

doi:10.3971/j.issn.1000-8578.2012.04.019

• 临床应用 •

# 手术联合免疫疗法治疗皮肤恶性黑色素瘤的疗效分析

刘毅, 张诚, 张鲜英, 张绪生, 刘萍, 宋玫, 肖斌, 姜疆

## Curative Effect of Malignant Melanoma on Skin Treated by Surgical Method Combined Immunotherapy

Liu Yi, Zhang Chen, Zhang Xianying, Zhang Xusheng, Liu Pin, Song Mei, Xiao Bin, Jiang Jiang  
Center of Burns and Plastic Surgery of CPLA, Lanzhou General Hospital of Lanzhou Command, Lanzhou 730050, China

**Abstract: Objective** To probe the curative effect of malignant melanoma on skin treated by surgical method combined immunotherapy. **Methods** From August 1998 to June 2011, 34 patients with malignant melanoma on skin were treated in our department. A focus was excised totally on a certain depth and width using non-tumor technique, then according to the site, area and depth of wound and the principle of "rather near than further, rather simple than complicated", a flap or skin graft was employed to repair the wound. Then according to the theory "strengthening the body resistance to eliminate pathogenic factors", immunotherapy was selected as an accessory treatment after operation, and follow-up was carried out on schedule. **Results** Of fourteen cases repaired by 18 skin flaps, all of skin flaps survived, and the appearance and function of operative areas were good. Among them, 13 patients were followed up from seven months to eleven years after operation. Nine patients survived and four died, and in the survivors, one case already survived eleven years without tumor. Of eighteen cases repaired with skin grafts, the survival rate of skin graft was about 95% in seven cases, the wounds healed by dressing change. In the other cases, the survival rate of skin grafts reached 100%, and satisfactory appearance and function of operative areas appeared. In those patients, fifteen patients were followed up from one year to ten years after operation, and the results showed nine patients survived and six died. Two cases were carried out metacarpophalangeal or metatarsophalangeal joint amputation respectively, the incision healed on the first stage. Now they were in fifteen months and two years after operation, general condition was very well, and no any local recurrence was appeared. **Conclusion** It might be a good method to treat malignant melanoma on skin with surgical method combined immunotherapy at present.

**Key words:** Malignant melanoma; Surgical treatment; Immunotherapy; Curative effect; Follow-up

**摘要:目的** 探讨采用手术联合免疫疗法治疗皮肤恶性黑色素瘤的临床疗效。**方法** 1998年8月—2010年12月,对收治的34例皮肤MM患者按照无瘤技术在一定深度与广度完整切除肿瘤病灶,根据创面部位、大小、深度,遵照“宁近勿远,宁简勿繁”的原则,分别选择皮瓣或皮片修复创面;术后按照“扶正驱邪”理论,选择免疫治疗做为辅助治疗,并按期随访。**结果** 14例采用18个皮瓣修复,皮瓣均100%成活,术区外形与功能良好;13例于术后7~132月得到随访,9例存活,4例死亡;存活者中最长1例已无瘤健康存活11年。18例皮片修复者中,7例皮片存活率为95%左右,经换药愈合;其余11例皮片成活率均为100%,术区外形与功能均良好;15例术后12~120月随访结果显示,9例存活,6例死亡。2例分别行掌指/跖趾关节离断术者,伤口一期愈合,现分别为手术后15月与24月,全身情况良好,局部无任何复发迹象。**结论** 手术联合免疫治疗是目前治疗皮肤恶性黑色素瘤的良好方法。

**关键词:** 皮肤恶性黑色素瘤;手术治疗;免疫治疗;治疗效果;随访

**中图分类号:** R739.5; R730.51 **文献标识码:** A **文章编号:** 1000-8578(2012)04-0442-04

### 0 引言

皮肤恶性黑色素瘤(malignant melanoma of skin, MM)是常见的皮肤恶性肿瘤之一,源于表皮黑色素细胞或原有痣细胞,其恶性程度高,进展迅速,病情险恶,预后较差。1998年8月—2011年6

收稿日期:2011-07-04;修回日期:2011-11-15

作者单位:730050 兰州,兰州军区兰州总医院全军烧伤整形外科中心

作者简介:刘毅(1964-),男,博士,教授,主要从事各种难愈性创面与皮肤肿瘤切除后美容修复的研究

月,我们采用手术治疗联合免疫治疗的方法对收治的 34 例 MM 患者予以治疗,同时进行跟踪随访,现将治疗与随访结果报道如下。

## 1 临床资料

### 1.1 一般资料

本组 34 例,其中男 24 例,女 10 例。年龄:16~78 岁,平均年龄 61.6 岁。病程:9 月~3 年。发病部位:足底部 21 例,面部 5 例,上肢与下肢各 2 例,胸部、肩部、拇指、脚趾各 1 例。创面大小:1.0 cm×1.5 cm~5.0 cm×5.5 cm。足部 21 例中 13 例有外伤史,5 例源自先天性色素痣,3 例不明原因;其他部位 13 例中 1 例有外伤史,6 例源自先天性色素痣,6 例不明原因。14 例有外伤史者均有病灶部位修脚时受伤或玻璃、铁钉等锐器划伤、刺伤史,外伤后距发病 9 月~30 年。11 例源自先天性色素痣者,其中 4 例在外院以色素痣做局部切除后,病理检查发现为 MM,转入我科行扩大切除;7 例先后因色素痣而分别行 1~3 次激光、冷冻或化学剥脱治疗,其局部病灶开始增大、出现瘙痒症状到住院时间为 14~36 月。病理类型:表浅扩散型 23 例,雀斑样痣型 7 例,结节型 4 例;Clark 分级:I 级 2 例,II 级 9 例,III 级 11 例,IV 级 7 例,V 级 5 例;肿瘤细胞侵袭深度 0.7~2.7 mm,平均 1.7 mm。

### 1.2 治疗方法

1.2.1 手术治疗 根据肿瘤部位分别沿病灶边缘 2.0~3.0 cm 做切口,首先自病灶近侧切开,面部自皮下脂肪深层、躯干与四肢自深筋膜深面、足底部分别自跖腱膜浅面或骨膜表面完整切除病灶;然后,根据创面部位、大小、深度,遵照“宁近勿远,宁简勿繁”的原则,选择适宜的皮瓣或大张皮片移植修复创面。本组 14 例采用皮瓣修复创面,其病灶均位于足底部,其中 10 例以单个皮瓣修复,4 例以接力皮瓣修复,共计 18 个皮瓣,分别为腓肠神经血管逆行岛状皮瓣 6 个,足背动脉(逆行)岛状皮瓣 4 个,隐神经血管逆行岛状皮瓣与小腿内侧逆行岛状皮瓣各 3 个,外踝上皮瓣 2 个。18 例以皮片移植修复,其中全厚皮片 7 例,中厚皮片 11 例。另外,病灶分别位于拇指与脚趾甲下者各 1 例,在止血带下首先行病灶扩大切除,术中在不放松止血带的情况下,行快速冰冻病理检查,确诊后立即行掌指/脚趾关节离断术。

1.2.2 免疫治疗 术后第 3 天起,以  $\alpha$ -2b 干扰素 + 白介素-2 联合实施免疫治疗一个疗程。具体为: $\alpha$ -2b 干扰素,每次 300 万单位;白介素-2,每次 100 万单位;交替肌肉注射各 15 次,共计 30 次。术后第

3 月和第 6 月,再以相同剂量与方法各治疗一个疗程;手术后前 3 年,每半年治疗一个疗程;术后第 4~5 年,每年治疗一个疗程。

### 1.3 随访方法

手术后完成第一个疗程免疫治疗后随访一次,手术后第 3、6 月开始第二、三个疗程免疫治疗前随访 1 次,观察术区局部,并行浅表淋巴结检查,同时进行胸片、腹部 B 型超声、头颅 CT 以及 T 淋巴细胞亚群检查。术后前 3 年,每 6 月随访 1 次;术后第 4~5 年,每 1 年随访 1 次;每次随访检查完毕再行免疫治疗一个疗程,直至术后 5 年。5 年后不再定期随访与治疗,改为电话随访。

## 2 治疗与随访结果

14 例采用皮瓣修复者,18 个皮瓣均 100% 成活,4 个足背动脉皮瓣供瓣区中 2 个以皮瓣修复者愈合良好,2 个以皮片移植修复者其成活率平均为 90%,其中 1 例再次行皮片移植修复,1 例经换药愈合;其他 14 个皮瓣供瓣区皮片成活率均为 100%;所有 14 个病例术区外形与功能良好。经过术后 7~132 月随访,9 例存活,4 例死亡,1 例失访。存活者中,手术后 5 年以上者 3 例,最长 1 例已健康存活达到 11 年,见图 1、2;手术后 2~4 年者 4 例;手术后 12 月和 7 月者各 1 例。死亡者中有 3 例发生远处转移,1 例死于其他疾病。

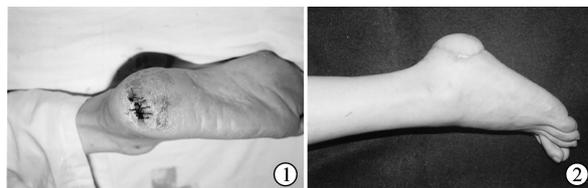


图 1 足跟部玻璃划伤 9 月,高度怀疑皮肤恶性黑色素瘤,行病灶局部切除,病理检查证实

Figure 1 Nine months later after heel was injured by glass, this focus was much dubiously regarded as malignant melanoma

The focus was excised locally and the diagnosis was demonstrated by pathological examination

图 2 扩大切除病灶,隐神经血管逆行岛状皮瓣修复创面术后 11 年

Figure 2 Eleven years later after the focus was excised totally and asaphenous neurocutaneous vascular island flap was used to repair wound

18 例皮片修复者,病灶位于足底部的 7 例,其皮片存活率为 95% 左右,经换药愈合;其余 11 例皮片成活率均为 100%。该 18 例术区外形与功能均良好。经过术后 6~120 月随访,9 例存活,6 例死亡,3 例失访。存活者中,手术后 5 年以上者 2 例,

最长 1 例为术后 6 年;手术后 2~4 年者 4 例;手术后 1 年、9 月、6 月各 1 例。6 例死亡者均因发生远处转移而死亡,其中 1 例病灶位于足底部者,手术后先后于同侧小腿发生 13 次局部转移,病例检查均报告为雀斑样痣型 MM,最终于手术后 90 月因发生肺、脑转移死亡,见图 3、4。

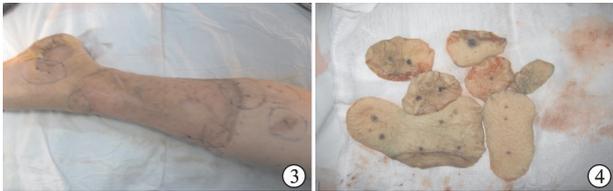


图 3 原发病灶位于足跟部,术后 18 月至术后 7 年半因全身转移死亡,之前共发生 13 次足部与小腿局部转移;足部与小腿多发局部转移病灶(7 处)

Figure 3 A primary focus was located on heel, and local metastasis occurred in foot and leg for thirteen times from eighteen months post-operation until the patient died because of systemic metastasis after seven-and-a-half years post-operation. This figure showed seven local metastasis focuses on foot and leg

图 4 扩大切除的局部转移病灶

Figure 4 The local metastasis focuses were excised totally

2 例分别行掌指/跖趾关节离断术者,伤口一期愈合,现分别为手术后 15 月与 24 月,全身情况良好,局部无任何复发迹象,见图 5、6。



图 5 右拇趾皮肤恶性黑色素瘤术前  
Figure 5 Malignant melanoma of skin on right great toe in pre-operation

图 6 跖趾关节离断术后  
Figure 6 The great toe was amputated from metatarsophalangeal joint post-operation

### 3 讨论

皮肤 MM 是最常见的皮肤恶性肿瘤之一,其发生率正在全世界范围内,包括曾经的低发病率地区迅速增加,而且增长速度高于其他任何肿瘤<sup>[1]</sup>。皮肤 MM 的发生与种族有关,白种人 MM 发病率为黑色人种、亚洲人和拉丁美洲人的 10 倍,据分析可能与白种人皮肤对阳光照射的敏感度有关<sup>[2]</sup>。据文

献报道<sup>[3]</sup>,皮肤 MM 的发生还存在性别和部位的差别,男性 MM 发病率是女性的 1.5 倍;且好发部位因性别而异,男性多见于背部,女性多见于上肢和腿部。此外,阳光照射、刺激色素细胞增殖的药物、与职业有关的电离辐射和乙烯基多溴联苯及石油化工等环境因素,色素痣、家族史、免疫抑制等宿主因素均为导致皮肤 MM 的高危因素<sup>[4]</sup>。本组病例发病呈现出如下特点:(1)有外伤史者多(14/34),占 41.2%;(2)源自先天性色素痣者多(11/34),占 32.3%;(3)以中老年人发病为主(31/34),占 91.2%,与我科既往资料比较发病的平均年龄有所下降<sup>[5]</sup>,且出现了 3 例 40 岁以下病例,其中年龄最小者仅 16 岁,病灶位于面部,源于先天性色素痣 2 次行化学剥脱治疗后,2 年后局部病灶再现并逐渐增大;(4)发病部位位于足部者多(22/34),占 64.7%;(5)男性患者多(24/34),占 70.6%。

皮肤 MM 恶性程度高,易于转移,预后不良,因此,尽早进行根治手术仍是最理想的治疗方法。但是手术治疗的关键在于切除病灶的范围,到底切除多大范围有助于预防局部复发?长期以来各家认识不统一,过去常常认为切除瘤体边缘越宽后果越好,因此一度将切除病灶边缘 5 cm 加上切除瘤体深面组织作为常规方法沿用至 20 世纪 70 年代<sup>[6]</sup>。我们前期的临床研究也发现,在切除皮肤 MM 时,必须在一定的深度和广度完整切除病灶,以皮瓣修复病灶切除后创面,并和切除深度较浅,创面采用皮片移植修复者相比较,前者功能恢复快,预后好,因此得出切除深度更为重要的结论<sup>[5]</sup>。尔后国内外大量临床研究显示:切除范围取决于病灶的厚度,对于原位 MM,切除病灶边缘 0.5 cm 即可;厚度 < 1 mm 者,切除病灶边缘 1 cm 即可;厚度 1~4 mm 者,切除病灶边缘 2 cm 宽即足够;厚度 > 4 mm 者,切除病灶边缘 2~3 cm 宽即可<sup>[6]</sup>。

放射治疗和化学药物治疗无疑是皮肤恶性肿瘤手术治疗后重要的辅助治疗手段。对于皮肤 MM 来讲,因其对放射治疗具有明显的抗拒性,使得放射治疗的效果受到一定影响<sup>[7]</sup>。化学药物治疗皮肤 MM 的有效率也不甚理想,且不良反应大,因而会严重影响机体的抗肿瘤能力。基于“正气内存,邪不可干”之“扶正驱邪”中医理论,选择免疫治疗作为皮肤 MM 手术治疗后的辅助治疗将会展示其优势。

白细胞介素-2(IL-2)和干扰素(IFN)均为由活化的免疫细胞(包括单核/巨噬细胞、T 淋巴细胞、B

淋巴细胞、NK 细胞等)或间质细胞(包括血管内皮细胞、表皮细胞、纤维母细胞等)合成分泌的多肽类活性分子。它们具有调节细胞生长、分化成熟、调节免疫应答、参与炎症反应、促进创伤愈合和参与肿瘤消长等功能。

其抗肿瘤机制主要包括:(1)对肿瘤细胞的直接毒性作用;(2)控制癌细胞的生长和促进分化;(3)调节宿主的免疫应答;(4)破坏肿瘤细胞血管和营养供应;(5)促进骨髓恢复造血功能的作用<sup>[8-9]</sup>。从本组 13 年采用手术治疗+免疫治疗联合治疗 34 例不同部位皮肤 MM 患者的资料分析,其总体治疗效果良好,无瘤生存时间最长 1 例已达到 11 年,提示采用以 IL-2 联合 IFN- $\alpha$ -2b 作为皮肤 MM 手术治疗的辅助治疗具有协同作用,而且治疗期间除前 2~3 天出现低热、轻度肌肉酸痛、乏力等类似感冒症状外,患者无任何其他不适,也对其饮食、起居等日常生活没有明显影响,从而有利于机体扶正驱邪,增强自身抗肿瘤能力。因此,通过本组资料显示手术治疗+免疫治疗是目前治疗皮肤 MM 的良好方法。

#### 参考文献:

- [1] Markovic SN, Erickson LA, Rao RO, et al. Malignant melanoma in the 21st century, part 1: epidermiology, risk factors, screening, prevention, and diagnosis[J]. Mayo Clin Proc, 2007, 82(3):364-380.
- [2] Strouse JJ, Fears TR, Tucker MA, et al. Pediatric melanoma: risk factor and survival analysis of the surveillance, epidemiology and end results database[J]. J Clin Oncol, 2005, 23(21):4735-4741.
- [3] Cummins DL, Cummins JM, Pantle H, et al. Cutaneous malignant melanoma[J]. Mayo Clin Proc, 2006, 81(4):500-507.
- [4] Li HY. Recent development in malignant melanoma(one)[J]. Zhongguo Mei Rong Yi Xue, 2008, 17(1):135-137. [李荟元. 恶性黑素瘤的最新动态(一)[J]. 中国美容医学, 2008, 17(1):135-137.]
- [5] Liu Y, Su ZH, Liu MH, et al. Evaluation on Long-term follow-up result of two operative methods to treat melanoma on heel and sole[J]. Zhong Liu Fang Zhi Yan Jiu, 2001, 28(3):217-219. [刘毅, 苏志红, 刘蔓华, 等. 两种治疗足跟与足跖部皮肤恶性黑色素瘤手术的远期疗效评价[J]. 肿瘤防治研究, 2001, 28(3):217-219.]
- [6] Li HY. Recent development in malignant melanoma(Four)[J]. Zhongguo Mei Rong Yi Xue, 2008, 17(4):595-597. [李荟元. 恶性黑素瘤的最新动态(四)[J]. 中国美容医学, 2008, 17(4):595-597.]
- [7] Thomas JM, Newton-Bishop J, A'Hern R, et al. Excision margins in high-risk malignant melanoma[J]. N Engl J Med, 2004, 350(8):757-766.
- [8] Ballo MT, Ross MI, Cormier JN, et al. Combined-modality therapy for patients with regional nodal metastases from melanoma[J]. Int J Radiat Oncol Biol Phys, 2006, 64(1):106-113.
- [9] Eggermont AM, Suci S, Mackie R, et al. Post-surgery adjuvant therapy with intermediate doses of interferon alfa 2b versus observation in patients with stage II b/III melanoma (EORTC 18952): randomised controlled trial [J]. Lancet, 2005, 366(9492):1189-1196.

[编辑:周永红;校对:黄园玲]