

· 临床研究 ·

DOI: 10.3872/j.issn.1007-385X.2011.02.015

## 大剂量干扰素治疗是黑素瘤术后辅助治疗的首选方案(附 450 例观察)

迟志宏, 李思明, 盛锡楠, 崔传亮, 斯璐, 郭军(北京大学肿瘤医院暨北京市肿瘤防治研究所, 教育部恶性肿瘤发病机制及转化研究重点实验室 肾癌黑素瘤内科, 北京 100142)

**[摘要]** 目的: 回顾分析黑素瘤患者术后辅助治疗的临床资料, 评价不同的术后辅助治疗方案对患者无病生存(disease-free survival, DFS)的影响。方法: 收集2006年1月至2009年7月我科就诊的450例I至III期恶性黑素瘤患者(来自全国28个省市, 男239、女211例, 年龄12~85岁, 中位年龄51岁)的临床资料。所有患者均接受手术治疗, 术后辅助治疗包括大剂量干扰素治疗(2 200万IU静注, 每周5次, 共4周; 900万IU皮下注射, 每周3次, 共11个月)、化疗(方案以达卡巴嗪或替莫唑胺为主, 也有联合顺铂、紫杉醇、长春新碱等药物的方案)、化疗联合放疗和单纯放疗(原发灶或淋巴结引流区域放疗, 剂量40~60 Gy)等4个方案。结果: 450例I至III期恶性黑素瘤患者, 分别行原发病灶的局部切除、扩大切除或扩大切除联合区域淋巴结切除。术后184例患者未接受任何治疗, 84例患者接受了化疗, 25例患者接受了联合放化疗, 2例患者接受了单纯放疗, 该4组患者的中位DFS分别为13个月、20个月、29个月、23个月; 而155例接受了大剂量干扰素治疗患者的中位DFS尚未达到。化疗的不良反应主要为消化道不良反应、骨髓抑制、肝功能损伤等; 干扰素治疗的不良反应主要有白细胞降低、发热、乏力、转氨酶升高、厌食, 其中白细胞降低以及转氨酶升高达3或4级不良反应的发生率分别为15%和10%; 经对症处理后, 患者的不良反应均恢复正常。结论: I至III期恶性黑素瘤患者的手术切除方式以及术后辅助治疗的方案对于患者的DFS极为重要, 术后接受大剂量干扰素治疗延长恶性黑素瘤患者DFS的效果最好, 且安全性较好。

**[关键词]** 恶性黑素瘤; 辅助治疗; 干扰素; 无病生存

**[中图分类号]** R739.5; R730.54

**[文献标志码]** A

**[文章编号]** 1007-385X(2011)02-0196-05

## High-dose interferon is the first choice for postoperative adjuvant therapy of melanoma patients: An observation of 450 samples

CHI Zhi-hong, LI Si-ming, SHENG Xi-nan, CUI Chuan-liang, SI Lu, GUO Jun (Department of Kidney Cancer and Melanoma, Key Laboratory of Carcinogenesis and Translational Research of Ministry of Education, Cancer Hospital of Peking University & Beijing Institute for Cancer Research, Beijing 100142, China)

**[Abstract]** **Objective:** To retrospective study the clinical characteristics of melanoma patients receiving adjuvant therapy after surgery and to evaluate their disease-free survival (DFS) after different treatment options. **Methods:** Four hundred and fifty patients with malignant melanoma (stage I to III), who had received surgery in our center from January 2006 to July 2009, were included in the present study. The patients were from 28 cities, including 239 males and 211 females, with an age range of 12–85 years. After surgery, the patients received different adjuvant therapies, including high-dose interferon treatment (22 000 000 IU iv. 5 times a week for 4 weeks, or 9 000 000 IU sc. 3 times a week for 11 months), chemotherapy (most cases were treated with dacarbazine or temozolomide; some were treated with cisplatin, paclitaxel and vincristine combination), radiochemotherapy, or radiotherapy (primary tumors or tumor-draining lymph nodes, 40–60 Gy). **Results:** The surgical options included local resection of the primary lesion, expanded resection of the primary lesion, and extended resection and removal of regional lymph node. The median DFS were 15 months, 24 months and 13 months, respectively. Totally 184 patients did not receive any treatment after surgery, 84 received chemotherapy, 25 received radiochemotherapy, and 2 received radiotherapy; their median DFS were 13 months, 20 months, 29 months and 23 months, respectively. Totally 155 pa-

**[作者简介]** 迟志宏(1966–), 女, 副主任医师, 主要从事肾肿瘤、黑素瘤的内科治疗方面的研究。E-mail: zhihongchi@yahoo.com.cn

**[通信作者]** 郭军(GUO Jun, corresponding author), E-mail: guoj307@126.com

**[网络出版]** <http://www.cnki.net/kcms/detail/31.1725.R.20110325.1714.001.html>

tients received high-dose interferon treatment and the median DFS was not reached. The side effects of chemotherapy included gastrointestinal side effects, bone marrow suppression and liver damage. The side effects of high-dose interferon included leukopenia, fever, fatigue, increased aminotransferase and anorexia. The incidences of severe leukopenia and increased aminotransferase (reaching 3 or 4 degree) were 15% and 10%, respectively. All patients returned to normal after symptomatic treatment. **Conclusion:** Surgical resection and adjuvant therapy strategy are extremely important for DFS of patients with malignant melanoma in stage I to III. The best DFS can be obtained in malignant melanoma patients who receive high-dose interferon therapy after surgery, with better safety.

[ **Key words** ] malignant melanoma; adjuvant therapy; interferon; disease-free survival (DFS)

[ Chin J Cancer Biother, 2011, 18(2): 196-200 ]

中国恶性黑色素瘤的发病率较低,但是缺乏流行病学的统计数据。黑色素瘤恶性程度极高,术后局部复发及远处转移的发生率较大<sup>[1]</sup>。目前,对于黑色素瘤手术后的辅助治疗,抗癌协会临床肿瘤专业委员会建议参加临床试验或大剂量干扰素治疗。中国黑色素瘤发病的病理类型与西方国家推荐大剂量干扰素治疗临床试验所参与的白种人明显不同,尚没有关于中国人恶性黑色素瘤术后辅助治疗方面的报道,国内尚未形成一定的治疗规范。

本研究汇总我中心近3年来收治的450例I至III期恶性黑色素瘤患者的临床资料,对其术后的辅助治疗方式与无病生存时间(disease-free survival, DFS)进行了初步总结,以探讨中国恶性黑色素瘤患者术后辅助治疗哪种方法更值得推荐和应用。

## 1 材料与方法

### 1.1 受试对象入组标准

本组病例入选标准为:(1)所有患者均经手术病理确诊为恶性黑色素瘤;(2)全部患者按照AJCC黑色素瘤分期标准或相应部位恶性肿瘤分期标准明确分期为I至III期;(3)所有病灶均手术切除达临床无瘤状态;(4)一般体能状况评分ECOG $\leq$ 2分;(5)主要器官无严重的慢性疾患。

### 1.2 受试患者一般资料

本组所有病例均为2006年1月至2009年7月在我科就诊的I至III期恶性黑色素瘤患者,共450例,来自全国28个省市。患者的临床一般资料(表1)介绍如下:患者年龄为12~85岁,中位年龄为51岁;男性239例、女性211例;病理类型:雀斑痣样型3例,表浅扩散型33例,结节型89例,肢端型202例,黏膜黑色素瘤101例,原发灶不明23例;原发灶溃疡情况:有溃疡215例,无溃疡111例,溃疡情况不明124例;原发灶厚度: $<$ 1 mm 26例,1~4 mm 79例, $>$ 4 mm 68例。

表1 450例黑色素瘤患者的一般临床资料

Tab.1 Clinical characteristics of 450 melanoma patients

Characteristics	N	%
Age (t/a)		
$\leq$ 65	370	82.2
$>$ 65	80	17.8
Gender		
Male	239	53.1
Female	211	46.9
Anatomic location		
Trunk	48	10.7
Head and neck	33	7.3
Palmoplantar/subungual	188	41.8
Upper/lower limb	57	12.6
Mucosal	101	22.4
Unknown	23	5.2
Histology		
Lentigo maligna melanoma	3	0.7
Superficial spreading melanoma	33	7.3
Nodular melanoma	89	19.7
Acral lentiginous melanoma	202	44.9
Mucosal melanoma	101	22.4
Unclassifiable	23	5.0
Ulceration status		
With	215	47.8
Without	111	24.6
Unknown	124	27.6
Breslow thickness (d/mm) <sup>①</sup>		
$<$ 1	26	15.0
1~4	79	45.7
$\geq$ 4	68	39.3
Stage		
I	32	6.1
II	289	55.9
III	129	25.1

① Only includes cutaneous melanoma

按照 AJCC 黑素瘤分期标准或相应部位恶性肿瘤分期标准进行明确的 TNM 分期: I 期 32 例, II 期 289 例, III 期 129 例。所有患者治疗前均签署知情同意书, 整个治疗过程治疗均经北京肿瘤医院伦理委员会批准。

### 1.3 治疗方法

所有患者均接受手术治疗, 根据原发灶厚度决定手术切缘, 未达到标准切缘的为局部手术切除, 达到标准切缘的为扩大手术切除; 影像学检查发现区域淋巴结转移的患者同时进行淋巴结清扫。术后 155 例患者接受了大剂量干扰素治疗, 84 例患者接受了化疗, 25 例患者接受化疗联合原发灶或淋巴结引流区域的放疗, 2 例患者只接受了术后辅助放疗, 而 184 例患者术后未接受任何治疗。

大剂量干扰素治疗均采用  $\alpha$ -2b 干扰素, 具体用法: 2 200 万 IU 静脉输注, 每周 5 次, 共 4 周, 以后改为 900 万 IU 皮下注射, 每周 3 次, 维持治疗 11 个月, 期间每 3 个月复查确定有无复发转移。

化疗方案以达卡巴嗪或替莫唑胺为主, 也有联合顺铂、紫杉醇、长春新碱等药物的方案, 疗程为 4~6 周期, 每 2 个周期治疗后复查; 原发灶的放疗包括鼻咽、直肠黑素瘤切除后放疗, 淋巴结转移超过 3 个或者转移淋巴结大于 3 cm、有囊外浸润者, 行淋巴引流区域(包括腹股沟、腋窝、颈部)的放疗, 剂量为 40~60 Gy。

### 1.4 疗效观察

记录这些患者的年龄、性别、手术方式、分期、病理类型、原发灶部位、原发灶肿瘤的厚度、有无溃疡、辅助治疗方案等临床资料, 并进行随访, 随访至 2010 年 10 月。

本组参与临床试验的每位患者从接受手术治疗达到临床无瘤状态开始, 分别接受不同的辅助治疗, 记录治疗的不良反应, 并定期复查(每 3 个月行胸、腹、盆腔、原发灶部位及淋巴结引流区域的影像学或超声检查), 直至发现新发病灶, 确定无病生存时间(disease-free survival, DFS)。

### 1.5 统计学处理

应用 SPSS11.5 软件, 采用 Kaplan-Meier 方法进行单因素统计分析, 以确定接受不同辅助治疗方案患者的 DFS 是否存在差异, 以及各种临床预后因素对 DFS 的影响。P < 0.05 或 P < 0.01 表示差异有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 450 例黑素瘤患者的临床特征

450 例 I 至 III 期恶性黑素瘤患者, 随访时间 10~69 个月(中位随访期为 21 个月)。仅 180 例患者记录了原发灶 Breslow 厚度。

### 2.2 黑素瘤患者术后不同辅助治疗后的 DFS

450 例患者确诊黑素瘤后分别接受局部手术切除、扩大手术切除或者扩大切除联合淋巴结切除术。术后 155 例患者接受了大剂量干扰素治疗, 109 例患者接受了化疗或放化疗, 2 例患者只接受了术后辅助放疗, 而 184 例患者术后未接受任何治疗。

统计分析显示, 接受辅助治疗的患者, 其 DFS 均较未接受辅助治疗的患者要长; 在各种不同的辅助治疗方式中, 又以大剂量干扰素治疗延长 DFS 最为显著(表 2)。

对各预后因素对 DFS 的影响进行单因素分析, 结果显示, 黑素瘤的组织类型、原发部位、年龄、原发灶的厚度及有无溃疡等因素均不影响 DFS(P > 0.05); 而分期、性别、手术方式的差异对 DFS 产生一定的影响(表 3)。

表 2 黑素瘤患者术后辅助治疗方式对 DFS 的影响  
Tab. 2 Effects of different adjuvant therapies on DFS of melanoma patients

Adjuvant therapy	N	Median DFS (t/month)
None	184	13.0
Chemotherapy	84	20.0**
Chemoradiation	25	29.0**
IFN	155	Not reached
Radiation	2	23.0**

\*\* P < 0.01 vs none adjuvant therapy group

### 2.3 黑素瘤患者术后不同辅助治疗的不良反应

化疗及放化疗的不良反应主要仍为消化道反应、骨髓抑制、肝功能损伤等。干扰素的不良反应主要有白细胞降低、发热、乏力、转氨酶升高、厌食(表 4)。其中发热、乏力没有 3 或 4 级严重的不良反应出现, 而白细胞降低以及转氨酶升高的 3 或 4 级不良反应发生率分别为 15% 和 10%。

应用集落细胞刺激因子以及保肝药物治疗, 病情可以控制; 并且这些不良反应是可逆的, 停药后, 绝大多数患者可恢复正常。所以大剂量干扰素治疗是安全的。

表 3 黑素瘤患者临床病理参数对 DFS 影响的单因素分析

Tab.3 Univariate analysis of clinicopathology factors affecting DFS of melanoma patients

Factor	Median DFS (t/months)	P
Histological type		0.716
Acral lentiginous melanoma	20.0	
Nodular melanoma	20.0	
Superficial spreading melanoma	28.0	
Lentigo maligna melanoma	16.0	
Mucosal melanoma	17.0	
Unclassifiable	16.0	
Primary location		0.721
Trunk	25.0	
Head and Neck	16.0	
Palmoplantar / Subungual	20.0	
Upper / Lower limb	21.0	
Mucosal	17.0	
Unknown	16.0	
Stage		0.000
I	44.0	
II	21.0	
III	13.0	
Gender		0.035
Male	16.0	
Female	22.0	
Age( t/a )		0.709
≤65	20.0	
>65	20.0	
Surgery		0.000
Local resection	15.0	
Extended resection	24.0	
Extended resection with/without nodal dissection	13.0	
Ulceration		0.488
With	20.0	
Without	20.0	
Breslow thickness ( d/mm ) <sup>①</sup>		0.178
<1	38.0	
1~4	21.0	
>4	13.0	

① Limited to 180 cases with recorded Breslow thickness

表 4 大剂量干扰素治疗的不良反应[ n( % ) ]

Tab.4 Side effects of high-dose IFN treatment [ n( % ) ]

Side effect	Grade	
	1-2	3-4
Leukopenia	64( 56 )	23( 15 )
Fever	96( 62 )	0
Fatigue	93( 60 )	0
Increased aminotransferase	75( 58 )	15( 10 )
Anorexia	32( 22 )	2( 1 )

### 3 讨论

恶性黑素瘤在白种人中发病率较高,全球最高发的地区是澳大利亚的昆士兰<sup>[2]</sup>;而在有色人种中该病很少见。白种人恶性黑素瘤的病理类型以表浅扩散型为主<sup>[3-4]</sup>,且以早期病变居多,绝大多数患者确诊时为 I 期患者<sup>[5-6]</sup>。中国恶性黑素瘤的发病率,在恶性肿瘤中无论男女均排在 10 名之后,病理类型以肢端黑素瘤和黏膜黑素瘤为主,这与亚洲其他国家报道的病理类型相似<sup>[7-8]</sup>,而与美国不同<sup>[9]</sup>,就诊时 II、III 期患者占绝大多数,1/2 以上患者肿瘤厚度 ≥4 mm,1/3 以上的病灶已出现溃疡。

由于恶性黑素瘤在我国较少见,所以对于这种疾病的手术处理以及术后辅助治疗方式各地区之间存在很大差异,尚未形成一定的治疗规范。近期国外的一项前瞻性随机对照临床试验显示,对于高危的黑素瘤患者,淋巴结清扫术后进行淋巴结区域的辅助放疗可以明显改善 DFS<sup>[10]</sup>。而对于中晚期患者的全身辅助治疗,临床试验的结果有相互矛盾之处<sup>[11-17]</sup>。即使是这些临床试验,肢端黑素瘤和黏膜黑素瘤患者也不是参加试验的主体。笔者单位临床资料显示,对未发生远处转移的恶性黑素瘤患者,原发灶扩大切除的效果优于局部切除,可以获得较长的 DFS;但是对于临床已经发现有区域淋巴结转移的患者,由于这部分患者的分期相对较晚,即使在原发灶扩大切除的同时行区域淋巴结切除或者清扫,其 DFS 也未得到明显改善。术后的辅助治疗方式也是影响恶性黑素瘤患者 DFS 的一个重要因素。本研究分析显示,接受辅助治疗的患者,无论是哪一种治疗,其 DFS 均较未接受辅助治疗的患者要长;在各种不同的辅助治疗方式中,又以大剂量干扰素治疗延长 DFS 最为显著。

恶性黑素瘤患者术后化疗的不良反应与其他各种实体瘤的化疗大致相同,主要仍表现在消化道反

应、骨髓抑制、药物性肝损伤等方面。在国内开展大剂量干扰素治疗的单位不多, 很多医院未开展这项治疗主要是顾忌其毒性反应。国外的临床研究表明, 大剂量干扰素治疗是安全的<sup>[14-21]</sup>。从本研究临床数据看, 发生率最高的为发热、乏力, 但没有 3 或 4 级严重的不良反应出现, 而且绝大多数患者随着治疗时间的延长, 这些反应会逐渐减轻, 甚至消失。可能出现 3 或 4 级严重不良反应的白细胞降低以及转氨酶升高, 由于有集落细胞刺激因子以及多种保肝药物的存在, 没有发生危及生命的不良事件。并且这些不良反应是可逆的, 停药后, 绝大多数患者可恢复正常。因为大剂量干扰素治疗的毒性反应可以控制, 而且其能明显延长患者的 DFS, 从而延长总生存, 所以本治疗方案值得推广, 为更多的恶性黑色素瘤患者所应用。

恶性黑色素瘤的早期诊断和早期治疗是延长黑色素瘤患者生存、提高疾病缓解率的关键, 而早期适当的治疗, 包括手术切除方式以及术后辅助治疗的方案对于进一步延长 DFS 以及总生存极为重要。术后给予大剂量干扰素的辅助治疗是本研究推荐的能够使恶性黑色素瘤患者受益的治疗方式。

#### [ 参 考 文 献 ]

- [ 1 ] Hauschild A. Adjuvant interferon alfa for melanoma: New evidence-based treatment recommendations [ J ]? *Curr Oncol*, 2009, 16( 3 ): 3-6.
- [ 2 ] Parkin DM, Ferlay J, Curado MP, et al. Fifty years of cancer incidence: CI5 I-IX [ J ]. *Int J Cancer*, 2010, 127( 12 ): 2918-2927.
- [ 3 ] Cormier JN, Xing Y, Ding M, et al. Ethnic differences among patients with coetaneous melanoma [ J ]. *Arch Intern Med*, 2006, 166( 17 ): 1907-1914.
- [ 4 ] Markovic SN, Erickson LA, Rao RD, et al. Malignant melanoma in the 21st century, Part 2: Staging, prognosis, and treatment [ J ]. *Mayo Clin Proc*, 2007, 82( 4 ): 490-513.
- [ 5 ] Ottensmeier CH, Gore M. Survival from melanoma of the skin in England and Wales up to 2001 [ J ]. *Br J Cancer*, 2008, 99( Suppl 1 ): S50-S52.
- [ 6 ] Markovic SN, Erickson LA, Rao RD, et al. Malignant melanoma in the 21st century, Part 1: Epidemiology, risk factors, screening, prevention, and diagnosis [ J ]. *Mayo Clin Proc*, 2007, 82( 3 ): 364-380.
- [ 7 ] Matsumoto T, Shibata S, Yasue S, et al. Interval sentinel lymph nodes in patients with cutaneous melanoma: A single-institution study in Japan [ J ]. *J Dermatol*, 2010, 37( 7 ): 629-634.
- [ 8 ] Roh M, Kim J, Chung K. Treatment and outcomes of melanoma in acral location in Korean patients [ J ]. *Yonsei Med J*, 2010, 51( 4 ): 562-568.
- [ 9 ] Bradford PT, Goldstein AM, McMaster ML, et al. Acral lentiginous melanoma: Incidence and survival patterns in the United States, 1986-2005 [ J ]. *Arch Dermatol*, 2009, 145( 4 ): 427-434.
- [ 10 ] Henderson MA, Burmeister B, Thompson JF, et al. Adjuvant radiotherapy and regional lymph node field control in melanoma patients after lymphadenectomy: Results of an intergroup randomized trial ( ANZMTG 01.02/TROG 02.01 ) [ J ]. *J Clin Oncol*, 2009, 27( 18 ): 18s, ( suppl; abstr LBA9084 ).
- [ 11 ] Verma S, Quirt I, McCreedy D, et al. Systematic review of systemic adjuvant therapy for patients at high risk for recurrent melanoma [ J ]. *Cancer*, 2006, 106( 7 ): 1431-1442.
- [ 12 ] Mocellin S, Pasquali S, Rossi CR, et al. Interferon alpha adjuvant therapy in patients with high-risk melanoma: A systematic review and meta-analysis [ J ]. *J Natl Cancer Inst*, 2010, 102( 7 ): 493-501.
- [ 13 ] Rex J, Paradelo C, Mangas C. Management of primary cutaneous melanoma of the hands and feet: A clinicoprognostic study [ J ]. *Dermatol Surg*, 2009, 35( 10 ): 1505-1513.
- [ 14 ] Kirkwood JM, Strawderman MH, Ernstoff MS, et al. Interferon alfa-2b adjuvant therapy of high-risk resected cutaneous melanoma: The Eastern Cooperative Oncology Group Trial EST 1684 [ J ]. *J Clin Oncol*, 1996, 14( 1 ): 7-17.
- [ 15 ] Pectasides D, Dafni U, Bafaloukos D, et al. Randomized phase III study of 1 month versus 1 year of adjuvant high-dose interferon alfa-2b in patients with resected high-risk melanoma [ J ]. *J Clin Oncol*, 2009, 27( 6 ): 939-944.
- [ 16 ] Eggermont AM, Gore M. Randomized adjuvant therapy trials in melanoma: Surgical and systemic [ J ]. *Semin Oncol*, 2007, 34( 6 ): 509-515.
- [ 17 ] Eggermont AM, Suci S, Santinami M, et al. Adjuvant therapy with pegylated interferon alfa-2b versus observation alone in resected stage III melanoma: Final results of EORTC 18991, a randomised phase III trial [ J ]. *Lancet*, 2008, 372( 9633 ): 117-126.
- [ 18 ] Tarhini AA, Kirkwood JM. Clinical and immunologic basis of interferon therapy in melanoma [ J ]. *Ann N Y Acad Sci*, 2009, 1182: 47-57.
- [ 19 ] Ascierto PA, Napolitano M, Celentano E, et al. Regulatory T cell frequency in patients with melanoma with different disease stage and course, and modulating effects of high-dose interferon- $\alpha$  2b treatment [ J ]. *J Transl Med*, 2010, 16( 8 ): 76.
- [ 20 ] McMasters KM, Edwards MJ, Ross MI, et al. Ulceration as a predictive marker for response to adjuvant interferon therapy in melanoma [ J ]. *Ann Surg*, 2010, 252( 3 ): 460-466.
- [ 21 ] Eggermont AM, Suci S, Testori A, et al. Ulceration of primary melanoma and responsiveness to adjuvant interferon therapy: Analysis of the adjuvant trials EORTC18952 and EORTC18991 in 2, 644 patients [ J ]. *J Clin Oncol*, 2009, 27( suppl 15s ): Abstr 9007.

[ 收稿日期 ] 2010 - 11 - 21

[ 修回日期 ] 2011 - 03 - 02

[ 本文编辑 ] 王莹