

转移性恶性黑色素瘤分子靶向及免疫治疗进展

甄振华, 申传厚

(淮北市人民医院, 安徽 淮北 235000)

摘要:黑色素瘤是恶性程度最高的皮肤肿瘤, 基于对黑色素瘤细胞的基因突变和免疫系统研究的深入, 分子靶向和免疫治疗药物为晚期黑色素瘤带来了新的契机。全文总结近年治疗恶性黑色素瘤靶向药物及相关治疗通路的研究进展。

关键词:恶性黑色素瘤; 分子靶向治疗; 免疫治疗

中图分类号: R739.5 文献标识码: A 文章编号: 1004-0242(2014)10-0854-06

doi: 10.11735/j.issn.1004-0242.2014.10.A014

Progress of Molecular Targeted Therapy and Immunotherapy for Metastatic Malignant Melanoma

ZHEN Zhen-hua, SHEN Chen-hou

(The Peoples' Hospital of Huaibei City, Huaibei 235000, China)

Abstract: Melanoma is the most aggressive tumor in skin malignancies. The molecular target and immune agents have brought new therapy opportunity for advanced melanoma, which is based on intensive studies on gene mutations of melanoma cells and immune system. The research progress of targeted agents and related treatment pathway for malignant melanoma treatment was summarized in this paper.

Key words: malignant melanoma; molecular targeted therapy; immunotherapy

恶性黑色素瘤(malignant melanoma, MM)恶性程度高, 早期易发生淋巴和血行转移, 预后差, 晚期转移性MM的中位生存期(OS)为7.5个月, 2年生存率为15%, 5年生存率为5%, 目前转移性MM的治疗是以肿瘤内科治疗为主的综合治疗, 单纯化疗疗效有限, 且容易产生耐药, 分子靶向药物和免疫治疗药物因特异性、针对性和有效性强, 患者耐受性好, 不良反应相对于细胞毒药物较低等特点, 在肿瘤的治疗中取得巨大的进步。本文总结近几年治疗MM靶向药物和免疫药物的临床研究, 以期指导临床治疗。

1 B-raf 抑制剂

1.1 索拉非尼(Sorafenib)

Sorafenib 是一种新型信号转导抑制剂, 通过抑

制 RAF-1、野生型和突变的 B-RAF 丝氨酸/苏氨酸激酶的活性, 阻断 RAS/RAF/MEK/ERK 信号传导通路, 直接抑制肿瘤细胞的生长。早期临床研究显示, Sorafenib 单药治疗晚期黑色素瘤疗效不理想, 联合化疗后疗效明显提高, 多数与达卡巴嗪(DTIC)联合效果最佳, 与泰素、卡铂联合效果不理想^[1,2]。

Sorafenib 联合卡铂和紫杉醇作为二线治疗不可切除的Ⅲ期或Ⅳ期黑色素瘤的Ⅲ期临床研究共入组270例患者^[1], 观察无进展生存期(PFS)和有效率(RR)。结果表明单纯化疗组和联合组中位PFS分别为17.9周和17.4周, RR分别为11%和12%, 均无统计学差异。在联合组, 3级血小板减少症、腹泻、疲劳、手足综合征更常见。Sorafenib 联合 DTIC 治疗晚期黑色素瘤的多中心、双盲、安慰剂对照的Ⅱ期临床试验^[2]共入组患者101例, 患者随机接受 DTIC 联合安慰剂或 Sorafenib 治疗, 两组的中位PFS分别为11.7周和21.1周 ($P=0.068$), ORR 分别为12%和

收稿日期: 2013-12-25; 修回日期: 2014-02-17

通讯作者: 甄振华, E-mail: 1122yutian@163.com

24% ($P=0.193$), 中位 OS 分别为 45.6 周和 51.3 周 ($P=0.927$), 差异均无统计学意义; 中位疾病进展时间 (TTP) 分别为 11.7 周和 21.1 周 ($P=0.039$), 有统计学差异。提示 DTIC 联合 Sorafenib 治疗晚期恶性黑色素瘤耐受性好, 能延长患者的无病生存期, 值得进一步研究。替莫唑胺 (TMZ) 联合 Sorafenib 治疗进展期黑色素瘤的 II 期临床试验结果^[3]报道, 可评价患者共 147 例, 均口服 Sorafenib 400mg, 2 次/d; 分为 4 组, A 组: Sorafenib + TMZ (75mg/m², d₁₋₆, 每 8 周 1 次), B 组: Sorafenib+TMZ (150mg/m², d₁₋₅, 每 28d 1 次), C 组: 曾用 TMZ 的患者, D 组: 有脑转移且未用 TMZ 的患者。结果 A、B、C、D 组 6 个月的 mPFS 分别为 50%、40%、11% 和 23%, mPFS 分别为 5.9、4.2、2.2 和 3.5 个月, A 组和 B 组在 6 个月 mPFS 率、中位 PFS、RR 方面均无显著性差异。此外, 未使用过 TMZ 患者的 PFS 有延长趋势。所有治疗组耐受良好。表明 TMZ+Sorafenib 对未曾使用 TMZ 者有效且耐受性良好。

1.2 威罗菲尼 (vemurafenib, PLX4032)

Vemurafenib 是一种口服强效的 B-Raf 抑制剂, 其抑制 B-Raf V600E 突变的黑色素细胞生长, 诱导细胞凋亡。Vemurafenib 选择性阻断 BRAF 突变细胞中的 RAF/MEK / ERK 通路, 诱导 BRAF 突变移植瘤衰退。

多中心 I 期试验^[4]采用剂量递增, 随后剂量扩大, 直至病情恶化或不能耐受。48 例有 BRAF V600E 突变的转移性 MM 患者中, 16 例在剂量递增组, 应用 vemurafenib 剂量 >240mg, 2 次/d。完全缓解 (CR) 1 例, 部分缓解 (PR) 10 例, RR 为 68.75%。32 例剂量扩大组中, 2 例 CR, 24 例 PR, RR 为 81.2%。推荐 II 期临床试验剂量为 960 mg, 2 次/d。多中心 II 期试验评估 vemurafenib 二线治疗 BRAF V600E 位点突变型的转移性 MM 患者 132 例, 中位随访时间为 12.9 个月, 总 RR 为 53%, 中位疗效持续时间为 6.7 个月, 中位 PFS 6.8 个月, 仅有 8 例患者在治疗早期出现进展 (PD)。部分患者应用 vemurafenib 6 个月后才出现疗效, 中位生存期 (OS) 15.9 个月, 最常见的不良反应是 I ~ II 级关节痛、皮疹、光敏感、疲劳和脱发、肝功能异常等。一项国际多中心 III 期随机研究^[5]对未行治疗的 675 例 BRAF V600E 突变阳性、不可切除或转移性 MM 患者, 按病期、LDH、ECOG

体能状态和地理区域随机分组, 组间基线特征平衡。其中 337 例应用 vemurafenib 960mg, 2 次/d, 338 例应用 DTIC。结果: 6 个月生存率 vemurafenib 组和 DTIC 组分别为 84% 和 64%。与 DTIC 比较, vemurafenib 死亡危险降低 63%, 死亡或疾病进展的危险性下降 74% ($P<0.001$)。Vemurafenib 组 PFS 较长 (中位 PFS 5.3 个月 vs 1.6 个月), RR 更高 (48% vs 5%)。提示 vemurafenib 一线治疗伴有 BRAF V600E 突变的晚期 MM 患者能提高 RR、PFS 和 OS, 且毒性可接受。

II 期与 III 期临床试验均证实 vemurafenib 可提高晚期 MM 患者的 RR、PFS 与 OS, 且其已获得 FDA 快速批准, 用于晚期 MM 患者的治疗。

1.3 Dabrafenib

葛兰素史克公司开发的 dabrafenib (代号: GSK-2118436) 为一种可逆的 ATP 竞争性 B-Raf 激酶抑制剂, 可强效抑制磷酸化胞外信号调节激酶 (pERK), 并将细胞阻滞于 G₀/G₁ 期, 从而导致细胞凋亡。

36 例有 B-Raf V600 突变基因的黑色素瘤患者接受了该药治疗^[6], 结果, 25 例患者产生部分或完全应答, 18 例获得确证的应答。27 例有 V600E 型突变 B-Raf 基因的黑色素瘤患者中, 21 例 (78%) 产生部分或完全应答, 15 例 (56%) 获得确证的应答, 且这类患者对该药的应答较为持久, 其中 17 例 (47%) 受试者的应答持续了 6 个月以上。非 V600E 型突变的 B-Raf 基因的患者亦对本品产生了应答; 在黑色素瘤已发生脑部转移且未接受既往治疗的 10 例受试者中, 9 例受试者的脑部肿瘤体积缩小。

一项针对 92 例有突变 B-Raf 基因的黑色素瘤患者 (其中 V600E 型和 V600K 型突变者分别为 76、16 例) 参加的 II 期临床研究对 dabrafenib (150mg, 2 次/d) 的安全性和有效性进行了评价^[7], 结果显示, V600E 型突变者的总应答率为 60%, 其中, 完全应答率和部分应答率分别为 7% 和 53%, 而 V600K 型突变者的总应答率为 13%。V600E 型和 V600K 型突变者的 PFS 分别为 26.7 周和 19.7 周, 6 个月生存率分别为 75% 和 69%。Dabrafenib 耐受好, 未见致命性不良反应发生。

一项名为 BREAK-3 的随机的 III 期临床研究对 dabrafenib 和 DTIC 治疗有突变 B-Raf 基因的晚期或

转移性黑色素瘤患者的有效性、安全性及耐受性进行了比较^[8],入组的 250 例受试者以 3:1 的比例分别接受 dabrafenib(150mg,2 次/d)和 DTIC 治疗,结果显示,dabrafenib 组和 DTIC 组受试者的中位 PFS 分别为 5.1 个月和 2.7 个月($P<0.0001$),dabrafenib 总体耐受性良好。多项临床研究显示了 dabrafenib 显著的抗黑色素瘤活性,为晚期或转移性黑色素瘤患者提供了又一治疗选择。

2 c-Kit 抑制剂——伊马替尼(Imatinib)

Imatinib 是一种口服的酪氨酸激酶抑制剂,抑制 C-Kit、PDGFR 和 BCR-ABL 等,已经批准用于治疗胃肠道间质肿瘤和慢性髓性白血病。Imatinib 对于存在 KIT 某些外显子突变的患者疗效更好。

中国的研究小组对 502 例黑色素瘤患者进行了大规模的黑色素瘤相关基因检测^[9],结果发现 17.1% 的黑色素瘤患者存在 *C-Kit* 基因突变,而 *C-Kit* 基因是中国黑色素瘤患者重要的癌基因。在中国发病率较高的肢端及黏膜黑色素瘤患者中,*C-Kit* 基因变异率较高,其中肢端和黏膜黑色素瘤的 *C-Kit* 突变率分别为 19.2% 和 19.8%,而高加索人的表浅扩散型黑色素瘤的 *C-Kit* 突变率仅 1.5%。*C-Kit* 突变型患者的 OS 明显低于 *C-Kit* 野生型患者 (32 个月 vs 55 个月, $P<0.001$)。Guo 等^[10]针对 *C-Kit* 基因突变的晚期黑色素瘤患者设计了一项 II 期临床试验,该项研究首次报道了 43 例 *C-Kit* 变异的晚期黑色素瘤患者使用 Imatinib 治疗,结果显示:10 例 PR,13 例 SD,6 个月无疾病进展生存率为 36.6%,疾病控制率为 53.5%,中位无疾病进展生存期为 3.5 个月,1 年总生存率为 51.0%;获得 PR 者的中位 PFS 和 OS 明显优于 SD 患者。

2013 年美国 Dana-Farber 癌症中心 Hodi 等^[11]就 NCT00424515 研究发布了最新结果,该研究共招募了 25 例患者(24 例可评价),其中 8 例(33%)患者肿瘤存在 KIT 突变,11 例(46%)患者存在 KIT 扩增,5 例(21%)患者同时存在 KIT 突变和扩增。研究中位随访时间为 10.6 个月(3.7~27.1 个月)。最佳总有效率(BORR)为 29% (排除未证实的有效率后为 21%),BORR 显著高于最初假设的 5% 无效率,并且 BORR 与突变状态间显著相关 (KIT 突变,54% (7/

13) vs KIT 扩增,0)。突变状态或黑色素瘤部位在进展率或生存率方面无显著性差异。病情总控制率为 50%,但随 KIT 突变不同,控制率存在显著性差异(突变 77% vs 扩增 18%)。有 4 例患者在治疗前存在 NRAS 突变,1 例患者在治疗后 KIT 扩增率提高。

Imatinib 对 *C-Kit* 突变的晚期黑色素瘤患者有较好的疗效,尤其是 11 和 13 号外显子突变的患者。然而 Imatinib 继发耐药的问题不容忽视,其具体耐药机制和后续治疗,还有待深入探讨。

3 MEK 抑制剂——曲美替尼(Trametinib)

Trametinib 能够促进丝裂原活化,是一种细胞外信号调节激酶抑制剂(MEK 抑制剂),METRIC III 期临床研究比较了 322 例 *BRAF* 突变的晚期或转移性黑色素瘤患者单用 MEK 抑制剂 Trametinib 或单用化疗的疗效^[12]。接受化疗的患者 1.5 个月后出现疾病进展,而接受 Trametinib 的患者疾病进展时间为 4.8 个月;Trametinib 组中 24% 的患者肿瘤缩小,而化疗组仅为 7%。这些结果证实,Trametinib 作为第一个 MEK 抑制剂,能显著提高 *BRAF* 突变的转移性黑色素瘤患者的疗效。

在联合治疗方面,*BRAF* 抑制剂联合 MEK1/2 抑制剂可提高疗效,Flaherty 等^[13]研究中随机选取了 162 例患者接受 dabrafenib(150mg)与 Trametinib(1 或 2mg)联合治疗或 dabrafenib 单药治疗^[13]。联合组与单药组中位 PFS 分别为 9.4 个月和 5.8 个月 ($P<0.001$);有效率分别为 76% 和 54% ($P=0.03$)。Dabrafenib 和 Trametinib 联合应用的临床试验的初步结果表明,与威罗菲尼单独使用相比,两药联合可明显延长患者的 PFS 和提高有效率,且毒性较小。

4 血管内皮生长因子抑制剂——贝伐单抗(Bevacizumab)

新生血管生成是恶性肿瘤生长和播散的关键环节,转移性黑色素瘤中 VEGF 表达升高;在黑色素瘤患者血清中血管生成因子的含量升高;更重要的是,这些因子表达的升高与肿瘤进展和生存率降低相关。抗血管生成有望在黑色素瘤的抗肿瘤治疗中成为潜在新的治疗靶点。

在一项关于未经治疗的晚期黑色素瘤患者的Ⅱ期研究中^[14],214例患者随机分组接受卡铂联合紫杉醇加 Bevacizumab 或加安慰剂治疗。中位随访 13 个月,Bevacizumab 组 PFS 为 5.6 个月,安慰剂组为 4.2 个月($P=0.1414$);RR 分别为 25.5%和 16.4%($P=0.1577$);Bevacizumab 组 13 个月的中位 OS 为 12.3 个月,安慰剂组为 8.6 个月($P=0.0366$);在第 17 个月,两组的 OS 分别为 12.3 个月和 9.2 个月($P=0.1916$)。亚组分析显示血清乳酸脱氢酶升高的患者可从 Bevacizumab 组中获得更长的 PFS 和 OS。

Bevacizumab 联合 TMZ 一线治疗 62 例晚期恶性黑色素瘤的研究^[15]显示,在第 12 周时,CR 1 例,PR 9 例,SD 22 例,疾病控制率为 52%,RR 为 16.1%。中位 PFS 和 OS 分别为 4.2 个月和 9.6 个月;且 BRAF V600E 野生型患者 OS 更优(12.0 个月 vs 9.2 个月, $P=0.014$)。

5 CTLA 4 抑制剂——易普利单抗 (Ipilimumab)

Ipilimumab 是一种抗人细胞毒性 T 淋巴细胞相关抗原 4 (CTLA4) 单克隆抗体,CTLA4 是一种在 T 细胞膜表面表达的抑制性受体。正常情况下,T 细胞的激活依赖于第一信号(抗原-抗体复合物形成)和第二信号(B7 介导的活化信号)双活化。而 CTLA4 与 B7 结合将产生抑制性信号而抑制 T 细胞的活化。Ipilimumab 能阻断 CTLA4 与 B7 的结合,使免疫抑制去除,从而调动特异性抗肿瘤免疫反应。

一项多中心、随机、双盲的Ⅱ期临床试验^[16]旨在研究 ipilimumab 的剂量范围,主要终点是有效率。经过治疗的 217 例转移性恶性黑色素瘤患者,随机分为 3 组,A、B、C 组 ipilimumab 给药剂量分别为 0.3mg/kg、3 次/周,3mg/kg、3 次/周,10mg/kg、3 次/周。患者在 24 周时疗效评价为无疾病进展(即 CR、PR、SD)则进入维持期治疗,维持期为每 3 个月 1 次,剂量如前。A、B、C 组最佳有效率分别为 0、4.2%和 11%,免疫相关性不良反应发生率分别为 0、5%和 18%。该试验进一步证明 ipilimumab 对恶性黑色素瘤的有效性,其每 3 周 1 次的给药方式被应用于后期Ⅲ期临床试验。

Hersh 等^[17]的Ⅱ期临床试验旨在观察 ipilimum-

ab 联合 DTIC 与单独使用 ipilimumab 是否有更好的疾病控制率,主要观察指标为 RR。共有 72 例患者被纳入研究,入选标准为恶性黑色素瘤化疗无效患者。受试者随机分为 2 组,单药组给予 ipilimumab 3mg/kg,每 4 周 1 次,联合组在此基础上加用 DTIC。研究结果显示单药组有效率为 5.4%,联合组有效率为 14.3%;提示 ipilimumab 联合 DTIC 表现出一定的协同效应。

一项Ⅲ期随机临床试验^[18]分析 ipilimumab 联合 DTIC 与 DTIC 单独使用治疗晚期转移性黑色素瘤效果,试验主要终点为 OS。该试验共有 502 例受试者被纳入,其入选标准为未经治疗的转移性黑色素瘤患者。受试者被随机分为 2 组,分别为 ipilimumab+DTIC 组和 DTIC+安慰剂组。Ipilimumab 及安慰剂给药方式均为 10 mg/kg,第 1、4、7、10 周给药;DTIC 单独给药每 3 周 1 次。22 周时受试者疗效评价为 CR、PR、SD,且无剂量限制性不良反应者则进入维持期治疗,维持期给药方式为 ipilimumab 或安慰剂每 12 周 1 次。Ipilimumab+DTIC 组与 DTIC+安慰剂组 1、2、3 年生存率分别为 47.3%和 36.3%、28.5%和 17.9%、20.8%和 12.2%($P<0.001$);3~4 级不良反应发生率分别为 56.3%和 27.5%;而免疫相关不良反应多为肝功能受损,约占 20%,其次为结肠炎,约占 2%。该试验是 FDA 批准 ipilimumab 用于治疗晚期恶性黑色素瘤患者有力证据。

6 PD-1 单抗

6.1 Nivolumab

程序性死亡受体 1 (PD-1) 是 T 细胞调节受体 CD28 家族中传导抑制信号的刺激分子,介导免疫反应的负性调节信号,在肿瘤发生、病毒感染以及自身免疫病中都发挥了特异性的调节作用。表达于活化 T 细胞表面的抑制性免疫受体 PD-1 是介导 T 细胞失能、耗竭和死亡的重要受体分子。PD-1 单抗可特异性阻断 PD-1 受体,在早期临床试验中表现出对晚期恶性黑色素瘤明显的疗效和良好的耐受性,而迅速成为恶性黑色素瘤免疫治疗研究的新热点。

2013 年 ASCO 年会上 Sznol 等^[19]报告了抗 PD-1 全人源化单克隆抗体 nivolumab 的Ⅰ期临床试验结果:中位 OS 为 16.8 个月,客观反应率 (ORR) 为

31%,16 例疗效维持时间已超过 1 年。在 I 期临床试验取得较好的疗效基础上,研究者对 nivolumab 单药及联合用药也开展了一系列研究。

Wolchok 等^[20]报道 nivolumab 联合 ipilimumab 治疗 53 例晚期恶性黑色素瘤患者,客观有效率约 40%。目前,有关 nivolumab 的临床试验较多,其中包括 nivolumab 对照 DTIC 以及抗 CTLA-4 治疗进展后 nivolumab 对照观察的 III 期临床试验,还有 nivolumab 和 ipilimumab 序贯治疗的 II 期临床试验等。

6.2 Lambrolizumab

Lambrolizumab 是一种抗 PD-1 的人源化单克隆 IgG₄ 抗体,阻断 PD-1 受体,发挥抗肿瘤作用。2013 年 ASCO 年会 Ribas 等^[21]采用 lambrolizumab 治疗 294 例晚期黑色素瘤患者,179 例未用过 ipilimumab,115 例曾用过 ipilimumab。183 例患者治疗剂量为 10mg/kg,111 例患者治疗剂量为 2mg/kg。结果表明无论何种治疗剂量,无论患者是否曾接受 ipilimumab 治疗,反应率均超过 35%,治疗持续时间超过 8 个月。最常见的药物不良反应疲劳(22%)、皮疹(18%)和瘙痒(14%),多为 1~2 级。

美国加利福尼亚大学综合癌症中心的 Hamid 等^[22]应用 lambrolizumab 治疗 135 例曾接受 ipilimumab 治疗或未经其治疗的晚期黑色素瘤患者,剂量为 10mg/kg(2~3 周)或 2mg/kg(3 周),每 12 周进行疗效评价。结果总的应答率为 38%,在 10mg/kg 体重每 2 周治疗队列组观察到应答率为 52%,中位 PFS 超过 7 个月,经 ipilimumab 既往治疗组患者和未经该药治疗的患者之间,应答率无显著性差异。治疗引起的常见不良事件包括疲劳、皮疹、瘙痒以及腹泻,大部分不良反应程度为低度。

初步研究结果显示 lambrolizumab 无论在 ipilimumab 未用药还是 ipilimumab 用药患者中均具有显著的抗肿瘤疗效,同时,其相关副作用患者均可耐受。

7 展 望

黑色素瘤治疗领域的研究进展主要体现在两个方面:首先,新的靶向药物动摇了 DTIC 在晚期黑色素瘤治疗领域中的地位,抗 CTLA4 单抗的靶向免疫

治疗、抗 BRAF V600E 突变的靶向药物、PD-1 抗体药物取得了突破性的结果;其次,我国致力于黑色素瘤专业的学者们对中国人黑色素瘤流行病学特点、分子表型和治疗进行了一系列研究,得到了国际黑色素瘤界的广泛关注。

今后黑色素瘤治疗的方向在于如何寻找生物分子标志物或预测因子来指导治疗,后续耐药机制的研究也成为一大难点和热点。

参考文献:

- [1] Hauschild A,Agarwala SS,Trefzer U,et al. Results of a phase III ,randomized,placebo-controlled study of sorafenib in combination with carboplatin and paclitaxel as second-line treatment in patients with unresectable stage III or stage IV melanoma [J]. J Clin Oncol,2009,27(17): 2823-2830.
- [2] McDermott DF,Sosman JA,Gonzalez R,et al. Double-blind randomized phase II study of the combination of sorafenib and dacarbazine in patients with advanced melanoma;a report from the 11715 Study Group [J].J Clin Oncol,2008,26(13):2178-2185.
- [3] Amaravadi RK,Schuchter LM,McDermott DF,et al. Phase II trial of Temozolomide and Sorafenib in advanced melanoma patients with or without brain metastases [J]. Clin Cancer Res,2009,15(24):7711-7718.
- [4] Wang EB. A new drug for individualized treatment of malignant melanoma:vemurafenib [J]. Chinese Journal of New Drugs,2013,22(2):131-133.[王尔兵.个体化治疗恶性黑色素瘤新药威罗菲尼[J].中国新药杂志,2013,22(2):131-133.]
- [5] 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.
- [6] Falchook GS,Long GV,Kurzrock R,et al. Dabrafenib in patients with melanoma,untreated brain metastases,and other solid tumours:a phase 1 dose-escalation trial [J]. Lancet,2012,379(9829):1893-1901.
- [7] Ascierto PA,Minor D,Ribas A,et al. Phase II trial (BREAK-2) of the BRAF Inhibitor Dabrafenib (GSK2118436)in patients with metastatic melanoma [J]. J Clin Oncol,2013,31(26):3205-3211.
- [8] Hauschild A,Grob JJ,Demidov LV,et al. Dabrafenib in BRAF -mutated metastatic melanoma;a multicentre,open-label,phase 3 randomised controlled trial[J]. Lancet,2012,380(9839):358-365.
- [9] Kong Y,Si L,Zhu YY,et al. Large-scale analysis of KIT aberrations in Chinese patients with melanoma [J]. Clin

- Cancer Res, 2011, 17(7): 1684-1691.
- [10] Guo J, Si L, Kong Y, Flaherty KT, et al. Phase II, open-label, single-arm trial of imatinib mesylate in patients with metastatic melanoma harboring c-Kit mutation or amplification[J]. J Clin Oncol, 2011, 29(21): 2904-2909.
- [11] Hodi FS, Corless CL, Giobbie-Hurder A, et al. Imatinib for melanomas harboring mutationally activated or amplified kit arising on mucosal, acral, and chronically sun-damaged skin[J]. J Clin Oncol, 2013, 31(26): 3182-3190.
- [12] Flaherty KT, Robert C, Hersey P, et al. Improved survival with MEK inhibition in BRAF-mutated melanoma[J]. N Engl J Med, 2012, 367(2): 107-114.
- [13] Flaherty KT, Infante JR, Daud A, et al. Combined BRAF and MEK inhibition in melanoma with BRAF V600 mutations[J]. N Engl J Med, 2012, 367(18): 1694-1703.
- [14] Kim KB, Sosman JA, Fruehauf JP, et al. BEAM: a randomized phase II study evaluating the activity of bevacizumab in combination with carboplatin plus paclitaxel in patients with previously untreated advanced melanoma[J]. J Clin Oncol, 2012, 30(1): 34-41.
- [15] von Moos R, Seifert B, Simcock M, et al. First-line temozolomide combined with bevacizumab in metastatic melanoma: a multicentre phase II trial (SAKK50/07) [J]. Ann Oncol, 2012, 23(2): 531-536.
- [16] Wolchok JD, Neyns B, Linette G, et al. Ipilimumab monotherapy in patients with pretreated advanced melanoma: a randomised, double-blind, multicentre, phase 2, dose-ranging study[J]. Lancet Oncol, 2010, 11(2): 155-164.
- [17] Hersh EM, O'Day SJ, Powderly J, et al. A phase II multicenter study of ipilimumab with or without dacarbazine in chemotherapy-naïve patients with advanced melanoma[J]. Invest New Drugs, 2011, 29(3): 489-498.
- [18] Robert C, Thomas L, Bondarenko I, et al. Ipilimumab plus dacarbazine for previously untreated metastatic melanoma [J]. N Engl J Med, 2011, 364(26): 2517-2526.
- [19] Sznol M, Harriet M, Kluger F, et al. 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]. J Clin Oncol, 2013(suppl): abstr CRA9006.
- [20] Wolchok JD, Kluger H, Callahan MK, et al. Nivolumab plus ipilimumab in advanced melanoma[J]. N Engl J Med, 2013, 369(2): 122-133.
- [21] Ribas A, Robert C, Daud A, et al. Clinical efficacy and safety of lambrolizumab (MK-3475, Anti-PD-1 monoclonal antibody) in patients with advanced melanoma [J]. J Clin Oncol, 2013(suppl): abstr 9009.
- [22] Hamid O, Robert C, Daud A, et al. Safety and tumor responses with lambrolizumab (anti-PD-1) in melanoma[J]. N Engl J Med, 2013, 369(2): 134-144.

《中国肿瘤》杂志、《肿瘤学杂志》联合征订征稿启事

《中国肿瘤》杂志由卫生部主管,中国医学科学院、全国肿瘤防治研究办公室主办,中国肿瘤医学综合类科技月刊 (ISSN 1004-0242 CN11-2859/R), 大 16 开, 80 页, 单价 8 元, 全年 96 元, 邮发代号: 32-100。以交流肿瘤防治经验, 推广肿瘤科技成果, 促进肿瘤控制事业的发展为宗旨。郑树森院士、郝希山院士、陈君石院士、曹雪涛院士出任编委。办刊 20 余年, 紧扣肿瘤控制主题, 尤其在肿瘤预防、流行病学方面独树一帜。每期刊出相应专题报道, 配有癌情监测、医院管理、研究进展、学术论著等栏目。已成为社会各方了解我国肿瘤防控工作进展和动态的重要论坛。中国科技核心期刊

《肿瘤学杂志》为面向全国的肿瘤学术类科技月刊 (ISSN 1671-170X CN 33-1266/R), 大 16 开, 80 页, 单价 8 元, 全年 96 元, 邮发代号: 32-37。由浙江省卫生厅主管, 浙江省肿瘤医院和浙江省抗癌协会联合主办, 报道我国肿瘤学术研究领域的新技术、新成果和新进展, 刊登肿瘤临床与基础类学术论文, 报道重点为常见恶性肿瘤诊治研究, 指导临床实践和科研。公平、公正, 择优录用稿件, 好稿快发。中国科技核心期刊

读者可在当地邮局订阅, 漏订者可向编辑部补订。

地址: 浙江省杭州市半山桥广济路 38 号 (310022)

咨询电话和传真: 0571-88122280