

DOI: 10.3872/j.issn.1007-385x.2017.08.009

· 临床研究 ·

## 替莫唑胺联合舒尼替尼治疗转移性黏膜黑色素瘤的疗效及安全性

唐碧霞, 斯璐, 迟志宏, 盛锡楠, 崔传亮, 鄢谢桥, 李思明, 毛丽丽, 连斌, 王轩, 白雪, 周莉, 郭军(北京大学肿瘤医院暨北京市肿瘤防治研究所 肾癌黑色素瘤内科, 恶性肿瘤发病机制及转化研究教育部重点实验室, 北京 100142)

**[摘要]** **目的:** 探索替莫唑胺(temozolomide, TMZ)联合舒尼替尼(sunitinib, SUN)在转移性黏膜黑色素瘤治疗中的应用价值。**方法:** 回顾性纳入我中心2008年8月至2016年12月间接接受TMZ联合SUN治疗的晚期黏膜黑色素瘤患者。患者均无*BRAF/NRAS*突变, 服用TMZ (200 mg/m<sup>2</sup>, d 1~5)和SUN (37.5 mg, d 1~28)治疗, 28 d为一个疗程, 治疗直至病情进展或毒副反应无法耐受。主要观察客观有效率(ORR)、疾病无进展生存期(PFS)、总生存期(OS)和毒副反应发生率。**结果:** 纳入的27例患者中, 原发肠道4例、泌尿生殖道9例、鼻咽部5例、口腔7例、食管2例, 有19例患者既往接受过抗肿瘤治疗, TMZ联合SUN治疗的中位治疗周期为3.0。治疗后ORR 19.2%, 疾病控制率(DCR) 81.5%, 中位PFS(3.0±0.7)个月, 中位OS(7.1±0.9)个月。全组患者中有4例存在*KIT*突变, 提示存在*KIT*突变/扩增的患者使用*KIT*抑制剂可能获益。联合治疗耐受性良好, 仅2例患者因出现血小板抑制IV级, 将SUN调整剂量为25 mg。III~IV级副反应包括血小板下降(19.2%)、白细胞下降(19.2%)和肝功能损害(3.9%), 未发生治疗相关性死亡事件。**结论:** TMZ联合SUN是治疗转移性黏膜黑色素瘤的有效方案, 且安全性良好。

**[关键词]** 黏膜黑色素瘤; 替莫唑胺; 舒尼替尼

**[中图分类号]** R730.58; R739.5 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1007-385X(2017)08-0870-05

## Efficacy and safety analysis of temozolomide combined with sunitinib in treatment of metastatic mucosal melanoma

TANG Bixia, SI Lu, CHI Zhihong, SHENG Xinan, CUI Chuanliang, YAN Xieqiao, LI Siming, MAO Lili, LIAN Bin, WANG Xuan, BAI Xue, ZHOU Li, GUO Jun (Department of Renal Cancer and Melanoma, Key Laboratory of Carcinogenesis and Translational Research of Ministry of Education, Peking University Cancer Hospital & Institute, Beijing 100142, China)

**Abstract]** **Objective:** To investigate the application value of temozolomide (TMZ) combined with sunitinib (SUN) in the treatment of metastatic mucosal melanoma. **Methods:** This research retrospectively analyzed the data of patients with metastatic mucosal melanoma that treated with TMZ combined with SUN in Peking University Cancer Hospital from August, 2008 to December, 2016. Patients showed no *BRAF/NRAS* mutation. The combination regimen of SUN (37.5 mg, d1-28) and TMZ (200 mg/m<sup>2</sup>, d1-5) was continued in a 28-days cycle until disease progression or toxicity intolerance. The primary observation indices were objective response rate (ORR), progression-free survival (PFS), overall survival (OS) and toxic side effect rate. **Results:** Among the included 27 patients, primary intestinal lesion occurred in 4 patients, genitourinary lesion occurred in 9 patient, nasal lesions in 5 patient, oral lesions in 7 patients and esophageal lesion in 2 patients; 19 patients had been previously treated with anti-tumor treatment. Median treatment cycle was 3.0 of TMZ combined with SUN treatment. ORR was 19.2%, disease control rate was 81.5%, median PFS and OS were (3.0±0.7) months and (7.1±0.9) months, respectively. *KIT* mutation was detected in 4 patients, and the use of *KIT* inhibitor might be beneficial to those patients. The combination therapy was

**[基金项目]** 国家重点基础研究发展计划(973计划)资助项目(No. 2013CB911004)。Project supported by the National Program on Key Basic Research Project of China (973 Project) (No. 2013CB911004)

**[作者简介]** 唐碧霞(1978-), 女, 博士, 主治医师, 主要从事肿瘤化疗与生物治疗的研究, E-mail: bixiatang\_med@126.com

**[通信作者]** 郭军(GUO Jun, corresponding author), 博士, 教授, 博士生导师, 主要从事肿瘤化疗与生物治疗的研究, E-mail: guoj307@126.com

**[优先发表]** <http://kns.cnki.net/kcms/detail/31.1725.R.20170731.1054.008.html>

well tolerated, and only 2 patients required a dose reduction of SUN to 25 mg due to thrombocytopenia (grade IV). Grade III-IV toxicities mainly included thrombocytopenia (19.2%), leucopenia (19.2%), and hepatic injury (3.9%). No treatment related death occurred. **Conclusion:** For metastatic mucosal melanoma, TMZ+SUN might be an effective and safe approach.

**[Key words]** mucosal melanoma; temozolomide; sunitinib

[Chin J Cancer Biother, 2017, 24(8): 870-874. DOI:10.3872/j.issn.1007-385X.2017.08.009]

黏膜黑色素瘤在欧美人群中较为少见,仅占黑色素瘤的1.3%~1.4%<sup>[1]</sup>,但在亚洲黑色素瘤人群中占比却高达22.6%<sup>[2]</sup>。与皮肤黑色素瘤相比,黏膜黑色素瘤的侵袭性更高、预后更差,5年生存率仅25%,远低于皮肤黑色素瘤5年生存率(81%)<sup>[1-2]</sup>。对于黏膜黑色素瘤这种独特的生物学特性目前尚无明确的解释。一种观点认为较皮肤黑色素瘤相比,黏膜黑色素瘤血供更为丰富,故更容易出现肿瘤侵犯及远处转移<sup>[3-4]</sup>。现阶段对于晚期黏膜黑色素瘤尚缺乏有效的治疗方案。小分子靶向药物是晚期黑色素瘤治疗的突破口之一,但黏膜黑色素瘤患者 *BRAF* 突变率低,仅0%~12.5%,故整体人群从 *BRAF* 抑制剂中获益小<sup>[5-6]</sup>。*KIT* 突变或表达异常的患者可能从 *KIT* 抑制剂伊马替尼(imatinib, INN)中获益,但突变人群也不足11%<sup>[7-8]</sup>。新兴的免疫治疗给晚期黑色素瘤治疗带来新的治疗策略。有研究<sup>[9-10]</sup>显示,抗CTLA-4抗体易普利姆玛在晚期黏膜黑色素瘤中客观有产率(ORR)仅约6.7%~12%,总生存期(OS)为6.4个月。抗PD-1抗体纳武单抗ORR为23.3%,中位无进展生存期(mPFS)为3.0个月,联合易普利姆玛后ORR为37.1%,mPFS提高至5.9个月,但远不如此类药物在晚期皮肤黑色素瘤的疗效<sup>[11]</sup>。替莫唑胺(temozolomide, TMZ)是晚期黑色素瘤治疗的首选药物之一, PFS 2.3~2.4个月<sup>[12-13]</sup>。舒尼替尼(sunitinib, SUN)是一种多靶点酪氨酸激酶抑制剂,相应靶点包括 *VEGFR*、*PDGFR*、*KIT* 以及 *CSF1R* 等,从而抑制肿瘤生长、病理性血管形成和肿瘤的转移<sup>[14-15]</sup>。考虑黏膜黑色素瘤血供丰富、*VEGF/VEGFR* 表达量高的特性,本课题将 TMZ 和 SUN 联合用药,观察该治疗方法在晚期黏膜黑色素瘤中的疗效及安全性。

## 1 资料和方法

### 1.1 研究对象的收集

本课题为回顾性研究,共纳入2008年8月至2016年12月期间北京大学肿瘤医院使用 TMZ 联合 SUN 治疗的晚期黏膜黑色素瘤患者27例,均符合下述标准:(1)病理组织学证实为黑色素瘤,且原发部位为黏膜;(2)有明确的远处转移可测量病灶;

(3)无论既往是否接受过一线抗肿瘤药物治疗;(4)ECOG评分 $\leq 2$ ;(5)心肺肝肾等主要脏器功能基本正常;(6)无脑转移或脑转移病灶控制稳定;(7)无 *BRAF* 或 *NRAS* 突变。

### 1.2 治疗方法

患者接受 TMZ 联合 SUN 联合治疗方案,具体方法为:TMZ, 200 mg/m<sup>2</sup>, Qd, 口服, d 1-5; SUN, 37.5 g, Qd, 28 d 为1周期。主要研究终点为 ORR 和安全性,次要研究终点为 PFS 和 OS。治疗中根据不良反应严重程度进行剂量调整,如发生 III 级或 III 级以上的血液学或非血液学毒性,则暂停治疗。待处理症状恢复后,再继续用药治疗,并将 SUN 减量至 25 mg。

### 1.3 疗效及不良反应评价

患者每4周行影像学检查评估。疗效评估采用 RECIST1.1 实体瘤治疗评价标准。疗效分为完全缓解(CR)、部分缓解(PR)、疾病稳定(SD)和疾病进展(PD)。ORR 指确认的 CR、PR 患者占总患者的比例。PFS 指患者入组至疾病进展或原因死亡的时间间隔,在数据截时尚未进展或死亡的患者以及研究中失访的患者以最后一次肿瘤评价日期计算。OS 是指患者从入组到任何原因死亡的时间间隔,在数据截时尚生存或研究中失访的患者,以最后1次联络日期作为截尾数据。不良反应评价根据美国国立癌症研究所通用毒性术语标准 4.0 分为 I-IV 级。

### 1.4 统计学处理

应用 SPSS 19.0 统计学分析软件,计量资料用  $\bar{x} \pm s$  或中位数 $\pm 95\%$ 可信区间或范围表示, Kaplan-Meier 方法生成生存曲线,采用 log-rank 法进行组间比较。

## 2 结果

### 2.1 研究对象基本情况

2008年月至2016年12月,共入组患者27例,具体临床资料见表1。肿瘤原发部位包括口腔、鼻咽、食管、泌尿及生殖道和直肠。其中19位患者既往接受过抗肿瘤治疗,肝转移患者7例、脑转移患者4例。27例患者中,有4例存在 *KIT* 突

变或表达异常,其中1例既往使用过伊马替尼治疗。

### 2.2 TMZ和SUN联合治疗的客观疗效

本组患者中位随访时间 10.9 个月(1.7~44.7 个月),平均接受的治疗周期数为 3.0 个(1~9 个),总体客观有效率达 19.2%,其中 CR 0 例(0%)、PR 5 例(19.2%)、SD 17 例(61.5%),PD 5 例(19.2%)。中位 PFS 为(3.0±0.7)个月(95%CI 1.6~4.4 个月),中位 OS 为(7.1±0.9)个月(95%CI 5.4~8.8 个月)(图 1)。

全组中存在 *KIT* 突变或表达变异的 4 例患者,经 TMZ+SUN 治疗后,2 例达 PR、2 例达 SD, ORR 为 50%,PFS 和 OS 分别为 3.0 个月和 7.0 个月,具体情况见表 2。

### 2.3 不良反应

全组患者均进行了不良反应评价,详见表 3。严重的 III~IV 级不良反应详见表 4。严重不良反应者中,2 例患者在治疗期间因 IV 度血小板下降(其中 1 例伴有 IV 度白细胞下降),将舒尼替尼剂量调整为 25 mg Qd 后继续治疗。余患者在治疗过程中出现 III~IV 级副反应,因同时发现疾病进展,未进一步进行剂量调整,或在之后的治疗结束即给予预防性处理,未出现严重副反应。治疗期间未发生治疗相关性死亡事件。

表 1 患者临床资料(N=27)

Tab. 1 Characteristics of patients (N=27)

Feature	n(%)
Gender	
Male	11(40.7)
Female	16(59.2)
Age (t/a)	52.5(37-76)
ECOG	
0	9(33.3)
1	14(51.9)
2	4(14.8)
Prior therapy	
0	8(29.6)
1	9(33.3)
2	8(29.6)
≥3	2(7.4)
Primary	
Oral	7(25.9)
Nasal	5(18.5)
Esophagal	2(7.4)
Genitourinary	9(33.3)
Intestinal	4(14.8)
Metastasis	
Brain	4(14.8)
Liver	7(25.9)
<i>KIT</i> mutation/amplification	
Yes	4(14.8)
No	23(85.2)

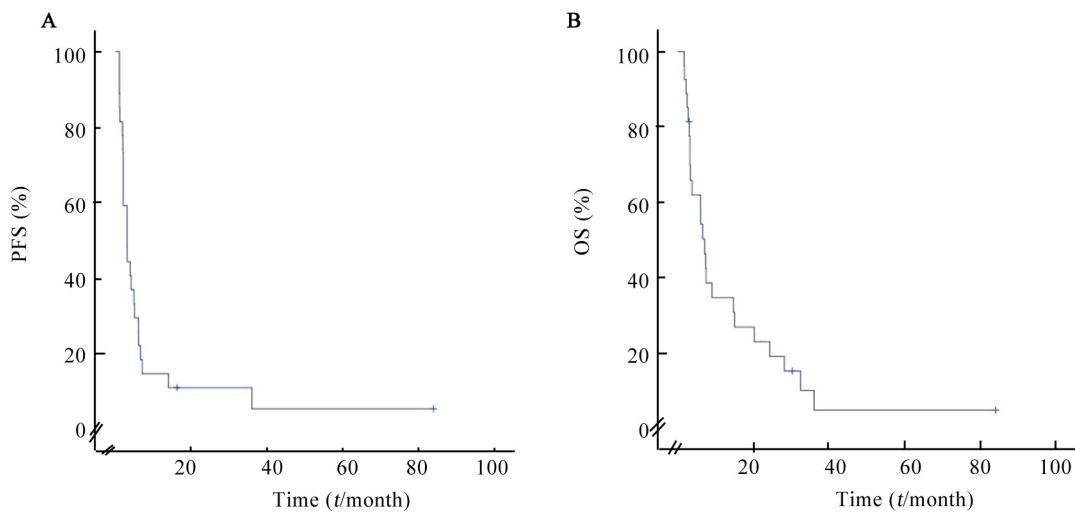


图 1 晚期黏膜黑色素瘤患者经 TMZ 和 SUN 联合治疗后的 PFS(A)和 OS(B)

Fig. 1 PFS (A) and OS (B) of advanced mucosal melanoma patients treated with TMZ combined with SUN

表 2 *KIT* 突变患者的病情及疗效

Tab. 2 Efficacy of advanced mucosal melanoma patients with *KIT* mutation/amplification

Patient	Age	Gender	Line	Previous treatment	Primary site	<i>KIT</i>	Best response	PFS (t/month)	OS (t/month)
No.1	60	Female	2	Imatinib	Vaginal	Mut	SD	1.8	3.4
No.2	57	Female	3	chemo	Nasal	Mut	SD	3.4	7.1
No.3	46	Female	1	naive	Vaginal	Amp	PR	6.1	24.3
No.4	75	Male	3	chemo	Nasal	Amp	PR	3.8	7.3

表3 不良反应发生情况(N=27)  
Tab. 3 Treatment-related adverse effects (N=27)

Adverse effect	n (%)
Fatigue	19 (69.2)
Vomiting	7 (26.9)
Oral ulcer	4 (15.3)
Diarrhea	4 (15.3)
Hypertention	3 (11.5)
Hand-foot skin reaction	11 (42.3)
Rash	5 (19.2)
Neutropenia	17 (61.5)
Thrombocytopenia	13 (50.0)
ALT/AST increase	1 (3.8)

表4 严重的III-IV级不良反应(N=27)  
Tab. 4 Grade III-IV treatment-related adverse effects(N=27)

Adverse effect	n (%)
Thrombocytopenia	5 (19.2)
Neutropenia	5 (19.2)
ALT/AST increase	1 (3.9)

### 3 讨论

黏膜黑色素瘤是侵袭性最强的黑色素瘤亚型<sup>[6]</sup>, 具体发病机制不明, 目前无有效的治疗手段。TMZ是治疗黑色素瘤的烷化剂类药物。虽然近期有研究进行了荟萃分析, 认为以TMZ单药和TMZ为基础的两药方案治疗黑色素瘤的疗效类似<sup>[17]</sup>, 但考虑纳入该荟萃分析的和TMZ联合的药物均为化疗药物或IFN, 并非小分子靶向药物, 且该项研究在数据分析, 比如风险率(risk ratio)、数据对比中存在一些失误<sup>[18]</sup>, 因此TMZ联合其他药物, 尤其是小分子靶向药物能否有临床获益, 还需要仔细研究后再慎重下结论。

SUN抗血管生成、抗肿瘤增殖以及免疫调节功能在黑色素瘤治疗中的作用正逐渐受到研究者的重视<sup>[18-19]</sup>。本研究是一项单臂、单中心的研究, 结果显示, TMZ联合SUN治疗晚期黏膜黑色素瘤, ORR达19.2%, PFS为3.0个月, OS为7.1个月。本项研究中患者既往接受的治疗情况和Michele DV研究中的患者既往治疗情况大致相仿, 属于1线或2线治疗的患者占65%左右, 3线以上的患者占35%左右。本研究结果和既往报道的PD-1抗体在黏膜黑色素瘤中的疗效相当<sup>[11]</sup>。

既往研究<sup>[5]</sup>显示, 黏膜黑色素瘤和皮肤黑色素瘤存在遗传学差异, 基因突变如*BRAF*、*NRAS*和*KIT*发

生率存在差异, 对化疗的疗效也有所不同。郭军等<sup>[8]</sup>发现, *KIT*突变或扩增的黑色素瘤患者使用伊马替尼治疗, ORR达22%; 该项研究中纳入了11例黏膜黑色素瘤患者(25.6%), 可惜文中没有对黏膜黑色素瘤患者的疗效进行进一步分析。本项研究中4例存在*KIT*突变/扩增的黏膜黑色素瘤患者, 患者1既往使用过伊马替尼, PFS为6个月, 进展后使用TMZ联合SUN, PFS仅为1.8个月。在之后的随访中, 发现患者2和患者3使用TMZ联合SUN(PFS分别为3.4及6.1个月), 进展后采用伊马替尼治疗, PFS只有1和2个月。提示SUN可能对*KIT*突变的患者有一定疗效。同时也提示, 如在既往治疗中使用针对*KIT*突变的药物伊马替尼治疗耐药进展后, 再使用类似药物SUN获益的可能性不大, 反之亦然。当然, 在这部分患者中, TMZ在联合方案中所起的作用还需进一步探索。

研究中患者的副反应大部分为轻中度, 多可耐受。III-IV级副反应少见, 其中2例患者因IV度血小板下降(其中1例同时伴有IV度白细胞下降), 而将SUN剂量下调为25 mg。而Mahipal等<sup>[20]</sup>的研究中使用苹果酸舒尼替尼单药37.5 mg治疗, 有50%的患者需将剂量调整为25 mg。究其原因, 可能是因为:(1)人种不同, SUN在亚洲人种中出现骨髓抑制, 尤其是血小板严重抑制发生率明显高于西方人种, 而腹泻等发生率较低; 本项研究结果即显示使用TMZ+SUN患者的骨髓抑制发生率明显高于Mahipal的研究, 但其他副反应较之不明显。(2)疾病进展速度不同, 晚期黏膜黑色素瘤进展速度快。患者PFS仅3.0个月, 可能在副反应未完全显示出来前就出现了疾病进展; 本项研究中即有4例患者在治疗期间出现III-IV级不良反应, 同时因疾病进展, 未再继续该方案治疗。

本研究首次显示了化疗联合小分子靶向药物在晚期黏膜黑色素瘤中的疗效, 为晚期黏膜黑色素瘤的治疗提供了新的治疗策略。但这项研究有一定的局限性:(1)样本数目偏少, 纳入研究的患者仅27例, 可能会掩盖结果的真实情况;(2)没有和单药TMZ或SUN进行对比, 但由于单药TMZ在皮肤黑色素瘤中疗效不佳, 黏膜黑色素瘤恶性程度又明显高于前者, 所以在这探索性研究中未和单药TMZ进行对比。而SUN单药在黑色素瘤中的治疗作用尚不能明确, 所以本项研究采用了两药联合治疗。在将来的研究中, 也许可以将TMZ+SUN和SUN单药在晚期黏膜黑色素瘤患者中进行对比分析。

综上所述, TMZ联合SUN治疗晚期黏膜黑色素瘤有一定疗效, 毒副反应可耐受, 值得进一步研究。

## [参考文献]

- [1] CHANG A E, KARNELL L H, MENCK H R. The National Cancer Data Base report on cutaneous and noncutaneous melanoma: a summary of 84,836 cases from the past decade. The American College of Surgeons Commission on Cancer and the American Cancer Society[J]. *Cancer*, 1998, 83(8):1664-1678.
- [2] CHI Z, LI S, SHENG X, et al. Clinical presentation, histology, and prognoses of malignant melanoma in ethnic Chinese: a study of 522 consecutive cases[J/OL]. *BMC Cancer*, 2011, 11: 85[2017-03-10]. <https://bmccancer.biomedcentral.com/articles/10.1186/1471-2407-11-85>. DOI: 10.1186/1471-2407-11-85
- [3] RIVERA R S, NAGATSUKA H, SIAR C H, et al. Heparanase and vascular endothelial growth factor expression in the progression of oral mucosal melanoma [J]. *Oncol Rep*, 2008, 19(3): 657-661.
- [4] DEMIRKESEN C, BUYUKPINARBASIL N, RAMAZANOGLU R, et al. The correlation of angiogenesis with metastasis in primary cutaneous melanoma: a comparative analysis of microvessel density, expression of vascular endothelial growth factor and basic fibroblastic growth factor[J]. *Pathology*, 2006, 38(2): 132-137. DOI: 10.1080/00313020600557565.
- [5] BEADLING C, JACOBSON-DUNLOP E, HODI F S, et al. KIT gene mutations and copy number in melanoma subtypes [J]. *Clin Cancer Res*, 2008, 14(21):6821-6828. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-08-0575.
- [6] CURTIN J A, FRIDLYAND J, KAGESHITA T, et al. Distinct sets of genetic alterations in melanoma[J]. *N Engl J Med*, 2005, 353(20): 2135-2147. DOI: 10.1056/NEJMoa050092.
- [7] KONG Y, SI L, ZHU Y, et al. Large-scale analysis of KIT aberrations in Chinese patients with melanoma [J]. *Clin Cancer Res*, 2011, 17(7): 1684-1691. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-10-2346.
- [8] 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]. *J Clin Oncol*, 2011, 29(21): 2904-2909. DOI: 10.1200/JCO.2010.33.9275.
- [9] DEL VECCHIO M, DI GUARDO L, ASCIERTO P A, et al. Efficacy and safety of ipilimumab 3 mg/kg in patients with pretreated, metastatic, mucosal melanoma[J]. *Eur J Cancer*, 2014, 50(1): 121-127. DOI: 10.1016/j.ejca.2013.09.007.
- [10] POSTOW M A, LUKE J J, BLUTH M J, et al. Ipilimumab for patients with advanced mucosal melanoma[J]. *Oncologist*, 2013, 18(6):726-732. DOI: 10.1634/theoncologist.2012-0464.
- [11] D'ANGELO S P, LARKIN J, SOSMAN J A, et al. Efficacy and safety of nivolumab alone or in combination with ipilimumab in patients with mucosal melanoma: a pooled analysis[J]. *J Clin Oncol*, 2017, 35(2):226-235. DOI: 10.1200/JCO.2016.67.9258.
- [12] PATEL P M, SUCIU S, MORTIER L, et al: Extended schedule, escalated dose temozolomide versus dacarbazine in stage IV melanoma: final results of a randomised phase III study (EORTC 18032) [J]. *Eur J Cancer*, 2011, 47(10):1476-1483. DOI: 10.1016/j.ejca.2011.04.030.
- [13] KAUFMANN R, SPIETH K, LEITER U, et al. Temozolomide in combination with interferon-alfa versus temozolomide alone in patients with advanced metastatic melanoma: a randomized, phase III, multicenter study from the Dermatologic Cooperative Oncology Group[J]. *J Clin Oncol*, 2005, 23(35):9001-9007. DOI: 10.1200/JCO.2005.01.1551.
- [14] LEE C H, MOTZER R J. Sunitinib as a paradigm for tyrosine kinase inhibitor development for renal cell carcinoma [J]. *Urol Oncol*, 2015, 33(6): 275-279. DOI: 10.1016/j.urolonc.2014.
- [15] PORTA C, PAGLINO C, GRUNWALD V. Sunitinib re-challenge in advanced renal-cell carcinoma [J]. *Br J Cancer*, 2014, 111(6): 1047-1053. DOI:10.1038/bjc.2014.214.
- [16] WANG X, SI L, GUO J. Treatment algorithm of metastatic mucosal melanoma[J/OL]. *Chin Clin Oncol*, 2014, 3(3): 38 [2017-03-10]. <http://cco.amegroups.com/article/view/4350/5248>. DOI: 10.3978/j.issn.2304-3865.2014.08.04.
- [17] JIANG G, LI R H, SUN C, et al. Efficacy and safety between temozolomide alone and temozolomide-based double therapy for malignant melanoma: a meta-analysis [J]. *Tumour Biol*, 2014, 35(1): 315-322. DOI:10.1007/s13277-014-1669-7.
- [18] VALSECCHI M E, SATO T. The potential role of sunitinib targeting melanomas[J]. *Expert Opin Investig Drugs*, 2013, 22(11): 1473-1483. DOI: 10.1517/13543784.2013.837449.
- [19] SANTINI D, VINCENZI B, VENDITTI O, et al. Sunitinib in malignant melanoma: a treatment option only for KIT-mutated patients? [J] *Future Oncol*, 2013, 9(12): 1809-1811. DOI: 10.2217/fon.13.170.
- [20] MAHIPAL A, TIJANI L, CHAN K, et al. A pilot study of sunitinib malate in patients with metastatic uveal melanoma [J]. *Melanoma Res*, 2012, 22(6):440-446. DOI: 10.1097/CMR.0b013e328358b373.

[收稿日期] 2017-02-22

[修回日期] 2017-05-23

[本文编辑] 黄静怡

欢迎访问《中国肿瘤生物治疗杂志》网站 [www.biother.org](http://www.biother.org)