

DOI:10.3872/j.issn.1007-385X.2017.03.007

· 临床研究 ·

232 例晚期黏膜黑色素瘤患者的一二线治疗疗效及预后影响因素

连斌^a, 郑楠^{△b}, 迟志宏^a, 周莉^a, 盛锡楠^a, 斯璐^a, 孔燕^a, 崔传亮^a, 郭军^a (北京大学肿瘤医院暨北京市肿瘤防治研究所, a. 肾癌黑色素瘤内科; b. 国家药物临床试验机构, 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:** 探讨晚期黏膜黑色素瘤(mucosal melanoma, MM)患者的临床特征、治疗及预后影响因素。**方法:** 收集2008年1月至2015年12月北京肿瘤医院肾癌黑色素瘤内科收治的232例晚期MM患者的临床资料, 一二线治疗方案, 对患者生存情况进行随访, 并对影响总生存期的多因素预后进行分析统计。**结果:** 本组晚期MM患者共232例(男101、女131例), 中位年龄56.0岁; 原发部位: 直肠肛管29.3%, 鼻腔25.0%, 泌尿生殖道20.7%, 口腔20.3%, 食管4.7%; 就诊时M分期: M1a 17.2%, M1b 21.6%, M1c 61.2%; 多数患者存在多处转移, 常见转移部位为肺50.4%、肝34.9%、骨23.3%。中位PFS: 一线治疗方案患者4.5个月, 二线治疗方案患者2.5个月。所有患者中位OS为11.0个月, 其中M1a期16.0个月、M1b期14.0个月、M1c期10.0个月。预后分析发现, 就诊时M分期和血清LDH与OS显著相关($P < 0.01$), 与原发灶部位、性别、年龄、基因突变状态等无显著相关性。**结论:** 鼻腔、口腔是MM的好发部位, 就诊时M分期、LDH水平是OS的独立预后因素。

[关键词] 黏膜黑色素瘤; *CKIT* 突变; *BRAF* 突变; 鼻腔; 口腔; 直肠肛管; 泌尿生殖; 总生存期; 无进展生存期

[中图分类号] R739.5; R730.54; R730.53 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1007-385X(2017)03-0253-06

Curative effect of the 1st line and the 2nd line therapies for the 232 patients with advanced mucosal melanoma and factors affecting prognosis of the patients

LIAN Bin^a, ZHENG Nan^{△b}, CHI Zhihong^a, ZHOU Li^a, SHENG Xinan^a, SI Lu^a, KONG Yan^a, CUI Chuanliang^a, GUO Jun^a (Key laboratory of Carcinogenesis and Translational Research Ministry of Education/Beijing, a. Department of Renal Cancer and Melanoma; b. National Drug Clinical Trial Center, Peking University Cancer Hospital & Institute, Beijing, 100142)

[Abstract] **Objective:** To explore clinical features of the patients with advanced mucosal melanoma (MM) and effect factors on therapy and prognosis of the patients. **Methods:** Clinical data and regimens for the 1st line and the 2nd line therapies of 232 patients with advanced MM who were hospitalized in Department of Renal Cancer and Melanoma, Peking University Cancer Hospital during January 2008 to December 2015 were collected. Survival status of the patients were followed up, and multiple factors that effect on overall survival and prognosis of the patients were statistically analyzed. **Results:** There were 232 patients with advanced MM in this study (101 male, 131 female). Median age of the patients was 56 years old; anatomic sites of the primary melanoma were anorectum (29.3%), nasal cavity (25.0%), urogenital tract (20.7%), oral cavity (20.3%), esophagus (4.7%), M staging at visiting time of the patients were 17.2% as M1a, 21.6% as M1b, 61.2% as M1c; Most patients had multiple metastases, most common metastatic sites of the primary melanoma were lung (50.4%), liver (34.9%), bone (23.3%); median progression free survival (mPFS) was 4.5 months in the patients received the 1st line therapy and 2.5 months in the patients received the 2nd line therapy; overall survival

[基金项目] 国家自然科学基金(No. 81603038);北京市优秀人才青年骨干项目(No. 2016000021469G186);北京市医院管理局培育计划(No. PX2017042)。Project supported by the National Natural Science Foundation of China (No. 81603038), the Grants From Beijing Talents Fund (No. 2016000021469G186), and the Beijing Municipal Administration of Hospitals Incubating Program (No. PX2017042)

[作者简介] 连斌(1985-),男,博士,主治医师,主要从事黑色素瘤、泌尿生殖肿瘤的临床诊治及转化研究, E-mail: lianbin0214@126.com; 郑楠(1984-),女,博士,助理研究员,主要从事恶性肿瘤药物药理学研究, E-mail: ioio928@163.com。△共同第一作者

[通信作者] 郭军(GUO Jun, corresponding author), 博士,主任医师,教授,博士生导师,主要从事黑色素瘤、泌尿生殖肿瘤的临床诊治及转化研究, E-mail: guoj307@126.com; 崔传亮(CUI Chuanliang, co-corresponding author) 博士,副主任医师,主要从事黑色素瘤、泌尿生殖肿瘤的临床诊治及转化研究, E-mail: 1008ccl@163.com

[优先发表] <http://kns.cnki.net/kcms/detail/31.1725.R.20170305.1505.030.html>

(OS) was 11.0 months in all of the patients, and among them, OS was 16.0 months in the patients as M1a stage, 14.0 months in the patients as M1b stage, 10.0 months in the patients as M1c stage. Prognosis analysis found that OS was significantly correlated with M staging at visiting time and serum lactate dehydrogenase (LDH) ($P < 0.01$) and did not obviously correlated with anatomic sites of the primary melanoma, gender, age, gene mutation status of the patients. **Conclusion:** Nasal and oral cavities could be predilection sites of the MM. M staging at the visiting time of the patients and the serum LDH level could be dependent prognosis factor of OS.

[**Key words**] mucosal melanoma; *CKIT* mutation; *BRAF* mutation; nasal cavity; oral cavity; rectum and anus; gynecological and urological; overall survival (OS); progression free survival (PFS)

[Chin J Cancer Biother, 2017, 24(3): 253-258. DOI:10.3872/j.issn.1007-385X.2017.03.007]

黏膜黑色素瘤(mucosal melanoma, MM)是源于黏膜的恶性肿瘤, 原发部位包括头颈部(鼻腔和口腔)、食管、直肠与肛管、泌尿生殖道等^[1-2]。MM在欧美高加索人群发病率低, 仅占有黑色素瘤的1%~2%, 而在亚洲人群中高发, 占有黑色素瘤的22.6%^[3-4]。与皮肤黑色素瘤相比, MM初诊时分期偏晚, 易侵及血管、淋巴管, 其恶性程度更高, 预后更差^[1-2, 4]。MM易转移至淋巴结、肺、肝、骨、脑等重要器官, 患者5年生存率仅22%~34%^[2, 4]。目前尚缺乏大样本的晚期MM的流行病学、治疗及预后的相关研究, 因此本课题通过探讨232例晚期MM患者的临床特征、一二线治疗疗效及预后状况, 旨在为晚期MM的治疗选择方案及预后判断提供依据。

1 资料与方法

1.1 临床资料

收集2008年1月至2015年12月在北京市肿瘤医院肾癌黑色素瘤内科收治的232例(男101、女131例)晚期MM患者(中位年龄56.0岁)的临床资料, 包括性别、年龄、原发部位、转移部位、M分期、血清乳酸脱氢酶(LDH)、基因突变状态、一二线治疗方案及生存情况(一二线治疗患者的PFS、OS)。病例纳入标准:(1)病理确诊为MM;(2)有确切的远处转移;(3)至少有一个可测量病灶。病例排除标准:(1)病理为皮肤、肢端、眼睛等其他黑色素瘤;(2)无确切远处转移或无可测量病灶。

1.2 治疗方案及疗效判定

一线常见治疗方案包括:(1)基因为野生型患者:替莫唑胺+顺铂+恩度(替莫唑胺200 mg/m², d1~5+顺铂75 mg/m², d1~3+重组人血管内皮抑制素15 mg/d1~14);(2)*CKIT*突变患者:伊马替尼400 mg, qd;(3)*BRAF*突变患者:威罗菲尼960 mg, bid。

二线常见治疗方案包括:(1)基因为野生型患者:紫杉醇+卡铂+贝伐单抗[紫杉醇175 mg/m², d1+卡铂药时曲线下面积(area under the curve,

AUC)=5 ml/min, d1+贝伐珠单抗5 mg/kg, d1~15];(2)*CKIT*突变患者:伊马替尼400 mg, qd;(3)*BRAF*突变患者:威罗菲尼960 mg, bid。

疗效判定:观察MM患者PFS(为患者接受治疗开始至治疗后疾病进展的时间)和OS(为接受治疗开始至患者病死的时间), 两者均以月计。

1.3 安全性观察和评价

不良反应按照美国国立肿瘤研究所常见不良反应标准(National Cancer Institute Common Toxicity Criteria 3.0, NCI-CTC 3.0版)进行分级。

1.4 统计学处理

应用SPSS 17.0统计软件, 采用Kaplan-Meier法进行生存分析, 采用Cox回归法分析疗效相关性, 以 $P < 0.05$ 或 $P < 0.01$ 表示差异有统计学意义。

2 结果

2.1 MM患者的临床特征

232例晚期MM患者的一般资料见表1。原发部位:以头颈部(鼻腔、口腔)最多(45.3%), 直肠肛管次之(29.3%);确诊时M分期以M1c最多(61.2%), M1b次之(21.6%)。大部分患者存在多发转移, 转移部位以肺最常见(50.4%), 肝次之(34.9%)。血清LDH:正常多见(60.3%), 升高次之(39.7%)。基因检测见*CKIT*、*NRAS*、*BRAF*、*PDGFR*突变, 以*CKIT*、*NRAS*突变较多(15.9%, 15.5%)。一线治疗以“替莫唑胺+顺铂+恩度”方案为多(74.6%);二线治疗以“紫杉醇+卡铂+贝伐单抗”方案居多(68.5%)。

2.2 晚期MM患者的PFS评价

一线治疗:202例患者纳入生存分析, 其中替莫唑胺+顺铂+恩度方案组中位PFS为4.5个月(95% CI: 4.2~4.8个月, 图1);伊马替尼方案组PFS为4.2个月(95% CI: 3.9~4.5个月, 图2);威罗菲尼方案组PFS为8.0个月(95% CI: 7.5~8.5个月, 图2)。

表 1 232 例黏膜黑色素瘤患者的临床特征

Tab. 1 Clinical characteristics of the 232 patients with mucosal melanoma

Characteristic	n (%)
Gender	
Male	101(43.5)
Female	131(56.5)
Median age(t/a)	56.0
Primary site	
Rectum and anus	68(29.3)
Nasal cavity	58(25.0)
Urogenital tract	48(20.7)
Oral cavity	47(20.3)
Esophagus	11(4.7)
M stage	
M1a	40(17.2)
M1b	50(21.6)
M1c	142(61.2)
Metastatic site	
Lung	117(50.4)
Liver	81(34.9)
Bone	54(23.3)
Serum LDH	
Normal	140(60.3)
Ascending	92(39.7)
Gene mutation	
<i>CKIT</i> mutation	37(15.9)
exon 9,11,13,17,18	7,6,6,8,10
<i>BRAF</i> mutation	20(8.6)
V600E	17(85.0)
V600K/V600D	3(15.0)
<i>NRAS</i> mutation	36(15.5)
exon2 Q61R	13(36.1)
exon2 Q61K	6(16.7)
<i>PDGFR</i> mutation	8(3.4)
The 1 st line treatment	
Temozolomide + cisplatin + endostar	173(74.6)
Imatinib	20(8.6)
Vemurafenib	9(3.9)
The 2 nd line treatment	
Paclitaxel + carboplatin + bevacizumab	159(68.5)
Imatinib	13(5.6)
Vemurafenib	5(2.2)

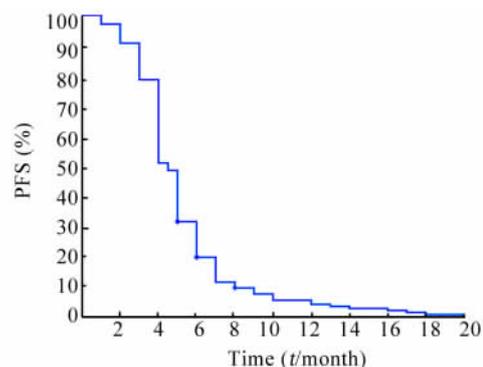


图 1 一线治疗替莫唑胺 + 顺铂 + 恩度方案组患者 PFS 曲线
Fig. 1 PFS curve of the patients in the 1st line therapy with temozolomide + cisplatin + Endostatin regimen

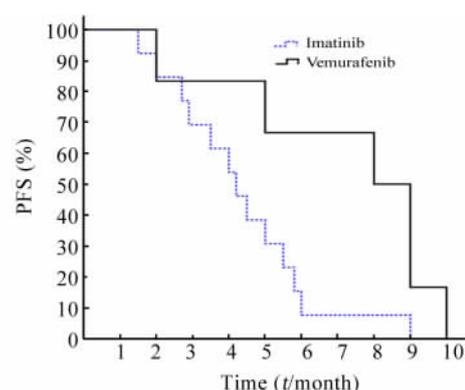


图 2 一线治疗伊马替尼方案组和威罗菲尼方案组患者 PFS 曲线
Fig. 2 PFS curves of the patients in the imatinib regimen group or the vemurafenib regimen group of the 1st line therapy

二线治疗: 177 例患者纳入生存分析, 其中紫杉醇 + 卡铂 + 贝伐单抗方案组 PFS 为 2.5 个月 (95% CI: 2.2 ~ 2.8 个月, 图 3); 伊马替尼方案组 PFS 为 3.5 个月 (95% CI: 3.3 ~ 3.7 个月, 图 4); 威罗菲尼方案组 PFS 为 5.0 个月 (95% CI: 4.7 ~ 5.3 个月, 图 4)。

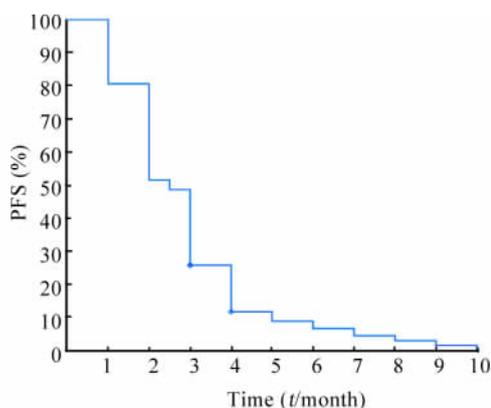


图 3 二线治疗紫杉醇 + 卡铂 + 贝伐单抗方案组患者的 PFS 曲线
Fig. 3 PFS curve of the patients in the 2nd line therapy with paclitaxel + carboplatin + bevacizumab regimen

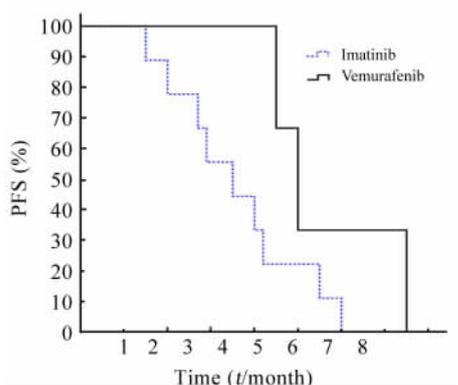


图4 二线治疗伊马替尼方案组和威罗菲尼方案组患者的PFS曲线

Fig.4 Curves of the patients in the imatinib regimen group or the vemurafenib regimen group of the 2nd line therapy

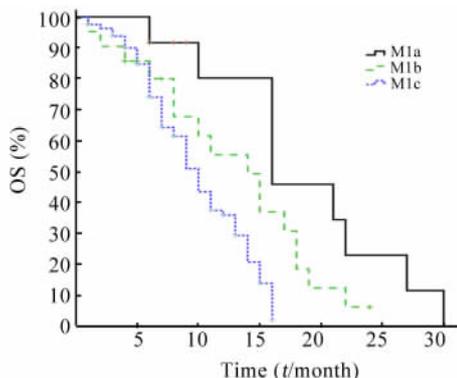


图5 晚期MM患者不同M分期的OS曲线
Fig.5 OS curves of patients with advanced MM at different M stages

2.3 晚期MM患者的OS及其影响因素

将包括年龄、性别、原发部位、M分期、LDH水平、基因(*CKIT*、*BRAF*、*NRAS*、*PDGFR*)突变等因素纳入232例患者的OS多因素分析,结果显示M分期(HR 2.11,95% CI:1.15~2.83, $P < 0.01$)、LDH水平(HR 1.93,95% CI: 1.20~3.05, $P = 0.01$)是OS的独立预后因素(表2)。所有患者中位OS为11个月,不同M分期的患者OS存在显著差异(M1a 16个月,M1b 14个月,M1c 10个月, $P < 0.01$,图5);LDH升高与否患者的OS存在显著差异(LDH正常12个月,LDH升高9个月, $P < 0.05$,图6)。

表2 232例晚期MM患者的OS多因素分析
Tab.2 Multivariate analysis of OS in the 232 patients with advanced MM

Variable	HR	95% CI	P
Age	1.12	0.93-1.24	0.67
Gender	1.25	0.81-1.47	0.53
Primary site	1.50	0.61-1.87	0.23
M staging	2.11	1.15-2.83	<0.01
Lever of LDH	1.93	1.20-3.05	0.01
Gene mutation			
<i>CKIT</i>	1.67	0.97-2.13	0.08
<i>BRAF</i>	1.44	0.95-1.71	0.15
<i>NRAS</i>	1.22	0.86-1.41	0.34
<i>PDGFR</i>	1.34	0.73-2.17	0.29

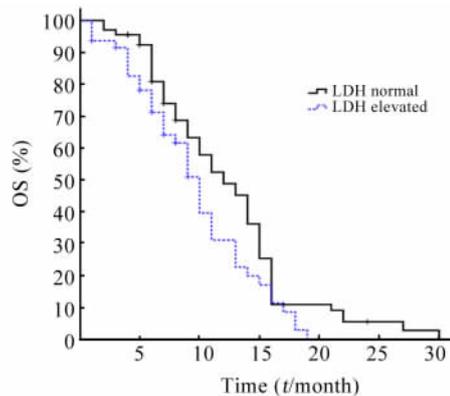


图6 晚期MM患者不同LDH水平的OS曲线
Fig.6 OS curves of the patients with advanced MM and different LDH levels

3 讨论

黑色素瘤是进展最快且预后极差的恶性肿瘤,Ⅲ期患者的5年生存率低于40%,Ⅳ期患者的中位生存期仅6~8个月^[5-6]。东西方人群在黑色素瘤的基因遗传背景上存在巨大差异,根据基因突变特点可将黑色素瘤分为四种亚型:肢端型、黏膜型、慢性阳光损伤型和非慢性阳光损伤型。肢端型和黏膜型是亚洲黄种人最为常见的黑色素瘤亚型,在中国,两者约占全部黑色素瘤的60%以上^[3];而在欧美白种人中,此两类黑色素瘤的发病率不到7%^[7]。MM为亚洲人群黑色素瘤第二大亚型(22.6%)^[3],包括鼻腔、口腔、食管和胃、直肠肛管、泌尿生殖道等部位来源的黑色素瘤。与皮肤黑色素瘤相比,其更易侵犯及血管,术后更易复发转移,预后更差^[8]。

基于欧美高加索人群中 MM 发病率低, 晚期 MM 的诊治多参考皮肤黑色素瘤, 目前国内外均缺乏晚期 MM 的临床特征、一二线治疗及预后相关分析, 本研究回顾性分析了 232 例晚期 MM 患者的临床资料。从临床特征分析来看, 女性患者多于男性 (131: 101), 中位年龄 56 岁, 原发部位多数来源于鼻腔和口腔、直肠肛管、泌尿生殖道, 确诊时 M1c 期患者最多 (61.2%), 常转移至肺、肝和骨, 血清 LDH 升高者近 40%, 基因检测 *CKIT*、*NRAS*、*BRAF* 和 *PDGFR* 突变患者分别为 15.9%、15.5%、8.6% 和 3.4%。总体来看, MM 患者的临床特征与国内外既往相关报道大体一致^[3-4, 8-11]。

对于基因野生型的晚期 MM 患者, 化疗联合靶向治疗是主要选择。达卡巴嗪、替莫唑胺、顺铂、卡铂在黑色素瘤的疗效在国内外既往研究中均已证实^[12-15]。重组人血管内皮抑制素(恩度)可特异性抑制内皮细胞增生、抑制肿瘤生长及转移, 国内开展的一项恩度或安慰剂联合达卡巴嗪一线治疗无法手术切除的 IIIc 期或 IV 期黑色素瘤患者的 II 期临床试验证实达卡巴嗪联合恩度组较达卡巴嗪组 PFS 明显延长 (4.5 vs 1.5 个月), 其中入组 16 例晚期 MM 患者, 同样发现化疗联合血管内皮抑制素相对于单纯化疗更获益 (HR 0.07, 95% CI 0.01 ~ 0.63)^[15]。贝伐珠单抗作为一种人源化单克隆抗体, 可选择性与人 VEGF-A 结合, 减少肿瘤血管生成, 为控制黑色素瘤发挥疗效^[16], Kim 等^[17]开展的 II 期临床试验比较了紫杉醇 + 卡铂与联合贝伐珠单抗方案治疗晚期黑色素瘤的效果, 两者的中位 PFS 分别是 4.2 个月和 5.6 个月, 中位 OS 分别为 8.6 个月和 12.3 个月。该试验共入组 214 例患者, 其中 MM 患者 15 例, 但似乎对紫杉醇 + 卡铂 + 贝伐珠单抗方案更能获益, 中位 PFS 为 7.2 个月。本研究中, 一线治疗采用“替莫唑胺 + 顺铂 + 恩度”方案者多达 173 例, 中位 PFS 为 4.5 个月; 二线治疗采用“紫杉醇 + 卡铂 + 贝伐单抗”方案者多达 159 例, 中位 PFS 为 2.5 个月, 样本量均远远多于既往相关研究, 为截至目前最大样本回顾性研究结果。

对于基因突变型的晚期 MM 患者, 针对突变基因的特异性靶向治疗是主要选择。伊马替尼用于 *CKIT* 突变晚期黑色素瘤患者^[18-19]、威罗菲尼用于 *BRAF* 突变晚期黑色素瘤^[20-21] 均在多项临床研究中已证实, 但缺乏 MM 的数据。本研究一、二线治疗“伊马替尼”方案组 PFS 分别为 4.2 个月 (20 例)、3.5 个月 (13 例); “威罗菲尼”方案组 PFS 分别为 8.0 个月 (9 例)、5.0 个月 (5 例)。但样本量偏小,

未来需要大样本、随机研究进一步证实。

既往研究显示皮肤黑色素瘤 OS 与肿瘤大小、溃疡、淋巴结转移、远处转移 (M1a、M1b、M1c)、LDH 水平等多种因素有关^[22], 晚期 MM 患者 OS 预后分析既往未见大样本数据报道, 本研究显示 M 分期、LDH 水平为 OS 的独立预后因素, 与既往研究报道类似。

综上所述, 本研究为国内外迄今为止报道的晚期 MM 患者最大样本量研究数据, 通过分析患者的临床特征、一、二线治疗及预后因素, 将为晚期 MM 的治疗提供重要支持。作为回顾性研究, 本研究存在一定缺陷, 期待未来开展针对晚期 MM 一、二线治疗的随机对照临床研究。

[参考文献]

- [1] BISHOP K D, OLSZEWSKI A J. Epidemiology and survival outcomes of ocular and mucosal melanomas: a population-based analysis[J]. *Int J Cancer*, 2014, 134(12): 2961-2971. DOI: 10.1002/ijc.28625.
- [2] SPENCER K R, MEHNERT J M. Mucosal melanoma: epidemiology, biology and treatment[J/OL]. *Cancer Treat Res*, 2016, 167: 295-320[2016-12-30]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC26601869/>. DOI: 10.1007/978-3-319-22539-5_13.
- [3] 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[2016-12-30]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3056833/>. DOI: 10.1186/1471-2407-11-85.
- [4] CHAN K K, CHAN R C, HO R S, et al. Clinical patterns of melanoma in Asians: 11-year experience in a tertiary referral center[J]. *Ann Plast Surg*, 2016, 77(Suppl 1): S6-S11. DOI: 10.1097/SAP.0000000000000731.
- [5] RAJKUMAR S, WATSON I R. Molecular characterisation of cutaneous melanoma: creating a framework for targeted and immune therapies[J/OL]. *Br J Cancer*, 2016, 115(2): 145-155[2016-12-30]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4947706/>. DOI: 10.1038/bjc.2016.195.
- [6] 李玉升, 李峻岭, 崔成旭, 等. 恶性黑色素瘤的生物治疗和生物化学治疗[J]. *中国肿瘤生物治疗杂志*, 1999, 6(3): 236-237.
- [7] MCLAUGHLIN C C, WU X C, JEMAL A, et al. Incidence of noncutaneous melanomas in the U. S. [J]. *Cancer*, 2005, 103(5): 1000-1007. DOI: 10.1002/cncr.20866.
- [8] SHOUSHARI A N, BLUTH M J, GOLDMAN D A, et al. Clinical features and response to systemic therapy in a historical cohort of advanced or unresectable mucosal melanoma[J/OL]. *Melanoma Res*, 2017, 27(1): 57-64[2016-12-30]. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC27792058/>. DOI: 10.1097/CMR.0000000000000306.
- [9] KONG Y, SI L, ZHU Y 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.
- [10] SI L, KONG Y, XU X W, 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]. Eur J Cancer, 2012, 48(1): 94-100. DOI: 10.1016/j.ejca.2011.06.056.
- [11] DAI J, KONG Y, SI L, et al. Large-scale analysis of PDGFRA mutations in melanomas and evaluation of their sensitivity to tyrosine kinase inhibitors imatinib and crenolanib [J]. Clin Cancer Res, 2013, 19(24): 6935-6942. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-13-1266.
- [12] MIDDLETON M R, GROB J J, AARONSON N, et al. Randomized phase III study of temozolomide versus dacarbazine in the treatment of patients with advanced metastatic malignant melanoma [J]. J Clin Oncol, 2000, 18(1): 158-166. DOI: 10.1200/JCO.2000.18.1.158.
- [13] AVRIL M F, AAMDAL S, GROB J J, et al. Fotemustine compared with dacarbazine in patients with disseminated malignant melanoma: a phase III study [J]. J Clin Oncol, 2004, 22(6): 1118-1125. DOI: 10.1200/JCO.2004.04.165.
- [14] HAUSCHILD A, AGARWALA S S, 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. DOI: 10.1200/JCO.2007.15.7636.
- [15] 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. DOI: 10.1038/mt.2013.79.
- [16] 黄克楠, 崔保栓, 刘冬艳, 等. 贝伐单抗联合化疗治疗肛管直肠癌恶性黑色素瘤一例 [J]. 中国肿瘤生物治疗杂志, 2016, 23(4): 575-577. DOI: 10.3872/j.issn.10007-385X.2016.04.021.
- [17] 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. DOI: 10.1200/JCO.2011.34.6270.
- [18] 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.
- [19] CARVAJAL R D, ANTONESCU C R, WOLCHOK J D, et al. KIT as a therapeutic target in metastatic melanoma [J]. JAMA, 2011, 305(22): 2327-2334. DOI: 10.1001/jama.2011.746.
- [20] 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, 2012, 366(8): 707-714. DOI: 10.1056/NEJMoa1112302.
- [21] CHAPMAN P B, 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. DOI: 10.1056/NEJMoa1103782.
- [22] National Comprehensive Cancer Network(NCCN). Clinical Practice Guidelines in Oncology [OL]. Melanoma, Version 2. 2016. https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/melanoma.pdf.
- [收稿日期] 2017-01-23 [修回日期] 2017-02-13
[本文编辑] 党瑞山

· 读者 · 作者 · 编者 ·

化学元素和核素符号规范书写的要求

化学符号虽然是化学专业的学术交流语言,但在生物医学领域也有很广泛的使用。化学符号的书写有其特殊的规律和要求,生物医学论文中必须重视化学符号书写的规范化。根据 GB3102.8-93《物理化学和分子物理学的量和单位》的规定,把化学元素和核素符号书写的规范要求介绍如下:

- (1) 元素或核素的单字母符号均用正体大写,双字母符号首字母正体大写,第二个字母用正体小写。
- (2) 核素的核子数(质子数)应标注在元素符号的左上角,例如: ^{60}Co , ^{32}P , $^{99\text{m}}\text{Tc}$, ^{125}I 等;过去习惯把核子数标注在元素符号右上角的写法是错误的,例如: N^{14} , Co^{60} 等。
- (3) 离子价态的字符应标注在元素符号的右上角,例如: H^+ , Cl^- , O^{2-} , Mg^{2+} , Al^{3+} , PO_4^{3-} 等,不应写成 O^{-2} , O^{--} , Mg^{+2} , Mg^{++} , Al^{+++} , PO_4^{-3} 等。
- (4) 激发态的字符(电子激发态用 *; 核子激发态用正体 m,也可用 *)标注在元素或核素符号的右上角,例如: $^{110}\text{Ag}^{\text{m}}$, $^{110}\text{Ag}^*$, He^* , NO^* 等。
- (5) 分子中核素的原子数标注在核素符号右下角,例如: H_2 , FeSO_4 等。
- (6) 质子数(原子序数)标注在元素符号左下角,例如: $_{82}\text{Pb}$, $_{26}\text{Fe}$ 等。
- (7) 对于形状相似的元素符号、化合物的化学式符号,书写时应注意区分,如:Co(钴)—CO(一氧化碳),No(锘)—NO(一氧化氮),Ba(钡)—Ra(镭),Nb(铌)—Nd(钕)—Np(镎),HF(氟化氢)—Hf(铪)等。

(本刊编辑部)