

肿瘤微环境是耐药的重要因素^[41-42], 肿瘤细胞可能会分泌一些蛋白来免受抑制剂的作用。Zhao 等研究发现, 耐药细胞相较于敏感细胞分泌更多的 IL-6, 由 IL-6 201、IL-6 202 和 IL-6 205, 3 个转录本组成, 其中转录本 202 和转录本 205 通过重新激活 MAPK 通路赋予黑色素瘤细胞对靶向药物的耐药能力, 而转录本 201 不参与黑色素瘤细胞耐药的形成^[43]。此外, 耐药细胞还可以将耐药性传递给敏感细胞, 更进一步导致了靶向治疗的失败, 阻断肿瘤间的通讯对于提升靶向治疗的疗效也有着非常重要的意义。IL-6 有望成为耐药黑色素瘤治疗的新靶点, 目前缺乏针对于转录本 202 和 205 的特异性阻断抗体, 使用多克隆抗体阻断 IL-6 的表达以后明显改善耐药细胞对靶向药物的敏感性, 靶向抑制剂联合 IL-6 阻断抗体或许可以解决耐药细胞的耐药问题。

2.4 MAPK 通路和 JAK2/STAT3 通路之间的串扰

JAK2/STAT3 信号通路对于细胞的增殖和存活具有重要作用, 晚期恶性黑色素瘤靶向治疗的耐药机制之一就是 MAPK 通路的再激活和 JAK/STAT3 通路的激活。Zhao 发现 MAPK 和 JAK2/STAT3 两条信号通路之间存在串扰, 使用靶向抑制剂阻断其中任意一条信号通路都会导致另一条通路的再激活。将全部三种 MAPK 通路抑制剂—BRAF 抑制剂、MEK 抑制剂、ERK 抑制剂和 JAK/

STAT3 通路抑制剂联合使用可显著抑制耐药黑色素瘤细胞的生长^[44]。此外, VEGF 可能是 MAPK 通路和 JAK2/STAT3 通路的交叉, 其可以促进 BRAF 突变型黑色素瘤细胞对抗 BRAF 抑制剂, 在阻断 VEGF 以后可以显著增强 BRAF 抑制剂的疗效^[45]。以上研究表明, 在阻断 VEGF 的前提下双抑制 MAPK 通路和 JAK2/STAT3 通路有望成为恶性黑色素瘤治疗的一种新策略。

2.5 PI3K/AKT 信号通路活性增加

PI3K/AKT/mTOR 通路对于细胞的增殖和存活的调节具有重要作用。在黑色素瘤细胞中, 该信号通路的异常是一种常见现象。PI3K/AKT/mTOR 通路激活可作为肿瘤发生发展的驱动力量, 并提供转移潜能和血管生成诱导能力^[46]。PI3K/AKT 信号转导通路与 ERK 信号通路互通, 抑制其中一条通路反而可以增加另一条通路的活性。在使用 BRAF 抑制剂后, ERK 信号的阻断导致 PI3K/AKT 的活性增加, AKT 蛋白表达量增加, 其本质上是刺激黑色素瘤细胞的替代下游通路以代偿因 BRAF 抑制剂导致的 BRAF 失活, 降低肿瘤增殖对 ERK 信号的依赖, 导致获得性耐药^[47]。

3 小结

耐药一直是黑色素瘤临床治疗面临的问题, 其机制尚不完全清楚。目前来看 BRAF 抑制剂联合 MEK 抑制剂依然是相对最优靶向治疗方案, BRAF 抑制剂和 MEK 抑制剂的联合应用相比于单药治疗显著提高了疗效可延长 FPS 和 OS。尽管 BRAF 抑制剂和 MEK 抑制剂联合治疗具有良好的安全性和耐受性, 但仍会导致一些包括恶心、腹泻、呕吐、光敏等不良反应的发生, 调整剂量或切换到另一种可用的 BRAF/MEK 抑制剂联药组合可作为不良反应的应对方案。联药组合虽可以改善单药治疗出现的耐药性, 但过度抑制 MEK 的激活有可能重新激活 MAPK 通路, 仍会发生耐药。目前, 经过临床研究验证用于治疗 BRAF V600 突变型晚期黑色素瘤的 BRAF 抑制剂和 MEK 抑制剂组合有 3 组, 即 Vemurafenib+Cobimetinib、Dabrafenib+Trametinib、Encorafenib+Binimetinib。但目前尚无几种组合疗效的对比, 哪一种联药方式能达到对肿瘤更好的控制效果也尚无定论, 开发除 BRAF 和 MEK 之外的靶向特异性药物或其他新的治疗方式已成为当下热点。如今许多新型的 BRAF 抑制剂也处于临床试验阶段, 靶向治疗联合其他治疗的临床试验也在进行中, 但新的用药方案和

新的治疗手段仍需更进一步深入研究, 从而为恶性黑色素瘤的治疗奠定更坚实的理论基础。

[参考文献]

- [1] Long G V, Swetter S M, Menzies A M, et al. Cutaneous melanoma[J]. *Lancet*, 2023, 402(10400): 485–502.
- [2] Patel H, Yacoub N, Mishra R, et al. Current advances in the treatment of BRAF-mutant melanoma[J]. *Cancers (Basel)*, 2020, 12(2): 482.
- [3] Aya F, Lanuza-Gracia P, González-Pérez A, et al. Genomic deletions explain the generation of alternative BRAF isoforms conferring resistance to MAPK inhibitors in melanoma[J]. *Cell Rep*, 2024, 43(4): 114048.
- [4] Gerosa L, Chidley C, Fröhlich F, et al. Receptor-driven ERK pulses reconfigure MAPK signaling and enable persistence of drug-adapted BRAF-mutant melanoma cells[J]. *Cell Syst*, 2020, 11(5): 478–494.
- [5] Boutros A, Croce E, Ferrari M, et al. The treatment of advanced melanoma: current approaches and new challenges[J]. *Crit Rev Oncol Hematol*, 2024, 196: 104276.
- [6] Klobuch S, Seijkens T T P, Schumacher T N, et al. Tumour-infiltrating lymphocyte therapy for patients with advanced-stage melanoma[J]. *Nat Rev Clin Oncol*, 2024, 21(3): 173–184.
- [7] Fateeva A, Eddy K, Chen S. Current state of melanoma therapy and next steps: battling therapeutic resistance[J]. *Cancers (Basel)*, 2024, 16(8): 1571.
- [8] Boz Er A B, Sheldrake H M, Sutherland M. Overcoming vemurafenib resistance in metastatic melanoma: Targeting integrins to improve treatment efficacy[J]. *Int J Mol Sci*, 2024, 25(14): 7946.
- [9] 刘欣, 张晓伟, 罗志国. BRAF 突变型黑色素瘤治疗进展[J]. *中国肿瘤临床*, 2022, 49(10): 487–491.
- [10] Menzies A M, Long G V. Dabrafenib and trametinib, alone and in combination for BRAF-mutant metastatic melanoma[J]. *Clin Cancer Res*, 2014, 20(8): 2035–2043.
- [11] Spagnolo F, Ghorzo P, Orgiano L, et al. BRAF-mutant melanoma: Treatment approaches, resistance mechanisms, and diagnostic strategies[J]. *Onco Targets Ther*, 2015, 16:8: 157–168.
- [12] Larkin J, Ascierto P A, Dr é no B, et al. Combined vemurafenib and cobimetinib in BRAF-mutated melanoma[J]. *N Engl J Med*, 2014, 371(20): 1867–1876.
- [13] Robert C, Karaszewska B, Schachter J, et al. Improved overall survival in melanoma with combined dabrafenib and trametinib[J]. *N Engl J Med*, 2015, 372(1): 30–39.
- [14] Long G V, Flaerty K T, Stroyakovskiy D, et al. Dabrafenib plus trametinib versus dabrafenib monotherapy in patients with metastatic BRAF V600E/K-mutant melanoma: long-term survival and safety analysis of a phase 3 study[J]. *Ann Oncol*, 2017, 28(7): 1631–1639.
- [15] 王欣欣, 田红旗. MEK 抑制剂联合用药在黑色素瘤治疗中的应用研究进展[J]. *山东医药*, 2019, 59(20): 96–99.
- [16] Dummer R, Ascierto P A, Gogas H J, et al. Encorafenib plus binimetinib versus vemurafenib or encorafenib in patients with BRAF-mutant melanoma (COLUMBUS): A multicentre, open-label, randomised phase 3 trial[J]. *Lancet Oncol*, 2018, 19(5): 603–615.
- [17] Schadendorf D, Dummer R, Flaherty KT, et al. COLUMBUS 7-year update: A randomized, open-label, phase III trial of encorafenib plus binimetinib versus vemurafenib or encorafenib in patients with BRAF V600E/K-mutant melanoma[J]. *Eur J Cancer*, 2024, 204: 114073.
- [18] Morris E J, Jha S, Restaino C R, et al. Discovery of a novel ERK inhibitor with activity in models of acquired resistance to BRAF and MEK inhibitors[J]. *Cancer Discov*, 2013, 3(7): 74250.
- [19] Bhagwat S V, McMillen W T, Cai S, et al. ERK inhibitor LY3214996 targets ERK pathway-driven cancers: A therapeutic approach toward precision medicine[J]. *Mol Cancer Ther*, 2020, 19(2): 325–336.
- [20] Shirley C A, Chhabra G, Amiri D, et al. Immune escape and metastasis mechanisms in melanoma: Breaking down the dichotomy[J]. *Front Immunol*, 2024, 15: 1336023.
- [21] Zhu Z, Jin Y, Zhou J, et al. PD1/PD-L1 blockade in clear cell renal cell carcinoma: mechanistic insights, clinical efficacy, and future perspectives[J]. *Mol Cancer*, 2024, 23(1): 146.
- [22] Munir A Z, Gutierrez A, Qin J, et al. Immune-checkpoint inhibitor-mediated myocarditis: CTLA4, PD1 and LAG3 in the heart[J]. *Nat Rev Cancer*, 2024, 24(8): 540–553.
- [23] Schadendorf D, Van Akkooi ACJ, Berking C, et al. Melanoma[J]. *Lancet*, 2018, 392(10151): 971–984.
- [24] Wolchok J D, Chiarion-Sileni V, Gonzalez R, et al. Long-term outcomes with nivolumab plus ipilimumab or nivolumab alone versus ipilimumab in patients with advanced

- melanoma[J]. *J Clin Oncol*, 2022, 40(2): 127–137.
- [25] Ribas A, Lawrence D, Atkinson V, et al. Combined BRAF and MEK inhibition with PD-1 blockade immunotherapy in BRAF-mutant melanoma[J]. *Nat Med*, 2019, 25(6): 936–940.
- [26] 陈述, 梅玲蔚. 恶性黑色素瘤的靶向药物治疗进展 [J]. *现代医药卫生*, 2022, 38(7): 1184–1188.
- [27] Zhou S, Abdihamid O, Tan F, et al. KIT mutations and expression: current knowledge and new insights for overcoming IM resistance in GIST[J]. *Cell Commun Signal*, 2024, 22(1): 153.
- [28] Guo J, Carvajal R D, Dummer R, et al. Efficacy and safety of nilotinib in patients with KIT-mutated metastatic or inoperable melanoma: final results from the global, single-arm, phase II TEAM trial[J]. *Ann Oncol*, 2017, 28(6): 1380–1387.
- [29] 谢永淳, 邓思瑶, 路顺. 黏膜黑色素瘤的免疫和靶向治疗研究进展 [J]. *肿瘤预防与治疗*, 2022, 35(8): 751–758.
- [30] Shaw P, Dwivedi S K D, Bhattacharya R, et al. VEGF signaling: role in angiogenesis and beyond[J]. *Biochim Biophys Acta Rev Cancer*, 2024, 1879(2): 189079.
- [31] Perez D G, Suman V J, Fitch T R, et al. Phase 2 trial of carboplatin, weekly paclitaxel, and biweekly bevacizumab in patients with unresectable stage IV melanoma: A North Central Cancer Treatment Group study, N047A [J]. *Cancer*, 2009, 115(1): 119–127.
- [32] Gouda M A, Thein K Z, Hong D S. Tissue-agnostic targeting of neurotrophic tyrosine receptor kinase fusions: Current approvals and future directions[J]. *Cancers (Basel)*, 2024, 16(19): 3395.
- [33] Tangella L P, Clark M E, Gray E S. Resistance mechanisms to targeted therapy in BRAF-mutant melanoma – A mini review[J]. *Biochim Biophys Acta Gen Subj*, 2021, 1865(1): 129736.
- [34] Czarnecka A M, Bartnik E, Fiedorowicz M, et al. Targeted therapy in melanoma and Mechanisms of Resistance[J]. *Int J Mol Sci*, 2020, 21(13): 4576.
- [35] Maertens O, Johnson B, Hollstein P, et al. Elucidating distinct roles for NF1 in melanomagenesis[J]. *Cancer Discov*, 2013, 3(3): 338–349.
- [36] Zhou P, Meng X, Nie Z, et al. PTEN: An emerging target in rheumatoid arthritis?[J]. *Cell Commun Signal*, 2024, 22(1): 246.
- [37] Paraiso K H, Xiang Y, Rebecca V W, et al. PTEN loss confers BRAF inhibitor resistance to melanoma cells through the suppression of BIM expression[J]. *Cancer Res*, 2011, 71(7): 2750–2760.
- [38] Shi H, Hugo W, Kong X, et al. Acquired resistance and clonal evolution in melanoma during BRAF inhibitor therapy[J]. *Cancer Discov*, 2014, 4(1): 80–93.
- [39] Johannessen C M, Boehm J S, Kim S Y, et al. COT drives resistance to RAF inhibition through MAP kinase pathway reactivation[J]. *Nature*, 2010, 468(7326): 968–972.
- [40] Lehmann B D, Shaver T M, Johnson D B, et al. Identification of targetable recurrent MAP3K8 rearrangements in melanomas lacking known driver mutations[J]. *Mol Cancer Res*, 2019, 17(9): 1842–1853.
- [41] Kundu M, Butti R, Panda V K, et al. Modulation of the tumor microenvironment and mechanism of immunotherapy-based drug resistance in breast cancer[J]. *Mol Cancer*, 2024, 23(1): 92.
- [42] Liu H, Tang L, Li Y, et al. Nasopharyngeal carcinoma: current views on the tumor microenvironment's impact on drug resistance and clinical outcomes[J]. *Mol Cancer*, 2024, 23(1): 20.
- [43] Zhao K, Lu Y, Chen Y, et al. Transcripts 202 and 205 of IL-6 confer resistance to Vemurafenib by reactivating the MAPK pathway in BRAF(V600E) mutant melanoma cells[J]. *Exp Cell Res*, 2020, 390(2): 111942.
- [44] Zhao K, Lu Y, Chen Y, et al. Dual inhibition of MAPK and JAK2/STAT3 pathways is critical for the treatment of BRAF mutant melanoma[J]. *Mol Ther Oncolytics*, 2020, 18: 100–108.
- [45] Comunanza V, Corò D, Orso F, et al. VEGF blockade enhances the antitumor effect of BRAFV600E inhibition[J]. *EMBO Mol Med*, 2017, 9(2): 219–237.
- [46] Leiphrakpam P D, Are C. PI3K/Akt/mTOR signaling pathway as a target for colorectal Cancer Treatment[J]. *Int J Mol Sci*, 2024, 25(6): 3178.
- [47] Shi H, Hugo W, Kong X, et al. Acquired resistance and clonal evolution in melanoma during BRAF inhibitor therapy[J]. *Cancer Discov*, 2014, 4(1): 80–93.