

黑色素瘤治疗药物的研究进展

田 红, 肖桂芝, 田 苗, 刘永贵, 贺 星, 陈常青

天津药物研究院 医药信息中心, 天津 300193

摘 要: 黑色素瘤是临床上常见的皮肤恶性肿瘤, 且发病率呈逐年增加的趋势。该病恶性程度高, 易发生转移。全球新批准并上市的治疗黑色素瘤的治疗药物有威罗菲尼、达拉菲尼、曲美替尼、易普利姆玛、nivolumab 以及 pembrolizumab, 处于研发后期的黑色素瘤治疗药物有 cobimetinib、binimetinib、talimogene laherparepvec、贝伐单抗、seviprotimut-L、NGcGM3/VSSP 以及 c-Kit 抑制剂甲磺酸伊马替尼等。对近年来上市和处于研发后期的黑色素瘤的治疗药物进行了详细介绍, 同时对其未来发展方向进行了展望, 以期为黑色素瘤治疗药物的研发指明方向, 给黑色素瘤患者带来希望。

关键词: 治疗药物; 黑色素瘤; 曲美替尼; 贝伐单抗; 甲磺酸伊马替尼

中图分类号: R979.1 **文献标志码:** A **文章编号:** 1674 - 5515(2015)07 - 0890 - 07

DOI: 10.7501/j.issn.1674-5515.2015.07.030

Analysis on current situation and development trend of melanoma drugs

TIAN Hong, XIAO Gui-zhi, TIAN Miao, LIU Yong-gui, HE Xing, CHEN Chang-qing

Centre of Pharmaceutical Information, Tianjin Institute of Pharmaceutical Research, Tianjin 300193, China

Abstract: Melanoma is the clinical common skin malignant tumor, and its incidence rate has increased year by year. The malignant degree of melanoma is high, and easy to shift. Melanoma drugs approved for sale include zelnoraf, dabrafenib, trametinib, ipilimumab, nivolumab, and pembrolizumab. Melanoma drugs under development include cobimetinib, binimetinib, talimogene laherparepvec, bevacizumab, seviprotimut-L, NGcGM3/VSSP, and c-Kit inhibitor imatinib mesylate. Melanoma drugs (launched and R & D) are introduced, and the future development direction of melanoma drugs is prospected in this paper, in order to provide a basis for melanoma drugs, and give hope for melanoma patients.

Key words: therapeutic drugs; melanoma; trametinib; bevacizumab; imatinib mesylate

黑色素瘤是临床上较为常见的恶性肿瘤之一, 也是发病率增长最快的恶性肿瘤之一, 年增长率为 3%~5%。2012 年全球黑色素瘤新发病例 232 000 例, 死亡 55 000 例^[1]。虽然黑色素瘤在我国发病率较低, 但近年来成倍增长, 每年新发病例约 2 万人^[2]。黑色素瘤是一种高度恶性的皮肤肿瘤, 易转移, 50%~80% 的晚期黑色素瘤患者会发生肝转移, 8%~46% 的黑色素瘤患者会发生脑转移^[2]。其死亡率占皮肤恶性肿瘤第一位, 发生转移的晚期黑色素瘤中位生存时间仅为 8~9 个月, 5 年生存率不足 5%^[3]。因此黑色素瘤已成为严重危及我国人民健康的疾病之一。近年来, 黑色素瘤治疗药物取得了突飞猛进的

发展, 为广大黑色素瘤患者提供了更好的治疗选择。

黑色素瘤的药物治疗主要包括化疗和生物治疗。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为 7%~13%^[4], 一直是内科治疗的主要化疗药物之一。替莫唑胺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, 延长患者生存期^[5]。临床常用的化疗药物还有氮烯咪胺、顺铂、长春新碱等, 与达卡巴嗪的联合化疗仍然是一线治疗方案的首选。黑色素瘤的生物治疗是比较热门的治疗方法, 其治疗效果较化疗药物有了巨大提升, 且不良反应相对较小, 是目前较理想的治疗方法。近年来生物

收稿日期: 2015-06-02

作者简介: 田 红 (1974—), 女, 副研究员, 主要从事抗肿瘤药物的信息研究。Tel: (022)23006868 E-mail: tianh@tjipr.com

治疗药物取得了较大进展。

自2010年以来,全球上市了多个黑色素瘤治疗药物,主要有威罗菲尼、达拉菲尼、曲美替尼、nivolumab以及 pembrolizumab,处于研发后期的黑色素瘤治疗药物有 cobimetinib、binimetinib、talimogene laherparepvec、贝伐单抗、seviprotimut-L、NGcGM3/VSSP 以及 Kit 抑制剂甲磺酸伊马替尼等。本文对近年来上市和处于研发后期的黑色素瘤的治疗药物进行介绍,同时对抗黑色素瘤药物的未来发展方向进行展望,以期

为该类药物的研发提供参考,给黑色素瘤患者带来希望。

1 上市药物

全球新批准并上市的黑色素瘤治疗药物主要有 BRAF 抑制剂威罗菲尼和达拉菲尼、小分子 MAP 激酶 (MEK) 抑制剂曲美替尼、细胞毒性 T 淋巴细胞相关抗原-4 (CTLA-4) 抑制剂易普利姆玛、作用于程序性死亡分子1(PD-1)靶点的 nivolumab 和 pembrolizumab,见表1。

表1 上市的黑色素瘤治疗药物
Table 1 Melanoma drugs on sale

药品名称	原研公司	作用机制	上市国家	获批上市时间
威罗菲尼	Plexxikon 公司	Raf B 蛋白抑制剂	美国	2011-09-07
达拉菲尼	葛兰素史克公司	Raf B 蛋白抑制剂	美国	2013-05-29
曲美替尼	日本 Tobacco 公司	MEK-1、2 蛋白激酶抑制剂	美国	2013-05-29
易普利姆玛	Medarex 公司	细胞毒性 T 淋巴细胞蛋白-4 抑制剂	美国	2011-04-15
nivolumab	Medarex 公司	细胞凋亡蛋白-1 抑制剂	日本	2014-09-02
pembrolizumab	先灵葆雅公司	细胞凋亡蛋白-1 抑制剂	美国	2014-09-11
人重组干扰素 α -2b	深圳海王英特龙生物技术股份有限公司	不明确	中国	2012-09-10
干扰素 α -2b	昔科公司、Pooyesh Darou Pharmaceuticals、Landsteiner、Laboratorios Bioprofarma、PT Kalbe、Amega、比奥希图斯公司	不明确	墨西哥、伊朗、阿根廷、菲律宾等	2012
白细胞介素-2	Laboratorios Bioprofarma/Amega Biotech	不明确	阿根廷	2012
人重组干扰素 α -2b	Hualida Biotech	不明确	巴基斯坦	2012-08-07
聚乙烯乙二醇 α -2b	Amega Biotech/Enzon Pharmaceuticals Inc	不明确	阿根廷、美国	2012、2011
干扰素 α -2a	Biosidus SA	不明确	阿根廷	2012-06-21
人重组白细胞介素-2	深圳海王英特龙生物技术股份有限公司	不明确	中国	2010-02-02
替莫唑胺	阿斯顿大学	烷化剂	澳大利亚	2010-01-13

1.1 BRAF 抑制剂

BRAF 突变是黑色素瘤中最常见的突变,约见于 50%的病例,其中 80%~90%的 BRAF 突变位于第 600 位密码子^[6]。针对 BRAF 的突变情况,开发上市了威罗菲尼和达拉菲尼两种 BRAF 抑制剂。威罗菲尼由 Plexxikon 公司开发,于 2011 年 9 月在美国获批上市,其在 BRAF V600E 突变的黑色素瘤患者中有明显的抗肿瘤疗效,临床有效率高达 80%,晚期黑色素瘤患者的中位无进展生存期 (PFS) 接近 6 个月,几乎是达卡巴嗪治疗方案的 2 倍。然而,威罗菲尼在治疗一段时间后会耐药,患者出现治疗抵抗^[7-8]。达拉菲尼由葛兰素史克公司开发,于 2013

年 5 月在美国获批上市,2014 年 1 月获批与曲美替尼联合用药。其单独用药显著改善了患者的 PFS^[9],与曲美替尼联合用药,76%的患者出现肿瘤缩小或消失,平均生存达到 10.5 个月^[10]。

1.2 MEK 抑制剂

曲美替尼由日本 Tobacco 公司开发,是一个口服有效的第一类 MEK 抑制剂,于 2013 年 5 月获 FDA 批准上市。其可特异性地与 MEK1、MEK2 结合,从而抑制各种癌细胞的信息传导和细胞增殖。曲美替尼可单一治疗和与达拉菲尼联合治疗不能切除的或转移的 BRAF 突变的恶性黑色素瘤。对于 BRAF V600E 或 V600K 阳性黑色素瘤患者,单独用药的

PFS 为 4.8 个月,而常规化疗组的 PFS 为 1.5 个月^[11]。

1.3 CTLA-4 抑制剂

细胞毒性 T 淋巴细胞相关抗原-4 (CTLA-4) 又名 CD152, 是一种白细胞分化抗原, 是 T 细胞上的一种跨膜受体, 与 CD28 共同享有 B7 分子配体, 而 CTLA-4 与 B7 分子结合后诱导 T 细胞无反应性, 参与免疫反应的负调节。单抗易普利姆玛由 Medarex 公司开发, 于 2011 年 4 月在美国获批上市, 利用转基因小鼠技术制备抗 CTLA-4 全人 IgG1 抗体, 可增加 T 细胞的活化和增殖, 从而提高细胞毒性 T 细胞的抗肿瘤作用来达到杀死肿瘤的目的, 延长晚期黑色素瘤的生存期, 该单抗开创了用免疫调节治疗黑色素瘤的先河。

1.4 PD-1 免疫治疗

PD-1 与其配体 (PD-L1) 是另外一对恶性肿瘤免疫治疗的靶点。PD-1 属于 CD28 超家族的免疫调节受体, 不仅可以表达在活化的 T 细胞上, 还可以表达在 B 细胞、单核细胞、NK 细胞、树突状细胞上, 其免疫抑制作用与 CTLA-4 类似。针对 PD-1 靶点, 目前全球上市了两种用于治疗黑色素瘤的药物, 分别为 nivolumab 和 pembrolizumab。这两种药物于 2014 年 9 月分别在日本和美国获批上市。nivolumab 由 Medarex 公司开发, 是针对 PD-1 的全

人 IgG4 抗体, 对于未经治疗的不可切除的 BRAF 基因野生型 III、IV 级黑色素瘤患者, 与达卡巴嗪组相比, nivolumab 组能显著延长总存活期。对于 ipilimumab 治疗无效的黑色素瘤患者, nivolumab 显示出良好的治疗前景。pembrolizumab 由先灵葆雅公司开发, 为 FDA 批准上市的首个抗 PD-1 免疫治疗药物。pembrolizumab (2 mg/kg) 组的总应答率为 24%, 其中 1 例完全应答, 20 例部分应答。18 例患者应答持续 1.4~8.5 个月, 包括 8 例应答 6 个月或更长, 有 1 例患者总肿瘤负荷下降 75% 以上, 肿瘤负荷下降持续时间长达 5 个多月^[12]。

随着研究的深入, 又发现了与黑色素瘤有关的新的突变基因, 包括 RAC1、PPP6C、STK19、SNX31、TACC1 等, 这些突变的基因发生率均较低。

2 在研药物

目前, 处于研发后期的黑色素瘤治疗药物有小分子靶向药物 cobimetinib、binimetinib、encorafenib、马赛替尼, 生物疫苗与单抗药 talimogene laherparepvec、贝伐单抗、seviprotimut-L、NGcGM3/VSSP、vitespen、zastumotide 等, 见表 2。

2.1 cobimetinib

cobimetinib 为小分子 MEK 抑制剂, 由 Exelixis 公司和罗氏公司联合开发, 目前处于注册前阶段。2014

表 2 在研的黑色素瘤治疗药物

Table 2 Melanoma drugs under development

药品名称	原研公司	最高开发状态	黑色素瘤适应症		
			开发状态	国家	时间
cobimetinib	Exelixis 公司	注册前	注册前	欧洲	2014-09-30
binimetinib	Array BioPharma 公司	III 期	III 期	美国	2015-03-02
talimogene laherparepvec	BioVex 公司	注册前	注册前	美国	2014-07-29
贝伐单抗	Genentech 公司	上市	III 期	美国	2007-07-24
seviprotimut-L	Polynoma 公司	III 期	III 期	美国	2012-04-09
沙格司亭	Immunex Corp	上市	III 期	美国	2011-08-31
NGcGM3/VSSP	Recombio	III 期	III 期	古巴	2013-02-22
甲磺酸伊马替尼	诺华制药有限公司	上市	II 期	美国	2014-07-11
zastumotide	SmithKline Beecham plc	III 期	III 期	美国	2008-12-11
马赛替尼	AB Science SA 公司	注册前	III 期	美国	2011-01-27
紫杉醇 (白蛋白结合型纳米粒)	美国生物科学公司	上市	III 期	美国	2010-10-15
TIL+IL-2	南特大学	III 期	III 期	法国	2005-05-31
曲奥舒凡	Leo Pharmaceuticals 公司	上市	III 期	德国	2008-10-31
vitespen	西奈山医学院	上市	III 期	美国	2002-05-02
encorafenib	诺华制药有限公司	III 期	III 期	美国	2015-03-02

年7月, cobimetinib 在495例先前未治疗的 BRAF V600 突变阳性的、未切除的局部晚期或转移性黑色素瘤患者中进行的一项随机、多中心、双盲、安慰剂对照的III期临床研究中达到了 PFS 的主要终点。与单独使用威罗菲尼相比, cobimetinib 联合威罗菲尼显著增加了 PFS, 49%的患者明显降低了疾病进展和死亡的风险, 显著增加了疾病的应答率, 具有可接受的安全性和耐受性。另一项报道证明, cobimetinib 联合威罗菲尼的 PFS 为 9.9 个月, 而单独使用威罗菲尼的 PFS 为 6.2 个月^[13]。

2.2 binimetinib

binimetinib 为小分子 MEK 抑制剂, 由 Array BioPharma 公司开发, 目前处于III期临床研究中。2014年6月, 一项在 NRAS 突变的黑色素瘤患者中进行的非随机、标签开放的 Ib/II 临床研究表明, LEE-011 联合 binimetinib 重复给药可产生一个小的叠加效应。22例可评价的患者中, 7例发生了部分应答, 11例病情稳定, 3例疾病进展, 7例患者肿瘤缩小了 20%~30%, 临床受益率为 86%。15例可评价患者中, 10例患者发生 NRAS 和 CDKN2A 的突变/消失^[14]。

2012年6月, 一项在 BRAF V600E 或 NRAS 突变的恶性皮肤性黑色素瘤患者中进行的标签开放的 II 期临床研究的中期结果表明, 在 NRAS 突变(30例)和 BRAF V600 突变(41例)组中, 分别有 3、2例患者被证实发生了部分应答, 3、6例患者发生了未经证实的部分应答, 每组中有 13例患者病情稳定, 分别有 9、12例疾病进展。总有效率(主要终点)分别为 21%、23%, 疾病控制率分别为 68%、60%^[15]。2014年9月, 进一步的数据表明, 总有效率、疾病稳定、疾病进展、完全缓解、部分缓解和疾病控制率分别为 14.5%、41.9%、33.3%、0.9%、13.7%、56.4%。中位 OS 为 12.2 个月^[16]。

2.3 talimogene laherparepvec

talimogene laherparepvec (T-Vec) 为一癌症疫苗, 由 BioVex 公司和安进公司共同开发, 目前处于注册前状态。2013年3月, 一项标签开放、随机的由 360例患者组成的 III 期临床研究比较了 T-Vec 与 GM-CSF 的疗效与安全性, 结果达到了持续应答率的主要终点。T-Vec 组和 GM-CSF 组分别为 16.3%、2.17%, 中位时间至衰竭分别为 8.2、2.9 个月。T-Vec 对于 III B 或 I C 期黑色素瘤最有效, 持续应答率达 33%, 而对照药物则完全无效^[17]。2013年9月, 进

一步研究数据表明, T-Vec 组和 GM-CSF 组的持续应答率分别为 19%、1%, 目标应答率分别为 31%、6%。T-Vec 组中应答者的 68%患者应答持续至少 9 个月, 而 GM-CSF 组应答者的 47%患者达到这一持续时间^[18]。

2014年3月, 在 295 例评价的患者中, 注入 T-Vec 疫苗的 64%患者肿瘤缩小了 50%或 50%以上。而未注射本品的患者中 1/3 的非内脏肿瘤和 15%的内脏肿瘤缩小了至少 50%^[19]。然而在总人数中第二终点存活时间未达到预期, 尽管数据非常有利于 T-Vec^[20]。T-Vec 组总存活时间为 23.3 个月, 而 GM-CSF 组为 18.9 个月, 1 年存活率分别为 73.7%、69.1%。目标应答率为 26%, 其中 11%为完全应答, 持续应答率为 16%。在以 T-Vec 一线治疗的 III B/IV M1a 期黑色素瘤患者中总存活时间更为显著。III B/C 和 IV M1a 患者中, 中位总存活时间达 41.1 个月^[21]。

2014年9月, 一项由 31 例患者组成的延伸试验结果公布, 28 例患者中 8 例发生完全应答, 6 例部分应答, 1 例持续应答, 5 年存活率为 33.4%^[22]。

2.4 贝伐单抗

贝伐单抗由罗氏公司开发, 2004 年获得美国 FDA 批准上市, 目前其结肠直肠癌、非小细胞肺癌、胶质母细胞瘤、肾癌等多个适应症获得批准使用, 其黑色素瘤适应症处于 III 期临床研究中。2012年6月, 一项 II 期临床研究的初步数据公布, 贝伐单抗联合替莫唑胺治疗了 17 例眼色素层黑色素瘤患者, 3 例患者疾病控制达到 6 个月^[23]。2013年6月, 进一步的研究数据被报道, 35 例眼色素层黑色素瘤患者治疗 6 个疗程(第 1~8 天和第 16~21 天使用替莫唑胺 150 mg/m², 第 8、22 天 iv 贝伐单抗 10 mg/kg) 后, 3、6 个月的中位 PFS (主要终点) 分别为患者的 49%、26%。中位总应答期为 12 个月, 总应答率为患者的 45%, 14%的患者可发生持续的临床收益。这一联合用药是安全的^[24]。

2010年11月, 一项贝伐单抗联合索拉非尼用于 41 例晚期恶性的黑色素瘤患者的 II 期临床研究结果公布。临床的主要终点是评价完全缓解、部分缓解和病情稳定 16 周以上。结果表明, 8 例患者病情稳定 16 周或 16 周以上, 3 例患者病情稳定 1 年或 1 年以上。在低 VEGF (<300 pg/mL) 组中, 至肿瘤进展的中位期为 349 d, 高 VEGF (≥300 pg/mL) 组的中位期为 107 d^[25]。

2009年5月, 一项贝伐单抗联合依维莫司用于 56 例转移性黑色素瘤患者的多中心的 II 期临床研

究结果公布。中期分析表明,总应答率为 13%,6 个月 PFS 为 29%。研究达到了主要终点,且该联合用药耐受性好,但大部分患者的临床持续受益时间相对较短^[26]。

2009 年 9 月,一项在 214 例转移性黑色素瘤患者中进行的随机、双盲、安慰剂对照的 II 期临床研究结果公布。患者使用卡铂和紫杉醇加贝伐单抗或安慰剂,主要终点是 PFS。结果表明,贝伐单抗联合组疾病进展的风险下降了 22% (中位 PFS 为 5.6 个月,对照组为 4.2 个月)。另外,死亡风险下降了 21% (中位 OS 为 12.3 个月,对照组为 9.2 个月)。总体来讲,联合用药安全性是好的,没有观察到新的安全性事件发生^[27]。

2.5 seviprotimut-L

seviprotimut-L 为一个多价的脱落抗原疫苗,由 Polynoma 公司开发。2014 年 4 月,一项在 IIb、IIc 或 III 期阶段的黑色素瘤患者中进行的 III 期临床研究的中期分析表明,疫苗组的癌症复发事件发生率为 40%,37.5% 的患者得到改善 (危害比为 0.755),改善持续 1.5 年以上,超过了安慰剂组^[28]。

2001 年 7 月,一项双盲、随机、安慰剂对照的 II 期临床研究结果表明,疫苗组 ($n=24$) 和安慰剂组 ($n=14$) 的疾病进展中位期分别为 1.6、0.6 年,OS 分别为 3.8、2.7 年。没有 3 或 4 级的毒性被报道^[29]。

2.6 沙格司亭

沙格司亭由 Immunex 公司开发,2009 年 6 月在美国获批上市,用于治疗急性骨髓性白血病和骨髓移植,目前其黑色素瘤适应症的研究处于 III 期临床。2009 年 6 月,一项在 98 例 II、III 或 IV 期黑色素瘤患者中进行的临床研究结果表明,沙格司亭可延长患者的生存时间,在为期 5.3 年的中位随访期中,5 年生存率达 60%^[30-31]。

1997 年 3 月,一项在恶性黑色素瘤患者中进行的标签开放的 II 期临床研究的中期结果表明,沙格司亭作为外科手术切除晚期黑色素瘤患者肿瘤的辅助治疗,患者为晚期 III 期黑色素瘤累及淋巴结或 IV 期黑色素瘤更广泛转移性者,具有更高的复发风险和死亡风险。30 例使用沙格司亭的患者具有更高的中位生存期,达到 20.6 个月,对照组为 11.2 个月。沙格司亭耐受性好,且可在家方便用药^[32]。

2.7 NGcGM3/VSSP

NGcGM3/VSSP 疫苗由 Recombio 公司开发,目前其黑色素瘤、软组织肉瘤、乳腺癌适应症均处

于 III 期临床研究中。2005 年 9 月,一项在 39 例患者中进行的 II 期临床研究的初步结果表明,与不使用 NGcGM3/VSSP 疫苗的患者相比,使用该疫苗的患者在 1 年存活方面具有显著差异^[33]。

2.8 甲磺酸伊马替尼

Kit 是一种跨膜糖蛋白,分布于细胞表面,属于 III 型酪氨酸激酶家族,在正常的黑色素细胞周期中扮演非常重要的角色,Kit 基因异常包括突变和扩增,虽然 Kit 突变仅占有黑色素瘤的 3%,但在慢性日光皮损相关的黑色素瘤、肢端及黏膜等特定部位的黑色素瘤中,Kit 突变的发生率可达 23%^[6]。2013 年美国国立综合癌症网络 (NCCN) 治疗指南中将甲磺酸伊马替尼作为 Kit 突变的转移性黑色素瘤的指导用药。一项 II 期临床研究评价了 43 例患者 (均为 CKIT 基因突变或扩增的转移性黑色素瘤患者) 总体的无疾病进展生存、总反应率和总生存率,结果表明 6 个月的 PFS 率为 36.6%,中位 PFS 为 3.5 个月。相比其他外显子突变的患者,11 或 13 号外显子突变患者的中位 PFS 更长,另外多发 CKIT 变异的患者较单发的无统计学意义。10 例患者 (23.3%) 获得部分缓解,13 例患者 (30.2%) 获得疾病稳定,20 例患者疾病进展。1 年生存率达 51.0%,中位总生存达 14 个月;并且获得部分缓解或疾病稳定患者的总生存率为 15 个月,与疾病进展患者相比,有明显的统计学意义^[34]。

3 展望

黑色素瘤在临床上较为常见,是一种高度恶性的皮肤肿瘤,也是发病率增长最快的恶性肿瘤之一。目前,治疗黑色素瘤的药物主要有化疗药达卡巴嗪、替莫唑胺,生物治疗药威罗菲尼、达拉菲尼、曲美替尼、易普利姆玛、nivolumab 和 pembrolizumab 等。处于研发后期的品种比较多,目前主要集中在生物治疗方面,包括小分子靶向药物 cobimetinib、binimetinib、encorafenib、马赛替尼,疫苗 talimogene laherparepvec、seviprotimut-L、NGcGM3/VSSP、vitespen 和生物单抗贝伐单抗等。这些研发中的新药均能不同程度的提高患者的应答率、PFS、总生存率和肿瘤缩小的程度,随着这些药物的开发与上市,必将为黑色素瘤患者带来福音。在未来黑色素瘤的药物治疗中将个体化治疗为主,生物治疗将是重中之重,无论是小分子靶向治疗,还是疫苗或单抗治疗,都应明确个体中是否存在靶向药物作用的靶点,明确分子亚型,筛选靶向治疗人群。

参考文献

- [1] Melanoma [EB/OL]. (2015-05-08) [2015-05-28]. <http://en.wikipedia.org/wiki/Melanoma>.
- [2] CSCO 黑色素瘤专家委员会. 中国黑色素瘤诊治指南 [S]. 2013 版. 北京: 人民卫生出版社, 2013: 17, 29-30.
- [3] Jemal A, Siegel R, Ward E, *et al.* Cancer statistics, 2008 [J]. *CA Cancer J Clin*, 2008, 58(2): 71-96.
- [4] Avril M F, Aamdal S, Grob J J, *et al.* Fotemustine compared with dacarbazine in patients with disseminated malignant melanoma: a phase m study [J]. *J Clin Oncol*, 2004, 22(6): 1118-1125.
- [5] 王永峰. 我和替莫唑胺二十年 [J]. 现代药物与临床, 2013, 28(4): 648-660.
- [6] 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 Oncol*, 2013, 9(2): 245-253.
- [7] Flaherty K T, Puzanov I, Kim K B, *et al.* Inhibition of mutated, activated BRAF in metastatic melanoma [J]. *N Engl J Med*, 2010, 363(9): 809-819.
- [8] Flaherty K T, 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.
- [9] GlaxoSmithKline. Two new GSK oral oncology treatments, BRAF-inhibitor Tafinlar (Rm) (dabrafenib) capsules and the first MEK-inhibitor Mekinist (Tm) (trametinib) tablets, approved by FDA as single-agent therapies [EB/OL]. (2013-05-29) [2015-05-20]. <http://www.gsk.com/en-gb/media/press-releases/2013/two-new-gsk-oral-oncology-treatments-braf-inhibitor-tafinlar-dabrafenib-capsules-and-the-first-mek-inhibitor-mekinist-trametinib-tablets-approved-by-fda-as-single-agent-therapies/>.
- [10] Long G V, Sosman J A, Daud A I, *et al.* Phase II three-arm randomised study of the BRAF inhibitor (BRAFi) dabrafenib alone vs combination with MEK1/2 inhibitor (MEKi) trametinib in pts with BRAF V600 mutation-positive metastatic melanoma (MM) [EB/OL]. (2012-09-29) [2015-05-20]. <http://abstracts.webges.com/esmo2012/myitinerary>.
- [11] GlaxoSmithKline. GSK receives EU marketing authorisation for Mekinist? (trametinib) for patients with unresectable or metastatic melanoma with a BRAF V600 mutation [EB/OL]. (2014-07-04) [2015-05-20]. <http://www.gsk.com/en-gb/media/press-releases/2014/gsk-receives-eu-marketing-authorisation-for-mekinist-trametinib-for-patients-with-unresectable-or-metastatic-melanoma-with-a-braf-v600-mutation/>.
- [12] Keytruda (pembrolizumab) for injection, for intravenous use [EB/OL]. (2014-09-04) [2015-05-20]. http://www.merck.com/product/usa/pi_circulars/k/keytruda/keytruda_pi.pdf.
- [13] Genentech submits NDA to FDA for investigational cobimetinib used in combination with zelnoraf (vemurafenib) in advanced melanoma [EB/OL]. (2014-12-14) [2015-05-20]. http://www.drugs.com/nda/cobimetinib_141214.html.
- [14] Sosman J A, Kittaneh M, Lolkema M P, *et al.* A phase 1b/2 study of LEE011 in combination with binimetinib (MEK162) in patients with NRAS-mutant melanoma: early encouraging clinical activity [EB/OL]. (2014-06-03) [2015-05-20]. http://www.arraybiopharma.com/files/7114/0183/4947/ASCO_2014_MEK_LEE_FINAL_20140603.pdf.
- [15] Ascierto P A, Berking C, Agarwala S S, *et al.* Efficacy and safety of oral MEK162 in patients with locally advanced and unresectable or metastatic cutaneous melanoma harbouring BRAFV600 or NRAS mutations [J]. *J Clin Oncol*, 2012, 30(Suppl 15): 8511.
- [16] van Herpen C M L, Agarwala S S, Hauschild A, *et al.* Overall survival and biomarker results from a phase 2 study of MEK1/2 inhibitor binimetinib (MEK162) in patients with advanced NRAS-mutant melanoma [EB/OL]. (2014-09-28) [2015-05-20]. http://www.arraybiopharma.com/files/2314/1174/6409/9.29.4612512-6_MEK_ESMO_VanHerpen_Poster_r7_PRINT.pdf.
- [17] Talimogene laherparepvec [EB/OL]. (2013-03-19) [2015-05-20]. http://en.wikipedia.org/wiki/Talimogene_laherparepvec.
- [18] Amgen Inc. Amgen presents new data from phase 3 study of talimogene laherparepvec in patients with metastatic melanoma [EB/OL]. (2013-09-30) [2015-05-20]. http://wwwext.amgen.com/media/media_pr_detail.jsp?year=2013&releaseID=1859577.
- [19] Amgen Inc. Amgen's talimogene laherparepvec reduced size of melanoma tumors in new phase 3 retrospective analysis [EB/OL]. (2013-03-14) [2015-05-20]. http://wwwext.amgen.com/media/media_pr_detail.jsp?year=2014&releaseID=1909116.
- [20] Amgen Inc. Amgen provides update on phase 3 study of talimogene laherparepvec in patients with metastatic melanoma [EB/OL]. (2014-04-04) [2015-05-20]. http://wwwext.amgen.com/media/media_pr_detail.jsp?year=2014&releaseID=1915897.
- [21] Amgen Inc. Amgen presents new data on talimogene laherparepvec as single agent and combination therapy in metastatic melanoma at ASCO [EB/OL]. (2014-06-02) [2015-05-20]. http://wwwext.amgen.com/media/media_pr_detail.jsp?year=2014&releaseID=1936196.
- [22] John Nemunaitis, Robert Andtbacka, Merrick Ross, *et al.* Results of the extension trial of OPTiM, a multicenter,

- randomized phase 3 trial of talimogene laherparepvec (T-VEC) vs GM-CSF for unresected stage IIIB-IV melanoma [C]. Madrid: European Society of Medical Oncology Congress, 2014: 1102.
- [23] Piperno-Neumann S, Servois V, Bidard F C, *et al.* Bevatem: phase II single-center study of bevacizumab in combination with temozolomide in patients (pts) with first-line metastatic uveal melanoma (MUM): first-step results [C]. Chicago: American Society of Clinical Oncology Annual Meeting, 2012: 8546.
- [24] Kottschade L A, Suman V J, Perez D G, *et al.* A randomized phase 2 study of temozolomide and bevacizumab or nab-paclitaxel, carboplatin, and bevacizumab in patients with unresectable stage IV melanoma: a North Central Cancer Treatment Group study, N0775 [J]. *Cancer*, 2013, 119(3): 586-592.
- [25] Mahalingam D, Malik L, Beeram M, *et al.* Phase II study evaluating the efficacy, safety, and pharmacodynamic correlative study of dual antiangiogenic inhibition using bevacizumab in combination with sorafenib in patients with advanced malignant melanoma [J]. *Cancer Chemother Pharmacol*, 2014, 74(1): 77-84.
- [26] Hainsworth J D, Infante J R, Spigel D R, *et al.* Bevacizumab and everolimus in the treatment of patients with metastatic melanoma: a phase 2 trial of the Sarah Cannon Oncology Research Consortium [J]. *Cancer*, 2010, 116(17): 4122-4129.
- [27] Kim K B, Sosman J A, Fruehauf J P, *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.
- [28] Phase III Study [EB/OL]. (2015-05-10) [2015-05-20]. <http://www.polynoma.com/phase-iii-study/>.
- [29] Bystryn J C, Zeleniuch-Jacquotte A, Oratz R, *et al.* Double-blind trial of a polyvalent, shed-antigen, melanoma vaccine [J]. *Clin Cancer Res*, 2009, 7(7): 1882-1887.
- [30] Spittle L E, Weber R W, Allen R E, *et al.* Recombinant human granulocyte-macrophage colony-stimulating factor (GM-CSF, sargramostim) administered for 3 years as adjuvant therapy of stages II(T4), III and IV melanoma [J]. *J Immunother*, 2009, 32(6): 632-637.
- [31] Northern California Melanoma Center. Drug may prolong survival in melanoma patients [EB/OL]. (2009-06-23) [2015-05-20]. <http://www.reuters.com/article/2009/06/23/idus106447%2023-jun-2009%20bw20090623>.
- [32] Markovic S N, Suman V J, Nevala W K, *et al.* A dose-escalation study of aerosolized sargramostim in the treatment of metastatic melanoma: an NCCTG Study [J]. *Am J Clin Oncol*, 2009, 31(6): 573-579.
- [33] Fernandez L E, Gabri M R, Guthmann M D, *et al.* NGcGM3 Ganglioside: A Privileged Target for Cancer Vaccines [EB/OL]. (2010-09-24) [2015-05-20]. <http://www.hindawi.com/journals/jir/2010/814397/>.
- [34] 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.