

DOI: 10.3872/j.issn.1007-385X.2009.02.022

## 黑素瘤免疫治疗的研究进展

Advance in immunotherapy of melanoma

张新伟\* 综述,任秀宝 审阅(天津医科大学 附属肿瘤医院 生物治疗科,天津 300060)

**[摘要]** 黑素瘤是起源于黑素细胞或其母细胞的恶性肿瘤,对放化疗不敏感,一旦远处转移,难以控制,预后极差。黑素瘤因存在很强的免疫源性,一直是生物治疗的研究热点。以往研究发现,LAK、TIL等过继性细胞以及黑素瘤抗原相关免疫疫苗等都有一定的治疗效果。近年来随着免疫编辑学说的提出,新一代肿瘤免疫治疗方案,如抗CTLA-4抗体、针对肿瘤抗原的IgG抗体、Toll样受体9激动剂、白喉毒素/IL-2融合蛋白等开展了一系列临床试验,并取得了可喜的进步。

**[关键词]** 黑素瘤;免疫治疗;编辑学说;CTLA-4;过继性细胞治疗

**[中图分类号]** R730.5

**[文献标识码]** A

**[文章编号]** 1007-385X(2009)02-0207-04

黑素瘤在世界范围内发病率逐年升高。尽管多数患者起病体表,易早期发现,通过手术可以控制,但1/3病术后出现复发或远处转移。转移性黑素瘤对放、化疗不敏感,进展快,预后差。目前干扰素- $\alpha$  (interferon  $\alpha$ , IFN- $\alpha$ )是唯一经美国食品及药品管理局(FDA)批准用于黑素瘤辅助治疗的药物。Meta分析显示<sup>[1]</sup>:大剂量IFN- $\alpha$ 虽然可以延长患者无病生存期(disease-free survival, DFS),但不改善总生存期(overall survival, OS)。治疗转移性黑素瘤常用的药物有:达卡巴嗪(dacarbazine, DTIC)、替莫唑胺(temozolomide, TMZ)、顺铂(cisplatin, DDP)、福莫司汀和IL-2等,其中DTIC和IL-2已获得FDA批准。DTIC的总反应率(overall response rate, ORR)、无进展时间(time to progression, TTP)和OS依次为12%~20%、1.5~1.9个月和6~8个月。以DTIC为主的两药、三药、四药联合方案与DTIC单药相比,也不能改善疗效。尽管大剂量IL-2的ORR为15%~20%,4%的患者可以长期缓解,但毒性反应严重<sup>[2]</sup>。最近分析显示:化疗无论联合IFN还是IL-2,仅能提高患者的ORR和TTP,不能延长OS<sup>[3]</sup>。

黑素瘤因存在很强的免疫源性,一直是生物治疗的研究热点。近年来,黑素瘤的生物治疗取得了一些可喜的进步,本文主要将过继性细胞治疗和疫苗治疗等免疫治疗进展做一综述。

### 1 黑素瘤的过继性细胞治疗

过继性细胞治疗是指分离、体外激活并回输肿瘤特异性或非特异性杀伤细胞的一种治疗,优势在于起效快、体内因素干扰小。根据效应细胞种类,其可分为过继性NK细胞治疗和过继性T细胞治疗。过继性T细胞治疗的肿瘤特异性强,是过继性细胞治疗研究的重点,但对MHC I类分子阴性的肿瘤细胞无效。NK细胞因表达MHC I类分子的抑制性受体,可以杀死

MHC I类分子阴性的肿瘤,因而逐渐受到重视。截至2008年9月,有2个黑素瘤过继性免疫治疗的随机对照研究的报道<sup>[4,5]</sup>。

#### 1.1 淋巴因子活化的杀伤细胞(LAK)

LAK由大剂量IL-2体外活化外周血单个核细胞产生。Rosenberg等<sup>[4]</sup>将181例难治性晚期肿瘤患者随机分为两组:大剂量IL-2联合LAK组和单纯大剂量IL-2组。其中54例黑素瘤患者中LAK+IL-2组和IL-2组的24个月存活率分别为32%和15%,而48个月存活率分别为18%和4%( $P=0.064$ )。平均随访63.2个月时,IL-2组的26例患者全部死亡,而LAK+IL-2组(28例)中5例存活,其中3例持续完全缓解(complete response, CR)。结果提示:对于转移性黑素瘤患者,LAK可提高IL-2疗效。

#### 1.2 肿瘤浸润性淋巴细胞(TIL)

TIL是由肿瘤组织中分离出的T细胞,在体外经抗CD3单克隆抗体、IL-2激活产生。一项II/III期临床研究将88例III期黑素瘤手术后的患者,随机分为TIL联合IL-2组和单纯IL-2组,平均随访114.8个月。两组的无复发生存期(recurrence free survival, RFS)和OS无统计学差异。其中仅1名淋巴结转移患者经TIL+IL-2治疗后的复发风险减低( $P=0.0219$ ),OS延长( $P=0.0125$ )<sup>[5]</sup>。对于HLA-A2的患者,Melan-A/MART-1反应性TIL可以提高疗效<sup>[6]</sup>。表明Melan-A/MART-1是黑素瘤免疫治疗的重要抗原,而肿瘤负荷可能是影响TIL疗效的关键因素。

上述结果表明:转移性黑素瘤的过继性细胞免疫

**[基金项目]** 国家自然科学基金资助项目(No.30801339)。Supported by National Natural Science Foundation of China(No.30801339)

**[作者简介]** 张新伟(1973-),河南省洛阳市人,博士,副主任医师,主要从事肿瘤生物治疗的研究。E-mail:zxwih@yahoo.com.cn

\* 通讯作者(Corresponding author)。E-mail:zxwih@yahoo.com.cn

治疗作用有限,仅部分患者有效,而肿瘤特异性 T 细胞的大量扩增是提高疗效的关键。Morgan 等<sup>[7]</sup>通过逆转录病毒将黑素瘤特异性 TCR 转染患者 T 细胞,体外大量扩增后用于治疗。15 例转移性黑素瘤治疗 2 个月,转染细胞超过外周血淋巴细胞的 10%。2 例部分缓解(partial response, PR)患者治疗后 1 年,体内仍然可以检测到大量转染细胞的存在。最近 Hunder 等<sup>[8]</sup>报道 1 例细胞因子治疗失败的转移性黑素瘤患者,病理显示:NY-ESO-1、MAGE-3 和 MART-1 阳性, gp100 阴性。研究者体外分离出 1 个 NY-ESO-1 特异性 CD8<sup>+</sup> T 细胞克隆,扩增达  $5 \times 10^9$  后回输患者,达到 CR。令人吃惊的是:该治疗不仅诱导患者产生 NY-ESO-1 特异性 CD8<sup>+</sup> T 细胞,而且通过“抗原扩展”(antigen spreading)诱发出 MAGE-3 和 MART-1 特异性免疫应答,但无 gp100 特异性免疫应答。而 Dudley 等<sup>[9]</sup>在 TIL 治疗前,通过环磷酸胺、福达拉滨减少患者体内的淋巴细胞后, ORR 达 49%,如果联合 2 Gy 或 12 Gy 全身放疗, ORR 可以达到 50% 和 70%。上述研究给黑素瘤的过继性细胞治疗带来新的思路。

## 2 黑素瘤的疫苗治疗

疫苗传统上以预防感染性疾病为主,如乙肝疫苗和人乳头状病毒疫苗通过减少肝炎和宫颈炎的发生,降低肝癌和宫颈癌的发生。而当前研发的肿瘤疫苗主要是治疗性疫苗,通过特异性激活机体的体液和细胞免疫,杀伤肿瘤细胞。疫苗优势在于一旦获得成功,可以产生长期的免疫记忆细胞,消除肿瘤微小残留病灶和减少复发;缺点是起效时间长,体内因素干扰大。目前有 4 个黑素瘤疫苗 III 期临床试验报道<sup>[10-11,13-15]</sup>。

### 2.1 MSMM-1 和 MSMM-2 的裂解物 Melacine

Melacine 是 MSMM-1 和 MSMM-2(2 株人的黑素瘤细胞)的裂解物。II 期临床试验显示:25 例转移性黑素瘤患者经 Melacine 治疗,1 例 CR,3 例 PR,1 例长期疾病稳定(stable disease, SD),其中 4 例存活超过 24 个月。基此结果,加拿大 FDA 批准 Melacine 上市。III 期临床研究将 689 例 II 期黑素瘤术后患者随机分为 Melacine 组和对照组,随访 5.6 年,两组的复发风险均为 0.92( $P = 0.51$ ),5 年 DFS(disease free survival)为 65% 和 63%。对于 HLA A2/C3 阳性患者,治疗组和对照组的 5 年 DFS 为 80% 和 40%,5 年生存率为 89% 和 76%,均有统计学差异<sup>[10]</sup>。FDA 要求进一步验证 Melacine 研究结果。而 604 例 III 期黑素瘤患者术后随机分为 Melacine 联合低剂量 IFN 组和单纯大剂量 IFN 组,两组的平均生存期(mean survival)分别超过 84 个月和 83 个月( $P = 0.56$ ),RFS 分别为 58 个月和 50 个月<sup>[11]</sup>。提示:小剂量 IFN 联合 Melacine 在 III 期黑素瘤

辅助治疗中的疗效与大剂量 IFN 相当,而神经和精神毒性大大降低。

### 2.2 黑素瘤相关抗原 CanVaxin

CanVaxin 是 3 种黑素瘤细胞株经照射、以 BCG 为佐剂的产品。I/II 期临床研究显示:935 例 III 期黑素瘤术后患者治疗后与同期非治疗患者相比,OS 分别为 56.4 个月和 31.9 个月( $P = 0.0001$ )<sup>[12]</sup>。但 III 期临床研究的中期结果显示:CanVaxin 组的 DFS 和 OS 均低于 BCG 组(对照组),因而该研究提前终止<sup>[13]</sup>。

### 2.3 黑素瘤相关抗原 vitespen

Vitespen 是通过加工、纯化自体黑素瘤细胞的 gp96 等 HSP,获得的肿瘤抗原。III 期临床研究将 322 例 IV 期黑素瘤患者按 2:1 随机分为 vitespen 组和传统治疗组(DTIC/TMZ、大剂量 IL-2 等治疗)。Vitespen 组 215 例患者中 133 例制备出 vitespen;治疗结果显示:vitespen 组和传统治疗组的危险比(hazard ratio, HR)为 1.16( $P = 0.32$ )。但对于 M1a 和 M1b 患者,vitespen 治疗次数与 OS 正相关。而 vitespen 组中治疗超过 10 次的 M1a 和 M1b 患者,与传统治疗组(两组仅比较生存期超过 150 d 的患者,以消除生存期对 vitespen 治疗次数的影响)相比,HR 为 0.45( $P = 0.03$ )。而 M1c 组的 HR 为 1.08。提示 vitespen 对于黑素瘤负荷较小的患者有效,疗效依赖于治疗次数<sup>[14]</sup>。

### 2.4 树突状细胞(dendritic cell, DC)

DC 是专职的、最为有效的抗原提呈细胞(antigen presenting cell, APC)。一项 III 期临床研究将 IV 期黑素瘤患者随机分为 DC 组和 DTIC 组,中期结果(108 例)显示:两组的 ORR 分别为 3.8% 和 5.5%,DC 组的 ORR 并无优势,因此该研究提前终止。而亚组分析发现:HLA-A2<sup>+</sup>/B44<sup>-</sup>患者与其他患者相比,DC 治疗后的 OS 显著延长( $P = 0.01$ ),但 DTIC 组无差异( $P = 0.57$ )<sup>[15]</sup>,提示 DC 的疗效可能受患者 HLA 影响。

## 3 黑素瘤的新一代肿瘤免疫治疗

上述结果表明:黑素瘤生物治疗并不能明显提高疗效;而这些治疗的理论基础多基于免疫监视学说,即免疫系统可以识别并杀伤肿瘤,采取的手段侧重于强化机体的免疫识别能力。目前知道尽管免疫监视存在,但尚不能全面解释肿瘤和机体免疫间的关系。近年来提出的免疫编辑学说,分为消除、平衡和逃逸三期。消除期与免疫监视相同,指的是免疫系统识别并消除肿瘤,如果肿瘤细胞被完全清除,消除期结束;如仅部分肿瘤细胞被清除,进入平衡期。在平衡期,肿瘤细胞保持静止状态,或积聚进一步的变化,如 DNA 突变或基因表达改变,如果免疫系统仍不能完全消除肿瘤细胞,导致某些变异的肿瘤细胞耐受机体的抗肿瘤

免疫应答,进入逃逸期。在逃逸期,肿瘤细胞生长不仅逃脱免疫系统控制,甚至利用免疫系统更快地生长和转移<sup>[16]</sup>。新一代的肿瘤免疫治疗多基于肿瘤免疫编辑学说,在重视抗肿瘤免疫应答的同时,兼顾肿瘤的免疫逃逸机制<sup>[17]</sup>。

### 3.1 CTL 相关抗原 4( cytotoxic T lymphocyte-associated antigen 4, CTLA-4 )单克隆抗体

CTLA-4 是调节 T 细胞抗肿瘤免疫应答的重要分子。T 细胞活化后一过性表达 CTLA-4,而 CTLA-4 与 APC 表面的 B7 结合后,抑制淋巴细胞分泌 IL-2,下调 IL-2R 表达,造成免疫耐受。Ipilimumab 和 Tremelimumab 是 CTLA-4 的单克隆抗体,与 CTLA-4 具有高亲和力,能够阻断 CTLA 与 B7 结合,从而增强 T 细胞活性<sup>[18]</sup>。

**3.1.1 IgG1 型抗体 Ipilimumab** Ipilimumab 是 CTLA-4 的 IgG1 型抗体,半衰期约 12 d。最近报道 139 例转移性黑素瘤患者(86%为 2 线以上治疗)经 Ipilimumab 治疗,ORR 为 17%(3 个 CR,20 个 PR),其中 4 例患者为迟发性反应(治疗结束 15、24、27、33 周后,达最大疗效),1 例脑转移患者 CR,而免疫相关不良事件(immune-related adverse event, IRAE)与疗效之间密切相关( $P = 0.0004$ ),TTP 为 2.9 个月<sup>[19]</sup>。O'Day<sup>[20]</sup>在 2008 年 ASCO 上报道一项 II 期临床研究,155 例先前治疗无效的晚期黑素瘤接受 Ipilimumab 治疗(10 mg/kg,共 3 周),ORR 为 5.8%,疾病控制率(disease control rate, DCR)为 27.1%,25.8% 患者的肿瘤负荷减少超过 25%,49.1% 患者在治疗 24 周时仍无进展。70.3% 患者出现 IRAE,46.5% 为 1/2 度,3/4 度的 IRAE 有:胃肠道(8.4%),肝胆(7.1%),内分泌(1.3%)和皮肤(3.2%),大多数患者经药物治疗好转。

**3.1.2 人源化 IgG2 型抗体 Tremelimumab** Tremelimumab 是 CTLA-4 的完全人源化 IgG2 型抗体,半衰期约 22 d。一项 II 期研究将 89 例进展期黑素瘤患者随机分为:Tremelimumab 10 mg/kg 共 30 d 组(44 例)和 15 mg/kg 共 90 d 组(45 例),前者中 1 例 CR,3 例 PR;后者中 1 例 CR,2 例 PR,两组间无统计学差异,平均达最大疗效的时间超过 4 个月,但 3/4 度的毒性分别为 27% 和 13%<sup>[21]</sup>。2008 年 ASCO 报道 Tremelimumab 的 III 期临床研究结果,655 例黑素瘤患者(一线治疗)随机分为:Tremelimumab 组(15 mg/kg,共 90 d)和化疗组(TMZ 1 000 mg/m<sup>2</sup>,共 28 d 或 DTIC 1 000 mg/m<sup>2</sup> 共 21 d),MS 为 11.8 个月和 10.4 个月,两组无统计学差异。而 246 例黑素瘤患者接受 Tremelimumab(15 mg/kg,共 90 d)作为二线治疗,ORR 为 8.3%,22.8% 患者在 10 周时疾病无进展,MS 为 10 个月。其中 13 例 PR 患者的 TTP 超过 4~10 个月<sup>[22]</sup>。

上述研究提示:CTLA-4 单克隆抗体起效慢,持续时间长,一线治疗的疗效与 DTIC/TMZ 相当,二线治疗也有一定效果,而疗效与 IRAE 正相关。

### 3.2 Toll 样受体(TLR)9 激动剂

在机体感染病原体时,TLR 通过识别病原体表达的高度保守分子,激发保护性的免疫应答。TLR 家族有 10 个成员,其中 TLR9 与抗肿瘤免疫应答有关。PF-3512676 是人工合成的 CpG 寡聚核苷酸,通过活化 TLR9,诱发天然和获得性免疫应答。一项 II 期临床研究中,20 例黑素瘤患者接受 PF-3512676 治疗(6 mg/周,直到 24 周或疾病进展),2 例 PR,其中 1 例超过 140 周;3 例 SD,治疗相关毒性可很好耐受<sup>[23]</sup>。

### 3.3 重组的白喉毒素(diphtheria toxin, DAB)/IL-2 融合蛋白

DAB/IL-2 是重组的白喉毒素/IL-2 融合蛋白,在体内能够去除 T 调节细胞,从而活化 CD4<sup>+</sup> 和 CD8<sup>+</sup> 效应细胞。16 例转移性黑素瘤患者接受 DAB/IL-2 治疗(12 mg/kg,共 21 d),5 例 CR,1 例接近 CR。多数患者在 DAB/IL-2 治疗后,调节性 T 细胞、CD4<sup>+</sup> 和 CD8<sup>+</sup> 细胞一过性缺失。T 细胞重新群体化(repopulation)时,出现黑素瘤细胞抗原特异性 CD8<sup>+</sup> T 细胞。1 例患者治疗后多个肝、肺转移灶消失,体内出现 MART-1 特异性 CD8<sup>+</sup> T 细胞,残存转移灶切除后的免疫组化证实:肿瘤细胞 MART1<sup>+</sup>,周围有 CD8<sup>+</sup> T 细胞浸润。该研究表明:一过性去除黑素瘤患者的调节性 T 细胞,可以干扰肿瘤免疫逃逸,有利于肿瘤特异性免疫效应细胞的扩增<sup>[24]</sup>。

综上所述,随着免疫编辑学说的提出,肿瘤的免疫治疗由“侧重免疫应答”向兼顾“打破免疫耐受”过渡。近年来,黑素瘤的免疫治疗虽然取得了一些进展,但离临床应用尚有一定距离。最近研究发现:11 例 IV 期黑素瘤患者在自体肿瘤疫苗(GM-CSF 转染的自体肿瘤细胞)治疗 1~4 个月后,辅以 Ipilimumab 3 mg/kg 共 2~3 个月治疗,取得了惊人疗效,3 例 PR(分别超过 21 个月、24 个月、34 个月),5 例 SD(2 例持续 4 个月、1 例 6 个月、2 例超过 25 个月)<sup>[25]</sup>。该研究提示:联合免疫治疗可能是未来黑素瘤治疗的一个选择。

## [ 参 考 文 献 ]

- [1] Verma S, Quirt I, McCready D, et al. Systematic review of systemic adjuvant therapy for patients at high risk for recurrent melanoma[J]. *Cancer*, 2006, 106(7):1431-1442.
- [2] Gogas HJ, Kirkwood JM, Sondak VK. Chemotherapy for metastatic melanoma: time for a change[J]. *Cancer*, 2007, 109(3):455-464.
- [3] Ives NJ, Stowe RL, Lorigan P, et al. Hemotherapy compared with biochemotherapy for the treatment of metastatic melanoma: a meta-

- analysis of 18 trials involving 2 621 patients [ J ]. *J Clin Oncol*, 2007, 25( 34 ): 5426-5434.
- [ 4 ] Rosenberg SA, Lotze MT, Yang JC, *et al.* Prospective randomized trial of high-dose interleukin-2 alone or in conjunction with lymphokine-activated killer cells for the treatment of patients with advanced cancer[ J ]. *J Natl Cancer Inst*, 1993, 85( 8 ): 622-632.
- [ 5 ] Khammari A, Nguyen JM, Pandolfino MC, *et al.* Long-term follow-up of patients treated by adoptive transfer of melanoma tumor-infiltrating lymphocytes as adjuvant therapy for stage III melanoma[ J ]. *Cancer Immunol Immunother*, 2007, 56( 11 ): 1853-1860.
- [ 6 ] Benlalam H, Vignard V, Khammari A, *et al.* Infusion of Melan-A/Mart-1 specific tumor-infiltrating lymphocytes enhanced relapse-free survival of melanoma patients[ J ]. *Cancer Immunol Immunother*, 2007, 56( 4 ): 515-526.
- [ 7 ] Morgan RA, Dudley ME, Wunderlich JR, *et al.* Cancer regression in patients after transfer of genetically engineered lymphocytes[ J ]. *Science*, 2006, 314( 5796 ): 126-129.
- [ 8 ] Hunder NN, Wallen H, Cao J, *et al.* Treatment of metastatic melanoma with autologous CD4<sup>+</sup> T cells against NY-ESO-1[ J ]. *N Engl J Med*, 2008, 358( 25 ): 2698-2703.
- [ 9 ] Dudley ME, Yang JC, Sherry R, *et al.* Adoptive cell therapy for patients with metastatic melanoma: evaluation of intensive myeloablative chemoradiation preparative regimens[ J ]. *J Clin Oncol*, 2008, 26( 32 ): 5233-5239.
- [ 10 ] Sondak VK, Sosman JA. Results of clinical trials with an allogeneic melanoma tumor cell lysate vaccine: melacine[ J ]. *Semin Cancer Biol*, 2003, 13( 6 ): 409-415.
- [ 11 ] Mitchell MS, Abrams J, Thompson JA, *et al.* Randomized trial of an allogeneic melanoma lysate vaccine with low-dose interferon alfa-2b compared with high-dose interferon alfa-2b for resected stage III cutaneous melanoma[ J ]. *J Clin Oncol*, 2007, 25( 15 ): 2078-2085.
- [ 12 ] Morton DL, Hsueh EC, Essner R, *et al.* Prolonged survival of patients receiving active immunotherapy with Canvaxin therapeutic polyvalent vaccine after complete resection of melanoma metastatic to regional lymph nodes[ J ]. *Ann Surg*, 2002, 236( 4 ):438-448.
- [ 13 ] Finke LH, Wentworth K, Blumenstein B, *et al.* Lessons from randomized phase III studies with active cancer immunotherapies-outcomes from the 2006 meeting of the Cancer Vaccine Consortium ( CVC ) [ J ]. *Vaccine*, 2007, 25( Suppl 2 ): 97-109.
- [ 14 ] Wood C, Srivastava P, Bukowski R, *et al.* An adjuvant autologous therapeutic vaccine ( HSPPC-96; vitespen ) versus observation alone for patients at high risk of recurrence after nephrectomy for renal cell carcinoma: a multicentre, open-label, randomised phase III trial [ J ]. *Lancet*, 2008, 372( 9633 ):145-154.
- [ 15 ] Schadendorf D, Ugurel S, Schuler-Thurner B, *et al.* Dacarbazine ( DTIC ) versus vaccination with autologous peptide-pulsed dendritic cells ( DC ) in first-line treatment of patients with metastatic melanoma: a randomized phase III trial of the DC study group of the DeCOG[ J ]. *Ann Oncol*, 2006, 17( 4 ): 563-570.
- [ 16 ] Stagg J, Johnstone RW, Smyth MJ. From cancer immunosurveillance to cancer immunotherapy[ J ]. *Immunol Rev*, 2007, 220:82-101.
- [ 17 ] Kirkwood JM, Tarhini AA, Panelli MC, *et al.* Next generation of immunotherapy for melanoma[ J ]. *J Clin Oncol*, 2008, 26( 20 ): 3445-3455.
- [ 18 ] Phan GQ, Weber JS, Sondak VK. CTLA-4 blockade with monoclonal antibodies in patients with metastatic cancer: surgical Issues [ J ]. *Ann Surg Oncol*, 2008, 15( 11 ): 3014-3021.
- [ 19 ] Yang JC, Hughes M, Kammula U, *et al.* Ipilimumab ( anti-CTLA4 antibody ) causes regression of metastatic renal cell cancer associated with enteritis and hypophysitis [ J ]. *J Immunother*, 2007, 30( 8 ):825-830.
- [ 20 ] O'Day SJ, Ibrahim R, DePril V, *et al.* Efficacy and safety of ipilimumab induction and maintenance dosing in patients with advanced melanoma who progressed on one or more prior therapies( abstract ) [ J ]. *J Clin Oncol*: 2008, 20( Suppl ): 9021.
- [ 21 ] Ribas A, Antonia S, Sosman J, *et al.* Results of a phase II clinical trial of 2 doses and schedules of CP-675,206, an anti-CTLA4 monoclonal antibody, in patients ( pts ) with advanced melanoma( abstract ) [ J ]. *J Clin Oncol*, 2007, 20( Suppl ): 3000.
- [ 22 ] Ribas A, Hauschild A, Kefford R, *et al.* Phase III, open-label, randomized, comparative study of tremelimumab ( CP-675,206 ) and chemotherapy ( temozolomide [ TMZ ] or dacarbazine [ DTIC ] ) in patients with advanced melanoma( abstract ) [ J ]. *J Clin Oncol*: 2008, 20( Suppl ): 9011.
- [ 23 ] Pashenkov M, Goëss G, Wagner C, *et al.* Phase II trial of a toll-like receptor 9-activating oligonucleotide in patients with metastatic melanoma[ J ]. *J Clin Oncol*, 2006, 24( 36 ): 5716-5724.
- [ 24 ] Rasku MA, Clem AL, Telang S, *et al.* Transient T cell depletion causes regression of melanoma metastases [ J ]. *J Transl Med*, 2008, 6( 1 ): 12-29.
- [ 25 ] Hodi FS, Butler M, Oble DA, *et al.* Immunologic and clinical effects of antibody blockade of cytotoxic T lymphocyte-associated antigen 4 in previously vaccinated cancer patients[ J ]. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2008, 105( 8 ):3005-3010.
- [ 收稿日期 ] 2008 - 12 - 14      [ 修回日期 ] 2009 - 01 - 05
- [ 本文编辑 ] 徐红梅