

DOI:10.3872/j.issn.1007-385X.2017.03.008

· 临床研究 ·

伊马替尼治疗 78 例 *KIT* 变异的晚期黑色素瘤的疗效和安全性

毛丽丽, 于思帆, 陈含笑, 白雪, 王轩, 盛锡楠, 崔传亮, 迟志宏, 唐碧霞, 连斌, 鄢谢桥, 李思明, 郭军, 斯璐 (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:** 旨在探讨酪氨酸激酶抑制剂伊马替尼在 *KIT* 突变/扩增的晚期黑色素瘤患者中的疗效及安全性。**方法:** 回顾性分析 2009 年 11 月至 2015 年 9 月北京大学肿瘤医院肾病黑色素瘤科 78 例 *KIT* 突变/扩增的晚期黑色素瘤患者的临床资料, 患者接受伊马替尼口服(400 mg/日)治疗, 直至疾病进展或发生不能耐受的不良反应。**结果:** 78 例患者可评价疗效。全组患者客观缓解率 22.4%, 疾病控制率 60.6%。17 例部分缓解患者中, 有 11 例为 11 或 13 号外显子突变。全组患者中位无疾病进展时间 3.9 个月(95% CI: 2.1 ~ 5.8 个月), 中位总生存时间 13.2 个月(95% CI: 10.1 ~ 16.3 个月); 1 年生存率 57%, 2 年生存率 36%, 3 年生存率 19%。最常见的不良反应包括水肿、乏力、食欲减退、皮疹、粒细胞下降(发生率均 $\geq 10\%$), 未发现致命性药物不良反应。**结论:** 伊马替尼治疗 *KIT* 突变/扩增的晚期黑色素瘤具有一定的疗效, 且安全性良好。

[关键词] *KIT* 变异; 伊马替尼; 黑色素瘤

[中图分类号] R392.12; R730.54

[文献标识码] A

[文章编号] 1007-385X(2017)03-0259-05

Efficacy and safety of Imatinib in the 78 patients with advanced melanoma harboring *KIT* mutation

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

[Abstract] **Objective:** To explore efficacy and safety of tyrosine kinase inhibitor, imatinib, in the patients with advanced melanoma harboring *KIT* mutation / amplification. **Methods:** Clinical data of 78 patients with advanced melanoma harboring *KIT* mutation/amplification who were hospitalized in the Department of Renal Cancer and Melanoma, Cancer Hospital of Peking University during November 2009 to September 2015 were retrospectively analyzed. All of the patients received an imatinib oral treatment (400 mg/d) until disease progression or occur of intolerable adverse reactions. **Results:** Curative effects of the 78 patients were evaluated. In the patients of the whole group, objective remission rate was 22.4% and disease control rate was 60.6%. Among the 17 patients who were partial remission, the 11 patients were 11 exon or 13 exon mutation. For the patients of whole group, median progression free time was 3.9 months (95% CI: 2.1 ~ 5.8 months), median overall survival time was 13.2 months (95% CI: 10.1 ~ 16.3 months), survival rate for 1 year was 57%, survival rate for 2 years was 36% and survival rate for 3 years was 19%. The most common adverse reactions included edema, fatigue, anorexia, rash and neutropenia (all incidence rate $\geq 10\%$), and no fatal drug-related ad-

[基金项目] 国家自然科学基金(No. 81172196, No. 81102068, No. 81272991, No. 81301984); 北京市科技新星(No. XX2013027); 新世纪优秀人才支持计划(No. NCET-13-0007); 北京市青年拔尖个人项目(No. 2014000021223ZK26)。Project supported by the National Natural Science Foundation of China (No. 81172196, No. 81102068, No. 81272991, No. 81301984), the Beijing Nova Program (No. XX2013027), Program for New Century Excellent Talents in University (No. NCET-13-0007), and the Beijing Talents Fund (No. 2014000021223ZK26)

[作者简介] 毛丽丽(1982 -), 女, 博士, 主治医师, 主要从事黑色素瘤、肾癌临床诊治及基础的研究。E-mail: yunzhongmanbu7848@163.com

[通信作者] 斯璐(SI Lu, corresponding author), 博士, 副主任医师, 副教授, 硕士生导师, 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: silu15_silu@126.com

[优先发表] <http://kns.cnki.net/kcms/detail/31.1725.R.20170305.1506.032.html>

verse reactions were observed. **Conclusion:** Imatinib could have certain curative effect for treatment of the patients with advanced melanoma harboring *KIT* mutation / amplification, and good safety.

[**Key words**] *KIT* mutation; imatinib; melanoma

[Chin J Cancer Biother, 2017, 24(3): 259-263. DOI:10.3872/j.issn.1007-385X.2017.03.008]

在我国,恶性黑色素瘤是一种发病率低、病死率相对较高的疾病。来自 GLOBOCAN 的数据显示,2012 年,我国恶性黑色素瘤的发生率及病死率分别为 0.6/100 000 和 0.3/100 000^[1]。自 1972 年以来,达卡巴嗪一直是经 FDA 批准用于进展期黑色素瘤治疗唯一的化疗药物,单药有效率仅 4.5%^[2]。直到 2011 年,免疫药物(CTLA-4 单抗 Ipilimumab)和靶向药物(BRAF 抑制剂 Vemurafenib)相继上市,从而改写了晚期黑色素瘤治疗的历史。*KIT* 是 III 型受体酪氨酸激酶家族的重要成员,是一种穿膜糖蛋白,通过激活 MAPK 及 Akt/PI3K 通路,调控基因表达、细胞生长和增殖^[3,4]。甲磺酸伊马替尼是一种多靶点抑制剂,主要针对 ABL、*KIT* 以及血小板生长因子受体,已被批准用于慢性粒细胞白血病及胃肠道间质瘤的治疗。近年来,随着 *KIT* 突变在黑色素瘤中的作用逐步被阐明,伊马替尼在晚期黑色素瘤的临床研究才得以开展。2011 年,笔者团队报道了伊马替尼治疗 *KIT* 突变/扩增的晚期黑色素瘤的 II 期临床研究结果,初步证实伊马替尼对存在 *KIT* 突变/扩增的患者有效^[5]。为进一步探索伊马替尼在患者实际应用中的情况,本课题扩大样本量,观察伊马替尼在 *KIT* 突变/扩增的晚期黑色素瘤患者中的疗效及安全性。

1 资料与方法

1.1 临床资料

收集 2009 年 11 月至 2015 年 9 月北京大学肿瘤医院肾癌黑色素瘤内科符合以下标准的 78 例晚期黑色素瘤患者资料:(1)经组织学确证为恶性黑色素瘤;(2)临床分期为 IV 期或不可切除的 III 期;(3)基因检测提示 *KIT* 突变或拷贝数增加;(4) ECOG ≤ 2 分。排除标准:(1)既往接受过 *KIT* 抑制剂治疗;(2)未控制的高血压、心脏病、糖尿病等;(3)活动性的自身免疫病;(4)未控制的脑转移患者或有症状的脑转移患者;(5)同时存在 *NRAS* 或 *BRAF* 突变。所有患者治疗前均签署知情同意书。

1.2 基因检测

收集患者甲醛固定石蜡包埋的肿瘤组织病理标本切片,采用 QIAamp DNA FFPE 试剂盒(Qiagen, Hilden, 德国)提取 DNA。采用 PCR 技术扩增 *KIT*

基因 9、11、13、17 和 18 号外显子片段,PCR 产物送公司测序,根据测序结果分析基因突变。除 *KIT* 基因之外,还同时检测患者肿瘤组织的 *NRAS*(外显子 1、2)、*BRAF*(外显子 15)基因突变。

1.3 治疗方案

所有患者均接受伊马替尼标准方案治疗,400 mg/d,口服,每 4 周为 1 周期。持续用药直至疾病进展或发生不能耐受的不良反应。

1.4 疗效评价

用药前 4 周内对患者进行基线评估,包括病史采集、体格检查、实验室检查和影像学检查(头胸腹盆增强 CT、全身骨扫描)。

首次服药后,每 4 周进行体格检查及实验室检查,第 4、8 周行影像学评估(靶病灶部位的 CT 检查),之后每 8 周评估疗效。根据临床指征随时可进行必要的影像学检查。疗效评价根据 RECIST1.1 标准执行,分为完全缓解(complete remission, CR),部分缓解(partial response, PR),稳定(stable disease, SD)和进展(progression disease, PD)。研究的主要终点指标是无进展生存时间(progression free survival, PFS)、客观有效率(objective remission rate, ORR)和疾病控制率(disease control rate, DCR),次要终点指标是总生存时间(overall survival, OS)。PFS 定义为自首次服药日期至发现疾病进展的时间。客观有效率定义为 CR + PR 患者数所占比例,疾病控制率定义为 CR + PR + SD 患者数所占比例。

记录患者的不良反应,并根据常见不良反应评价标准(Common Terminology Criteria for Adverse Events, CTC-AE 4.0 版)进行分级。所有完成第 1 个月治疗的患者均纳入疗效和毒性可评价的人群。

1.5 统计学处理

分类变量的比较采用卡方检验进行分析。Kaplan-Meier 法计算患者生存期(中位 PFS 和 OS)。P 值均为双侧检验,统计分析采用 SPSS22.0 软件进行,以 $P < 0.05$ 或 $P < 0.01$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 患者基本特征

78 例 *KIT* 突变/扩增的晚期黑色素瘤患者纳入本研究,患者基本特征见表 1。其中,肢端来源的患

者 33 例(42.3%), 黏膜来源患者 17 例(21.5%)。AJCC 分期 M1c 患者 46 例(59.0%), 其中肝转移患者 13 例(16.7%), 脑转移患者 6 例(7.7%), 5 例患者的 LDH 超过正常上限的 2.5 倍(600 IU/L)。伊马替尼一线初治患者 37 例(47.4%)。

表 1 患者临床特征

Tab. 1 Clinical characteristics of the patients with advanced melanoma

Characteristic	n(%)
Gender	
Male	35(44.9)
Female	43(55.1)
Age(t/a)	
Median age	55(18-80)
<65	62(79.5)
≥65	16(20.5)
Primary sites	
Acral	33(42.3)
Mucosa	17(21.8)
Non-acral(cutaneous)	15(19.2)
Unknown primary	13(16.7)
Stage	
IIIc	3(3.8)
M1a	17(21.8)
M1b	12(15.4)
M1c	46(59.0)
Lines of previous treatment	
0	37(47.4)
1	30(38.5)
2	10(12.8)
3	1(1.3)
LDH level	
Normal	54(69.2)
Elevated	24(30.8)

2.2 KIT 基因变异最常见于 11 号外显子

KIT 基因外显子 11 号突变患者 30 例(38.5%), 13 号突变 17 例(21.8%), 15 例患者突变位点分别位于 9、17、18 号外显子, 11 例(14.1%) 患者存在 KIT 双突变, 5 例患者为 KIT 拷贝数增加。

2.3 伊马替尼对 KIT 突变黑色素瘤患者有一定疗效

78 例患者中, 17 例患者最佳客观疗效为 PR(21.8%), 31 例患者为 SD(39.7%), 30 例患者 PD(38.5%)。DCR 达 61.5%。一线初治患者客观有

效率为 27.0%(10/37), 二线患者 ORR 为 16.7%(5/30), 三线患者 ORR 为 10%(1/10), 三组间 ORR 无统计学差异($P=0.05$)。17 例 PR 患者中, 6 例患者为 11 号外显子突变, 5 例患者为 13 号外显子突变, 2 例患者为双突变(分别为 9、13 号和 11、18 号外显子突变), KIT 突变各位点的疗效并无统计学差异。见表 2。

本组患者中, 21 例为肺转移伴或不伴淋巴结转移, 在这一亚组中, 7 例患者最佳客观疗效为 PR(33.3%), 9 例患者为 SD(42.9%), DCR 高达 76.2%。一例脑转移患者颅内病灶达 CR。

表 2 KIT 基因变异患者的伊马替尼疗效[n(%)]

Tab. 2 Efficacy of imatinib therapy for the patients harboring KIT gene mutation[n(%)]

KIT profile	N	PR	SD	PD
Exon 9	7(9.0)	1(1.3)	2(2.6)	4(5.1)
Exon 11	30(38.5)	6(7.7)	13(16.7)	11(14.1)
Exon 13	17(21.8)	5(6.4)	8(10.3)	4(5.1)
Exon 17	5(6.4)	1(1.3)	2(2.6)	2(2.6)
Exon 18	3(3.8)	1(1.3)	2(2.6)	0
Double mutations	11(14.1)	2(2.6)	4(5.1)	5(6.4)
Increased copy	5(6.4)	1(1.3)	0	4(5.1)
Total	78(100)	17(21.8)	31(39.7)	30(38.5)

2.4 一线接受伊马替尼治疗患者中位 PFS 最长

随访至 2016 年 11 月 1 日, 最长随访时间 83.4 个月。16 例患者尚存活, 其中 7 例患者 PFS。共计 62 例患者死于肿瘤进展。

全组患者的中位 PFS 为 3.9 个月(95% CI: 2.1~5.8 个月, 图 1A)。亚组分析显示, 客观疗效获得疾病控制(PR+SD)的患者中, 中位 PFS 达 7.1 个月(95% CI: 5.8~8.4 个月)。一线接受伊马替尼治疗患者的中位 PFS 为 7.0 个月, 二线治疗患者的中位 PFS 为 3.1 个月, 三线患者为 1.2 个月($P<0.01$) (图 1B)。11 或 13 号外显子突变患者的中位 PFS 为 4.0 个月, 而其他外显子突变患者的中位 PFS 为 3.9 个月, 二者无统计学差异($P>0.05$)。与单个突变患者相比, 双突变患者的中位 PFS 较短, 分别为 4.0 个月和 2.9 个月, 但二者无统计学差异($P>0.05$)。肺转移伴或不伴淋巴结转移患者的中位 PFS 为 6.73 个月(0~13.85 个月)。根据患者的临床特点, 如性别(男女)、年龄(<65 岁, ≥65

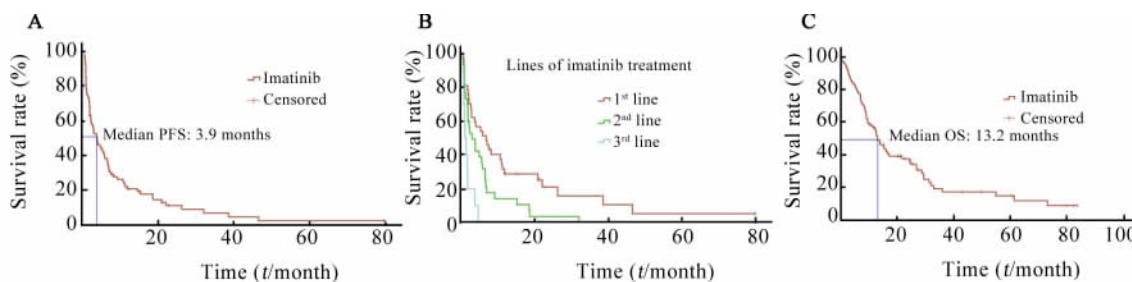
岁)、分期(M1a、M1b 及 M1c)以及乳酸脱氢酶水平(正常、升高)进行分组, 各组间 PFS 差异无统计学意义。

全组患者的中位总生存时间 13.2 个月(95% CI:10.1~16.3 个月)(图 1C)。1 年生存率 57%, 2 年生存率 36%, 3 年生存率 19%。肺转移伴或不伴淋巴结转移患者的 1 年生存率 71%, 中位 OS 为 16.8 个月。肝转移患者 1 年生存率 36%, 中位 OS 为 8.6 个月(95% CI:0~19.3 个月)。按治疗显示分组, 一、二、三线患者的 OS 分别为: 16.8 个月(95% CI:2.9~30.7 个月)、9.3 个月(95% CI:3.3

~15.2 个月), 11.3 个月(95% CI:5.2~17.3 个月), 各组间 OS 无统计学差异。11 或 13 号外显子突变患者的中位 OS 为 14.0 个月, 而其他外显子突变/扩增患者的中位 OS 为 12.6 个月, 二者差异无统计学意义($P>0.05$)。

根据患者的临床特点, 如性别、年龄、分期以及乳酸脱氢酶水平进行分组, 各组间 OS 差异无统计学意义。

采用 Cox 回归多因素分析对 PFS 的影响因素(性别、年龄、原发部位、分期、乳酸脱氢酶水平、治疗线数)分析, 结果显示治疗线数是影响患者 PFS 的最主要因素($P=0.03$), 治疗线数越多, PFS 越短。



A: PFS curves of the patients treated with imatinib (mPFS: 3.9 months); B: PFS curves of the patients received different therapy regimens of imatinib (mPFS for the patients received the 1st line of imatinib therapy: 7.0 months, $n=37$, the 2nd line of imatinib therapy: 3.1 months, $n=30$ and the 3rd line of imatinib therapy: 1.2 months, $n=10$) ($P<0.05$); C: OS curves of the patients treated with imatinib (mOS: 13.2 months)

图 1 伊马替尼治疗患者后生存期曲线

Fig.1 Survival curves of the patients treated with imatinib

2.5 水肿是伊马替尼最常见的不良反应

77 例(98.7%)患者发生了至少一种不良反应。最常见(发生率 $\geq 20\%$)的不良反应包括水肿(89.7%)、乏力(48.7%)、食欲减退(38.5%)、皮疹(17.9%)、粒细胞下降(12.8%), 其他不良反应包括转氨酶升高、呕吐、腹痛等(表 3)。多数不良反应为轻度, 无需特殊处理。部分患者发生中度不良反应, 经停药或对症支持治疗后可控制。1 例患者因严重的非肿瘤性浆膜腔积液(胸腔、心包积液)中断治疗。未观察到治疗相关死亡。

3 讨论

早在 2006 年, Curtin 等^[6]就报道在高加索人群中, *KIT* 突变在肢端、黏膜来源的黑色素瘤患者中发生率相对较高。而这两种类型, 在中国黑色素瘤患者中更为常见^[7]。2011 年, 笔者团队^[8]首次报道了中国黑色素瘤患者中, *KIT* 突变率达 10%, 扩增率 7%, 总体变异率 17%。同时还率先报道了伊马替尼治疗 *KIT* 突变/扩增晚期黑色素瘤的 II 期临床结果, 初步显示伊马替尼对这类患者具有一定的疗效^[5]。

表 3 伊马替尼治疗相关不良反应[$n(\%)$]

Tab.3 Adverse reactions associated with imatinib therapy[$n(\%)$]

Adverse reaction	All	Grade III-IV
Edema	39(89.7)	6(7.7)
Fatigue	38(48.7)	5(6.4)
Anorexia	30(38.5)	0
Nausea	24(30.8)	0
Diarrhea	16(20.5)	2(2.6)
Rash	14(17.9)	1(1.3)
Neutropenia	10(12.8)	1(1.3)
Increased aminotransferase	7(9.0)	1(1.3)
Vomiting	6(7.7)	0
Abdominal pain	4(5.1)	0
Hemorrhage	2(2.6)	0
Mental symptom	1(1.3)	1(1.3)

由于 *KIT* 突变/扩增的发生率相对较低, 目前国内关于伊马替尼治疗 *KIT* 突变/扩增的晚期黑色

素瘤的研究多为 II 期单臂临床研究, 样本量约 30 ~ 40 例^[9-10], III 期随机对照的临床研究一直难以开展。获得更大样本的研究结果, 进一步确证疗效及安全性, 是开展本研究的目的。在本研究中, 共纳入患者 78 例, 是同类研究中样本量最大的一项。通过此项研究, 伊马替尼针对 *KIT* 突变/扩增晚期黑色素瘤的疗效得以进一步印证。

KIT 突变/扩增本身是预后不良因素^[8], 但应用 *KIT* 抑制剂后有效率能达到 21.8%, 跟传统标准化疗 DTIC 有效率不足 5% 相比^[2], 是巨大的进步。而 DCR 达到 61.5%, 超过半数的患者获益。亚组分析进一步显示, 对于肺转移或不伴淋巴结转移的患者, 有效率达 33.3%。

生存分析显示, 中位 PFS 为 3.9 个月, 一线接受伊马替尼治疗的患者 PFS 达 7.0 个月, 明显优于二线、三线接受伊马替尼治疗的患者。亦提示在临床中对于存在 *KIT* 突变/扩增的晚期黑色素瘤患者, 应尽早采用伊马替尼治疗。中位 OS 达 13.2 个月, 由于 OS 影响因素较多, 一线治疗患者与二、三线患者相比并无显著差异。

伊马替尼与化疗相比更加安全, 常见的不良反应如水肿、皮疹、乏力绝大多数为轻中度, 对患者影响较小, 而血液学毒性、消化道反应的发生率均较低。此外, 由于伊马替尼是口服制剂, 且无需预防性应用止吐药物, 比传统的静脉输注的化疗药物更易于实施。

根据既往报道, 不建议将伊马替尼应用在非 *KIT* 突变/扩增的患者中^[11-13]。CD117 不能替代 *KIT* 基因检测^[6,8]。在临床实际工作中, 仍建议对晚期黑色素瘤患者, 尤其是肢端、黏膜来源患者进行 *KIT* 基因检测, 如存在 *KIT* 突变/扩增, 可考虑行伊马替尼治疗。

伊马替尼虽然改善了 *KIT* 突变/扩增的晚期黑色素瘤患者的治疗模式, 但由于 *KIT* 基因突变具有明显的异质性, 黑色素瘤中的 *KIT* 突变广泛分布于外显子 9、11、13、17 和 18, 使得 *KIT* 抑制剂远不如 BRAF V600 抑制剂的疗效那样显著。解决异质性的问题将可能改善疗效和生存^[14]。新的 *KIT* 抑制剂尚在临床研究当中。而新型的免疫药物无需筛选基因, 对于 *KIT* 突变患者的疗效, 敬请拭目以待^[15]。

[参考文献]

[1] FERLAY J, SOERJOMATARAM I, ERVIK M, et al. Globocan 2012 v1.0, Cancer incidence and mortality worldwide: IARC cancer base No. 11. Lyon, France: international agency for research on cancer. 2013[C/OL]. Visit: <http://globocan.iarc.fr>, 2014.

- [2] CUI C, MAO L, CHI Z, et al: A Phase II, randomized, double-blind, placebocontrolled multicenter trial of endostar in patients with metastatic melanoma[J]. *Mol Ther*, 2013, 21(7):1456-1463. DOI: 10.1038/mt.2013.79.
- [3] YARDEN Y, KUANG W J, YANG-FENG T, et al. Human proto-oncogene c-kit: a new cell surface receptor tyrosine kinase for an unidentified ligand[J]. *EMBO J*, 1987, 6(11):3341-3351.
- [4] QIU F H, RAY P, BROWN K, et al. Primary structure of c-kit: relationship with the CSF-1/PDGF receptor kinase family-oncogenic activation of v-kit involves deletion of extracellular domain and C terminus[J]. *EMBO J*, 1988, 7(4):1003-1011.
- [5] 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, 29:2904-2909.
- [6] CURTIN J A, BUSAM K, PINKEL D, et al. Somatic activation of *KIT* in distinct subtypes of melanoma[J]. *J Clin Oncol*, 2006, 24(26): 4340-4346. DOI: 10.1200/JCO.2010.33.9275.
- [7] 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]. *BMC Cancer*, 2011, 2511: 85. DOI: 10.1186/1471-2407-11-85.
- [8] 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.
- [9] CARVAJAL R D, ANTONESCU C R, WOLCHOK J D, et al. *KIT* as a therapeutic target in metastatic melanoma[J]. *JAMA*, 2011, 305: 2327-2334. DOI: 10.1001/jama.2011.746.
- [10] HODI F S, CORLESS C L, 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: 3182-3190. DOI: 10.1200/JCO.2012.47.7836.
- [11] WYMAN K, ATKINS M B, PRIETO V, et al. Multicenter phase II trial of high-dose imatinibmesylate in metastatic melanoma: significant toxicity with no clinical efficacy[J]. *Cancer*, 2006, 106(9): 2005-2011. DOI: 10.1002/encr.21834.
- [12] UGUREL S, HILDENBRAND R, ZIMPFER A, et al: Lack of clinical efficacy of imatinib in metastatic melanoma[J]. *Br J Cancer*, 2005, 92(8): 1398-1405. DOI:10.1038/sj.bjc.6602529.
- [13] ETON O, BILLINGS L, KIM K, et al. Bedikian phase II trial of imatinibmesylate (STI-571) in metastatic melanoma (MM)[J]. *J Clin Oncol*, 2004, 22(14S): 7528a. DOI: 10.1038/sj.bjc.6604482
- [14] BELLO D M, ARIYAN C E, CARVAJAL R D. Melanoma mutagenesis and aberrant cell signaling[J]. *Cancer Control*, 2013, 20(4): 261-281.
- [15] KIM K B, ALNWAS A. Treatment of *KIT*-mutated metastatic mucosal melanoma[J]. *Chin Clin Oncol*, 2014, 3(3):35. DOI: 10.3978/j.issn.2304-3865.2014.08.02.

[收稿日期] 2017-01-14

[修回日期] 2017-02-26

[本文编辑] 韩丹