

# 甲磺酸伊马替尼胶囊治疗 *C-KIT* 突变型晚期黑色素瘤的疗效及安全性观察

陈含笑, 斯璐, 毛丽丽, 白雪, 王轩, 迟志宏, 崔传亮, 盛锡楠, 连斌, 唐碧霞, 鄢谢桥, 周莉, 李思明, 郭军

(北京大学临床肿瘤学院, 北京肿瘤医院暨北京市肿瘤防治研究所, 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] 分析 *C-KIT* 突变型晚期黑色素瘤患者接受甲磺酸伊马替尼胶囊治疗的疗效及不良反应。 [方法] *C-KIT* 突变型晚期黑色素瘤患者接受甲磺酸伊马替尼胶囊靶向治疗 (400mg 每日 1 次), 直至疾病进展或无法耐受, 观察临床疗效和安全性。 [结果] 17 例患者接受甲磺酸伊马替尼治疗, 中位随访时间 31.7 个月 (2.9~46.1 个月), 1 年生存率 88.0%, 客观有效率 (objective response rate, ORR) 31.3%, 疾病控制率 (disease control rate, DCR) 68.8%, 5 例部分缓解 (partial response, PR) 患者中, 4 例为 11、13 号外显子突变 (80.0%)。中位无疾病进展时间 (progression-free survival, PFS) 3.0 个月 (95%CI: 0.2~7.4), 治疗有效患者 (PR+SD) 较无效患者 (PD) 者 PFS、OS 均明显延长 (中位 PFS 8.3 个月 vs 1.2 个月,  $P < 0.001$ ; 中位 OS 31.7 个月 vs 20.1 个月,  $P = 0.223$ )。不良反应主要包括水肿 (35.2%), 腹泻 (35.2%), 乏力 (29.4%), 恶心、呕吐 (17.6%), 皮疹 (6.0%)。 [结论] 甲磺酸伊马替尼胶囊治疗 *C-KIT* 突变型晚期恶性黑色素瘤的临床疗效佳, 且安全性良好。

**关键词:** 伊马替尼; 黑色素瘤; 疗效; 不良反应

**中图分类号:** R739.5 **文献标识码:** A **文章编号:** 1671-170X(2016)07-0569-05

**doi:** 10.11735/j.issn.1671-170X.2016.07.B009

## Efficacy and Safety of Imatinib Mesylate in Treatment of Advanced Melanoma with *C-KIT* Mutation

CHEN Han-xiao, SI Lu, MAO Li-li, et al.

(Peking University School of Oncology, Beijing Cancer Hospital and Institute, Key Laboratory of Carcinogenesis and Translational Research, Ministry of Education, Beijing 100142, China)

**Abstract:** [Objective] To evaluate the efficacy and safety of tyrosine kinase inhibitor imatinib mesylate in treatment for patients with advanced melanoma harboring *C-KIT* mutation. [Methods] Patients with advanced melanoma received a continuous dose of imatinib mesylate 400mg/d unless intolerable toxicities or disease progression occurred. The efficacy and adverse events were observed. [Results] Seventeen patients were eligible for evaluation, and the median follow-up time was 31.7 months (2.9~46.1 months). One-year overall survival (OS) rate was 88.0%. The objective response rate (ORR) and disease control rate (DCR) were 31.3% and 68.8%, respectively. Among 5 partial response (PR) patients, 4 cases with harbored mutations in exon 11 or 13. The median progression-free survival (PFS) was 3.0 months (95%CI: 0.2~7.4). PFS and OS was longer in patients who got PR or SD (stable disease) compared with those of progressive disease (PD) (median PFS 8.3 months vs 1.2 months,  $P < 0.001$ ; median OS 31.7 months vs 21.0 months,  $P = 0.223$ ). The main adverse events included edema (35.2%), diarrhea (35.2%), fatigue (29.4%), nausea/vomiting (17.6%) and rash (6.0%). [Conclusion] Imatinib is effective for patients of advanced melanoma harboring *C-KIT* mutation, with tolerable adverse events.

**Subject words:** imatinib; melanoma; efficacy; toxicity

恶性黑色素瘤恶性程度高, 预后差, 中国黑色

**基金项目:** 国家自然科学基金 (81301984); 教育部新世纪优秀人才支持计划 (NCET-13-0007); 北京市科技新星计划 (XX2013027); 北京市优秀人才培养资助青年拔尖个人项目 (2014000021223ZK26)

**通讯作者:** 郭军, 主任医师, 教授, 博士生导师, 博士; 北京大学临床肿瘤学院肾癌黑色素瘤科, 北京市阜成路 52 号 (100142); E-mail: guoj307@126.com

**收稿日期:** 2016-03-04; **修回日期:** 2016-04-28

素瘤发病率和死亡率分别为 0.6/10 万和 0.3/10 万<sup>[1]</sup>, 而与之相反的, 黑色素瘤的内科治疗在很长一段时期内停滞不前, 化疗药物的金标准达卡巴嗪的有效率仅为 3.7%<sup>[2]</sup>。近年来小分子靶向药物的研发大大改善了黑色素瘤患者的生存<sup>[3,4]</sup>。

我国黑色素瘤患者中最常见的亚型是肢端和黏

膜黑色素瘤, 其 *C-KIT* 基因变异率分别为 19.2% 和 19.8%<sup>[5]</sup>, 而高加索人的表浅扩散型黑色素瘤 *C-KIT* 变异率只有 1.5%<sup>[6,7]</sup>。因此针对 *C-KIT* 为靶点的个体化靶向治疗对于中国黑色素瘤患者来说尤为重要。

甲磺酸伊马替尼片(格列卫, 瑞士诺华公司)可选择性抑制 *C-KIT*、*BCR-ABL*、*c-ABL*、*PDGFR* 等多种酪氨酸激酶, 通过结合酪氨酸位点并与 ATP 酶竞争, 阻断下游通路, 已在慢性粒细胞性白血病(CML)、胃肠间质瘤中发挥重要抗肿瘤作用<sup>[8,9]</sup>, 近几年其在晚期恶性黑色素瘤中的疗效也逐步得到验证<sup>[10-12]</sup>。本研究分析国产甲磺酸伊马替尼胶囊(格尼可<sup>®</sup>, 正大天晴药业集团)在晚期黑色素瘤患者的疗效以及药物不良反应, 探讨其临床应用价值。

## 1 资料与方法

### 1.1 研究对象

自 2013 年至 2015 年对就诊于北京大学肿瘤医院肾癌黑色素瘤内科的 415 例晚期黑色素瘤患者(肿瘤分期遵照 AJCC 第 7 版 TNM 分期)进行 *C-KIT* 基因检测, 其中 73 例存在 *C-KIT* 基因突变, 其中 17 例晚期黑色素瘤患者服用了甲磺酸伊马替尼胶囊(格尼可<sup>®</sup>, 正大天晴药业集团), 400mg 每日 1 次口服, 直至不良反应不能耐受或疾病进展, 可根据患者的不良反应酌情调整治疗剂量。这 17 例 *C-KIT* 突变型晚期黑色素瘤患者, 中位年龄 55 岁。肢端型黑色素瘤 9 例(52.9%), 黏膜型 4 例(23.5%), 其中 11 例(64.7%)患者分期为 M1c 期。11 例(64.7%)患者接受格尼可作为一线方案治疗, 另各有 3 例(17.6%)接受格尼可作为二线、三线治疗。单独 11 号、13 号外显子突变者分别为 6 例(35.2%)、4 例(23.5%), 5 例(29.4%)同时存在 *C-KIT* 多个点突变(Table 1)。

### 1.2 DNA 提取及测序

提取福尔马林固定石蜡包埋组织切片 DNA(QIAamp DNA FFPE Tissue Kit, Qiagen, Hilden, Germany), 利用聚合酶链反应技术(巢式 PCR)<sup>[5]</sup>对 *C-KIT* 第 9、11、13、17 及 18 号外显子进行扩增, 纯化 PCR 产物(QIAquick, Qiagen), 利用 ABI 3130 自动测序仪进行直接测序(Applied Biosystems, Foster City, CA)。

### 1.3 疗效及不良反应评价

患者每 8 周接受胸部、腹部及盆腔 CT 检查, 根

**Table 1 Clinicopathologic features of the patients treated with imatinib (%)**

Features		N
Age(years old)	Median	55
Gender	Male	12 (29.4)
	Female	5(70.6)
Pathologic type	Acral	9(52.9)
	Mucosal	4(23.5)
	CSD	3(17.6)
	Others	1 (5.9)
Stage	2	11(64.7)
	3	1(5.9)
	4	5(29.4)
LDH	>ULN	13(76.5)
	<ULN	4(23.5)
Imatinib therapy	First line	11(64.74)
	Second line	3(17.6)
	Third line	3(17.6)

Note: LDH; lactate dehydrogenase; CSD; chronic sun damaged; ULN; upper limit of normal.

据 RECIST 标准进行疗效评价, 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。疗效评价分为完全缓解(complete remission, CR), 部分缓解(partial remission, PR), 稳定(stable disease, SD)和进展(disease progression, PD), 以 CR+PR 计算客观有效率(objective response rate, ORR), 以 CR+PR+SD 计算疾病控制率(disease control rate, DCR)。

### 1.4 统计学处理

统计学处理采用 SPSS 19.0 统计软件进行处理, 包括卡方检验、Kaplan-Meier 生存分析、COX 回归, 分析无进展生存期(progression-free survival, PFS)和总生存期(overall survival, OS), 其中 PFS 定义为靶向治疗开始到疾病进展或死亡的时间, OS 定义为一线治疗开始至死亡或末次随访时间。*P* 值均为双侧检验, 以 *P*<0.05 为差异有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 疗效及生存分析

对上述患者进行随访, 中位随访时间 31.7 个月(2.9~46.1 个月), 其中 31.3%(5/17)患者最佳疗效为 PR, 57.5%(6/17)最佳疗效为 SD, 疾病控制率(DCR)为 68.8%。其中, 11、13 号外显子突变患者较其他位点突变更有效 (ORR 分别为 37.5% vs 25.0%, DCR

分别为 87.5% vs 50.0%,  $P=0.36$ ), 而 5 例 PR 患者中, 4 例为 11、13 号外显子突变 (80.0%), 而多个点突变的患者较单个点突变对伊马替尼更为敏感, ORR 为 40.0% (Table 2)。

**Table 2 The comparison of patients with different C-KIT mutation status (%)**

Mutation site	N	PR	SD	PD
Exon 9	1	0	1(100.0)	0
Exon 11	4	1(25.0)	2(50.0)	1(25.0)
Exon 13	4	2(50.0)	2(50.0)	0
Exon 17	3	0(33.3)	0	2(66.7)
Multiple	5	2(40.0)	1(20.0)	2(40.0)

所有患者中位 PFS 3.0 个月 (95%CI: 0.2~7.4), 6 个月 PFS 率约 35%。其中, 最佳疗效 PR 或 SD 的患者 PFS 明显长于 PD 患者 (中位 PFS 8.3 个月 vs 1.2 个月,  $P<0.001$ ) (Figure 1)。11 或 13 号外显子突变患者与其他位点突变患者相比, PFS 明显延长 (中位 PFS 8.3 个月 vs 2.9 个月,  $P=0.097$ ), 而多个点突变者 PFS 较单点突变患者延长 (中位 PFS 5.5 个月 vs 2.9 个月), 但  $P$  值无统计学差异 ( $P=0.33$ )。另外, 一线伊马替尼治疗者 PFS 较二线、三线延长, 但  $P$  值无统计学差异 (中位 PFS 5.4 个月 vs 1.5 个月,  $P=0.37$ )。其他如性别、年龄及乳酸脱氢酶 (LDH) 水平也均与 PFS 无关 ( $P$  值分别为 0.89、0.22、0.16)。

截止末次随访, 5 例患者仍未出现疾病进展, 9

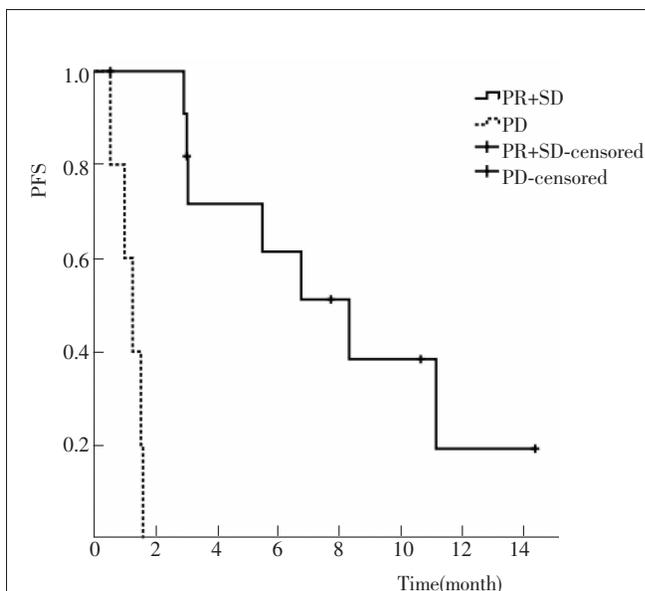
例患者仍存活, 1 年、2 年生存率分别为 88.0%、57.0%。中位 OS 31.7 个月 (95%CI: 21.0~42.7), 其中, 最佳疗效 PR 或 SD 的患者生存优于 PD 患者 (中位 OS 31.7 个月 vs 20.1 个月,  $P=0.223$ ) (Figure 2), 靶向治疗前 LDH 水平高于正常值者 OS 明显下降 (LDH 水平低者中位 OS 未达到,  $P=0.049$ ), 而突变位点、性别、年龄、分期等因素与总生存无关 ( $P$  值分别为 0.89、0.64、0.25、0.16)。

## 2.2 不良反应

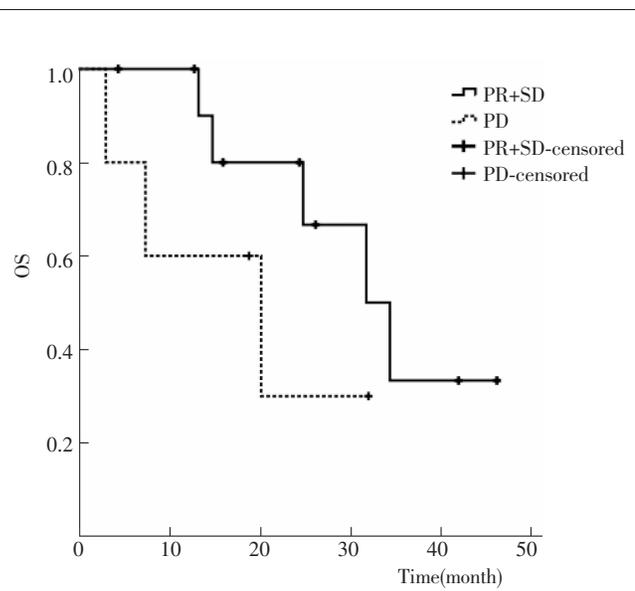
13 例患者发生 1 个以上的不良事件, 最常见的不良反应为水肿 (35.2%), 腹泻 (35.2%), 乏力 (29.4%), 恶心、呕吐 (17.6%), 皮疹 (6.0%), 一般为 1~2 级, 未见 3 级以上不良反应。无治疗相关死亡。

## 3 讨论

我国恶性黑色素瘤患者中, 17% 存在 *C-KIT* 基因变异<sup>[5]</sup>。甲磺酸伊马替尼片 (格列卫®) 是一种小分子酪氨酸酶抑制剂, 可选择性抑制变异型 *C-KIT* 酪氨酸酶位点从而达到治疗黑色素瘤的目的<sup>[10,11]</sup>。但由于其价格昂贵, 大多中国患者难以承受。甲磺酸伊马替尼胶囊 (格尼可®) 与格列卫® 化学结构一致, 是正大天晴药业集团股份有限公司按照相关法律法规以及知识产权的要求, 历经 7 年研制出, 通过健康人体和患者药物代谢动力学及生物等效性的



**Figure 1 The relationship between efficacy of imatinib and PFS**



**Figure 2 The relationship between efficacy of imatinib and OS**

研究证实,格尼可与原研药相比,各项药动学参数均一致,不良反应的发生率无差异,与原研药伊马替尼生物等效<sup>[13]</sup>,因此于2013年由SFDA批准在中国上市。前期在血液领域的临床研究证实疗效和安全性均与进口伊马替尼相似<sup>[14]</sup>。

为了评价格尼可<sup>®</sup>对晚期恶性黑色素瘤患者的疗效与安全性,我们总结了2013年7月至2015年10月期间接受格尼可<sup>®</sup>治疗的17例患者的临床资料,结果显示ORR为31.3%,DCR为68.8%,中位PFS3.0个月(95%CI:0.2~7.4),6月PFS率约35%。既往文献报道格列卫<sup>®</sup>治疗C-KIT变异型晚期恶性黑色素瘤的疗效16%~33.3%,PFS约3.5个月,6月PFS率36.6%。我们的研究结果显示格尼可<sup>®</sup>治疗C-KIT突变型晚期黑色素瘤患者的疗效与格列卫<sup>®</sup>相似<sup>[11,12,15,16]</sup>。同样作为小分子酪氨酸酶抑制剂,伊马替尼治疗C-KIT突变型黑色素瘤的有效率大不如BRAF抑制剂(81%)<sup>[3,17]</sup>,考虑可能与C-KIT基因突变位点多样化有关,本中心曾在502例黑色素瘤患者中检测到38个不同的突变位点<sup>[5]</sup>,而伊马替尼是泛KIT抑制剂,与单靶点抑制显然有差距。

本研究中还发现,11、13外显子突变患者较其他位点突变更有效,而5例PR患者中,4例为11、13号外显子突变。而既往研究中也发现,格列卫<sup>®</sup>并非对所有的C-KIT变异的患者都有效,而是对某些类型变异疗效比较好,比如C-KIT突变比扩增患者更有效,而11、13号外显子或是同时存在C-KIT多个点突变的患者则比其他位点突变者更有效<sup>[12,15,16]</sup>。我们研究的结果与既往格列卫<sup>®</sup>的报道一致。

本研究结果显示,国产伊马替尼治疗C-KIT突变型晚期黑色素瘤患者具有良好的安全性,格尼可<sup>®</sup>引起的不良反应多为1~2级,主要为水肿、恶心、皮疹、腹泻,多可耐受,且随治疗时间推移而逐渐减轻或消失。本中心既往一项关于格列卫<sup>®</sup>治疗C-KIT变异型恶性黑色素瘤的II期临床研究中,格列卫<sup>®</sup>最常见的不良反应也主要为水肿(100.0%)、食欲下降(55.8%)、乏力(51.2%)、恶心(37%)、皮疹(20.9%),血液学毒性主要为中性粒细胞减少(14%)<sup>[12]</sup>。本研究中格尼可<sup>®</sup>治疗恶性黑色素瘤患者的非血液学不良反应谱与格列卫<sup>®</sup>类似,但发生率明显下降,尤其是水钠储溜和皮疹方面,可能与药物差异有关。

综上所述,国产伊马替尼治疗C-KIT突变型晚

期恶性黑色素瘤的临床疗效与格列卫<sup>®</sup>相近,且安全性良好,价格低于格列卫<sup>®</sup>,患者治疗依从性较高。然而,本研究观察例数少,其长期疗效和安全性还有待于大宗的临床研究证实。

## 参考文献:

- [1] Ferlay J, Soerjomataram I, Ervik M, et al. GLOBOCAN 2012 v1.0, cancer incidence and mortality worldwide: IARC CancerBase No.11[EB/OL]. <http://globocan.iarc.fr>, 2014.
- [2] 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.
- [3] Chapman PB, 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.
- [4] Wolchok JD, Neyns B, Linette G, et al. Ipilimumab monotherapy in patients with pretreated advanced melanoma: a randomised, double-blind, multicentre, phase 2, dose-ranging study [J]. *Lancet Oncol*, 2010, 11(2): 155-164.
- [5] 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.
- [6] Curtin JA, Busam K, Pinkel D, et al. Somatic activation of KIT in distinct subtypes of melanoma [J]. *J Clin Oncol*, 2006, 24(26): 4340-4346.
- [7] Beadling C, Jacobson-Dunlop E, Hodi FS, et al. KIT gene mutations and copy number in melanoma subtypes[J]. *Clin Cancer Res*, 2008, 14(21): 6821-6828.
- [8] Druker BJ, Talpaz M, Resta DJ, et al. Efficacy and safety of a specific inhibitor of the BCR-ABL tyrosine kinase in chronic myeloid leukemia [J]. *N Engl J Med*, 2001, 344(14): 1031-1037.
- [9] Van Oosterom AT, Judson I, Verweij J, et al. Safety and efficacy of imatinib (STI571) in metastatic gastrointestinal stromal tumours: a phase I study [J]. *Lancet*, 2001, 358(9291): 1421-1423.
- [10] Hodi FS, Friedlander P, Corless CL, et al. Major response to imatinib mesylate in KIT-mutated melanoma [J]. *J Clin Oncol*, 2008, 26(12): 2046-2451.
- [11] Carvajal R, Chapman P, Wolchok J, et al. A phase II study of imatinib mesylate (IM) for patients with advanced melanoma harboring somatic alterations of KIT[A]. ASCO annual meeting proceedings[C], Orlando: ASCO, 2009.
- [12] 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.
- [13] Gao XH, Ding K, Yang L, et al. Bioequivalence of two kinds of imatinib preparations in healthy volunteers [J]. Chinese Journal of New Drugs and Clinical Remedies, 2013, 32(2):145-150. [高晓华, 丁莉坤, 杨林, 等. 两种伊马替尼制剂的人体生物等效性 [J]. 中国新药与临床杂志, 2013, 32(2):145-150.]
- [14] Chen J, Zhou L, Du SH, et al. Efficacy and safety of generic imatinib mesylate capsules produced in China for newly diagnosed chronic myeloid leukemia in chronic phase patients [J]. Chinese Journal of Hematology, 2015, 36 (3): 235-237. [陈娟, 周励, 杜圣红, 等. 国产伊马替尼治疗初发慢性髓性白血病的疗效与安全性观察[J]. 中华血液学杂志, 2015, 36(3):235-237.]
- [15] Carvajal RD, Antonescu CR, Wolchok JD et al. KIT as a therapeutic target in metastatic melanoma [J]. JAMA, 2011, 305(22):2327-2334.
- [16] Hodi FS, Corless CL, 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(26):3182-3190.
- [17] Flaherty KT, Puzanov I, Kim KB, et al. Inhibition of mutated, activated BRAF in metastatic melanoma [J]. N Engl J Med, 2010, 363(9):809-819.

## 2016 第二届肺癌精准诊疗钱江论坛暨第二届浙江省肿瘤精准诊疗学习班第一轮会议通知

在各位同仁的关心、支持和共同努力下,2015 年的首届肺癌精准诊疗钱江论坛暨首届浙江省肿瘤精准诊疗学习班成功举办,在推动国内同行的合作交流,推动肺癌等恶性肿瘤的多学科综合治疗、转化医学研究及临床实践方面起到了重要的作用。为此,“2016 第二届肺癌精准诊疗钱江论坛暨第二届浙江省肿瘤精准诊疗学习班”将由浙江省肿瘤医院、浙江省抗癌协会主办,肿瘤学杂志社承办,于 2016 年 10 月 14 日~16 日在美丽的杭州举行,我们再次诚挚地邀请您参加此次会议!

会议特别邀请了一批国内著名的肿瘤学专家及学者,围绕“聚焦精准,畅谈肿瘤”的大会主题,重点交流与探讨近年来恶性肿瘤,尤其是肺癌的精准诊疗进展,会议内容主要涉及恶性肿瘤新靶点研究、转化性研究、靶向治疗及耐药机制研究、免疫治疗新进展、肿瘤的多学科综合治疗等方面,解决临床诊断与治疗中存在的问题,分享肿瘤领域新观念和新进展。2016 第二届肺癌精准诊疗钱江论坛暨第二届浙江省肿瘤精准诊疗学习班为国家级继续教育项目,对全程参会者将按规定授予国家级 I 类继续教育学分 7 分。

●会议时间:2016 年 10 月 14 日~10 月 16 日,10 月 14 日报到,10 月 15 日全天会议,10 月 16 日上午撤离。会议日程详见第二轮通知。

●注册费用:

注册时间	2016 年 9 月 30 日前报名注册	现场注册
会务费	600 元/人	700 元/人

●报名方式:1. 短信报名:13819188644(联系人:徐艳珺)或 13735423545(联系人:谢发君);2. E-mail 报名:junxy88@163.com;3. 现场报到:报到时间:2016 年 10 月 14 日(周五)下午 13:00 起,报到及会议地点:详见第二轮通知。

●汇款方式:账号:1202020009900009865;户名:浙江《肿瘤学杂志》社;开户行:中国工商银行杭州半山支行

\* 请注明“2016 第二届肺癌精准诊疗钱江论坛”及汇款人单位和姓名

\* 经银行汇款后请电话通知会务组联系人,以及及时确定是否到款;也可先报名注册,到现场交费。

●会务组联系方式:地址:杭州市拱墅区半山东路 1 号;浙江省肿瘤医院胸部肿瘤内科 113 病区(310022)

联系人:谢发君 13735423545 徐艳珺 13819188644; 办公室电话:(0571)88122092,88122091;

E-mail:junxy88@163.com