

·综述·

黑色素瘤靶向及免疫治疗现状与进展

张颖, 周晓鸿[※]

(昆明医科大学第二附属医院皮肤性病科, 云南 昆明 650101)

【摘要】 恶性黑色素瘤是黑色素细胞来源的高度恶性肿瘤, 发病机制尚未清楚, 容易远处转移、扩散, 而治疗晚期患者的手段有限, 预后不理想。近年来, 随着肿瘤生物学和免疫学的快速发展, 黑色素瘤的治疗迎来了一个崭新的阶段, 靶向治疗及免疫治疗为提高晚期黑色素瘤患者的生存率带来了曙光。现就目前恶性黑色素瘤的靶向、免疫及两者联合治疗的现状及研究进展进行综述。

【关键词】 恶性黑色素瘤; 靶向治疗; 免疫治疗; 联合治疗

中图分类号: R751.03; R739.5 文献标志码: A doi: 10.3969/j.issn.1002-1310.2021.04.006

Current situation and progress of targeted therapy and immunotherapy for melanoma

ZHANG Ying, ZHOU Xiao-hong[※]

(Department of Dermatology, the Second Affiliated Hospital of Kunming Medical University, Kunming, Yunnan 650101, China)

【Abstract】 Malignant melanoma is a highly malignant tumor originating from melanocytes. Its pathogenesis is not yet clear, and it is easy to metastasize and spread far away. However, the treatment methods for advanced patients are limited, and the prognosis is not ideal. In recent years, with the rapid development of tumor biology and immunology, the treatment of melanoma has ushered in a new stage, and targeted therapy and immunotherapy have brought hope to improve the survival rate of patients with advanced melanoma. This article reviews the current situation and research progress of targeted, immunized and combined therapy for malignant melanoma.

【Key words】 Malignant melanoma; Targeted therapy; Immunotherapy; Combination therapy

恶性黑色素瘤是起源于胚胎期神经嵴的恶性肿瘤, 起病隐匿, 致死率高, 预后极差^[1]。最常见的发病部位是皮肤, 其次为黏膜 (约占 1.2%)。研究表明, 每年全球范围内新诊断为皮肤恶性黑色素瘤的患者约 20 万例, 而每年我国新发 MM 患者高达 2 万例^[2]。黑色素瘤的传统治疗方法包括手术、化疗和放疗等, 但存在疗效欠佳, 不良反应明显, 患者耐受性差, 不能显著

改善患者预后等问题。为了突破传统治疗的局限性, 全球专家一直在探索新的治疗手段。近年来, 靶向治疗和免疫治疗在延长患者生存期及改善患者生存质量方面取得了显著进展。基于目前的研究成果, 现就黑色素瘤的靶向及免疫治疗的现状及进展做一综述。

1 分子靶向治疗

靶向治疗是针对突变肿瘤基因的一种拮抗剂, 不

(上接第 474 页)

[2] Micheal P, David O, Ron S, et al. The relationship between methamphetamine and popper use and risk of HIV seroconversion in the multicenter AIDS cohort study[J]. *J Acquir Immune Defic Syndr*, 2007, 45(1): 85-92.

[3] 徐俊杰, 汪宁. 女性吸毒者 HIV/STI 相关高危性行为与 HIV 的传播关系[J]. *中华流行病学杂志*, 2008(5): 502-503.

[4] 陈征宇, 阮伟雄, 陈永锋, 等. 吸毒人员梅毒感染流行病学特征分析[J]. *中华流行病学杂志*, 1999(5): 33-35.

[5] Yan P B, Zhi M L, Jian H L, et al. Club drug use and associated high-risk sexual behaviour in six provinces in China[J]. *Addiction*, 2015, 110(Suppl 1): 11-19.

[6] 蔡成华, 王丽娟, 孔燕. 吸食新型合成毒品与传统毒品强制隔离戒毒

人员一般情况比较分析及对策建议[J]. *中国药物依赖性杂志*, 2016, 25(6): 522-526+536.

[7] 姜海波, 洪航, 董红军, 等. 2009-2018 年浙江省宁波市吸毒人群 HIV、梅毒和 HCV 感染状况及其行为特征[J]. *疾病监测*, 2020, 35(5): 406-410.

[8] 宋本莉, 张翔, 殷俊, 等. 四川省西昌市 2009-2016 年社区吸毒人群 HIV 感染及高危行为调查[J]. *中国艾滋病性病*, 2020, 26(8): 844-848.

[9] 中国国家禁毒委员会办公室. 2015 年中国毒品形势报告[R]. 中国公安部, 2016.

[10] Khan S I, Morshed K M N, Hasan R A M, et al. Understanding the reasons for using methamphetamine by sexual minority people in Dhaka, Bangladesh[J]. *Int J Drug Policy*, 2019(73): 64-71.

影响肿瘤周围的正常组织细胞,更为精准、有效。

1.1 BRAF 抑制剂

BRAF 基因突变与恶性黑色素瘤的发生发展密切相关^[3]。在我国进行一项关于原发性黑色素瘤基因突变的研究,结果表明:25.2%为 BRAF 基因突变,且近90%的患者突变位点为 V600E (89.1%)^[4],正因如此 BRAF 抑制剂成为首批黑色素瘤患者的靶向治疗药物。

1.1.1 维罗非尼 (Vemurafenib) 也可特异性的抑制黑色素瘤患者的 BRAF 基因突变^[5]。其对 BRAF 突变细胞中的 RAF/MEK/ERK 通路有选择性阻断作用。Adina 等^[6]对维罗非尼治疗晚期存在 BRAF V600E 突变的黑色素瘤患者进行了研究,结果提示超过半数患者经治疗后瘤体有缩小的迹象且病情稳定。Chapman 等^[7]在 2011 年报告了一项 III 期研究,结果表明:Vemurafenib 组患者治疗 6 个月后的总生存率 (OS) 和客观缓解率 (ORR) 较达卡巴嗪 (DTIC) 组 (64%; 5.5%) 均明显增高。正因如此,美国食品药品监督管理局 (FDA) 正式于 2011 年批准维罗非尼用于治疗晚期或无法手术治疗的黑色素瘤。尽管 Vemurafenib 在治疗上效果肯定,但容易产生耐药^[8];且存在严重的不良反应,至今较为普遍的不良反应包括皮疹、腹泻、脱发、关节炎、光敏感、无力、纳差^[7]。

1.1.2 达拉菲尼 (Dabrafenib) 也是一种 BRAF 抑制剂,能够选择性的在体内外抑制 BRAF V600E 激酶的活性。一项关于 Dabrafenib 与 DTIC 治疗 BRAF V600E 突变的晚期 MM 患者疗效对比的 III 期临床研究中,将 250 例患者按 3 : 1 分组后分别接受 Dabrafenib 或 DTIC 治疗,结果表明 Dabrafenib 组中位 PFS 相较于 DTIC 组明显增高^[9]。2013 年,美国 FDA 批准 Dabrafenib 为第 2 个 BRAF 抑制剂。一项 III 期临床试验将存在 BRAF V600E 突变的 733 例转移性黑色素瘤患者分别接受 Dabrafenib 和 DTIC 治疗,结果显示 Dabrafenib 组相对危险度 (RR) 及中位无进展生存期 (PFS) 均有提升,表明其疗效有望与 Vemurafenib 齐平^[10]。

1.1.3 恩考芬尼 (Encorafenib) 是近年获得 FDA 批准用于治疗黑色素瘤的 BRAF 抑制剂,可与突变的 BRAF 结合,其离解半衰期明显长于 Dabrafenib 或 Vemurafenib^[11]。一项 III 期研究比较 Encorafenib 与 Vemurafenib 发现,相比于 Vemurafenib, Encorafenib 改善了 PFS (中位数分别为 9.6 和 7.3 个月) 和 OS (中位数分别为 23.5 和 16.9 个月)^[12]。

1.2 C-KIT 抑制剂 KIT 蛋白是一种 III 型酪氨酸激酶,与黑色素周期紧密相关,主要由 C-Kit 基因编码^[13]。2004 年 Went 等^[14]首次发现恶性黑色素瘤中 C-Kit 基因突变。2011 年我国进行了一项关于黑色素瘤患者的基因分析,研究结果表明其中存在 C-Kit

基因变异的患者占 17%,由此说明在中国的黑色素瘤患者治疗中以 C-Kit 为目标的靶向治疗至关重要^[15]。2011 年我国 Guo 等^[16]以 C-Kit 基因突变的晚期黑色素瘤患者为研究对象进行了相关问题的研究,结果提示转移性黑色素瘤患者若存在 C-Kit 基因突变,应用伊马替尼治疗可获得较高的总取得缓解率 (OR, 23.3%) 及疾病控制率 (DCR, 54%)。但 C-Kit 在治疗过程中也有较多的副作用例如中性粒细胞减少和肝酶学增高、腹泻、食欲减退、恶心、水肿、乏力^[17]。

1.3 MEK 抑制剂 2013 年 FDA 批准了首个用于晚期黑色素瘤治疗的 MEK 抑制剂曲美替尼 (Trametinib)^[18]。Trametinib 是一种调节激酶抑制剂 (MEK 抑制剂) 可以参与细胞外信号的调控。一项包含 322 例 BRAF 突变晚期黑色素瘤患者的 III 期临床试验中,患者随机接受 Trametinib 治疗或紫杉醇化疗,结果表明 Trametinib 相较于化疗能明显改善存在 BRAF 突变的 IV 期黑色素瘤患者的 OS (6 个月生存率: 81%: 67%) 及 PFS (4.8 个月: 1.5 个月)^[19],可见 Trametinib 疗效显著。

1.4 抗血管生成靶向治疗

1.4.1 血管内皮抑制剂 重组人血管内皮抑制剂的作用包括针对内皮细胞和肿瘤细胞的生长有抑制的效果、可降低肿瘤转移的概率。一项我国的 II 期临床试验结果提示,恩度与 DTIC 联合治疗晚期黑色素瘤患者比单用 DTIC 治疗的 ORR 提高约 10%, PFS 延长 2.5 月,且较安全^[20]。

1.4.2 VEGF 抑制剂 VEGF 高度表达于黑色素瘤中,并在 MM 发生、发展过程中扮演着重要的角色。血管内皮生长因子可以加速 MM 生长和转移,而贝伐单抗是针对该物质的单克隆抗体,可有效拮抗这种作用。Bedikian 等^[21]针对 Oblimersen 的疗效进行了一项 III 期临床研究,结果显示 Oblimersen+ 化疗组的 OS、ORR 和 PFS 较单用化疗组均显著提升,证明在治疗中加入 Oblimersen 可获得更好的疗效。

1.5 靶向药物的联合应用 在靶向药物的联合治疗方面, BRAF 抑制剂联合 MEK1/2 抑制剂治疗可达到意想不到的效果。Flaherty 等^[22]临床试验中随机选取了 162 例患者分别采取 Dabrafenib 与 Trametinib 联合治疗或 Dabrafenib 单药治疗,研究结果显示,与 Dabrafenib 单药治疗相比,两药联合治疗能显著延长 PFS 和提高有效率,且副作用较小。2014 年, FDA 允许了曲美替尼和达拉菲尼的联合用药。而考比替尼与维罗非尼的联合治疗在 2015 年也被批准。1 项 III 期试验结果也有研究表明, Encorafenib 加比美替尼 (Binimetinib) 的组合可能成为 BRAF 突变型 MM 患者治疗的重要选择^[23]。综上所述, BRAF 抑制剂和 MEK 抑制剂联合应用能使患者取得更好的临床疗效,且联合用药的较单药治疗的总体毒性并无增加。

2 免疫治疗

黑色素瘤是一种免疫源性恶性肿瘤,因此免疫治疗对MM极为重要,特别是转移症状不显著、肿瘤负荷偏低的患者优先选择。

2.1 免疫检查点抑制剂

2.1.1 抗CTLA-4单克隆抗体 细胞毒性T淋巴细胞相关抗原-4(cytotoxic T lymphocyte-associated antigen-4,CTLA-4)是T细胞活性的负性调节分子,可诱导T细胞无反应性从而抑制免疫反应^[24]。2010年ASCO年会上公布了Hodi等^[25]的一项Ⅲ期研究随机将676例晚期黑色素瘤患者分为伊匹单抗(Ipilimumab)组、Ipilimumab+gp100组和gp100组,研究结果表明前两组较gp100组总生存期延长3个月左右,且Ipilimumab组的总应答率明显高于其他两组(28.5%, 20.1%及11.1%),证实了对晚期MM患者应用Ipilimumab能显著延长其生存时间。2011年,以CTLA-4为靶点的Ipilimumab被FDA批准上市^[26]。值得注意的是,近年Eggermont等^[27]进行了一项双盲Ⅲ期临床研究,Ipilimumab的严重不良反应在该研究中暴露,约1%的患者死于药物相关不良事件,且99%剩余患者也发生了副作用,但对Ipilimumab的疗效不能完全否认,其对于病情迅速进展、肿瘤负荷重的MM仍是不错的选择。

2.1.2 PD-1抑制剂 PD-1抑制剂能够与PD-1竞争性结合,而PD-1又属于存在T细胞表面的抑制性物质,因此PD-1抑制剂就能解除肿瘤细胞对T细胞的抑制。纳武单抗(Nivolumab)属于抗PD-1单克隆抗体,Sznol等^[28]对Nivolumab的疗效进行了一项I期临床研究,并在2013年ASCO年会上汇报了研究结果:中位OS为16.8个月,ORR为31%,所有患者中疗效维持时间大于一年的有16例。另一临床研究中,将入组的418例MM患者分别予Nivolumab或DTIC治疗,结果表明纳武单抗组1年生存率、中位PFS、ORR明显高于DTIC组,进一步证明了纳武单抗的疗效^[29]。派姆单抗(Pembrolizumab)是人源抗PD-1单克隆抗体,能提高机体免疫应答,导致肿瘤细胞灭亡。KN-054研究结果表明,ⅢA-ⅢC期MM患者手术治疗后采取Pembrolizumab进行辅助治疗,复发及转移风险可减少43%^[30],得益于这项研究结果,2019年2月Pembrolizumab被批准用于黑色素瘤Ⅲ期辅助治疗。首个我国自行研制的PD-1单克隆抗体—特瑞普利单抗(Toripalimab),其I期临床研究结果表明:入组的22例黑色素瘤患者总体ORR为22.2%,DCR为50%^[31],因此也是第一个获批用于晚期黑色素瘤的国产PD-1单抗。这些免疫药物的上市为那些晚期不可切除或转移型MM患者带来了福音和希望。

2.1.3 PD-L1抑制剂 PD-L1是PD-1的配体,PD-L1

为跨膜蛋白,在大约40%~50%的MM细胞上表达^[32]。该配体通过与PD-1结合抑制T细胞活性,导致免疫逃逸,从而促进肿瘤细胞异常增殖并转移^[33]。因此,阻断PD-1与PD-L1的相互结合,提高免疫系统活性,可为肿瘤的治疗提供新的思路^[34]。2012年的一项I期临床研究中,入组的55例MM患者均采取了PD-L1抑制剂(BMS-936559)的治疗,结果表明在可评估的52例患者中,ORR为17.3%,达到完全缓解的患者有3位,但有39%的患者在治疗过程中产生了不良反应^[35]。部分研究结果显示,PD-L1抑制剂相较PD-1抑制剂的临床疗效略有欠缺,但优势在于药物相关副作用出现率较低,疗效维持时间较长^[36]。PD-L1抑制剂在黑色素瘤辅助治疗中的应用正处于起步阶段,未来研究方向可以考虑药物联合应用,有望在提高药物有效率的同时降低药物相关副作用的发生率。

2.1.4 免疫检查点抑制剂的联合应用 CTLA-4单抗和PD-1单抗在活化T细胞、杀伤肿瘤等方面有不同的作用机制且互补,因此联合应用这两种单抗可达到协同抗肿瘤的疗效。Sznol等^[37]对PD-1抑制剂(Nivolumab)联合抗CTLA-4单抗(IPI)进行了一项临床研究,结果表明有近半数(42%)的黑色素瘤患者的肿瘤体积缩小超80%,OS率分别为1年(82%)、2年(75%),总体有效率为42%,完全缓解率分别为17%。ASCO大会宣布对晚期黑色素瘤患者联合应用标准剂量的Pembrolizumab和小剂量Ipilimumab安全且有效,ORR达57%^[38]。CHECKMATE-067试验5年更新显示,Nivolumab+Ipilimumab、Nivolumab单独使用和Ipilimumab单独使用的PFS分别为11.5、6.9和2.9个月,OS分别为52.0%、44.0%和26.0%^[39]。因此,对免疫检查点抑制剂单用疗效不佳的患者可考虑联合治疗。

2.2 细胞因子

2.2.1 白细胞介素-2(IL-2) IL-2于1998年被FDA批准用于无法手术治疗的MM。Petrella等^[40]就IL-2对MM的治疗效果进行了一项临床研究,研究结果表明ORR为24.3%,中位PFS为5.19月(较以往的1.58月有明显延长),表示IL-2有较好的疗效。但另一项包含237例晚期黑色素瘤患者的研究结果显示高剂量IL-2的急性毒性不良反应较大,包括严重的低血压、肺水肿、体重显著增加、肾功能不全、皮疹、疲劳和全身性水肿等^[41]。正因如此,IL-2近年来应用并不广泛。

2.2.2 干扰素(IFN) 干扰素有如下几种作用:抑制肿瘤生长、抗病毒、调节免疫等。一项研究表明,高剂量IFN治疗MM,可显著改善患者的5年无复发生存率及总生存率^[42],因此1995年干扰素α-2b正式被FDA批准用于辅助治疗手术后的黑色素瘤患者。

EORTC18991 试验^[43]对聚乙二醇 IFN α -2b 治疗与标准治疗对无复发生存率及无复发生存期的影响进行了研究,结果表明前者显著高于后者。因此高危黑色素瘤患者术后使用长效聚乙二醇 IFN α -2b (治疗 5 年)于 2011 年正式被 FDA 批准。

2.3 溶瘤病毒

溶瘤病毒是天然或经过修饰的病毒,在肿瘤细胞内复制并促进肿瘤细胞坏死或凋亡,最终通过激活适应性和固有免疫细胞,靶向杀死感染或未感染的肿瘤细胞^[44]。

2.3.1 T-Vec T-Vec 是溶瘤病毒类治疗药物中首个获得 FDA 批准的。一项比较 T-Vec 及 GM-CSF 对进展期黑色素瘤患者疗效的临床研究,将入组的 436 例患者其按 2 : 1 随机分为 T-Vec 及 GM-CSF 治疗组,研究结果显示 T-Vec 组的 ORR 为 26% (GM-CSF 组仅为 6%),其中有 11% 的患者得到 CR^[45]。FDA 于 2015 年批准 T-Vec 适用于辅助治疗皮肤、皮下及淋巴结转移而无法切除的手术治疗后首次复发的 MM^[46]。与其他治疗相比, T-Vec 的优势体现在无需靶点、药物相关副反应较少等,其在初步研究中展现出了较好的治疗前景。

2.3.2 PV-10 PV-10 (10%rose bengal) 是一种水溶性染料,局部注射后能集中于肿瘤细胞的溶酶体,迅速引起肿瘤裂解及特异性的免疫反应。一项以转移性晚期 MM 患者为研究对象的研究显示 PV-10 治疗,有益于临床疗效及免疫功能的改善,有 8 例患者将 PV-10 注射于瘤体后,肿瘤可见部分缩小^[47]。

2.3.3 CVA21 (CAVATAK) CVA21 属于病毒株,病毒衣壳与肿瘤细胞表面特异性受体结合后,使病毒进入并灭活肿瘤细胞。研究显示,黑色素瘤细胞与正常细胞相比 ICAM-1 过表达,且 CVA21 可在黑色素瘤细胞中选择性复制^[48]。I 期试验已证明了 CVA21 治疗黑色素瘤的安全性^[49]。

综上所述,在经历了数十年对黑色素瘤发病机理的不断深入的探索后,黑色素瘤的治疗翻开了分子靶向治疗和免疫治疗为主的新篇章,使得晚期患者的预后得以改善。但这些治疗手段在临床应用的过程中仍有许多弊端,如患者很快出现耐药,并非所有患者均有效,药物相关不良反应的出现等。使黑色素瘤的治疗面临着更大的挑战,例如各种治疗手段的顺序该如何选择,不同患者的联合治疗方案该如何搭配。晚期黑色素瘤的治疗应以多学科综合治疗为主,个体化治疗是未来的发展趋势。未来黑色素瘤研究的热点应该是发现更有效的术后辅助治疗方案。

参考文献:

[1] Rastrelli M, Tropea S, Rossi C R, et al. Melanoma: epidemiology, risk factors, pathogenesis, diagnosis and classification[J]. Vivo, 2014,

28(6):1005-1011.

- [2] Melanoma Expert Committee of CSCO. Clinical practice guidelines in oncology: Melanoma[J]. Chinese Clinical Oncology, 2010, 15(5):385-389.
- [3] Menzies A M, Long G V. Systemic treatment for BRAF-mutant melanoma: where do we go next?[J]. Lancet Oncology, 2014, 15(9):e371-e381.
- [4] Si L, Kong Y, Xu X, 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]. European Journal of Cancer, 2012, 48(1):94-100.
- [5] Tsai J, Lee J T, Wang W, et al. Discovery of a selective inhibitor of oncogenic B-Raf kinase with potent antimelanoma activity[J]. Proceedings of the National Academy of Sciences, 2008, 105(8):3041-3046.
- [6] Adina, Vultur, Jessie, et al. Targeting BRAF in advanced melanoma: a first step toward manageable disease[J]. Clinical cancer research: an official journal of the American Association for Cancer Research, 2011, 17(7):1658-1663.
- [7] Chapman P B, Hauschild A, Robert C, et al. Improved Survival with Vemurafenib in Melanoma with BRAF V600E Mutation[J]. New England Journal of Medicine, 2011, 364(26):2507-2516.
- [8] Sosman J A, Kim K B, Schuchter L, et al. Survival in BRAF V600-mutant advanced melanoma treated with vemurafenib[J]. N Engl J Med, 2016, 366(8):707-714.
- [9] Hauschild A, Grob J J, Demidov L V, et al. Dabrafenib in BRAF-mutated metastatic melanoma: a multicentre, open-label, phase 3 randomised controlled trial[J]. Lancet, 2012, 380(9839):358-365.
- [10] Latimer N R, Abrams K R, Amonkar M M, et al. Adjusting for the Confounding Effects of Treatment Switching--The BREAK-3 Trial--Dabrafenib Versus Dacarbazine[J]. Oncologist, 2015, 20(7):798-805.
- [11] Koelblinger P, Thuerigen O, Dummer R. Development of encorafenib for BRAF-mutated advanced melanoma[J]. Current Opinion in Oncology, 2018, 30(2):125-133.
- [12] 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.
- [13] Bradish J R, Montironi R, Lopez-Beltran A, et al. Towards personalized therapy for patients with malignant melanoma: Molecular insights into the biology of BRAF mutations[J]. Future Oncology, 2013, 9(2):245-253.
- [14] Philip T W, Stephan D, Marcel B, et al. Prevalence of KIT Expression in Human Tumors[J]. Journal of Clinical Oncology, 2004, 22(22):4514-4522.
- [15] Kong Y, Si L, Zhu Y, et al. Large-Scale Analysis of KIT Aberrations in Chinese Patients with Melanoma[J]. Clinical Cancer Research, 2011, 17(7):1684-1691.
- [16] Guo J, Si L, Kong Y, et al. Phase II, Open-Label, Single-Arm Trial of Imatinib Mesylate in Patients With Metastatic Melanoma Harboring c-Kit Mutation or Amplification[J]. Journal of Clinical Oncology: Official Journal of the American Society of Clinical Oncology, 2011, 29(21):2904.
- [17] Pinkel D. Somatic activation of KIT in distinct subtypes of melanoma[J]. Journal of Clinical Oncology: Official Journal of the American Society of Clinical Oncology, 2006, 24(26):4340-4346.

- [18] Wright C, McCormack P L. Trametinib: First Global Approval[J]. *Drugs*, 2013, 73(11): 1245-1254.
- [19] Flaherty K T, Robert C, Hersey P, et al. Improved survival with MEK inhibition in BRAF-mutated melanoma[J]. *New England Journal of Medicine*, 2012, 367(2): 107-114.
- [20] Cui C, Mao L, Chi Z, et al. A phase II, randomized, double-blind, placebo-controlled multicenter trial of Endostar in patients with metastatic melanoma[J]. *Mol Ther*, 2013, 21(7): 1456-1463.
- [21] Bedikian A Y, Millward M, Pehamberger H, et al. Bcl-2 anti-sense (oblimersen sodium) plus dacarbazine in patients with advanced melanoma: the Oblimersen Melanoma Study Group[J]. *J Clin Oncol*, 2006, 24(29): 4738-4745.
- [22] Flaherty K T, Infante J R, Daud A, et al. Combined BRAF and MEK inhibition in melanoma with BRAF V600 mutations[J]. *New England Journal of Medicine*, 2012, 367(18): 1694.
- [23] 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 Oncology*, 2018, 19(10): 1315-1327.
- [24] Smith J L, Stehlin J S. Spontaneous regression of primary malignant melanomas with regional metastases[J]. *Cancer*, 1965, 18(11): 1399-1415.
- [25] Hodi F S, O'Day S J, McDermott D F, et al. Improved survival with ipilimumab in patients with metastatic melanoma[J]. *N Engl J Med*, 2010, 363(8): 711-723.
- [26] Hoag H. Drug development: A chance of survival[J]. *Nature*, 2014, 515(7527): 118-120.
- [27] Eggermont A, Chiarion-Sileni V, Grob J J, et al. Adjuvant ipilimumab versus placebo after complete resection of high-risk stage III melanoma (EORTC 18071): a randomised, double-blind, phase 3 trial[J]. *Lancet Oncol*, 2015, 16(5): 522-530.
- [28] Sznol M, Kluger H M, Hodi F S. Survival and long-term follow-up of safety and response in patients (pts) with advanced melanoma (MEL) in a phase I trial of nivolumab (anti-PD-1; BMS-936558; ONO-4538) [J]. *Journal of Clinical Oncology* 31(18_suppl): CRA9006.
- [29] Robert C, Long G V, Brady B. Nivolumab in previously untreated melanoma without BRAF mutation[J]. *New England Journal of Medicine*, 2014, 372(4): 320-330.
- [30] Amm E, Blank C U, Mandala M, et al. Adjuvant Pembrolizumab versus Placebo in Resected Stage III Melanoma[J]. *N Engl J Med*, 2018, 378(19): 1789-1801.
- [31] Tang B, Yan X, Sheng X, et al. Safety and clinical activity with an anti-PD-1 antibody JS001 in advanced melanoma or urologic cancer patients[J]. *Journal of Hematology & Oncology*, 2019, 12(1): 7.
- [32] Johnson D B, Peng C, Sosman J A. Nivolumab in melanoma: latest evidence and clinical potential[J]. *Ther Adv Med Oncol*, 2015, 7(2): 97-106.
- [33] Krackhardt A M, Heinrich B. Progress in cancer immunotherapy[J]. *Mmw Fortschr Med*, 2017, 159(14): 48-53.
- [34] Daskivich T J, Beldegrun A. Words of wisdom. Re: Safety, activity, and immune correlates of anti-PD-1 antibody in cancer[J]. *European Urology*, 2015, 67(4): 816-817.
- [35] Brahmer J R, Tykodi S S, Chow L, et al. Safety and activity of anti-PD-L1 antibody in patients with advanced cancer[J]. *Journal of Urology*, 2012, 188(6): 2148-2149.
- [36] Sunshine J, Taube J M. PD-1/PD-L1 inhibitors[J]. *Current Opinion in Pharmacology*, 2015(23): 32-38.
- [37] Sznol M, Kluger H M, Callahan M K, et al. Survival, response duration, and activity by BRAF mutation (MT) status of nivolumab (NIVO, anti-PD-1, BMS-936558, ONO-4538) and ipilimumab (I-PI) concurrent therapy in advanced melanoma (MEL) [J]. *J Clin Oncol*, 2014, 32(15): LBA9003.
- [38] Long G V, Atkinson V, Cebon J S, et al. Standard-dose pembrolizumab in combination with reduced-dose ipilimumab for patients with advanced melanoma (KEYNOTE-029): an open-label, phase 1b trial[J]. *Lancet Oncology*, 2017, 18(9): 1202.
- [39] Larkin J, Chiarion-Sileni V, Gonzalez R, et al. Five-Year Survival with Combined Nivolumab and Ipilimumab in Advanced Melanoma[J]. *New England Journal of Medicine*, 2019, 381(16): 1535-1546.
- [40] Petrella T M, Tozer R, Belanger K, et al. Interleukin-21 has activity in patients with metastatic melanoma: a phase II study[J]. *Journal of Clinical Oncology Official Journal of the American Society of Clinical Oncology*, 2012, 30(27): 3396-3401.
- [41] Davar D, Ding F, Saul M, et al. High-dose interleukin-2 (HD IL-2) for advanced melanoma: a single center experience from the University of Pittsburgh Cancer Institute[J]. *Journal for Immunotherapy of Cancer*, 2017, 5(1): 74.
- [42] Kirkwood J M. A Pooled Analysis of Eastern Cooperative Oncology Group and Intergroup Trials of Adjuvant High-Dose Interferon for Melanoma[J]. *Clinical Cancer Research An Official Journal of the American Association for Cancer Research*, 2004, 10(5): 1670-1677.
- [43] Eggermont A, Suci S, Santinami M, et al. Adjuvant therapy with pegylated interferon alfa-2b versus observation alone in resected stage III melanoma: final results of EORTC 18991, a randomised phase III trial[J]. *The Lancet*, 2008, 372(9633): 117-126.
- [44] Zong S G, Liu Z, Bartlett D L. Oncolytic Immunotherapy: Dying the Right Way is a Key to Eliciting Potent Antitumor Immunity[J]. *Frontiers in Oncology*, 2014(4): 74.
- [45] Andtbacka R H, Kaufman H L, Collichio F, et al. Talimogene Laherparepvec Improves Durable Response Rate in Patients With Advanced Melanoma[J]. *Journal of Clinical Oncology*, 2015, 33(25): 2780-2788.
- [46] Greig S L. Talimogene Laherparepvec: First Global Approval[J]. *Drugs*, 2016, 76(1): 147-154.
- [47] Sarnaik A, Crago G, Liu H, et al. Assessment of immune and clinical efficacy after intralesional PV-10 in injected and uninjected metastatic melanoma lesions[J]. *Cytokine*, 2014, 64(1): 1-10.
- [48] Au G G, Lindberg A M, Barry R D, et al. Oncolysis of vascular malignant human melanoma tumors by Cocksackievirus A21[J]. *International Journal of Oncology*, 2005, 26(6): 1471.
- [49] Dharmadhikari N, Mehnert J M, Kaufman H L. Oncolytic virus immunotherapy for melanoma[J]. *Current Treatment Options in Oncology*, 2015, 16(3): 1-15.