

· 临床研究 ·

DOI: 10.3872/j.issn.1007-385x.2024.05.008

IIB-IIIID 期黑色素瘤患者术后辅助 PD-1 抗体对比高剂量干扰素：一项回顾性队列研究

郑科琳¹, 赵莲君^{2,3}, 任宇^{2,3}, 孙琦⁴, 邹征云^{1,2,3} (1. 南京中医药大学鼓楼临床医学院 肿瘤中心, 江苏 南京 210008; 2. 南京大学医学院附属鼓楼医院 肿瘤中心, 江苏 南京 210008; 3. 南京大学临床肿瘤学研究所, 江苏 南京 210008; 4. 南京大学医学院附属鼓楼医院 病理科, 江苏 南京 210008)

摘要 **目的**: 探讨 PD-1 抗体对比高剂量干扰素在 II B-IIIID 期黑色素瘤患者术后辅助治疗中的疗效及安全性。 **方法**: 回顾性收集 2013 年 9 月至 2022 年 9 月期间在南京大学医学院附属鼓楼医院收治的 II B-IIIID 期皮肤和肢端黑色素瘤患者的临床资料。所有患者术后均接受了高剂量干扰素 (HDI) 或 PD-1 抗体辅助治疗。通过 Kaplan-Meier 法行单因素生存分析并绘制生存曲线, Log-Rank 法分析评估组间无复发生存期 (RFS)、无远处转移生存期 (DMFS) 以及总生存期 (OS) 差异是否有统计学意义, 单因素和多因素 Cox 回归分析判断影响患者预后的因素。 **结果**: 本研究共纳入 91 例患者, 中位随访时间为 31.0 个月。HDI 组和 PD-1 抗体组的 mRFS 分别为 29.2 个月和 32.3 个月, 差异无统计学意义 [$HR=0.90, 95\%CI(0.50, 1.64); P=0.736$]。HDI 组的 mDMFS 和 mOS 分别为 36.0 个月和 109.2 个月, 而 PD-1 抗体组均未达到 (均 $P>0.05$)。两组最常见的首次远处转移部位均是肺, 并且在任何部位远处转移的发生率均无统计学差异 ($P>0.05$)。通过单因素 Cox 分析, 相比于 PD-1 抗体, HDI 可以降低 BRAF^{V600E/K} 突变的患者的远处转移风险 [$HR=10.03, 95\%CI(1.10, 91.35); P=0.041$]。亚组分析结果显示, 在皮肤和肢端黑色素瘤中, HDI 组和 PD-1 单抗组的 RFS 差异无统计学意义 (均 $P>0.05$)。HDI 组和 PD-1 抗体组不良反应发生率分别为 83.3% 和 79.1%, 多数为 1 或 2 级。两组均未发生与不良反应有关的死亡事件。 **结论**: 本研究中, PD-1 抗体与 HDI 辅助治疗恶性黑色素瘤的临床疗效和安全性差异均无统计学意义; BRAF^{V600E/K} 突变的患者可能从 HDI 中获益更多; 仍需大量前瞻性研究进一步探索亚洲人群黑色素瘤患者的最佳辅助治疗方案。

关键词 黑色素瘤; 辅助治疗; 高剂量干扰素; PD-1 抗体

中图分类号 R739.5; R730.5 **文献标识码** A **文章编号** 1007-385x(2024)05-0484-09

PD-1 antibody versus high-dose interferon as post-operation adjuvant therapy for stage IIB-IIIID melanoma patients: a retrospective cohort study

ZHENG Kelin¹, ZHAO Lianjun^{2,3}, REN Yu^{2,3}, SUN Qi⁴, ZOU Zhengyun^{1,2,3} (1. The Comprehensive Cancer Centre, Nanjing Drum Tower Hospital, Clinical College of Nanjing University of Chinese Medicine, Nanjing 210008, Jiangsu, China; 2. The Comprehensive Cancer Centre of Nanjing Drum Tower Hospital, Nanjing University Medical School, Nanjing 210008, Jiangsu, China; 3. Clinical Cancer Institute of Nanjing University, Nanjing 210008, Jiangsu, China; 4. Department of Pathology, Nanjing Drum Tower Hospital, Nanjing University Medical School, Nanjing 210008, Jiangsu, China)

[Abstract] Objective: To explore the efficacy and safety of PD-1 antibody versus high-dose interferon in the adjuvant treatment of stage II B-IIIID melanoma patients after surgery. **Methods**: Clinical data of patients with stage II B-IIIID cutaneous and acral melanoma admitted into Nanjing Drum Tower Hospital, the affiliated hospital of Nanjing University Medical School between September 2013 and September 2022 were retrospectively collected. All patients received high-dose interferon (HDI) or PD-1 antibody as adjuvant therapy after surgery. Univariate survival analysis was performed and survival curves were plotted by the Kaplan-Meier method; Log-Rank method was used to analyze and assess whether the differences in RFS, DMFS, and OS between the groups were statistically significant, and prognostic factors were evaluated by univariate and multivariate Cox regression. **Results**: A total of 91 patients were enrolled in this study with a median follow-up of 31.0 months. The median RFS was 29.2 and 32.3 months in the HDI group and the PD-1 antibody group, respectively, and the difference was not statistically significant ($HR=0.90, 95\%CI [0.50, 1.64]; P=0.736$). The

[基金项目] 国家自然科学基金项目 (No.81872484, No.82073365); 江苏省社会发展项目 (No.BE2019605)

[作者简介] 郑科琳 (1999—), 女, 硕士生, 主要从事黑色素瘤免疫治疗的临床研究。E-mail: zkl0000621@163.com

[通信作者] 邹征云, E-mail: zouzhengyun001@163.com

median DMFS and the median OS in the HDI group were 36.0 and 109.2 months respectively, and neither was reached in the PD-1 antibody group (both $P>0.05$). The most common site of first distant metastasis in both groups was the lung, and there was no statistically significant difference in the incidence of distant metastasis at any site ($P>0.05$). By univariate Cox analysis, compared with PD-1, antibody HDI reduced the risk of distant metastasis in patients with BRAF^{V600E/K} mutations ($HR=10.03$, 95% CI [1.10, 91.35]; $P=0.041$). Subgroup analyses showed that in patients with cutaneous and acral melanoma, the difference in RFS between the HDI group and the PD-1 antibody group was not statistically significant (both $P>0.05$). The incidence of adverse reactions in the HDI group and the PD-1 antibody group was 83.3% and 79.1%, respectively, most of which were grade 1 or 2. No deaths related to adverse reactions occurred in both groups. **Conclusion:** In this study, there was no statistically significant difference in clinical efficacy and safety between PD-1 antibody and HDI adjuvant therapy for malignant melanoma patients. Patients with BRAF^{V600E/K} mutations may benefit more from HDI. Numerous prospective studies are needed to further explore the optimal adjuvant treatment options for melanoma patients in Asian populations.

[Key words] melanoma; adjuvant therapy; high-dose interferon (HDI); PD-1 antibody

[Chin J Cancer Biother, 2024, 31(5): 484-492. DOI: 10.3872/j.issn.1007-385x.2024.05.008]

黑色素瘤是一种侵袭性极强的恶性肿瘤,其发病率在全球范围内逐年上升^[1]。虽然黑色素瘤在中国较为罕见,但其发病率以每年 3%~5% 的速度迅速增长^[2-4]。与西方国家不同,中国肢端型和黏膜型黑色素瘤更为常见,且多数患者确诊时分期较晚,手术效果并不理想^[5-6]。其中,II B/III 期黑色素瘤患者复发和死亡风险相对较高^[7]。因此,通常建议 II B 期及以上黑色素瘤患者术后接受辅助治疗来降低复发、转移风险^[5,8-9]。干扰素 α -2b 作为首个被批准用于 II B-III 期黑色素瘤患者辅助治疗的药物,被证实可降低 15%~20% 的复发转移风险,但并未显著改善 OS^[10-12]。同时,其严重的不良反应大大降低了患者的生活质量,从而临床应用受到限制。近年来,黑色素瘤的免疫治疗领域取得重大进展,国外多项 RCT 研究证实辅助 PD-1 抗体显著改善了黑色素瘤患者的预后^[13-16]。遗憾的是,不同于高加索人,中国以肢端型和黏膜型为主的晚期黑色素瘤患者对免疫治疗的应答率较低,预后不佳^[17-19]。而现有的几项来自中国真实世界研究数据也并未明确 PD-1 抗体在临床实践中有更大的疗效优势^[20-23]。目前国内黑色素瘤术后辅助治疗的研究较少,本研究通过对 II B-IIIID 期皮肤和肢端型黑色素瘤术后接受辅助治疗的患者进行回顾性分析,比较 PD-1 抗体和高剂量干扰素 (high-dose interferon, HDI) 两种治疗方案的生存获益和安全性,为高危黑色素瘤患者辅助治疗选择提供临床依据。

1 材料与方法

1.1 临床资料

收集 2013 年 9 月至 2022 年 9 月期间在南京大学医学院附属鼓楼医院就诊的 91 例 II B-IIIID 期皮肤或肢端黑色素瘤术后患者的临床资料,所有患者均在病灶切除手术后接受了 PD-1 抗体或 HDI 辅助治疗。本研究已获得南京大学附属南京鼓楼医院伦理委员

会批准(伦理批准号:2024-127-02),并严格按照《赫尔辛基宣言》的原则进行。

病例纳入标准:(1)≥18 岁;(2)病理明确诊断为皮肤型或肢端型黑色素瘤(3)临床分期为 II B-IIIID 期(AJCC 第八版分期);(4)原发灶、移行转移灶完全切除;(5)ECOG 评分 0~1 分。病例排除标准:(1)既往接受过其他全身抗肿瘤治疗或放疗;(2)接受辅助治疗后 6 个月内复发;(3)既往或同时被诊断除黑色素瘤以外的其他恶性肿瘤或自身免疫性疾病;(4)HDI 辅助治疗不足 1 个月。

1.2 治疗方案

PD-1 抗体组用药方案:帕博利珠单抗 200 mg 或 2 mg/kg、特瑞普利单抗 240 mg 或 3 mg/kg、信迪利单抗 200 mg、卡瑞利珠单抗 200 mg、派安普利单抗 200 mg 等任意一种 PD-1 抗体静脉输注,每 3 周治疗 1 次,治疗直至疾病复发、死亡、失访、不可接受的毒性事件或治疗时间满 1 年。

HDI 组用药方案:(1)干扰素 α -1b(上臂、腹壁、大腿等部位皮下注射 400 μ g,第 1~5 天/周,共 4 周,以后改为 400 μ g 皮下注射,每周 3 次,隔日 1 次,持续 48 周);(2)干扰素 α -2b(15×10^6 U/m² 上臂、腹壁、大腿等部位皮下注射,第 1~5 天/周,共 4 周,以后改为 9×10^6 U 皮下注射,每周 3 次,隔日 1 次,持续 48 周),治疗直至疾病复发、死亡、失访、不可接受的毒性事件或治疗时间满 1 年。

1.3 疗效评价

本研究的主要终点是无复发生存期(recurrence-free survival, RFS),次要终点为无远处转移生存期(distant metastasis-free survival, DMFS)、总生存期(overall survival, OS)和安全性。RFS 定义为从辅助治疗开始到首次复发或因任何原因死亡或研究截止的时间间隔,DMFS 定义为从辅助治疗开始到首次远处转移或因任何原因死亡或研究截止的时间间隔,

OS定义为从辅助治疗开始到因任何原因死亡或研究截止的时间间隔。根据常见不良反应术语评定标准(Common Terminology Criteria for Adverse Events, CTCAE)5.0评价和记录不良反应事件。

1.4 统计学处理

使用SPSS 22.0软件处理分析数据。分类变量用数字或百分比表示,用 χ^2 检验或Fisher精确检验来评估差异。使用Kaplan-Meier曲线行单因素生存分析并绘制生存曲线,Log-Rank法分析评估各组患者的RFS、DMFS和OS差异的显著性。利用Cox比例风险回归模型对数据进行单因素和多因素分析,判断影响患者预后的因素。以 $P < 0.05$ 或 $P < 0.01$ 表示差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 患者临床特征

本研究共纳入91例患者。其中男性49例、女性42例,中位确诊年龄为59岁(范围:20~87岁),HDI组48例,PD-1抗体组43例。各治疗组的基线临床资料见表1。截至末次随访时间(2023年10月2日),总体人群的中位随访时间31.0个月,其中HDI组的中位随访时间为33.1个月,PD-1抗体组的中位随访时间为24.1个月。HDI组有26例(54.2%)复发,9例(18.8%)死亡;PD-1抗体组有19例(44.2%)复发,4例(9.3%)死亡。

2.2 疗效

截至末次随访时间,HDI组的mRFS为29.2个月[95%CI(21.61, 36.87)],PD-1抗体组的mRFS为32.3个月[95%CI(14.77, 49.80)]。HDI组和PD-1抗体组的1年RFS率分别为79.9%和78.6%,2年RFS率分别为56.0%和51.2%。结果显示,两组的RFS差异无统计学意义[HR=0.90, 95%CI(0.50, 1.64); $P=0.736$](图1A)。在中高危组患者中,HDI组有延长RFS的趋势,但差异无统计学意义(28.1个月 vs 24.1个月, $P=0.676$)(图1D)。而极高危组患者中,HDI组患者的mRFS是29.2个月,PD-1抗体组未达到($P=0.928$)(图1E)。

HDI组的mDMFS为36.0个月[95%CI(29.26, 42.78)],PD-1抗体组尚未达到mDMFS。HDI组和PD-1抗体组的1年DMFS率分别为86.4%和92.2%,2年DMFS率分别为78.1%和53.4%。与RFS结果类似,两者之间差异无统计学意义[HR=1.05, 95%CI(0.53, 2.10); $P=0.880$](图1B)。另外,本研究还分析了89例患者5年内出现的首个远处转移部位(排除了2例HDI组患者,其中1例未完成1年随访且未复发,另1例首次远处转移发生于5年后)。在所有黑色素瘤患者中,HDI组和PD-1抗体组各有21例

(45.7%)和13例(30.2%)患者在5年内发生远处转移。两组最常见的首次远处转移部位均是肺,其次是软组织或非区域性淋巴结(图2)。然而,两组在任何部位远处转移的发生率也没有观察到显著差异($P > 0.05$)。

表1 91例黑色素瘤患者的临床资料[n(%)]

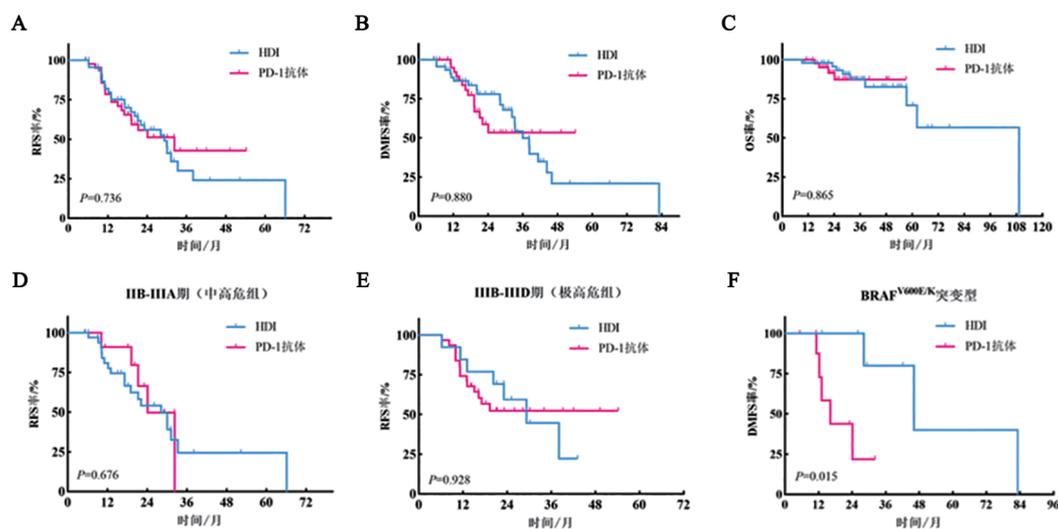
临床特征	HDI (n=48)	PD-1 抗体 (n=43)	P
亚型			0.067
皮肤	10(20.8)	17(39.5)	
肢端	38(79.2)	26(60.5)	
性别			0.405
男	28(58.3)	21(48.8)	
女	20(41.7)	22(51.2)	
年龄/岁			0.293
中位(范围)	59(25~87)	53(20~82)	
≤60	23(47.9)	26(60.5)	
>60	25(52.1)	17(39.5)	
Breslow 厚度/mm			0.714
≤4	22(45.8)	18(41.9)	
>4	24(50.0)	23(53.5)	
不明	2(4.2)	2(4.7)	
核分裂数/mm ²			0.506
≤6	33(68.8)	23(53.5)	
>6	9(18.8)	9(20.9)	
不明	6(12.5)	11(25.6)	
溃疡			0.241
无	16(33.3)	9(20.9)	
有	32(66.7)	34(79.1)	
BRAF ^{V600E/K} 突变			0.481
野生型	34(70.8)	33(76.7)	
突变	7(14.6)	10(23.3)	
不明	7(14.6)	0(0)	
脉管/神经侵犯			1.000
无	41(85.4)	30(69.8)	
有	5(10.4)	4(9.3)	
不明	2(4.2)	9(20.9)	
ECOG 评分			0.826
0	32(66.7)	27(62.8)	
1	16(33.3)	16(37.2)	
分期			<0.001
II B-III A(中高危)	35(72.9)	12(27.9)	
III B-III D(极高危)	13(27.1)	31(72.1)	

HDI组的mOS为109.2个月,而PD-1抗体组未达到。HDI组和PD-1抗体组1年OS率分别为97.9%和97.6%,2年OS率分别为95.5%和87.4%。与HDI组相比,PD-1抗体治疗并未显著延长患者的OS

[$HR=1.12, 95\%CI(0.31, 4.02); P=0.865$](图 1C)。

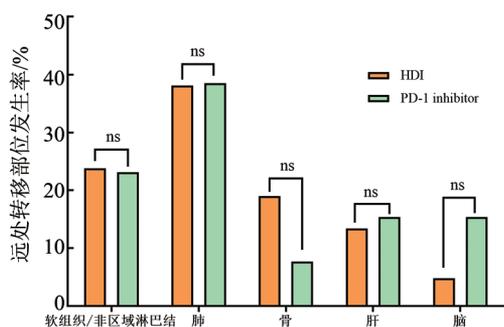
在总体人群中,并未看到两组疗效有差异(RFS、DMFS、OS 的 P 值均 >0.05)。因此,我们进一步分析了亚组人群中的疗效,探讨两种治疗是否有受益人群。亚组分析显示,在 $BRAF^{V600E/K}$ 突变型亚组中, HDI 组和 PD-1 抗体组之间的 DMFS 差异有统计学意义

[$HR=10.03, 95\%CI(1.10, 91.35); P=0.041$](表 2)。相比之下,接受 HDI 辅助治疗的 $BRAF^{V600E/K}$ 突变患者的远处转移风险远远低于 PD-1 抗体组,生存曲线见图 1F。而其余亚组人群中的 RFS、DMFS 以及 OS 差异均无统计学意义。



A: 所有黑色素瘤患者的 RFS; B: 所有黑色素瘤患者的 DMFS; C: 所有黑色素瘤患者的 OS; D: II B-III A 期(中高危组)患者的 RFS; E: II B-III D 期(极高危组)患者的 RFS; F: $BRAF^{V600E/K}$ 突变型患者的 DMFS。

图 1 HDI 组与 PD-1 单抗组黑色素瘤患者的 Kaplan-Meier 曲线



全身多发转移按最晚期(AJCC M 类)部位分类。ns: $P>0.05$ 。

图 2 所有黑色素瘤患者首次远处转移部位发生率柱状图

2.3 影响患者预后的单因素及多因素分析

利用 Cox 比例风险回归模型对临床资料明确的 65 例黑色素瘤患者进行分析,探索可能对患者 RFS 产生影响的因素(表 3)。首先,对药物、亚型、性别、年龄、Breslow 厚度、核分裂数等变量分别进行单因素分析。结果显示,各变量对 RFS 均不存在显著性影响(均 $P>0.05$)。将 $P<0.20$ 的四个变量(性别、Breslow 厚度、溃疡、脉管/神经侵犯)纳入多因素分析。结果显示,脉管/神经侵犯与患者 RFS 呈负相关的趋势($P=0.052$)。

2.4 不良反应

两组之间任何级别的不良反应发生率相似(HDI 组为 83.3%, PD-1 抗体组为 79.1%),但其毒性特征有

所不同(表 4)。HDI 组最常见的不良反应是发热(45.8%)、白细胞减少(39.6%)和中性粒细胞减少(35.4%);而 PD-1 抗体组最常见的不良反应是瘙痒(27.9%)、甘油三酯升高(27.9%)和甲减(23.3%)。本报告的大多数不良反应的严重程度为 1 或 2 级。HDI 组中有 7 例(14.6%)患者发生 3 或 4 级不良反应,其中 3 例(6.3%)患者因此停药,而 PD-1 抗体组中有 6 例(14.0%)患者发生 3 或 4 级不良反应,1 例(2.3%)患者因此停药。多数患者的不良反应经对症治疗、延迟用药、剂量下调或停药后症状缓解,两组均未发生与严重不良反应有关的死亡事件。

2.5 皮肤和肢端黑色素瘤患者亚组分析

在 91 例黑色素瘤患者中,有 27 例(29.7%)属于皮肤型黑色素瘤,有 64 例(70.3%)属于肢端型黑色素瘤。其中,皮肤型黑色素瘤患者接受 HDI 和 PD-1 抗体辅助治疗的分别有 10 例(37.0%)和 17 例(63.0%)。而肢端型黑色素瘤患者接受 HDI 和 PD-1 抗体辅助治疗的分别有 38 例(59.4%)和 26 例(40.6%)。

在皮肤型黑色素瘤患者中, HDI 组患者的 mRFS 为 30.0 个月,1 年和 2 年 RFS 率分别 100% 和 75.0%; PD-1 抗体组患者的 mRFS 为 21.3 个月,1 年和 2 年 RFS 率分别为 75.0% 和 36.4%。截至末次随访时间, HDI 组有 3 例(30.0%)复发或死亡,而 PD-1 抗

体组有9例(52.9%)复发或死亡。比较两组的RFS, 皮肤型黑色素瘤患者的RFS长于PD-1抗体组, 但生存曲线见图3A。结果显示, 接受HDI辅助治疗的差异亦无统计学意义($P=0.225$)。

表2 HDI组与PD-1抗体组患者在各亚组间RFS、DMFS和OS的单因素分析

亚组	RFS			DMFS			OS		
	HR	95%CI	P	HR	95%CI	P	HR	95%CI	P
亚型									
皮肤	2.20	0.60, 8.15	0.237	3.48	0.72, 16.91	0.121	1.32	0.12, 14.98	0.822
肢端	0.67	0.32, 1.43	0.302	0.64	0.25, 1.64	0.354	0.95	0.18, 5.00	0.949
性别									
男性	1.14	0.53, 2.41	0.743	1.55	0.66, 3.67	0.318	1.12	0.26, 4.74	0.880
女性	0.79	0.29, 2.12	0.634	0.78	0.18, 3.29	0.733	1.69	0.09, 30.29	0.722
年龄/岁									
≤60	0.73	0.33, 1.64	0.451	1.15	0.46, 2.89	0.766	1.46	0.20, 10.58	0.707
>60	1.08	0.43, 2.66	0.876	0.79	0.25, 2.53	0.688	1.28	0.22, 7.53	0.787
Breslow厚度/mm									
≤4	0.85	0.31, 2.36	0.755	0.81	0.24, 2.66	0.722	0.77	0.07, 8.91	0.835
>4	0.91	0.42, 1.97	0.809	1.09	0.42, 2.85	0.861	1.41	0.28, 7.03	0.672
核分裂数/mm ²									
≤6	0.82	0.37, 1.86	0.641	0.75	0.29, 1.95	0.550	2.09	0.51, 8.54	0.304
>6	0.98	0.76, 11.61	0.116	7.18	0.83, 62.47	0.074	0.02	-	0.643
溃疡									
无	0.21	0.03, 1.62	0.133	0.31	0.04, 2.52	0.275	0.03	-	0.571
有	1.13	0.57, 2.22	0.729	1.23	0.55, 2.75	0.615	1.74	0.39, 7.85	0.470
BRAF ^{V600E/K} 突变									
野生型	0.56	0.28, 1.1	0.096	0.46	0.20, 1.06	0.070	0.88	0.21, 3.74	0.860
突变	1.76	0.49, 6.30	0.383	10.03	1.10, 91.35	0.041*	2.00	0.11, 37.83	0.644
脉管/神经侵犯									
无	0.87	0.43, 1.758	0.693	0.85	0.35, 2.07	0.714	1.48	0.33, 6.74	0.612
有	3.51	0.39, 31.59	0.262	3.51	0.39, 31.59	0.262	0.82	0.05, 13.24	0.887
ECOG评分									
0	1.19	0.57, 2.51	0.640	1.04	0.53, 2.90	0.630	1.15	0.19, 6.99	0.878
1	0.55	0.19, 1.59	0.267	0.53	0.14, 2.05	0.360	0.88	0.15, 5.33	0.890
分期									
II B-III A	0.81	0.30, 2.20	0.677	1.47	0.45, 4.87	0.525	0.04	-	0.593
III B-III D	1.04	0.42, 2.60	0.928	0.78	0.29, 2.12	0.628	0.79	0.17, 3.58	0.755

* $P<0.05$

表3 临床病理特征的单因素与多因素分析结果

特征	变量	单因素分析		多因素分析	
		HR(95% CI)	P	HR(95% CI)	P
药物	PD-1抗体 vs HDI	0.84(0.44, 1.62)	0.607		
亚型	肢端 vs 皮肤	0.96(0.46, 1.98)	0.903		
性别	女性 vs 男性	0.63(0.32, 1.24)	0.181	0.66(0.33, 1.32)	0.238
年龄/岁	>60 vs ≤60	1.48(0.78, 2.84)	0.234		
Breslow厚度/mm	>4 vs ≤4	1.89(0.95, 3.75)	0.071	1.76(0.87, 3.57)	0.117
核分裂数(个/mm ²)	>6 vs ≤6	1.50(0.74, 3.08)	0.263		
溃疡	是 vs 否	1.78(0.81, 3.92)	0.152	1.41(0.63, 3.17)	0.410
BRAF ^{V600E/K} 突变	突变型 vs 野生型	1.56(0.68, 3.60)	0.294		
脉管/神经侵犯	有 vs 无	2.49(0.99, 6.26)	0.052	2.49(0.99, 6.26)	0.052
ECOG评分	1 vs 0	0.62(0.31, 1.23)	0.170		
分期	极高危 vs 中高危	0.87(0.45, 1.67)	0.669		

表4 两组患者不良反应发生情况[n(%)]

不良反应	HDI组(n=48)		PD-1抗体组(n=43)	
	任何级别	3或4级	任何级别	3或4级
任何	40(83.3)	7(14.6)	37(79.1)	6(14.0)
发热	22(45.8)	0	4(9.3)	0
白细胞减少	19(39.6)	4(8.3)	9(20.9)	1(2.3)
中性粒细胞减少	17(35.4)	2(4.2)	6(14.0)	0
血小板减少	8(16.7)	0	3(4.7)	0
贫血	3(6.3)	0	2(4.7)	0
乏力	15(31.3)	0	7(16.3)	0
腹泻	4(8.3)	0	1(2.3)	0
恶心	2(4.2)	0	1(2.3)	0
呕吐	2(4.2)	0	2(4.7)	0
厌食	14(29.2)	0	7(16.3)	0
结肠炎	1(2.1)	1(2.1)	0	0
甲减	7(14.6)	0	10(23.3)	0
甲亢	1(2.1)	0	3(7.0)	0
肾上腺功能减退	0	0	6(14.0)	0
皮疹	4(8.3)	0	9(20.9)	0
瘙痒	6(12.5)	0	12(27.9)	0
白癜风	0	0	6(14.0)	0
口腔溃疡	1(2.1)	1(2.1)	0	0
头痛	3(6.3)	0	2(4.7)	0
头晕	4(8.3)	0	3(7.0)	0
肌痛	8(16.7)	0	3(7.0)	0
肌酐升高	1(2.1)	0	2(4.7)	0
蛋白尿	5(10.4)	0	0	0
肝炎	12(25.0)	0	7(16.3)	1(2.3)
甘油三酯偏高	13(27.1)	1(2.1)	12(27.9)	2(4.4)
胆固醇升高	3(6.3)	0	5(11.6)	0
血糖升高	2(4.2)	0	3(7.0)	1(2.3)
血压升高	0	0	1(2.3)	1(2.3)
心肌炎	0	0	1(2.3)	1(2.3)
脱发	5(10.4)	0	2(4.7)	0

在肢端型黑色素瘤患者中, HDI组患者的mRFS为28.1个月, 1年和2年RFS率分别为76.7%和51.2%; PD-1抗体组患者的mRFS为32.3个月, 1年和2年RFS率分别为80.8%和63.1%。截至末次随访时间, HDI组有23例(60.5%)复发或死亡, 而PD-1抗体组有10例(38.5%)复发或死亡。同样, 两个治疗组之间患者RFS差异无统计学意义($P=0.299$)(图3B)。

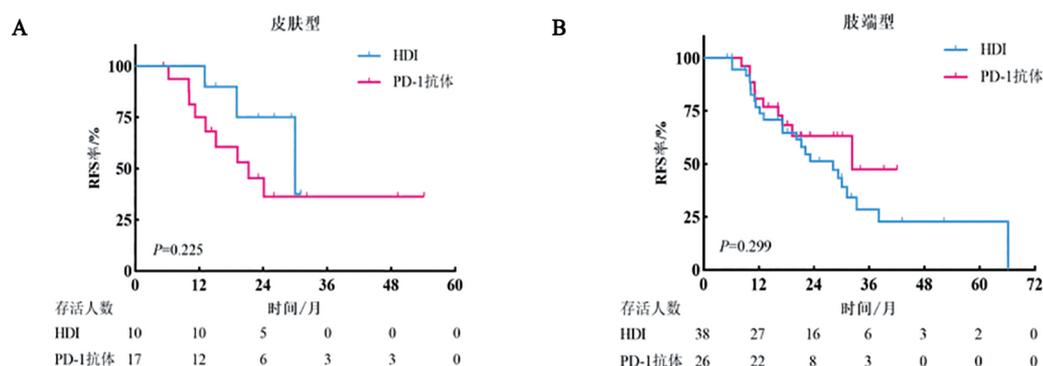
3 讨论

本研究结果显示, PD-1抗体辅助治疗可以延长黑色素瘤患者的RFS。但与HDI治疗相比, 其治疗效

果未见明显差异, 这与国内既往报道一致^[21-23]。此外, 由于PD-1抗体治疗在2018年才在中国批准使用, 随访时间不足, DMFS和OS结果仍不完整(均未确定中位DMFS和OS)。截至末次随访, HDI组的中位随访时间为33.1个月, 有26例(54.2%)复发, 9例(18.8%)死亡; PD-1抗体组的中位随访时间为24.1个月, 有19例(44.2%)复发, 4例(9.3%)死亡。从数值上看, 与接受HDI辅助治疗的患者相比, 接受PD-1抗体辅助治疗的患者有生存率提高的趋势, 但这可能与HDI在国内获批更早、随访时间更长有关。值得注意的是, 在比较各个亚组中两种治疗疗效差异时, 数据显示在BRAF^{V600E/K}突变的患者中, 辅助HDI有优

于PD-1抗体的优势。这从另一个角度提示对于BRAF^{V600E/K}突变的患者因经济压力大或耐受性差等某些原因而无法使用术后辅助靶向药物时,也许HDI

是一个不错的替代治疗方案。结果还需进一步的验证。



A: 皮肤黑色素瘤; B: 肢端黑色素瘤。

图3 不同治疗组的皮肤或肢端黑色素瘤患者RFS曲线比较

2021年,LI等^[22]报道了在中国III B/C期皮肤黑色素瘤患者中,辅助PD-1抗体治疗的预后明显优于HDI,但在肢端黑色素瘤患者中并没有观察到显著差异。而本研究中HDI组及PD-1抗体组的疗效未见统计学差异,这可能是由于纳入的患者分期占比不同,HDI组中90.0%的患者为II B-III A期,而在PD-1抗体组仅占47.1%。虽然在两亚型间差异均无统计意义,但是这也提示PD-1抗体针对不同亚型的人群疗效不同。POLARIS-01研究结果显示,接受特瑞普利单抗二线治疗的肢端型黑色素瘤患者的ORR明显低于皮肤型(14% vs 31%),mPFS分别为3.2个月和5.5个月^[24]。免疫疗法似乎并没有给肢端黑色素瘤患者带来明显的生存获益。因此,目前在CSCO指南中,仍将高剂量干扰素作为II B-III D期的高危黑色素瘤患者辅助治疗的I级推荐。但由于其不良反应严重,患者往往难以耐受而中断治疗。由于药物可及性,国内多家中心应用中国自主研发的干扰素 α -1b,经过十余年临床科研和试验发现,干扰素 α -1b在中国黑色素瘤患者中有一定的疗效,且安全性优于干扰素 α -2b。目前,中华皮肤科杂志已发布《人干扰素 α -1b治疗黑色素瘤专家共识(2024版)》,且中国医保已将干扰素 α -1b纳入黑色素瘤的医保报销范围^[25-29]。

在本项真实世界的研究中,患者基线特征不平衡。在HDI组中,II B-III A期患者占72.9%,III B-III D期占27.1%,而PD-1抗体组的III B-III D患者比例更高(72.1%),II B-III A期仅占27.9%。考虑本研究收集患者数据在2013年9月至2022年9月期间,该时间段内,从CheckMate238、KEYNOTE-054等^[13-14,30]几项大型临床研究公布的数据可以看到,III期以上的黑色素瘤患者在PD-1抗体术后辅助治疗中有获益,而缺乏II B及II C期患者术后接受PD-1抗体辅助治疗

的数据。因此,更多III期以上的黑色素瘤患者术后辅助治疗优先选择了PD-1抗体,而II B及II C期的患者由于缺乏有效数据支持而更多地选择了HDI。并且,在分层分析中,II B-III A期和III B-III D期中的黑色素瘤患者接受HDI和PD-1抗体治疗的RFS差异均无统计学意义($P>0.05$)。然而,2023年ASCO大会上KEYNOTE-716研究最新数据的报道^[31],针对高危II期皮肤型黑色素瘤患者,帕博利珠单抗辅助治疗复发/死亡风险降低了38%,远处转移/死亡风险降低了41%,提示了高危II B/II C期皮肤黑色素瘤患者术后辅助PD-1抗体治疗可能获益。在本次整体研究中,HDI组的mRFS为29.2个月,PD-1抗体组的mRFS为32.3个月,HDI组和PD-1抗体组的1年RFS率分别为79.9%和78.6%,2年RFS率分别为56.0%和51.2%,差异亦无统计学意义。本研究观察到,即便在PD-1抗体组中入组更多分期较晚的III B-III D期患者的前提下,疗效依然不劣于HDI组。期待未来更多的大型前瞻性临床研究,为II B及II C期黑色素瘤患者的辅助治疗提供依据。

本研究中的PD-1抗体组患者3或4级不良反应发生率略低于HDI组,且因治疗相关毒性反应而停药的患者比例相比HDI组更低,而两组均未发生治疗相关死亡事件,提示PD-1抗体与HDI治疗组均具有良好的耐受性与安全性。一项评估PD-1抗体对比高剂量IFN- α -2b辅助治疗III期皮肤和肢端黑色素瘤患者疗效的研究发现,PD-1抗体组最常见的不良反应为皮疹(30.0%)、瘙痒(30.0%)和内分泌相关不良反应(26.7%),HDI组最常见的不良反应为白细胞减少(51.6%)、转氨酶升高(45.0%)和疲乏(40.0%),这与本研究中发现的最常见不良反应不尽相同,考虑与干扰素类型或剂量不同有关^[22]。而该研究中

IFN- α -2b组最常见的3或4级不良反应为白细胞减少(20.0%),这与本研究结果一致。

由于存在较多混杂因素,本研究有几个局限性。首先,由于本研究是一项回顾性研究,样本量较小,存在数据缺失和患者失访,可能会导致选择偏倚和信息偏差。其次,由于药物审批时间不同,纳入病例和随访时间有所差异,部分患者未观察到终点事件。最后,患者使用的干扰素和PD-1抗体治疗药物各有不同,可能会对结果产生影响。

综上所述,在中国高危恶性黑色素瘤患者中,辅助PD-1抗体与HDI的疗效相当。由于本研究为回顾性研究,纳入的病例数量较少,未来亟待需要更长的随访时间和更大的样本量进行前瞻性研究,进一步为黑色素瘤最佳辅助治疗药物选择提供可靠的临床证据。

[参考文献]

- [1] RASTRELLI M, TROPEA S, ROSSI C R, *et al.* Melanoma: epidemiology, risk factors, pathogenesis, diagnosis and classification[J]. *In Vivo*, 2014, 28(6): 1005-1011.
- [2] GUO J, QIN S K, LIANG J, *et al.* Chinese guidelines on the diagnosis and treatment of melanoma (2015 edition)[J/OL]. *Ann Transl Med*, 2015, 3(21): 322[2024-03-27]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26734632/>. DOI: 10.3978/j.issn.2305-5839.2015.12.23.
- [3] LIN L F, LI Z Y, YAN L, *et al.* Global, regional, and national cancer incidence and death for 29 cancer groups in 2019 and trends analysis of the global cancer burden, 1990-2019[J/OL]. *J Hematol Oncol*, 2021, 14(1): 197[2024-03-27]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34809683/>. DOI: 10.1186/s13045-021-01213-z.
- [4] BAI R H, HUANG H, LI M M, *et al.* Temporal trends in the incidence and mortality of skin malignant melanoma in China from 1990 to 2019[J/OL]. *J Oncol*, 2021, 2021: 9989824 [2024-03-27]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34475955/>. DOI: 10.1155/2021/9989824.
- [5] Chinese guidelines for diagnosis and treatment of melanoma 2018 (English version) [J]. *Chin J Cancer Res*, 2019, 31(4): 578-585. DOI: 10.21147/j.issn.1000-9604.2019.04.02.
- [6] CHI Z H, LI S M, SHENG X N, *et al.* Clinical presentation, histology, and prognoses of malignant melanoma in ethnic Chinese: a study of 522 consecutive cases[J/OL]. *BMC Cancer*, 2011, 11: 85 [2024-03-27]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21349197/>. DOI: 10.1186/1471-2407-11-85.
- [7] KIRKWOOD J M, TARHINI A A, MOSCHOS S J, *et al.* Adjuvant therapy with high-dose interferon alpha 2b in patients with high-risk stage II B/III melanoma[J]. *Nat Clin Pract Oncol*, 2008, 5(1): 2-3. DOI: 10.1038/ncponc1004.
- [8] GARBE C, AMARAL T, PERIS K, *et al.* European consensus-based interdisciplinary guideline for melanoma. Part 2: treatment - Update 2022[J]. *Eur J Cancer*, 2022, 170: 256-284. DOI: 10.1016/j.ejca.2022.04.018.
- [9] NAPOLITANO S, BRANCACCIO G, ARGENZIANO G, *et al.* It is finally time for adjuvant therapy in melanoma[J]. *Cancer Treat Rev*, 2018, 69: 101-111. DOI: 10.1016/j.ctrv.2018.06.003.
- [10] WHEATLEY K, IVES N, HANCOCK B, *et al.* Does adjuvant interferon-alpha for high-risk melanoma provide a worthwhile benefit? A meta-analysis of the randomised trials[J]. *Cancer Treat Rev*, 2003, 29(4): 241-252. DOI: 10.1016/s0305-7372(03)00074-4.
- [11] MOCELLIN S, PASQUALI S, ROSSI C R, *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. DOI: 10.1093/jnci/djq009.
- [12] SUCIU S, IVES N, EGGERMONT A M, *et al.* Predictive importance of ulceration on the efficacy of adjuvant interferon-alpha (IFN): an individual patient data (IPD) meta-analysis of 15 randomized trials in more than 7, 500 melanoma patients (pts)[J/OL]. *J Clin Oncol*, 2014, 32(15_suppl): 9067[2024-03-27]. https://doi.org/10.1200/jco.2014.32.15_suppl.9067. DOI: 10.1200/jco.2014.32.15_suppl.9067.
- [13] WEBER J, MANDALA M, DEL VECCHIO M, *et al.* Adjuvant nivolumab versus ipilimumab in resected stage III or IV melanoma [J]. *N Engl J Med*, 2017, 377(19): 1824-1835. DOI: 10.1056/NEJMoa1709030.
- [14] EGGERMONT A M M, BLANK C U, MANDALA M, *et al.* Adjuvant pembrolizumab versus placebo in resected stage III melanoma[J]. *N Engl J Med*, 2018, 378(19): 1789-1801. DOI: 10.1056/NEJMoa1802357.
- [15] UNGER J M, DARKE A, OTHUS M, *et al.* Effectiveness of adjuvant pembrolizumab vs high-dose interferon or ipilimumab for quality-of-life outcomes in patients with resected melanoma: a secondary analysis of the SWOG S1404 randomized clinical trial[J]. *JAMA Oncol*, 2023, 9(2): 251-260. DOI: 10.1001/jamaoncol.2022.5486.
- [16] LUKE J J, RUTKOWSKI P, QUEIROLO P, *et al.* Pembrolizumab versus placebo as adjuvant therapy in completely resected stage II B or II C melanoma (KEYNOTE-716): a randomised, double-blind, phase 3 trial[J]. *Lancet*, 2022, 399(10336): 1718-1729. DOI: 10.1016/S0140-6736(22)00562-1.
- [17] 谷俊杰, 李彩莉, 代杰, 等. 79例食管恶性黑色素瘤的免疫治疗疗效及预后影响因素[J]. *中国肿瘤生物治疗杂志*, 2023, 30(7): 612-615. DOI: 10.3872/j.issn.1007-385x.2023.07.009.
- [18] SI L, ZHANG X S, SHU Y Q, *et al.* Pembrolizumab in Chinese patients with advanced melanoma: 3-year follow-up of the KEYNOTE-151 study[J/OL]. *Front Immunol*, 2022, 13: 882471 [2024-03-27]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36304457/>. DOI: 10.3389/fimmu.2022.882471.
- [19] SCHACHTER J, RIBAS A, LONG G V, *et al.* Pembrolizumab versus ipilimumab for advanced melanoma: final overall survival results of a multicentre, randomised, open-label phase 3 study (KEYNOTE-006) [J]. *Lancet*, 2017, 390(10105): 1853-1862. DOI: 10.1016/S0140-6736(17)31601-X.
- [20] 李婷, 徐宇, 贾东东, 等. III期恶性黑色素瘤患者术后辅助抗PD-1 vs 靶向治疗: 中国多中心真实世界数据分析[J]. *中国癌症杂志*, 2022, 32(12): 1147-1157. DOI: 10.19401/j.cnki.1007-3639.2022.12.002.
- [21] LI T, XU Y, SUN W, *et al.* Adjuvant anti-PD-1 immunotherapy versus conventional therapy for stage III melanoma: a real-world retrospective cohort study[J/OL]. *Pharmaceuticals*, 2022, 16(1): 41 [2024-03-27]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36678538/>. DOI: 10.3390/ph16010041.
- [22] LI J J, WANG J H, LI D D, *et al.* Adjuvant PD-1 inhibitor versus

- high-dose interferon α -2b for Chinese patients with cutaneous and acral melanoma: a retrospective cohort analysis[J/OL]. *Dermatol Ther*, 2021, 34(5): e15067[2024-03-27]. DOI: 10.1111/dth.15067.
- [23] LI T, JIA D D, TENG L S. Adjuvant pembrolizumab versus high-dose interferon α -2b for Chinese patients with resected stage III melanoma: a retrospective cohort study[J]. *Invest New Drugs*, 2020, 38(5): 1334-1341. DOI: 10.1007/s10637-020-00913-6.
- [24] TANG B X, CHI Z H, CHEN Y B, *et al.* Safety, efficacy, and biomarker analysis of toripalimab in previously treated advanced melanoma: results of the POLARIS-01 multicenter phase II trial [J]. *Clin Cancer Res*, 2020, 26(16): 4250-4259. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-19-3922.
- [25] ZHU G N, SHI Q, ZHAO B L, *et al.* Efficacy and safety of interferon-alpha 1b combined with PD-1 monoclonal antibody in patients with unresectable stage IV melanoma: a retrospective study [J]. *J Cancer Res Clin Oncol*, 2023, 149(9): 6263-6269. DOI: 10.1007/s00432-023-04596-3.
- [26] 赵艳红. 361例黑色素瘤回顾性临床分析[D]. 西安: 第四军医大学, 2017.
- [27] LIU Y, SHI Q, ZHAO Y, *et al.* 833 High-dose recombinant interferon- α 1b: an effective immunotherapy with low toxicity for melanoma patients[J/OL]. *J Investig Dermatol*, 2019, 139(5): S144 [2024-03-27]. <https://doi.org/10.1016/j.jid.2019.03.909>. DOI: 10.1016/j.jid.2019.03.909.
- [28] SHI Q, LIU L, ZHANG W G, *et al.* Interferon- α 1b for the treatment of metastatic melanoma: results of a retrospective study[J]. *Anticancer Drugs*, 2021, 32(10): 1105-1110. DOI: 10.1097/CAD.0000000000001120.
- [29] 中国中西医结合学会皮肤性病专业委员会皮肤肿瘤学组, 中国抗癌协会黑色素瘤专业委员会. 人干扰素 α 1b治疗黑色素瘤专家共识(2024版)[J]. *中华皮肤科杂志*, 2024, 57(1): 1-7. DOI: 10.35541/cjd.20230317.
- [30] EGGERMONT A M M, BLANK C U, MANDALÀ M, *et al.* Adjuvant pembrolizumab versus placebo in resected stage III melanoma (EORTC 1325-MG/KEYNOTE-054): distant metastasis-free survival results from a double-blind, randomised, controlled, phase 3 trial[J]. *Lancet Oncol*, 2021, 22(5): 643-654. DOI: 10.1016/S1470-2045(21)00065-6.
- [31] LUKE J J, ASCIERTO P A, KHATTAK M A, *et al.* Pembrolizumab versus placebo as adjuvant therapy in resected stage II B or II C melanoma: final analysis of distant metastasis-free survival in the phase III KEYNOTE-716 study[J/OL]. *J Clin Oncol*, 2024: JCO2302355 [2024-03-27]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/38452313/>. DOI: 10.1200/JCO.23.02355.

[收稿日期] 2024-03-28

[修回日期] 2024-04-18

[本文编辑] 黄静怡