

恶性黑色素瘤的治疗研究进展

The Progress on Treatment of Malignant Melanoma

LV Jun-jie, TAO Xiu-juan

吕俊杰 综述, 陶秀娟 审校 (辽宁省肿瘤医院, 辽宁 沈阳 110042)

摘要: 恶性黑色素瘤恶性度高, 易发生转移, 多发于皮肤。不同人种恶性黑色素瘤发病率明显不同, 中国发病率较低。全文就恶性黑色素瘤的治疗, 从手术、放疗、化疗等各方面作一介绍。

关键词: 恶性黑色素瘤; 手术; 放疗; 化疗; 靶向治疗

中图分类号: R739.5 **文献标识码:** A **文章编号:** 1004-0242(2012)08-0606-05

恶性黑色素瘤简称恶黑 (malignant melanoma, MM), 是一种高度恶性的黑色素细胞肿瘤, 易发生转移, 主要涉及皮肤, 是由遗传性基因变异和所处环境的风险导致的, 最重要的外源性致病因素是暴露在紫外线的照射中^[1]。恶性黑色素瘤来源于能够产生黑色素的神经鞘细胞, 是由于神经鞘细胞发生变异^[2], 色素生成和酪氨酸代谢发生异常所致。色素细胞起源于外胚层的神经嵴, 约在胚胎发育到3个月时分化为黑色素细胞进入表皮基底层。因此, 恶性黑色素瘤多发生于皮肤, 约占全身恶性肿瘤的1%^[2,3], 亦可见于消化道、生殖系统的黏膜, 眼球及脑膜的脉络膜等处^[4-6]。

澳大利亚的昆士兰地区和美国西南部地区为恶性黑色素瘤的高发区, 欧美白种人发病率较高, 为21.6/10万, 非裔为1.0/10万; 中国近几年才有相关的流行病学数据, 其发病率略低于非洲人群^[6,7]。

1 病理类型及预后因素

恶性黑色素瘤的大体类型主要有浅表扩散型、结节型、肢端黑痣型、雀斑痣型。白种人主要以浅表扩散型多见, 我国患者主要以肢端黑痣型多见。

恶性黑色素瘤公认的预后因素有: 性别、年龄、部位、肿瘤 Breslow 厚度及肿瘤 Clark 浸润深度等。

收稿日期: 2011-10-20; 修回日期: 2012-03-27

通讯作者: 陶秀娟, E-mail: txj2002@yahoo.com.cn

一般认为女性患者生存期明显长于男性^[8], 年轻患者比年老者生存期长^[9]。Breslow 厚度>3mm 皮肤患者的预后普遍较差, 5年和10年无病生存率分别为35.5%和29.3%^[10]。肿瘤 Clark 浸润深度≤0.75mm者, 5年生存率为89%, ≥4mm者仅25%^[8]。临床上习惯采用 Medina 临床分期法, 体现了淋巴结转移对预后的重要影响, 即 I 期为局限于原发灶而无淋巴结转移或远处转移, II 期为存在区域淋巴结转移而无远处转移, III 期为出现远处转移者。

2 治疗

2.1 手术

恶性黑色素瘤的恶性程度高, 易转移, 一旦确诊应尽快手术切除, 因此外科手术切除病变是治疗本病的主要方法; 甚至远处转移的患者, 若通过手术可完全切除病灶的都应尽量手术。

2.1.1 手术切缘

对痣或色素斑疑有恶变倾向的应将病灶连同周围0.5~1cm的正常皮肤及皮下脂肪整块切除后作病理检查, 如证实为恶性黑色素瘤, 则根据其浸润深度, 再决定是否需行补充广泛切除。术后局部复发是手术治疗失败和影响患者预后的重要原因, 因此手术切缘彻底与否是影响肿瘤预后的主要因素, 手术切缘的范围一直在学术界存有较大的争议。Garbe

等^[11]认为肿瘤厚度 $<2\text{mm}$ 时,手术切缘为 1cm ,肿瘤厚度 $>2\text{mm}$ 时, 2cm 的切缘范围是安全的。Thomas等^[12]在进行一项皮肤恶性黑色素瘤病灶厚度 $>2\text{mm}$ 的随机试验中发现,将入组的900例患者随机分组接受手术切缘为 1cm 或 3cm 的手术,随访60个月后发现手术切缘为 1cm 组的患者预后较差,且局部复发风险显著增加。

2.1.2 前哨淋巴结活检

前哨淋巴结(SLN)是指最先接受肿瘤引流的第一站区域淋巴结。一般认为,如果SLN没有肿瘤细胞转移,那么其他区域性淋巴结发生肿瘤转移的可能性极小。目前恶性黑色素瘤前哨淋巴结活检是明确分期,决定是否淋巴结清扫及估计预后的手段^[13]。Gershenwald等认为SLN的状态是预测患者预后的重要因素,伴有SLN转移患者的死亡率是SLN阴性患者的6.5倍^[14]。有研究显示SLN阴性和阳性患者的5年生存率分别为90.1%和58.1%^[15]。

2.1.3 淋巴结清扫

淋巴结清扫术(LND):对区域淋巴结转移灶的切除,需将引流区的淋巴结、淋巴管连同脂肪组织等整块切除。对于WHO分期Ⅱ期以上的恶性黑色素瘤,区域淋巴结清扫是必须的。研究显示头颈部Ⅲ期恶性黑色素瘤患者颈淋巴结清扫者5年总生存率为26%,无复发生存率为22%^[16]。Ⅰ期恶性黑色素瘤患者的LND属预防性的治疗,目前对淋巴结清扫术尚存争议。Kretschmer等^[17]对需进行区域淋巴结清扫的恶性黑色素瘤患者进行清扫后发现,315例行腋窝或腹股沟淋巴结清扫术者术后短期并发症发生率为11.3%,远期并发症发生率为4.1%;年龄 >70 岁患者总的并发症的发生率显著增高,短期并发症发生率为50%,远期并发症发生率也为50%。总的来说,行腹股沟淋巴结清扫术患者的并发症发生率较高。但也有研究证实预防性淋巴结清扫可提高5年生存率,肖继伟等^[18]研究中清扫组(30例)和对照组(26例)5年生存率分别为64.79%和33.68%($P<0.05$)。

2.1.4 转移灶切除术

Durán等^[19]通过对1990年1月至1998年12月Medline和Lowa数据库中恶性黑色素瘤临床研究和综述的相关资料进行回顾性分析后指出,Ⅳ期患者手术切除转移病灶虽不能根治肿瘤,但能提高患者生活质量。Ricanadis等^[20]对恶性黑色素瘤胃肠

道转移患者的研究显示,部分或完全切除转移灶能提高患者生活质量,减少腹痛、恶心、呕吐等发生,其中完全切除转移灶的患者平均生存时间为27.6个月,5年生存率为28.3%。Schuhan等^[21]对恶性黑色素瘤肺转移患者的研究中发现,转移灶切除术后生存期较对照组延长,认为转移灶切除术对Ⅳ期恶性黑色素瘤患者有益。这些研究都证实了外科干预是合理的,完全切除转移灶的恶性黑色素瘤患者可以延长生存时间及提高生存质量。

2.2 化疗

临床常用的化疗药物有氮烯咪胺、顺铂、长春新碱等药物,可单药化疗,亦可与氮烯咪胺(达卡巴嗪,dacarbazine,DTIC)联合化疗,联合化疗的有效率稍高于单药化疗,与达卡巴嗪的联合化疗仍然是一线治疗方案的首选^[22]。达卡巴嗪是1975年美国FDA最早批准用于治疗晚期恶性黑色素瘤的药物,有报道称其客观有效率7%~13%^[23],一直是内科治疗的主要化疗药物之一。但以DTIC为主的多药联合方案与DTIC单药相比,未见明显生存获益,且毒副作用增加^[24]。目前常用的联合化疗方案为CVD(顺铂+长春新碱+达卡巴嗪)和CDBT(顺铂+达卡巴嗪+卡莫司汀+他莫昔芬)。替莫唑胺(temozolomide, TMZ, 泰道)为口服的新型烷化剂,能通过血脑屏障以预防和治疗脑转移^[25],延长患者生存期。替莫唑胺的细胞毒作用主要通过DNA鸟嘌呤6号氧的烷基化介导^[26]。MGMT是从细菌到哺乳类动物机体中存在的一种独特的DNA修复酶,在DNA损伤的修复中起着极其重要的作用。有资料证实MGMT可以逆转有些化疗药的抗肿瘤作用,严重影响药物化疗效果^[27]。替莫唑胺药效与MGMT表达有关^[25],MGMT表达阴性者替莫唑胺治疗有效率更高,提示治疗前检测MGMT的表达情况可预测化疗敏感性,提高治疗效果。

2.3 放疗

恶性黑色素瘤被认为是一种抗辐射的恶性肿瘤,对放疗不敏感,以手术治疗为主。但手术切除不彻底或手术后复发不能再次手术,患者拒绝手术或病变大不能手术者可行姑息性放射治疗。近年研究证实放射治疗有一定的作用:①立体定向放射治疗脑转移瘤有局部控制的作用;②高剂量放疗的鼻腔鼻窦恶性黑色素瘤的局部复发率较低;③眼部的恶性黑色素瘤在以适度降低视力为代价的前提下,病

灶近距离治疗有可能替代眼球摘除；④淋巴结清扫术后，淋巴结呈阳性的恶性黑色素瘤的辅助放射治疗，可以防止复发^[28]。

2.4 生物治疗

2.4.1 生物化学治疗

肿瘤生物化疗是生物治疗和化学治疗联合应用于肿瘤的全新综合治疗模式^[29]。李玉升等^[30]分析105例Ⅰ期恶性黑色素瘤患者手术治疗后加或不加(简称±)放射治疗,±化疗,±生物治疗或生物化疗的临床疗效,结果术后生物治疗联合化疗组(57例)的中位生存时间为2年8个月,较其他组中位生存时间长($P<0.05$)。美国 MD Anderson 肿瘤中心介绍序贯联合应用氮烯咪胺+顺铂+长春碱类+干扰素+白介素2的生物化疗方案,完全缓解率达21%,中位生存期为半年左右^[31]。

2.4.2 细胞因子治疗

用于治疗恶性黑色素瘤的细胞因子有 IFN-2 α , IL-2。IFN-2 α 是第一个被用于恶性黑色素瘤治疗的重组因子,副反应有:流感样症状,厌食症,晕厥,抑郁等。高剂量 IL-2 于 1998 年被 FDA 批准用于治疗转移性恶性黑色素瘤,并且也是惟一被批准用于 0 期恶性黑色素瘤的治疗药物。IL-2 在大量的临床前期和临床研究中已证明具有抗肿瘤活性。然而,重组 IL-2 蛋白在血清中的半衰期短,需要反复大剂量注射,常导致严重的副作用。虽然腺病毒介导的 IL-2 基因治疗显示出抗肿瘤的功效,但考虑到潜在的生物安全性,仍阻碍其临床应用。有研究者将低分子量聚乙烯(600Da)的 β -环式糊精与叶酸共轭联系起来,命名为 H1^[32],H1 是 IL-2 混合质粒,形成 H1/pIL-2,将其注射在瘤周抑制肿瘤生长。研究发现 H1/pIL-2 的抗肿瘤作用类似重组腺病毒表达 IL-2。研究同时发现 H1/pIL-2 刺激激活 CD8⁺、CD4⁺T 细胞和外周血中自然杀伤细胞的增殖,并增加了浸润的 CD8⁺、CD4⁺T 细胞和自然杀伤细胞进入肿瘤环境,表明 H1/pIL-2 治疗恶性黑色素瘤是安全有效的。

2.4.3 过继细胞疗法

美国 NCI 的研究^[33]报道了一种对标准治疗无效的进展期恶性黑色素瘤的免疫治疗方法——TIL(肿瘤浸润淋巴细胞)治疗。这种治疗方式是从患者体内分离自体淋巴细胞,经体外活化和培养使之具有杀伤肿瘤细胞能力,再回输入患者体内,治疗的

35 例Ⅳ期患者中,15 例达 PR 且持续 2 个月至 2 年以上。该研究者指出该疗法是转移性恶性黑色素瘤最可靠的治疗方法之一,并且不论在手术前后应用,疗效相同。虽然获得性免疫治疗得到了可喜的成果,但由于其特异性细胞毒 T 淋巴细胞(CTL)的培养和扩增需要较高的实验室条件,技术很难进行标准化监控,使得这一免疫治疗方法无法大规模临床应用^[34]。

2.4.4 肿瘤疫苗

Livingston^[35]1995 年首先用体外培养的黑色素瘤细胞制成疫苗并成功地用于临床,从而开启了对恶性黑色素瘤主动特异免疫治疗广泛而深入的研究。肿瘤疫苗是含肿瘤抗原基因或肿瘤抗原肽的疫苗,其原理是通过激活患者自身免疫系统,利用肿瘤细胞或肿瘤抗原物质诱导机体的特异性细胞免疫和体液免疫反应,增强机体的抗癌能力,阻止肿瘤的生长、扩散和复发,以达到清除或控制肿瘤的目的。理论上这类疫苗可提供肿瘤抗原,包括肿瘤特异性抗原(TSA)和肿瘤相关抗原(TAA),诱导产生抗肿瘤免疫应答。但肿瘤细胞 TSA 表达低下,并缺乏一些免疫辅助因子,免疫原性较低,常无法有效地发挥抗肿瘤作用。因此,常在疫苗中加入如 IL-2、IL-4 和 GM-CSF 等诱导免疫应答的细胞因子,或导入协同刺激分子(协同刺激分子 CM 是存在于 APC 表面,能与 Th 细胞上的协同刺激分子受体结合产生协同刺激信号的分子)的编码基因,或导入细胞因子的编码基因,以此增强疫苗免疫原性,其中 GM-CSF(粒细胞巨噬细胞集落刺激因子)被认为是最为有效的诱导免疫应答的细胞因子。Olivares 等^[36]用 GM-CSF 和 TGF- β 2(转化生长因子)修饰后的自体肿瘤疫苗(TAG)治疗恶性黑色素瘤,38 例患者中 17 例达到 SD 至少 2 个月,未发生 3~4 级毒副反应。二硝基苯(DNP)修饰的自体黑色素细胞疫苗,在制备过程中会产生 IL-10。有研究显示,在Ⅲ期患者中,接受低剂量 IL-10 的患者较高剂量的患者相对危险度为 2.92 ($P=0.041$),Ⅳ期患者的相对危险度为 0.92 ($P=0.888$),提示在肿瘤微环境中高剂量 IL-10 对Ⅲ期恶性黑色素瘤患者接受自体黑色素细胞疫苗的治疗是有效的^[37]。

2.4.5 分子靶向治疗

研究证实恶性黑色素瘤中有 Ras 基因突变,Raf 基因及 MAPK 信号传导异常,PI3K 途径传导异常,

C-Kit 基因突变以及血管生成及凋亡途径异常。随着对细胞信号传导认识的进一步加深,了解了更多参与细胞生长调控的信号传导途径,因而,提供了从分子水平上干预这些信号传导通路的可能。索拉非尼是一种多靶点的酪氨酸激酶抑制剂,前期试验显示单药对晚期恶性黑色素瘤几乎无效。索拉非尼联合达卡巴嗪与达卡巴嗪单药比较的临床研究结果显示,联合组无病进展时间(PFS)和总客观有效率(ORR)获益。两组毒副反应,以联合组多见,最常见的为手足综合征,其次为中性粒细胞减少及血小板减少,罕见的副反应为高血压及脑出血^[38]。贝伐单抗(阿瓦斯汀)是重组的人源化单克隆抗体,体内、外检测系统证实 IgG1 抗体能与内皮生长因子(VEGF)结合并阻断其生物活性,而贝伐单抗包含了人源抗体的结构区和可结合 VEGF 的鼠源单抗的互补决定区。替莫唑胺联合贝伐单抗治疗转移性恶性黑色素瘤的多中心 II 期临床试验中,62 例 IV 期患者中位 PFS 和 OS 分别为 4.2 个月和 9.6 个月; BRAF V600E 野生型的患者 OS 较高^[39]。2011 年 3 月 25 日, FDA 批准 Ipilimumab 用于治疗晚期黑色素瘤, Ipilimumab 是细胞毒性 T 淋巴细胞相关抗原 4(cytotoxic T lymphocyte-associated antigen 4, CTLA-4) 的人源化单克隆抗体, CTLA-4 是 T 细胞免疫反应的负调控蛋白,可抑制免疫系统抗肿瘤效应。Ipilimumab 能够显著提高晚期黑色素瘤患者的生存率,可有效延长生存期 3.5 个月;但是 12.9% 的 Ipilimumab 服药者出现副反应,最常见的包括腹泻、疲劳、皮疹和结肠炎。此外, CTLA-4 在 T 细胞上的表达及基因多态性与许多疾病有关,因此, Ipilimumab 的特异性以及适用范围可能会随着研究的深入而发生改变,需要继续关注后续临床效果^[40]。Vemurafenib 是 FDA 2011 年 8 月 17 日批准的新型小分子靶向药,用于治疗基因检测证实为 BRAF V600E 变异的、不可切除并转移的恶性黑色素瘤患者。Vemurafenib 与达卡巴嗪治疗对比,6 个月总生存率分别为 84% 和 64%,中位无疾病进展时间分别为 5.3 个月和 1.6 个月, Vemurafenib 有优势,其副反应包括皮疹、关节痛、光敏性皮炎、乏力,约有 38% 的患者因不能耐受副反应而需要减量。值得注意的是 Vemurafenib 组有 12% 的患者发生 2~3 级皮肤鳞癌,有 2% 的患者发生角化棘皮瘤^[41],因此,其临床疗效需继续观察。

3 小 结

恶性黑色素瘤在我国发病率呈逐年上升趋势,应引起足够的重视,医务工作者应当掌握恶性黑色素瘤的诊断方法与治疗手段,做到早发现,早治疗。随着对人类基因组学中功能性基因组和支配肿瘤的基因组的深入研究并结合高新技术,恶性黑色素瘤的治疗必将进入一个全新的时代。

参考文献:

- [1] Cummins DL, Cummins JM, Pantle H, et al. Cutaneous malignant melanoma[J]. Mayo Clin Proc, 2006, 81(4):500-507.
- [2] 覃冠平. 黑色素瘤 36 例临床病理分析 [J]. 吉林医学, 2011, 32(21):4431.
- [3] 李海, 郑晓娟. 恶性黑色素瘤 21 例临床病理分析[J]. 现代中西医结合杂志, 2012, 21(3):272-273.
- [4] Ravidel L, Robinson WA, Lewis K, et al. Metastatic melanoma in the breast: a report of 27 cases [J]. J Surg Oncol, 2006, 94(2): 101-104.
- [5] 纪小龙, 徐薪, 申明识. 黏膜黑色素瘤的常见临床病理特点[J]. 诊断病理学杂志, 2002, 9(2):108-110.
- [6] 全国肿瘤防治研究办公室/全国肿瘤登记中心, 卫生部疾病预防控制局. 中国肿瘤登记年报 2010[M]. 北京: 军事医学科学出版社, 2011. 80-81.
- [7] 姜兰香, 庞传超, 姚春丽. 皮肤恶性黑色素瘤病因学与生物学治疗进展[J]. 中国老年学杂志, 2011, 31(24):4985-4986.
- [8] Helfenstein U, Schüler G, Bopp M, et al. Exploration of interactions between prognostic factors of stage I malignant melanoma [J]. Melanoma Res, 1996, 6(4):319-324.
- [9] Austin PF, Cruse CW, Lyman G, et al. Age as a prognostic factor in the malignant melanoma population[J]. Ann Surg Oncol, 2011, 1(6):487-494.
- [10] Massi D, Borgognoni L, Franchi A, et al. Thick cutaneous malignant melanoma: a reappraisal of prognostic factors [J]. Melanoma Res, 2000, 10(2):153-164.
- [11] Garbe C, Hauschild A, Volkenandt M, et al. Evidence and interdisciplinary consensus-based German guidelines: surgical treatment and radiotherapy of melanoma [J]. Melanoma Res, 2008, 18(1):61-67.
- [12] Thomas JM, Newton-Bishop J, A'Hern R, et al. Excision margins in high-risk malignant melanoma [J]. N Engl J Med, 2004, 19(350):757-766.
- [13] Morton DL, Thompson JF, Cochran AJ, et al. Sentinel-node biopsy or nodal observation in melanoma [J]. N Engl J Med, 2006, 355(13):1307-1317.

- [14] Mcmasters KM, Wong SL, Edwards MJ, et al. Factors that predict the presence of sentinel lymph node metastasis in patients with melanoma [J]. *Surgery*, 2001, 130(2):151-156.
- [15] Kunte C, Geimer T, Baumert J, et al. Prognostic factors associated with sentinel lymph node positivity and effect of sentinel status on survival: an analysis of 1049 patients with cutaneous melanoma [J]. *Melanoma Res*, 2010, 20(4): 330-337.
- [16] Grünhagen DJ, Eggermont AM, van Geel AN, et al. Prognostic factors after cervical lymph node dissection for cutaneous melanoma metastases [J]. *Melanoma Res*, 2005, 15(3):179-184.
- [17] Kretschmer L, Thoms KM, Peeters S, et al. Postoperative morbidity of lymph node excision for cutaneous melanoma-sentinel lymph node dissection versus complete regional lymph node dissection [J]. *Melanoma Res*, 2008, 18(1):16-21.
- [18] 肖继伟, 彭俊平, 唐定波. 预防性淋巴结清扫在恶性黑色素瘤治疗中的价值 [J]. *肿瘤防治研究*, 2008, 35(10):730-733.
- [19] Durán García E, Santolaya R, Requena T. Treatment of malignant melanoma [J]. *Ann Pharmacother*, 1999, 33(6): 730-738.
- [20] Ricaniadis N, Konstadoulakis MM, Walsh D, et al. Gastrointestinal metastases from malignant melanoma [J]. *Surg Oncol*, 1995, 4(2): 105-110.
- [21] Schuhan C, Muley T, Dienemann H, et al. Survival after pulmonary metastasectomy in patients with malignant melanoma [J]. *Thorac Cardiovasc Surg*, 2011, 59(3):158-162.
- [22] Garbe C, Eigentler TK. Diagnosis and treatment of cutaneous melanoma: state of the art 2006 [J]. *Melanoma Res*, 2007, 17(2):117-127.
- [23] Avril MF, Aamdal S, Grob JJ, et al. Fotemustine compared with dacarbazine in patients with disseminated malignant melanoma: a phase III study [J]. *J Clin Oncol*, 2004, 22(6): 1118-1125.
- [24] Amron DM, Moy RL. Management of malignant melanoma [A]. Wheeland RG. Cutaneous surgery [M]. Philadelphia: WB Saunders, 1994. 803-815.
- [25] 付艳, 杜楠, 孙君重, 等. 替莫唑胺联合生物疗法预防晚期黑色素瘤脑转移临床分析 [J]. *肿瘤防治研究*, 2009, 36(2):150-152.
- [26] Ridolfi R, Romanini A, Sileni VC, et al. Temozolomide and interferon-alpha in metastatic melanoma: a phase II study of the Italian Melanoma Intergroup [J]. *Melanoma Res*, 2004, 14(4):295-299.
- [27] 吴月兵, 张灿珍. 肿瘤细胞多药耐药的基础和临床研究进展 [J]. *肿瘤防治研究*, 2003, 30(3):249-251.
- [28] Khan N, Khan MK, Almasan A, et al. The evolving role of radiation therapy in the management of malignant melanoma [J]. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2011, 80(3): 645-654.
- [29] Keilholz U, Gore ME. Biochemotherapy for advanced melanoma [J]. *Semin Oncol*, 2002, 29(5):456-461.
- [30] 李玉升, 屈凤莲. 恶性黑色素瘤的生物治疗和生物化疗 [J]. *中华肿瘤杂志*, 2000, 22(5):430-431.
- [31] Atkins MB. Cytokine-based therapy and biochemotherapy for advanced melanoma [J]. *Clin Cancer Res*, 2006, 12(7 Pt 2):2353s-2358s.
- [32] Yao H, Ng SS, Huo LF, et al. Effective melanoma immunotherapy with interleukin-2 delivered by a novel polymeric nanoparticle [J]. *Mol Cancer Ther*, 2011, 10(6): 1082-1092.
- [33] Dudley ME, Wunderlich JR, Yang JC, et al. Adoptive cell transfer therapy following non-myeloablative but lymphodepleting chemotherapy for the treatment of patients with refractory metastatic melanoma [J]. *J Clin Oncol*, 2005, 23(10):2346-2357.
- [34] Rosenberg SA, Yang JC, Sherry RM, et al. Durable complete responses in heavily pretreated patients with metastatic melanoma using T-cell transfer immunotherapy [J]. *Clin Cancer Res*, 2011, 17(13):4550-4557.
- [35] Livingston PO. Approaches to augmenting the immunogenicity of melanoma gangliosides: from whole melanoma cells to ganglioside-KLH conjugate vaccines [J]. *Immunol Rev*, 1995, 145: 147-166.
- [36] Olivares J, Kumar P, Yu Y, et al. Phase I trial of TGF- β 2 antisense GM-CSF gene-modified autologous tumor cell (TAG) vaccine [J]. *Clin Cancer Res*, 2011, 17(1): 183-192.
- [37] Mahipal A, Terai M, Berd D, et al. Tumor-derived interleukin-10 as a prognostic factor in stage III patients undergoing adjuvant treatment with an autologous melanoma cell vaccine [J]. *Cancer Immunol Immunother*, 2011, 60(7): 1039-1045.
- [38] McDermott DF, Sosman JA, Hodi FS, et al. Randomized phase II study of dacarbazine with or without sorafenib in patients with advanced melanoma [J]. *J Clin Oncol*, 2007, 25: abstract 8511.
- [39] von Moos R, Seifert B, Simcock M, et al. First-line temozolomide combined with bevacizumab in metastatic melanoma: a multicentre phase II trial (SAKK 50/07) [J]. *Ann Oncol*, 2012, 23(2):531-536.
- [40] Hodi FS, O'Day SJ, McDermott DF, et al. Improved survival with ipilimumab in patients with metastatic melanoma [J]. *N Engl J Med*, 2010, 363(8):711-723.
- [41] Chapman PB, 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.