

引文格式:郑磊,温佳敏,张国明. 葡萄膜黑色素瘤的药物治疗研究现状[J]. 眼科新进展,2018,38(2):188-192.  
doi:10.13389/j.cnki.rao.2018.0043

【文献综述】

# 葡萄膜黑色素瘤的药物治疗研究现状<sup>△</sup>

郑磊 温佳敏 张国明

## Research advances in the treatment for uveal melanoma

ZHENG Lei, WEN Jia-Min, ZHANG Guo-Ming

**[Abstract]** Uveal melanoma (UM) is the most common primary intraocular malignancy in adults. Despite the availability of local treatment modalities, the survival rates of patients with UM have not improved in 30 years. And the main reason is lack of therapeutic drugs for UM, especially agents that inhibit tumor metastasis. Foreign researchers have carried out extensive clinical trials on the agents, but traditional ocular enucleation has been performed for the treatment of UM without any clinical drug tests in China. This paper will give a review on these clinical trials abroad, hoping to provide insight in the treatment of UM for domestic ophthalmologists and oncologist.

**[Key words]** uveal melanoma; medication; clinical trials

**[摘要]** 葡萄膜黑色素瘤(uveal melanoma, UM)是成人眼内最常见的恶性肿瘤,虽然近30 a来涌现出许多局部治疗方法,但患者的生存率一直无明显改善,主要原因是缺乏UM的治疗药物,尤其是抑制转移的药物。国外学者针对UM的药物治疗已经开展了大量的临床试验,我国目前仍然采用传统的眼球摘除术治疗UM,缺乏相应的临床药物研究。本文对国内外开展的UM临床药物试验展开综述,以期为眼科医师或肿瘤科医师提供治疗UM的新思路。

**[关键词]** 葡萄膜黑色素瘤;药物治疗;临床试验

**[中图分类号]** R773

葡萄膜黑色素瘤(uveal melanoma, UM)是成人眼内最常见的恶性肿瘤,不同于其他的眼病,它不仅致盲而且容易致死。虽然近30 a来涌现出许多UM的局部治疗方法,包括经瞳孔温热疗法、近距离敷贴放射治疗和质子束放射治疗等,在挽救患者生命的同时还能保留部分视力,但UM患者的生存率并未得到改善,其主要原因是缺乏有效的治疗药物,且一旦发生转移患者的生存率极低<sup>[1]</sup>。根据眼黑色素瘤协作组织的研究报道,UM患者发生肝转移后的中位生存期只有4~5个月,并且只有15%~20%的患者能存活1 a<sup>[2]</sup>。随着分子生物学和靶向药物治疗理论的发展,一些国外学者针对UM的发生和发展进行了相应的研究,而我国缺少药物研究的临床试验。本文对国内外开展的UM药物治疗的研究现状展开综述,以期为眼科医师或肿瘤科医师提供治疗UM的新思路。

### 1 化学疗法

肿瘤的化学疗法是利用化学药物杀灭肿瘤细胞的一种治疗方式,既可以抗肿瘤药物,在临床上主要用于治疗成人顽固性多形性成胶质细胞瘤和间变性星形细胞瘤<sup>[3]</sup>。TMZ本身并无活性,属于前体药物,以口服制剂多见。在肠道吸收后经非酶性水解为活性化合物5-(3-甲基三氮烯-1-基)咪唑-4-酰胺,后者再进一步水解成烷基化的活性代谢物发挥杀伤肿瘤细胞的作用。Bedikian等<sup>[4]</sup>在一项II期临床试验中,对14例转移性UM

**作者简介:**郑磊,男,1988年7月出生,江苏东台人,博士。研究方向:眼底病及眼肿瘤的临床和基础研究。  
E-mail: zhenglei1618@126.com; ORCID: 0000-0003-1247-6906

**About ZHENG Lei:** Male, born in July, 1988. Doctor degree. E-mail: zhenglei 1618@126.com; ORCID: 0000-0003-1247-6906

收稿日期:2017-04-03  
修回日期:2017-08-07

本文编辑:董建军

**△基金项目:**深圳市国际合作项目(编号:GJHZ20160229170623135)

**作者单位:**518040 广东省深圳市,深圳市眼科医院,深圳眼科学重点实验室,深圳大学眼视光学院(郑磊,张国明);510060 广东省广州市,眼科学国家重点实验室,中山大学中山眼科中心(温佳敏)

**通讯作者:**张国明, E-mail: 13823509060@163.com; ORCID: 0000-0003-2123-8125

**Received date:** Apr 3, 2017

**Accepted date:** Aug 7, 2017

**Foundation item:** Shenzhen International Cooperation Project (No: GJHZ20160229170623135)

From the Shenzhen Eye Hospital, Shenzhen Key Laboratory of Ophthalmology, Shenzhen University Health Science Center (ZHENG Lei, ZHANG Guo-Ming), Shenzhen 518040, Guangdong Province, China; The State Key Laboratory of Ophthalmology, Zhongshan Ophthalmic Center, Sun Yat-sen University (WEN Jia-Min), Guangzhou 510060, Guangdong Province, China

**Responsible author:** ZHANG Guo-Ming, E-mail: 13823509060@163.com; ORCID: 0000-0003-2123-8125

抑制癌细胞的增殖,又可以阻止癌细胞局部浸润及远处转移。它是一种全身性治疗方法,与手术和放射治疗并称为癌症的三大治疗手段,从开始研究至今已有一百多年历史,一直是临床上治疗癌症的重要策略。然而UM对传统化学治疗药物并不敏感,替莫唑胺(temozolomide, TMZ)是最早用于UM临床试验的单药,它是一种含有咪唑四嗪环的烷化剂类

患者进行口服 TMZ 治疗后,发现虽然 TMZ 的耐受性较好,但患者的客观缓解率为 0,总生存期只有 6.7 个月,所以他们认为 TMZ 对 UM 的初步治疗失败。为了进一步寻找治疗 UM 的有效药物,Leyvraz 等<sup>[5]</sup>选用一种对恶性皮肤黑色素瘤有显著疗效的药物——福莫司汀(fotemustine,FTMU),对 UM 患者进行Ⅲ期临床试验。FTMU 属于亚硝胺类抗肿瘤新药,可以使细胞内的 DNA 烷基化,引起 DNA 降解与合成受阻,能够有效地抑制肿瘤细胞的有丝分裂。由于 FTMU 脂溶性较好,可以穿透血-脑屏障,故 FTMU 还用于原发性脑内肿瘤的治疗,且在恶性胶质瘤中疗效较好。在 Leyvraz 等<sup>[5]</sup>的临床试验中发现,171 例 UM 患者的客观缓解率为 6%,总生存期可达 13.0~14.6 个月。虽然 FTMU 较 TMZ 的治疗效果好,但 62.6% 和 42.1% 的患者会分别出现中性粒细胞减少症和血小板减少症,这些不良反应可能与 FTMU 是一种广谱抗肿瘤药物有关,在杀伤肿瘤细胞的同时也影响了正常细胞的有丝分裂。紫杉醇类药物因含有紫杉醇而被认为对多种肿瘤具有良好的抗癌作用,但在 UM 治疗中效果依然不优于 FTMU。二十二碳六烯酸-紫杉醇(docosahexaenoic acid-paclitaxel,DHA-PTX)是紫杉醇的前体药物,可以增加紫杉醇的水溶性,促进药物在肿瘤细胞中吸收,同时可以降低紫杉醇的骨髓毒性和神经毒性,Homsí 等<sup>[6]</sup>的Ⅱ期临床研究发现,DHA-PTX 单药治疗 UM 的客观缓解率为 4%,总生存期达 9.8 个月,32% 的患者病情稳定,并可维持 3~7 个月,虽然疗效不及 FTMU,但只有 23% 的患者会出现中性粒细胞减少症,显著降低了药物的不良反应。

由于单药化学治疗的效果不佳,人们开始探索联合化学治疗的方案。早期较经典的方案包括 BOLD(bleomycin,博来霉素;vincristine,长春新碱;lo-mustine,罗氮芥;dacarbazine,达卡巴嗪),但后续的Ⅱ期临床试验表明联合用药较单药并未达到预期设想的效果,甚至在延缓疾病进展方面还不及单药的作用<sup>[7-8]</sup>。近年来国外学者报道,PC 方案(P:paclitaxel,紫杉醇;C:cisplatin,顺铂)对于转移性 UM 具有疗效。Flaherty 等<sup>[9]</sup>发现 PC 方案可以将转移性 UM 患者的总生存期延长至 11.3 个月,客观缓解率可达 18%,有望成为治疗 UM 的首选联合用药方案。

## 2 免疫治疗

由于 UM 对传统化学治疗药物普遍不敏感,研究者又采用一种新兴的治疗手段——免疫治疗对 UM 进行临床试验。肿瘤的免疫治疗是应用免疫学原理和方法,通过外源性输注肿瘤疫苗、单克隆抗体、过继性免疫细胞和效应分子等,以增强患者本身的主动或被动免疫能力,从而激发机体抗肿瘤免疫应答,最终能够杀伤肿瘤细胞和抑制肿瘤生长<sup>[10]</sup>。在 UM 的免疫治疗药物研究中,主要运用的是单克

隆抗体和细胞因子。

**2.1 干扰素** 干扰素(interferon,IFN)是一种具有广泛生物学活性的细胞因子,可以通过多种机制发挥抗肿瘤的效应,包括抑制肿瘤细胞的增殖、诱导凋亡、抑制肿瘤血管生成、增强机体免疫功能杀伤肿瘤细胞、抑制多个癌基因表达等<sup>[11]</sup>。目前 IFN 广泛应用于多种肿瘤的临床治疗,特别是针对一些感染因素所致的肿瘤,IFN 更有优势。然而相比于在其他肿瘤中的良好效用,IFN 在 UM 中的治疗效果却较差。Lane 等<sup>[12]</sup>对 121 例具有高转移风险的睫状体或脉络膜黑色素瘤患者每周分 3 次皮下注射 300 万 U 的 IFN- $\alpha$ -2a,以评估 IFN- $\alpha$ -2a 降低 UM 患者死亡率的作用,结果发现与单独放射治疗或眼球摘除的患者相比,增加 IFN- $\alpha$ -2a 的治疗并不会改善患者的生存率,5 年的死亡率达到 15%~17%。而 Richtig 等<sup>[13]</sup>用皮下注射相同剂量的 IFN- $\alpha$ -2b 治疗 39 例 UM 患者发现,46% 的患者由于严重的副作用不得不减低治疗剂量,这些不良反应包括白细胞降低、血小板减少、心脏和肝功能异常等,而最终的结果显示 IFN 对于 UM 患者并不具有延长生存期的作用。总的来说,虽然 IFN 在治疗皮肤黑色素瘤中具有较好的效果,但由于两种恶性黑色素瘤在发病机制、体内生长环境、生物学特征等方面存在较大差异,所以暂时还不能将 IFN 应用于 UM 的临床治疗中。

**2.2 单克隆抗体** 单克隆抗体起初是由 B 淋巴细胞与骨髓瘤细胞融合而成的杂交瘤细胞分泌的抗体,只能识别抗原分子某一特定决定簇。根据单克隆抗体作用肿瘤细胞方式的不同,目前所使用的抗肿瘤单克隆抗体大致可以分为以下几类,一类是直接抗肿瘤单克隆抗体,特异性单克隆抗体可以定向与肿瘤细胞表面的抗原结合,进而阻断肿瘤细胞内某些信号通路的转导,发挥抑制肿瘤细胞增殖或诱导凋亡的效应;另一类是抗肿瘤单克隆抗体偶联物,这些偶联物包括化学药物、放射性核素和毒素,可以通过单克隆抗体的特异性,被靶向运输至肿瘤细胞,而不会对正常细胞产生杀伤作用,从而提高疗效,减少副作用;还有一类是免疫介导的肿瘤细胞杀伤作用物质,单克隆抗体注入人体后可以诱发补体活化、激活抗体依赖的细胞毒作用以及参与 T 淋巴细胞功能的调控,增强自身免疫反应杀伤肿瘤细胞<sup>[14]</sup>。

易普利姆玛(ipilimumab)是一种特异性人细胞毒性 T 淋巴细胞抗原 4(cytotoxic T lymphocyte antigen 4,CTLA-4)抑制剂,美国食品药品监督管理局(food and drug administration,FDA)在 2011 年批准其用于治疗晚期恶性皮肤黑色素瘤,其主要作用是通过增强 T 淋巴细胞介导的免疫应答发挥抗肿瘤效应。CTLA-4 是 T 淋巴细胞表面的跨膜受体,可以与 CD28 竞争性结合配体 B7,负性调控 T 淋巴细胞的活性。研究发现,CTLA-4 与 B7 结合后可以限制 CD28 参与的信号转导,导致 T 淋巴细胞无法发生免

疫应答;还可以通过抑制白细胞介素-2 及其受体的产生,使 T 淋巴细胞滞留在 G1 期,发生增殖抑制;并且能够诱导 T 淋巴细胞凋亡。而注射易普利姆玛可以特异性结合 CTLA-4,阻断 CTLA-4 与 B7 结合,恢复 T 淋巴细胞活性,增强机体自身免疫反应杀伤癌细胞<sup>[15]</sup>。

Danielli 等<sup>[16]</sup>首次在 UM 患者中评估了易普利姆玛的效用和安全性,他们将易普利姆玛以  $10 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$  的剂量经静脉滴注入 30 例 UM 患者体内,分别在治疗后 12 周、24 周和 36 周评估疗效和药物的不良反应,结果发现一些患者病情得到控制,总生存期得到改善。同时只有 3 例患者出现严重的不良反应,包括血小板减少症、腹泻等。而在 Zimmer 等<sup>[17]</sup>主导的多中心临床试验中,入组 52 例 III 期或 IV 期转移性 UM 患者,根据有无接受过化学治疗分为两组,均进行易普利姆玛  $3 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$  治疗 4 个周期,其中 47% 的患者病情稳定,在治疗后 12 周和 24 周疾病的控制率分别达到 47% 和 21%,但同时有 35 例患者出现了副作用。Luke 等<sup>[18]</sup>进行了一项回顾性调查,对在美国和欧洲四家医院接受过易普利姆玛治疗的患者展开分析发现易普利姆玛治疗 UM 可以获得持久的效果,并且药物毒性可控。不同治疗中心的临床试验结果虽然在易普利姆玛的不良反应方面存在差异,但总体显示易普利姆玛可以有效地延长 UM 患者的生存期,稳定病情。

### 3 分子靶向治疗

肿瘤的分子靶向治疗相对于其他的药物治疗手段,具有高度的特异性,可以通过阻断癌细胞内信号通路转导和生物学途径,在肿瘤细胞恶变的多个环节中发挥作用。针对 UM 发生和发展过程中的信号通路,研究者设计了相应的靶向药物并进行了临床试验。

**3.1 MEK 靶向抑制剂** 大量的文献证实 GNAQ 和 GNA11 突变在 UM 的发生和进展中发挥着非常重要的作用。近乎 80% 的 UM 患者均具有 GNAQ 或 GNA11 突变,二者原本是 G 蛋白偶联受体  $\alpha$  亚基 q 家族的两个编码序列,发生突变后可以使 G 蛋白偶联受体介导的信号通路发生持续活化<sup>[19]</sup>。在 UM 的发病机制中,GNAQ 或 GNA11 突变后可以激活磷脂酶 C,进而将磷脂酰肌醇二磷酸分解为肌醇三磷酸和二酰甘油,后者可以进一步激活蛋白激酶 C。活化后的蛋白激酶 C 可以通过磷酸化丝裂原活化蛋白激酶通路下游分子,例如 RAF、MEK 和 ERK 而激活该通路,最终促进与细胞生存、增殖和分化相关的基因转录,导致 UM 的发生<sup>[20]</sup>。由于 UM 中缺乏 BRAF 突变,所以对于 MEK 的靶向抑制已经成为 UM 药物治疗研究的重点。司美替尼(selumetinib)是一种小分子 MEK 抑制剂,被证实对浆液性卵巢癌、腹膜癌、非小细胞肺癌等肿瘤具有治疗作用,近年来研究显

示司美替尼对于控制 UM 的进展可能也有帮助。

在 Patel 等<sup>[21]</sup>设计的 II 期临床随机试验中,最初纳入 20 例转移性 UM 患者,比较司美替尼和传统化学治疗药物 TMZ 的作用效果,结果发现司美替尼治疗后患者的中位无进展生存期达到 114 d,明显高于 TMZ 治疗后的 50 d。然而由于该研究样本量太小,研究者认为尚不能证实司美替尼的真正有效性。为了进一步验证司美替尼在转移性 UM 患者中的疗效,在 Carvajal 等<sup>[22]</sup>主导的一项由 15 个肿瘤中心参与的 II 期临床试验中,纳入 120 例转移性 UM 患者,对比他们在接受司美替尼( $75 \text{ mg}$ ,口服,每天 2 次)和 TMZ( $150 \text{ mg} \cdot \text{m}^{-2}$ ,口服,每 28 d 1 周期)或达卡巴嗪( $1000 \text{ mg} \cdot \text{m}^{-2}$ ,静滴,每 21 d 1 周期)治疗后的效果,结果显示传统化学治疗药物治疗后患者的中位无进展生存期是 7 周,而司美替尼治疗组达 15.9 周;14% 接受司美替尼治疗后的患者发生肿瘤退缩,而传统药物化学治疗后患者则未发现任何客观缓解。虽然在这项临床试验中司美替尼的疗效较传统化学治疗药物好,但 97% 的患者出现了不良反应,包括痤疮样皮疹、血清肌酸激酶增高、易疲劳等,其中 37% 的患者甚至出现了 3 级或以上的不良反应事件。如此之高的不良反应发生率可能会降低司美替尼治疗 UM 的临床应用价值。

为了使司美替尼在 UM 治疗中发挥更好的作用,Carvajal 等<sup>[23]</sup>借鉴了司美替尼联合达卡巴嗪治疗转移性皮肤黑色素瘤的经验,在一项由多国参与的 III 期临床试验中,评估了司美替尼联合达卡巴嗪对转移性 UM 患者的治疗作用,129 例未接受过治疗的患者以 3 : 1 的比例分为司美替尼联合达卡巴嗪组和安慰剂联合达卡巴嗪组,在接受相应的治疗后,研究者发现与安慰剂联合达卡巴嗪相比,司美替尼可以增强达卡巴嗪的作用,延长患者的中位无进展生存期,同时还能增加部分患者的客观缓解率。

曲美替尼(trametinib)是另外一种 MEK 抑制剂,在 2013 年被美国 FDA 批准用于治疗晚期皮肤黑色素瘤。在一项曲美替尼的 I 期临床试验中,Falchook 等<sup>[24]</sup>纳入了 16 例 UM 患者,经过治疗后患者的无进展生存期达到 1.8 个月,虽然患者未获得客观缓解,但 50% 患者病情得到稳定。相比于曲美替尼对恶性皮肤黑色素瘤的良好作用,UM 患者对曲美替尼的反应较低。

**3.2 血管内皮生长因子/血管内皮生长因子受体靶向抑制剂** 血管内皮生长因子(vascular endothelial growth factor, VEGF)是一类具有多种生物学功能的细胞因子,可以促进血管内皮细胞的有丝分裂,增强内皮细胞的存活能力,诱导毛细血管的生成和增加血管通透性等<sup>[25]</sup>。在恶性肿瘤的生长和转移过程中,VEGF 发挥着重要的作用,既可以刺激血管内皮细胞的增殖,为肿瘤的生长提供血供和营养物质,又可以增加血管的通透性,加快基底膜降解,为肿瘤的

浸润及转移创造条件。国内学者在比较发生局部浸润及远处转移的UM患者与健康人群血清中VEGF的水平后发现,VEGF在前者的表达明显增高,提示VEGF与UM的转移密切相关<sup>[26-27]</sup>。贝伐单抗是一种重组人的单克隆IgG1抗体,可以通过特异性结合VEGF-A,阻断VEGF通路,发挥抑制血管生成的作用<sup>[28]</sup>。贝伐单抗最初在2004年被美国FDA批准用于抗肿瘤新生血管,已经在多种肿瘤中被证实具有良好的作用,包括结直肠癌、乳腺癌、小细胞肺癌等。目前一些研究者在小鼠的UM动物模型中发现使用贝伐单抗可以阻止UM的生长和进展。Yang等<sup>[29]</sup>将B16黑色素瘤细胞注射入小鼠的脉络膜上腔以诱发UM,再经腹腔内注射贝伐单抗,结果发现贝伐单抗可以抑制小鼠眼内原发肿瘤的生长,同时也会减少肝内转移灶形成。阿柏西普是一种可溶性重组融合蛋白,含有VEGFR-1、VEGFR-2以及人的IgG1的部分片段,能够作为“诱饵”与VEGF-A、VEGF-B、胎盘生长因子结合,从而抑制血管新生、降低血管通透性。阿柏西普在2011年被美国FDA批准用于治疗年龄相关性黄斑变性,近年来有研究显示它还可以改善转移性结直肠癌患者的预后<sup>[30]</sup>。Tahini等<sup>[31]</sup>在一项II期临床试验中,使用 $4\text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}$ 的剂量治疗UM患者,2周为1个周期,每4个周期后评估疗效,初步结果显示患者的中位无进展期达5.7个月,而中位总生存期可达19个月,证实阿柏西普对于转移性UM可能有效。

索拉非尼(sorafenib)是另一种可以抑制血管生成的抗肿瘤药物,不同于上述两种药物,其具有双重抗肿瘤作用。一方面它是RAF激酶的抑制剂,可以通过阻断RAS/RAF/MEK/ERK信号通路来抑制肿瘤的增殖;另一方面,它又能抑制VEGFR和血小板衍生生长因子受体的酪氨酸激酶活性,从而阻断肿瘤新生血管的形成,间接抑制肿瘤的生长和转移<sup>[32]</sup>。Mangiameli等<sup>[33]</sup>在用人体的UM细胞系92.1构建的鼠皮下种植瘤模型时增加索拉非尼的使用,发现可以明显抑制肿瘤的生长和肺部转移灶的形成,初步提示索拉非尼对UM具有抗癌作用。据此,Mouriaux等<sup>[34]</sup>在一项由多中心联合进行的索拉非尼治疗转移性UM的II期临床试验中发现,索拉非尼可以使31.2%的受试患者的无进展生存期达到6个月,同时6个月的总生存率可达62.5%。然而,34.3%的患者会出现3级以上的药物不良反应,以疲倦最常见。而当索拉非尼和FTMU联合使用时,则可以使37.5%的IV期转移性UM患者的病情得到局部控制或稳定,使这些已经发生转移患者的平均中位生存期达到15.9个月<sup>[35]</sup>。

**3.3 其他的UM靶向抑制剂** C-KIT是膜结合酪氨酸激酶受体,大量的研究表明它在UM中的表达率达75%,高表达C-KIT的UM细胞具有更强的增殖和侵袭能力<sup>[36]</sup>。伊马替尼(imatinib)是一种多靶

点酪氨酸激酶抑制剂,其中治疗靶点包括C-KIT。Penel等<sup>[37]</sup>在一项II期临床试验中使用伊马替尼治疗转移性UM患者,结果发现低剂量伊马替尼(每天200~400mg)的治疗效果并不佳,剂量只有达到每天800mg才能稍微延长患者的生存期,但研究者认为这种高剂量伊马替尼的作用是一种毒性反应,会引发患者诸多的副作用,因此已经停止了该项临床试验。舒尼替尼(sunitinib)是另一种口服的酪氨酸激酶抑制剂,靶点包括VEGFR、FLT-3、C-KIT和血小板衍生生长因子受体,它的作用效果优于伊马替尼。Mahipal等<sup>[38]</sup>的I期临床试验证实,舒尼替尼治疗转移性UM的整体临床有效率可达80%,在20例受试患者中1例可获得部分缓解,12例病情稳定,总的中位生存期和疾病无进展期可达8.2个月和4.2个月。克里唑蒂尼(crizotinib)是一种c-Met抑制剂,而c-Met在80%转移性UM患者中均高表达<sup>[39]</sup>;Surriga等<sup>[40]</sup>将克里唑蒂尼应用到一种UM转移小鼠模型中,发现与对照组相比可以明显减少UM转移至肝和肺,有望进行后续的临床试验。

#### 4 问题和展望

综上所述,目前国外学者已经针对UM的药物治疗开展了大量的临床试验,但真正安全和有效的治疗药物仍然缺乏。很多试验药物选择主要依据皮肤恶性黑色素瘤的治疗经验,但由于两种肿瘤在发病机制、肿瘤生长环境、转移途径等诸多方面存在差异,决定了这些药物在UM的治疗中收效甚微,因此亟待寻找UM特异性的靶向治疗药物。同时我们也应当明确,UM是一种发病率很低的眼内恶性肿瘤,组织进行大样本的临床试验存在困难,需要加强国内多中心的合作。

#### 参考文献

- [1] SHOUSHARI AN, CARVAJAL RD. Treatment of uveal melanoma[J]. *Cancer Treat Res*, 2016, 167: 281-293.
- [2] SPAGNOLO F, CALTABIANO G, QUEIROLO P. Uveal melanoma[J]. *Cancer Treat Rev*, 2012, 38(5): 549-553.
- [3] LI ZH, LI XM, YANG D, XU G, ZHOU YY, WU SH, et al. Effect of radiotherapy combined with temozolomide on cerebral glioblastoma[J]. *J Xinxiang Med Univ*, 2015, 32(6): 529-532, 536.  
李子煌, 李先明, 杨东, 徐钢, 周亚燕, 吴事海, 等. 放射治疗联合替莫唑胺治疗脑胶质母细胞瘤疗效观察[J]. *新乡医学院学报*, 2015, 32(6): 529-532, 536.
- [4] BEDIKIAN AY, PAPADOPOULOS N, PLAGER C, ETON O, RING S. Phase II evaluation of temozolomide in metastatic choroidal melanoma[J]. *Melanoma Res*, 2003, 13(3): 303-306.
- [5] LEYVRAS S, PIPERNO-NEUMANN S, SUCIU S, BAURAIN JF, ZDZIENICKI M, TESTORI A, et al. Hepatic intra-arterial versus intravenous fotemustine in patients with liver metastases from uveal melanoma (EORTC 18021): a multicentric randomized trial[J]. *Ann Oncol*, 2014, 25(3): 742-746.
- [6] HOMSI J, BEDIKIAN AY, PAPADOPOULOS NE, KIM KB, HWU WJ, MAHONEY SL, et al. Phase 2 open-label study of weekly docosahexaenoic acid-paclitaxel in patients with metastatic uveal melanoma[J]. *Melanoma Res*, 2010, 20(6): 507-510.
- [7] KIVELA T, SUCIU S, HANSSON J, KRUIT WH, VUORISTO MS,

- KLOKE O, *et al.* Bleomycin, vincristine, lomustine and dacarbazine (BOLD) in combination with recombinant interferon alpha-2 b for metastatic uveal melanoma [J]. *Eur J Cancer*, 2003, 39(8): 1115-1120.
- [8] O'NEILL PA, BUTT M, ESWAR CV, GILLIS P, MARSHALL E. A prospective single arm phase II study of dacarbazine and treosulfan as first-line therapy in metastatic uveal melanoma [J]. *Melanoma Res*, 2006, 16(3): 245-248.
- [9] FLAHERTY KT, LEE SJ, ZHAO F, SCHUCHTER LM, FLAHERTY L, KEFFORD R, *et al.* Phase III trial of carboplatin and paclitaxel with or without sorafenib in metastatic melanoma [J]. *J Clin Oncol*, 2013, 31(3): 373-379.
- [10] HAN C, YOU XH, NIE N, SONG Y. Research advances in tumor immunotherapy [J]. *J Shanxi Med*, 2015, 4(44): 502-503. 韩策, 尤向辉, 聂娜, 宋扬. 肿瘤免疫治疗研究进展 [J]. 陕西医学杂志, 2015, 44(4): 502-503.
- [11] MINN AJ. Interferons and the immunogenic effects of cancer therapy [J]. *Trends Immunol*, 2015, 36(11): 725-737.
- [12] LANE AM, EGAN KM, HARMON D, HOLBROOK A, MUNZENRIDER JE, GRAGOUAS ES. Adjuvant interferon therapy for patients with uveal melanoma at high risk of metastasis [J]. *Ophthalmology*, 2009, 116(11): 2206-2212.
- [13] RICHTIG E, LANGMANN G, SCHLEMMER G, MULLNER K, PAPAETHYMIIOU G, BERGTHALER P, *et al.* Safety and efficacy of interferon alfa-2 b in the adjuvant treatment of uveal melanoma [J]. *Ophthalmologie*, 2006, 103(6): 506-511.
- [14] WU XT, PAN L, TANG CZ. Research advances in monoclonal antibody of anticancer drugs and its market dynamics [J]. *J Xinxiang Med Univ*, 2011, 28(4): 520-523. 吴晓彤, 潘磊, 唐超智. 单克隆抗体抗肿瘤药物研究进展及其市场动态 [J]. 新乡医学院学报, 2011, 28(4): 520-523.
- [15] GRAZIANI G, TENTORI L, NAVARRA P. Ipilimumab; a novel immunostimulatory monoclonal antibody for the treatment of cancer [J]. *Pharmacol Res*, 2012, 65(1): 9-22.
- [16] DANIELLI R, RIDOLFI R, CHIARION-SILENI V, QUEIROLO P, TESTORI A, PLUMMER R, *et al.* Ipilimumab in pretreated patients with metastatic uveal melanoma: safety and clinical efficacy [J]. *Cancer Immunol Immunother*, 2012, 61(1): 41-48.
- [17] ZIMMER L, VAUBEL J, MOHR P, HAUSCHILD A, UTIKAL J, SIMON J, *et al.* Phase II DeCOG-study of ipilimumab in pretreated and treatment-naïve patients with metastatic uveal melanoma [J]. *PLoS One*, 2015, 10(3): e0118564.
- [18] LUKE JJ, CALLAHAN MK, POSTOW MA, ROMANO E, RAMAIIYA N, BLUTH M, *et al.* Clinical activity of ipilimumab for metastatic uveal melanoma: a retrospective review of the Dana-Farber Cancer Institute, Massachusetts General Hospital, Memorial Sloan-Kettering Cancer Center, and University Hospital of Lausanne experience [J]. *Cancer*, 2013, 119(20): 3687-3695.
- [19] HARBOUR JW. The genetics of uveal melanoma: an emerging framework for targeted therapy [J]. *Pigment Cell Melanoma Res*, 2012, 25(2): 171-181.
- [20] SHOUSHARI AN, CARVAJAL RD. GNAQ and GNA11 mutations in uveal melanoma [J]. *Melanoma Res*, 2014, 24(6): 525-534.
- [21] PATEL M, SMYTH E, CHAPMAN PB, WOLCHOK JD, SCHWARTZ GK, ABRAMSON DH, *et al.* Therapeutic implications of the emerging molecular biology of uveal melanoma [J]. *Clin Cancer Res*, 2011, 17(8): 2087-2100.
- [22] CARVAJAL RD, SOSMAN JA, QUEVEDO JF, MILHEM MM, JOSHUA AM, KUDCHADKAR RR, *et al.* Effect of selumetinib vs chemotherapy on progression-free survival in uveal melanoma: a randomized clinical trial [J]. *JAMA*, 2014, 311(23): 2397-2405.
- [23] CARVAJAL RD, SCHWARTZ GK, MANN H, SMITH I, NATHAN PD. Study design and rationale for a randomised, placebo-controlled, double-blind study to assess the efficacy of selumetinib (AZD6244; ARRY-142886) in combination with dacarbazine in patients with metastatic uveal melanoma (SUMIT) [J]. *BMC Cancer*, 2015, 15: 467.
- [24] FALCHOOK GS, LEWIS KD, INFANTE JR, GORDON MS, VOGELZANG NJ, DEMARINI DJ, *et al.* Activity of the oral MEK inhibitor trametinib in patients with advanced melanoma: a phase 1 dose-escalation trial [J]. *Lancet Oncol*, 2012, 13(8): 782-789.
- [25] SUN J, LI XR. Anti-VEGF strategies to control ocular neovascularization [J]. *Rec Adv Ophthalmol*, 2008, 28(1): 65-68. 孙靖, 李筱荣. 靶向血管内皮生长因子治疗眼新生血管的研究进展 [J]. 眼科新进展, 2008, 28(1): 65-68.
- [26] FU T, WEI WB, WANG Y, LIU XC. Clinical significance of serum level of VEGF in uveal melanoma [J]. *Chin Ophthalmol Res*, 2005, 23(6): 604-606. 傅涛, 魏文斌, 王阳, 刘小超. 葡萄膜黑色素瘤患者血清血管内皮生长因子浓度及临床意义 [J]. 眼科研究, 2005, 23(6): 604-606.
- [27] BAI HL, LIU Q, WEN J, WU XL. Association of serum vascular endothelial growth factor and tumor metastasis in uveal melanoma [J]. *Int Eye Sci*, 2015, 15(9): 1596-1599. 白惠玲, 刘勤, 文瑾, 吴小玲. 葡萄膜恶性黑色素瘤中血管内皮生长因子水平与肿瘤转移的关系 [J]. 国际眼科杂志, 2015, 15(9): 1596-1599.
- [28] LIU L, MA X. Prospect of Bevacizumab in treatment of iris neovascularization [J]. *Rec Adv Ophthalmol*, 2010, 30(5): 493-496. 刘琳, 马翔. 贝伐单抗在虹膜新生血管治疗中的应用 [J]. 眼科新进展, 2010, 30(5): 493-496.
- [29] YANG H, JAGER MJ, GROSSNIKLAKUS HE. Bevacizumab suppression of establishment of micrometastases in experimental ocular melanoma [J]. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2010, 51(6): 2835-2842.
- [30] SYED YY, MCKEAGE K. Aflibercept; a review in metastatic colorectal cancer [J]. *Drugs*, 2015, 75(12): 1435-1445.
- [31] TARHINI AA, FRANKEL P, MARGOLIN KA, CHRISTENSEN S, RUEL C, SHIPE-SPOTLOE J, *et al.* Aflibercept (VEGF Trap) in inoperable stage III or stage IV melanoma of cutaneous or uveal origin [J]. *Clin Cancer Res*, 2011, 17(20): 6574-6581.
- [32] IBRAHIM N, YU Y, WALSH WR, YANG JL. Molecular targeted therapies for cancer: sorafenib mono-therapy and its combination with other therapies (review) [J]. *Oncol Rep*, 2012, 27(5): 1303-1311.
- [33] MANGIAMELI DP, BLANSFIELD JA, KACHALA S, LORANG D, SCHAFFER PH, MULLER GW, *et al.* Combination therapy targeting the tumor microenvironment is effective in a model of human ocular melanoma [J]. *J Transl Med*, 2007, 5: 38.
- [34] MOURIAUX F, SERVOIS V, PARIENTI JJ, LESIMPLE T, THYSS A, DUTRIEAUX C, *et al.* Sorafenib in metastatic uveal melanoma: efficacy, toxicity and health-related quality of life in a multicentre phase II study [J]. *Br J Cancer*, 2016, 115(1): 20-24.
- [35] NIEDERKORN A, WACKERNAGEL W, ARTL M, SCHWANTZER G, AIGNER B, RICHTIG E. Response of patients with metastatic uveal melanoma to combined treatment with fotemustine and sorafenib [J]. *Acta Ophthalmol*, 2014, 92(8): e696-697.
- [36] PEREIRA PR, ODASHIRO AN, MARSHALL JC, CORREA ZM, BELFORT R, BURNIER MN. The role of c-kit and imatinib mesylate in uveal melanoma [J]. *J Carcinog*, 2005, 4: 19.
- [37] PENEL N, DELCAMBRE C, DURANDO X, CLISANT S, HEBBAR M, NEGRIER S, *et al.* O-Mel-Inib; a Cancero-pole Nord-Ouest multicenter phase II trial of high-dose imatinib mesylate in metastatic uveal melanoma [J]. *Invest New Drugs*, 2008, 26(6): 561-565.
- [38] MAHIPAL A, TIJANI L, CHAN K, LAUDADIO M, MASTRANGELO MJ, SATO T. A pilot study of sunitinib malate in patients with metastatic uveal melanoma [J]. *Melanoma Res*, 2012, 22(6): 440-446.
- [39] BARISIONE G, FABBII M, GINO A, QUEIROLO P, ORGIANO L, SPANO L, *et al.* Potential role of soluble c-Met as a new candidate biomarker of metastatic uveal melanoma [J]. *JAMA Ophthalmol*, 2015, 133(9): 1013-1021.
- [40] SURRIGA O, RAJASEKHAR VK, AMBROSINI G, DOGAN Y, HUANG R, SCHWARTZ GK. Crizotinib, a c-Met inhibitor, prevents metastasis in a metastatic uveal melanoma model [J]. *Mol Cancer Ther*, 2013, 12(12): 2817-2826.