

大剂量干扰素辅助治疗国人口腔粘膜 恶性黑色素瘤的临床研究*

200011 上海 上海交通大学医学院附属第九人民医院口腔颌面-头颈肿瘤科
王润湘, 吴云腾, 李朝军, 吕 炯, 郭 伟, 任国欣¹

【摘要】目的 探讨大剂量干扰素辅助治疗口腔粘膜恶性黑色素瘤的疗效和安全性。**方法** 回顾性分析 2004 年 5 月至 2012 年 11 月我科经治的Ⅲ~ⅣA 期口腔粘膜恶性黑色素瘤患者的治疗及预后情况。在经治的 117 例患者中, 73 例术后接受了大剂量干扰素 α -2b 治疗, 其中有 58 例完成了治疗计划, 设为治疗组, 另 15 例中途停止; 其余 44 例未采用大剂量干扰素治疗者作为对照组。比较两组患者的总生存期(OS)和无复发生存期(RFS)以及相关不良反应的发生情况。**结果** 117 例患者的中位 OS 为 40 个月(95%CI:33~62 个月)。治疗组与对照组中Ⅲ期患者的中位 OS(69 个月 vs. 65 个月)和 RFS(50 个月 vs. 34 个月)的差异均无统计学意义($P>0.05$), 治疗组与对照组中ⅣA 期患者的中位 OS(37 个月 vs. 20 个月)和中位 RFS(33 个月 vs. 10 个月)的差异均有统计学意义($P<0.05$), 治疗组与对照组中Ⅳ期伴颈淋巴结转移患者的中位 OS(40 个月 vs. 20 个月)和中位 RFS(33 个月 vs. 10 个月)的差异均有统计学意义($P<0.05$)。大剂量干扰素治疗的常见血液学毒性为骨髓抑制, 包括白细胞减少和血小板减少; 非血液性不良反应包括流感样症状、恶心呕吐、肝功能损害等。全组患者不良反应以 1~2 级为主, 仅有 7 例出现 3~4 级毒副反应, 给予对症治疗后均能缓解, 无治疗相关性死亡。**结论** 术后大剂量干扰素辅助治疗能显著提高ⅣA 期口腔粘膜恶性黑色素瘤患者的 OS 和 RFS, 且治疗的不良反应可耐受。

【关键词】 口腔粘膜; 恶性黑色素瘤; 大剂量; 干扰素 α -2b; 辅助治疗

中图分类号: R739.5 文献标识码: A 文章编号: 1009-0460(2014)04-0318-05

Clinical study on high-dose interferon alpha-2b adjuvant treatment in Chinese oral mucosal malignant melanoma

WANG Runxiang, WU Yunteng, LI Chaojun, LV Jiong, GUO Wei, REN Guoxin. Department of Oral and Maxillofacial-Head and Neck Oncology, the Ninth People's Hospital Affiliated to Shanghai Jiaotong University School of Medicine, Shanghai 200011, China

Corresponding author: REN Guoxin, E-mail: renguoxincn@hotmail.com

【Abstract】Objective To investigate the therapeutic effects and main side effects of high-dose interferon alpha-2b (IFN- α -2b) adjuvant treatment in Chinese oral mucosal melanoma. **Methods** A total of 117 patients with oral mucosal melanomas with stage III-IV A after surgery from May 2004 to November 2012 were analyzed retrospectively. In the 117 cases of oral mucosal melanoma, 73 cases received the adjuvant therapy of high-dose IFN- α -2b, of whom 58 cases finished the treatment (treatment group) and 15 cases discontinued treatment. The rest 44 cases who didn't receive high-dose IFN- α -2b adjuvant treatment were selected as the control group. The overall survival (OS), relapse-free survival (RFS) and side effects between the two groups were compared. **Results** The median OS of 117 cases was 40 months (95%CI: 33-62 months). For the patients with stage III, the differences of median OS (69 months vs. 65 months) and RFS (50 months vs. 34 months) were not significant between the two groups. While those of cases with stage IV A had significant differences, the median OS was 37 months vs. 20 months ($P=0.028$), and the RFS was 33 months vs. 10 months ($P=0.004$). Furthermore, the benefit of treatment was greater for those of cervical lymph nodes involved in the patients with stage IV A. The median OS was 40 months vs. 20 months, the median RFS was 33 months vs. 10 months. Adverse reactions occurred in most patients treated with high-dose IFN- α -2b. The common hematology toxicity was bone marrow suppression, including low counts of white blood cells and platelets. The other side-effects included drug-induced influenza-like syndrome, gastrointestinal responses and liver function damage.

* 基金项目: 上海市科委资助项目(12140902201); 上海交大医工交叉研究基金资助项目(YG2012MS50)

¹ 通讯作者, E-mail: renguoxincn@hotmail.com

Toxicity of grade 1-2 was predominant, only 7 cases had grade 3-4 toxicity. After given symptomatic treatment, all of them could be relieved. No treatment-related death happened. **Conclusion** High-dose IFN- α -2b adjuvant treatment may improve overall survival time as well as relapse-free survival time in patients with advanced oral mucosal melanoma (stage IV A), and the side effects are tolerable.

【Key Words】 Oral mucosa; Malignant melanoma; High-dose; Interferon alpha-2b; Adjuvant therapy

恶性黑色素瘤起源于黑色素细胞,可发生于皮肤、粘膜和葡萄膜等,是一类恶性程度极高的肿瘤。包括口腔粘膜在内的粘膜恶性黑色素瘤是一类特殊的亚型,较原发于皮肤者恶性程度更高,预后更差^[1-2]。一直以来粘膜恶性黑色素瘤的诊断和治疗几乎都是参考皮肤恶性黑色素瘤的诊治指南,缺乏相关的临床研究。目前,NCCN 推荐晚期恶性黑色素瘤治疗采用综合治疗,其中大剂量 α 干扰素被推荐作为伴有可切除的淋巴转移(Ⅲ期)和具有高复发风险(ⅡB~ⅡC期)的皮肤恶性黑色素瘤的主要辅助治疗方法之一。但粘膜恶性黑色素瘤与皮肤恶性黑色素瘤的生物学行为和临床分期系统有较大差异,尚未建立粘膜恶性黑色素瘤干扰素治疗的适应证范围。本研究将总结大剂量干扰素在国人口腔粘膜恶性黑色素瘤中应用的经验。

1 资料与方法

1.1 一般资料 收集 2004 年 5 月至 2012 年 11 月在上海第九人民医院口腔颌面-头颈肿瘤科诊治的原发于口腔粘膜恶性黑色素瘤 129 例。根据美国癌症协会(AJCC)第 7 版粘膜恶性黑色素瘤的分期标准进行分期,除 12 例ⅣB~ⅣC 期未纳入研究,共有 117 例Ⅲ~ⅣA 期可切除的口腔粘膜恶性黑色素瘤患者纳入本研究。其中男性 71 例,女性 46 例,男女比例为 1.54:1,年龄 24~82 岁,中位年龄 54 岁。所有患者均经病理组织学检查确诊,并接受了综合序列治疗,即:原发灶冷冻治疗→术前辅助化疗→颈淋巴结清扫术±原发灶切除(原发灶冷冻未控制者)→辅助治疗及康复治疗等。在原发灶、颈淋巴结处理后,73 例术后接受了大剂量干扰素辅助治疗,除 15 例因不耐受而终止治疗,58 例按计划完成治疗(设为治疗组),其中Ⅲ期 26 例,ⅣA 期 32 例。其余 44 例未采用大剂量干扰素治疗者作为对照组。在干扰素治疗前,所有患者体力状况评分 0~2,血常规、肝肾功能均在正常范围,无严重器质性疾病。两组患者在性别、年龄、肿瘤部位、临床分期以及 PS 评分等临床特征方面均无统计学差异($P>0.05$)。见表 1。

表 1 两组患者一般资料的比较[例(%)]

临床病理参数	治疗组(n=58)	对照组(n=44)
性别		
男	36(62.07)	26(59.09)
女	22(37.93)	18(40.91)
年龄(岁)		
≤50	27(46.55)	16(36.36)
>50	31(53.45)	28(63.64)
肿瘤部位		
牙龈	29(50.00)	20(45.45)
颞	25(43.10)	20(45.45)
其他	4(6.90)	4(9.10)
临床分期		
Ⅲ	26(44.83)	23(52.27)
ⅣA	32(55.17)	21(47.73)
PS 评分		
0	26(44.83)	13(29.55)
1	26(44.83)	18(40.90)
2	6(10.34)	13(29.55)
3~4	0(0)	0(0)

1.2 治疗方案 重组人干扰素 α -2b(interferon alpha-2b, IFN α -2b, 商品名:甘乐能)1500 万单位/ m^2 ·d 静脉注射,每周 5 次,连续 4 周,序贯 IFN α -2b 900 万单位,每周 2 次,皮下注射,维持治疗 44 周。首次应用大剂量干扰素时,采用剂量爬坡的方法^[3],第 1~3 天依次为 300 万、600 万、900 万单位,第 4~7 天为 1800 万单位。

1.3 随访及相关定义 随访截止于 2013 年 1 月。无复发生存期(RFS)定义为开始接受大剂量干扰素辅助治疗至患者复发的时间。总生存期(OS)定义为自明确诊断至患者死亡的时间。复发定义为原发部位在治疗过程中经临床表现、CT、MRI 或者 PET-CT 等影像学检查证实有复发征象则考虑肿瘤复发。参照 NCI CTC3.0 版进行毒副反应评价。

1.4 统计学分析 应用 SAS 8.02 统计学软件进行处理。组间比较用 χ^2 检验,用 Kaplan-Meier 法绘制生存曲线,生存分析的比较用 Log-rank 检验。以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 全组患者的生存情况 117 例患者的随访时间为 3~91 个月,中位随访时间为 20 个月,其 1 年、3 年、5 年生存率分别为 92.2%、58.3% 和 39.4%。全组患者的中位 OS 为 40 个月(95% CI: 33~62 个月)。Ⅲ期患者的中位 OS 和 RFS 分别为 69 个月和 50 个月,ⅣA 期患者的中位 OS 和 RFS 分别为 31 个月和 24 个月,ⅣA 期有淋巴结转移患者的中位 OS 和 RFS 分别为 31 个月和 25 个月。见图 1。

2.2 两组患者 OS 和 RFS 的比较 治疗组与对照组的中位 OS 分别为 45 个月、38 个月,差异无统计学意义($P>0.05$);两组的中位 RFS 分别为 37 个月、22 个月,差异有统计学意义($P<0.05$)。治疗组与对照组中Ⅲ期患者的中位 OS(69 个月 vs. 65 个月)和 RFS(50 个月 vs. 34 个月)的差异均无统计学意义($P>0.05$)。治疗组与对照组中ⅣA 期患者的中位 OS 分别为 37 个月、20 个月,差异有统计学意义

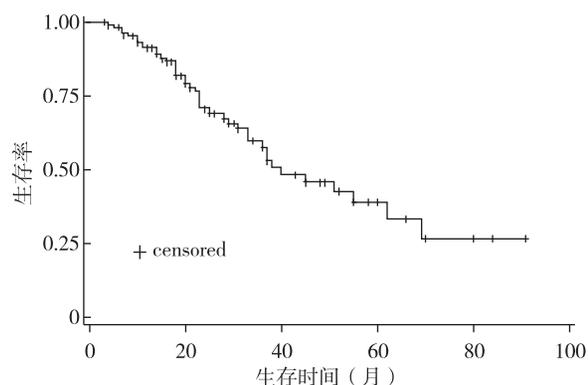
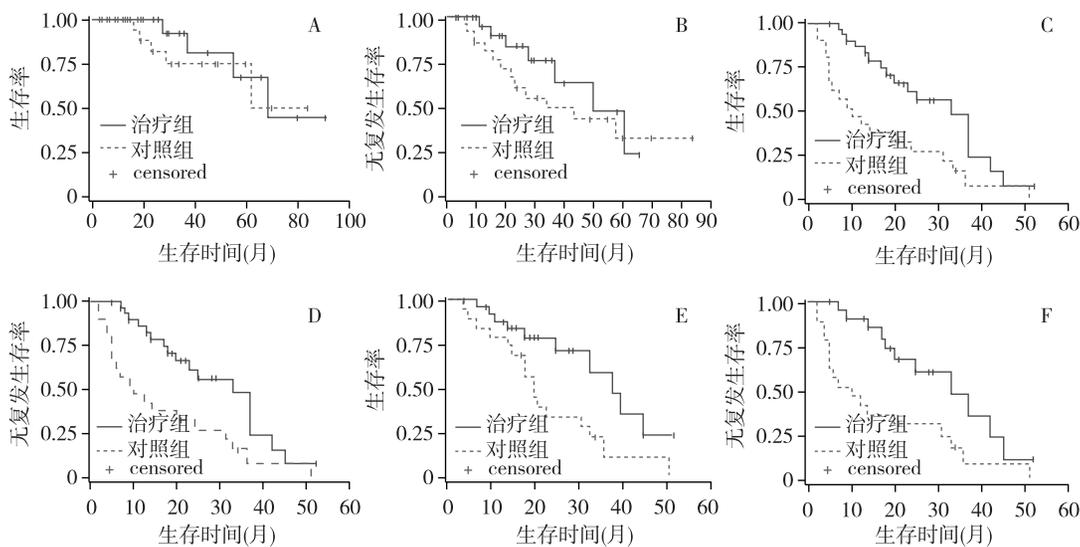


图 1 117 例口腔粘膜恶性黑色素瘤患者的总生存情况

义($P=0.028$);两组的中位 RFS 分别为 33 个月、10 个月,差异有统计学意义($P=0.004$)。治疗组与对照组中ⅣA 期伴淋巴结转移患者的中位 OS 分别为 40 个月、20 个月,差异有统计学意义($P=0.01$);两组的中位 RFS 分别为 33 个月、10 个月,差异有统计学意义($P=0.009$)。见图 2。



A: Ⅲ期 OS; B: Ⅲ期 RFS; C: ⅣA 期 OS; D: ⅣA 期 RFS; E: ⅣA 期伴淋巴结转移 OS; F: ⅣA 期伴淋巴结转移 RFS

图 2 两组口腔粘膜恶性黑色素瘤患者 OS 和 RFS 的比较

2.3 大剂量干扰素治疗的不良反应 73 例接受大剂量干扰素治疗患者最常见的血液学毒性为骨髓抑制,其中以白细胞减少最多见,共 48 例,多为 1~2 级(60.3%),3~4 级 4 例(5.5%);其次为血小板减少,共 27 例,均为 1~2 级。给予粒细胞集落刺激因子(G-CSF)、血小板生成素(TPO)等治疗后上述不良反应均能较快缓解。非血液性毒性主要为流感

样症状(包括发热、头痛、关节痛、肌肉酸痛等症候群)69 例(94.5%)、轻度恶心或呕吐 57 例(78.1%)以及肝功能损害 35 例(47.9%),给予解热镇痛、止吐、胃粘膜保护剂、保肝等对症处理后症状缓解或恢复正常。73 例患者中有 7 例出现 3~4 级毒副反应,无治疗相关性死亡。见表 2。

表 2 73 例口腔粘膜恶性黑色素瘤患者大剂量干扰素辅助治疗的主要毒副反应[例(%)]

毒副反应	毒性分级			
	1 级	2 级	3 级	4 级
白细胞减少	29(39.7)	15(20.5)	3(4.1)	1(1.4)
血小板减少	19(26.0)	8(11.0)	0(0)	0(0)
流感样症状	55(75.3)	14(19.2)	0(0)	0(0)
恶心呕吐	40(54.8)	17(23.3)	0(0)	0(0)
肝功能损害	22(30.1)	10(13.7)	2(2.7)	1(1.4)

3 讨论

尽管只有 1%~2% 的恶性黑色素瘤发生于粘膜,但头颈部粘膜恶性黑色素瘤占全身粘膜恶性黑色素瘤的 55%,其中有 48% 发生于口腔粘膜,且粘膜恶性黑色素瘤的发生有着明显的种族和地域差异,多见于亚洲人群^[4]。从构成比上看,在欧美口腔粘膜恶性黑色素瘤仅占有所有口腔恶性肿瘤的 0.5%^[5],而我国 5 所院校统计结果显示,口腔粘膜恶性黑色素瘤所占比例为 1.7%^[6]。相比皮肤恶性黑色素瘤,粘膜恶性黑色素瘤的研究明显不足,1997 年前,国外有文献记载的病例数仅千余例,近年来才引起重视。在治疗方面,直到 2010 年 NCCN 的头颈癌指南才增加了关于头颈部粘膜恶性黑色素瘤的内容。因此,在我国研究口腔粘膜恶性黑色素瘤的诊治有着特别的意义。

恶性黑色素瘤恶性程度高、预后差,尤以原发于粘膜者为甚。粘膜恶性黑色素瘤按传统的手术治疗方法,其 5 年生存率为 0~22%^[7-9],预后很不理想。但研究发现局部控制情况并不是恶性黑色素瘤生存期长短的一个很强的预测指标^[10]。而以局部手术、全体的生物治疗、化疗、靶向治疗等为主要内容的综合治疗才使恶性黑色素瘤的总体疗效获益^[11]。我院先前的研究结果也证实了综合治疗较单纯手术治疗有更高的 3 年、5 年生存率^[12-14]。尽管如此,目前粘膜恶性黑色素瘤的预后仍不尽人意,有效的治疗手段仍然不多,相比皮肤恶性黑色素瘤的治疗,国内外对于粘膜恶性黑色素瘤的标准治疗模式仍然没有达成共识,这主要是因粘膜恶性黑色素瘤的总体发病率低、部位分散,难以组织大规模的临床研究,无法得到较高级别的循证医学证据。皮肤恶性黑色素瘤的多项前瞻性临床研究结果表明,对于可切除性淋巴结转移和有高复发风险的早期患者,术后只有采取大剂量干扰素辅助治疗

才能显著提高 RFS 和 OS,而低、中剂量干扰素无治疗获益^[15-17]。因此 NCCN 推荐大剂量干扰素 α -2b 作为上述皮肤恶性黑色素瘤术后标准的辅助治疗方法,但该方案能否用于粘膜恶性黑色素瘤尚无报道。我们将大剂量干扰素辅助治疗用于粘膜恶性黑色素瘤是基于其高达 70% 的局部复发率和 40% 的远处转移率,以及仅 30% 的 5 年生存率^[4,5-6,10]。本研究发现原发于口腔粘膜的恶性黑色素瘤患者术后应用大剂量干扰素辅助治疗能提高 IV A 期患者的 RFS(10 个月 vs.33 个月)和 OS(20 个月 vs.37 个月)。而 III 期患者使用大剂量干扰素辅助治疗无明显获益,可能主要与恶性黑色素瘤病变的严重程度有关。Patel 等^[10]认为临床分期是影响口腔粘膜恶性黑色素瘤生存期长短最重要的预测因素。III 期患者肿瘤仅累及粘膜,程度相对较轻,总体预后较好,故应用大剂量干扰素辅助治疗获益不明显;而 IV B、IV C 期肿瘤累及范围广、存在区域淋巴结及远处转移,总体预后差,大剂量干扰素治疗的获益也不明显,故不建议单纯应用干扰素辅助治疗。本研究还对 IV A 期患者进行了分层分析,结果发现有颈淋巴结转移的患者接受大剂量干扰素治疗可获得更大的受益,中位 OS 及 RFS 均明显延长,提示淋巴结转移的口腔粘膜黑色素瘤术后更适合应用干扰素辅助治疗。

大剂量干扰素辅助治疗的药物剂量大、治疗周期长,产生的药物不良反应及社会、心理因素的影响常导致治疗减量、推迟甚至中断。预防和减轻患者的不良反应、提高患者的生活质量对于保证治疗的顺利实施非常重要。有文献报道^[17]在大剂量干扰素静脉注射期间和皮下注射期间分别有 50% 以上、48% 的患者要求推迟治疗或减少剂量,但多数患者可以耐受,74% 患者能按计划继续治疗至 1 年。Cole 等^[18]认为高危恶性黑色素瘤患者应用大剂量干扰素 α -2b 治疗的临床效益能抵消不良反应的影响,可根据患者的肿瘤负荷、不良反应和病情来选择适宜的治疗。本研究 73 例接受大剂量干扰素治疗的患者中,尽管 71 例(97%) 出现不良反应,但主要为轻度、可控的,3~4 级毒副反应的发生率为 9.5%,且经对症治疗均恢复正常。静脉注射期间及维持治疗期间分别有 20%、16% 的患者要求推迟治疗或者减量,79% 的患者按计划继续治疗 1 年,有 15 例患者未完成治疗,治疗中断率为 20.5%,这正是大剂量干扰素治疗面临的主要挑战。我们认为中

断治疗的原因是复杂的,毒副反应并不是决定性因素。总体上,大剂量干扰素治疗的不良反应是可耐受和可控的。在治疗过程中也观察到一些罕见的不良反应,如对自身免疫系统的影响(包括白癜风、神经系统症状)、抑郁及失眠等,但未观察到文献中报道的甲状腺功能异常等不良反应。这些罕见和远期不良反应,还有待今后深入观察和研究。

总之,大剂量干扰素辅助治疗能显著延长口腔粘膜恶性黑色素瘤的总生存期和无复发生存期,经合理的对症治疗,不良反应可控。在分子靶向治疗和新一代免疫治疗药物未广泛应用之前,大剂量干扰素辅助治疗对于高危口腔粘膜恶性黑色素瘤不失为一种有效的选择。

参考文献

- [1] Moreira RN, et al. Oral and cutaneous melanoma: similarities and differences[J]. J Clin Med Res, 2010,2(4): 155-158.
- [2] GM G, Epstein JB, Morton TH. Intraoral melanoma: long-term follow-up and implication for dental clinicians. A case report and literature review[J]. Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod, 2003,96(4): 404-413.
- [3] 斯璐,郭军. 新版中国黑色素瘤诊治指南解读[J]. 临床肿瘤学杂志, 2012,17(2): 172-173.
- [4] Wagner M, Morris CG, Werning JW. Mucosal melanoma of the head and neck[J]. Am J Clin Oncol, 2008,31(1): 43-48.
- [5] Hicks MJ, Flaitz CM. Oral mucosal melanoma: epidemiology and pathobiology[J]. Oral Oncol, 2000,36(2): 152-169.
- [6] 郭伟,邱蔚六. 口腔颌面-头颈部恶性黑色素瘤规范化诊治初探[C]//中国临床肿瘤学教育专辑(2007). 黑龙江: 黑龙江科学技术出版社.
- [7] Shar JP, Huvos AG, Strong EW. Mucosal Melanomas of the Head and Neck[J]. Am J Surg, 1977, 134(4): 531-535.
- [8] 张孝通, 吴学愚, 常荣光. 70 例鼻腔、鼻窦恶性黑色素瘤临床分析[J]. 肿瘤, 1990,10:90.
- [9] 刘云生, 杨春惠, 孙亚夫, 等. 230 例手术治疗的口腔粘膜恶性黑色素瘤患者预后的多因素分析[J]. 上海口腔医学, 2005, 14(5): 466-471.
- [10] Patel SG, Prasad ML, Escrig M, et al. Primary mucosal malignant melanoma of the head and neck[J]. Head Neck, 2002,24(3): 247-257.
- [11] Bedikian AY, Johnson MM, Warneke CL, et al. Prognostic factors that determine the long-term survival of patients with unresectable metastatic melanoma[J]. Cancer Invest, 2008,26(6): 624-633.
- [12] Yang X, Ren GX, Zhang CP, et al. Neck dissection and post-operative chemotherapy with dimethyl triazeno imidazole carboxamide and cisplatin protocol are useful for oral mucosal melanoma[J]. BMC Cancer, 2010,11(10): 623.
- [13] 林国础, 邱蔚六, 张锡泽, 等. 107 例口腔颌面部恶性黑色素瘤治疗评估[J]. 耳鼻咽喉-头颈外科, 1996,3(5): 299-302.
- [14] Wang X, Wu HM, Ren GX, et al. Primary Oral mucosal melanoma; advocate a wait-and-see policy in the clinically no patient[J]. J Oral Maxillofac Surg, 2012,70(5): 1192-1198.
- [15] Hancock BW, Wheatley K, Harris S. Adjuvant interferon in high-risk melanoma: The AIM HIGH Study-United Kingdom Coordinating Committee on Cancer Research randomized study of adjuvant low-dose extended-duration interferon alfa-2a in high-risk resected malignant melanoma[J]. J Clin Oncol, 2004,22(1): 53-61.
- [16] 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): randomized controlled trial[J]. Lancet, 2005, 366(9492): 1189-1196.
- [17] Moreno Nogueira JA, Valero Arbizu M, Pérez TR. Adjuvant treatment of melanoma[J/OL]. ISRN Dermatol, 2013[2013-06-20]. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23476798?dopt=Abstract>.
- [18] Cole BF, Gelber RD, Kirkwood JM. Quality-of-life-adjusted survival analysis of interferon alfa-2b adjuvant treatment of high-risk resected cutaneous melanoma; an Eastern Cooperative Oncology Group study[J]. J Clin Oncol, 1996,14(10): 2666-2673.

收稿日期:2013-10-28; 修回日期:2014-01-22