

新英格兰医学杂志发表 MSLT- II 研究

淋巴结清扫可提高黑色素瘤控制率

▲ 北京肿瘤医院肾癌黑色素瘤内科 魏晓婷 斯璐

黑色素瘤是临床上常见的恶性肿瘤之一，一经确诊应尽快手术切除。早诊断早治疗可提高患者生存率和治愈率。黑色素瘤的手术治疗经多年发展，已日渐成熟，但目前尚存一些关键问题，如手术切缘的范围、孤立转移灶的切除、前哨淋巴结活检及淋巴结清扫适应证及获益人群等。近期发表在《新英格兰医学杂志》上的文章展示了 MSLT- II 的 III 期研究结果，对前哨淋巴结转移黑色素瘤患者的区域淋巴结外科处理具有重要参考价值。

深入解读

三维角度观评 MSLT- II

MSLT- II 受试者招募规模大，前期利用不同分层因素进行随机化，整个设计过程较合理。但仍值得讨论之处。

首先，该试验入组标准采用病理学评估（HE 染色或免疫组化方法证实前哨淋巴结转移）与 RT-PCR 分析两者并联的方法，并 RT-PCR 的检测能力高于病理学评估。在临床试验中，一般推荐一种常见的诊断或检测方法。该试验虽然在随机化的过程中以检测方法作为分层因素进行亚组分析，但仍然无法排除两种方法并联对最终结果可能造成的偏倚。

其次，该试验入组包括 Breslow 厚度低、中、厚所有 SLNB 阳性的人群，而 MSLT- I 的 2014 年总结分析表明，对于中等厚度（1.2 ~ 3.5 mm）和厚度 > 3.5 mm 的患者而言，无论是否存在区域淋巴结转移，相比于单纯的原发灶切除，加做 SLNB 整体上并未提高疾病生存率。

存在厚度 > 3.5 mm 淋巴结转移的人群，SLNB 阳性立即行 CLND 较延迟 CLND 不能提高疾病相关生存率。可能在 MSLT- II 设计之初，研究者尚未得到 MSLT- I 的结论，但是现在回顾 MSLT- I 的结果，如将

MSLT- II 的入组人群改为中等厚度 SLNB 阳性患者，那么试验成功的可能性将会提高，对临床治疗的指导意义也将会更大。

另外，对于试验中拒绝切除的患者，观察组仅占 3.0%；切除组达 14.4%，如此高比例的人群并不能忽略，也不能假定为随机化拒绝切除，因此会对试验结果产生影响。如果这 14.4% 是高风险人群（进行切除的话会明显改善患者生存结局），那么该试验就低估了切除组的效果。目前 MSLT- II 未公开这些拒绝切除受试者的信息，所以尚无法判断其对试验结果的影响，上述只是一种可能性。

最后，在 MSLT- II 研究中从已公开的结果数据看，约 3/4 的患者不存在非前哨淋巴结转移，这意味着相当一部分患者接受了不必要的手术，减弱了 CLND 实际的治疗效果。该研究入组的大部分患者肿瘤负荷较小，很难根据前哨淋巴结的肿瘤负荷大小，识别出真正从 CLND 中获益的人群；而过度治疗带来的并发症，如淋巴水肿、感染、积液一定程度上缓冲了手术获益。同时，MSLT- II 随访时间较短，尚未出现足够的结局事件进行有效分析，也使研究结果可信度降低。

研究解读

MSLT- II 研究出炉

MSLT- II 为国际多中心大型临床试验，旨在探索淋巴结清扫（CLND）提高前哨淋巴结转移的黑色素瘤患者生存率。该试验自 2004 年启动，历经 10 年完成。是一项干预性、开放性随机对照试验，受试者招募入组采用 RT-PCR 和病理检查两种筛选方法并联的方式，并设立严格而明确的纳入排除标准。共筛选 3531 例患者，随机化入组 1939 例，包括病理检查阳性 377 例、RT-PCR 分子学检测阳性而病理学阴性的前哨淋巴结转移 226 例、入组时病理检查阳性而直接入组 1336 例。

该研究将前哨淋巴结转移的皮肤恶性黑色素瘤患者随机分为 2 组：切除组立即行 CLND；观察组在观察过程中出现淋巴结转移后再行 CLND。主要终点为黑色素瘤特异性生存率；次要终点：无病生存期、累计非前哨淋巴结转移率。中位随访

43 个月。

结果显示，切除组和观察组 3 年黑色素瘤特异生存率分别为 [(86% ± 1.3%) 和 (86% ± 1.2%)]，(P=0.42)，差异没有统计学意义；切除组 3 年无病生存率较观察组稍长，分别为 [(68% ± 1.7%) 和 (63% ± 1.7%)]，(P=0.05)，差异具有统计学意义。

切除组疾病局部控制率显著高于观察组，[(92% ± 1.0%) 与 (77% ± 1.5%)]，P<0.001。切除组共 11.5% 患者发现非前哨淋巴结转移，(HR=1.78, P=0.005)，24.1% 患者出现淋巴水肿，而观察组仅 6.3% 患者出现淋巴水肿。

结果表明术后前哨淋巴结活检（SLNB）阳性患者立即行 CLND 提高了疾病局部控制率，能够提供良好的预后信息，但并未改善前哨淋巴结转移患者的疾病特异性生存率，并增加了不良事件的发生风险。

SLNB 是良好的分期指标

黑色素瘤实体瘤的区域淋巴结处理一直是颇具争议的问题。该研究包括：MSLT- I 和 MSLT- II 研究。MSLT- I 于 1993 年 11 月启动，2002 年 3 月停止招募，历经十几年的研究证明，SLNB 能够提供重要的预后信息，是一个良好的分期指标。针对 MSLT- I 的 2006 年中期分析及 2014 年总结分析均显示，对于存在区域淋巴结转移的患者，SLNB 阳

性进而行 CLND 较观察过程中出现淋巴结转移后再行延迟性 CLND，延长了中等厚度淋巴结转移性黑色素瘤患者的疾病特异生存及 DFS，这为中等厚度黑色素瘤行 SLNB 提供了证据支持。

MSLT- II 研究表明：前哨淋巴结转移性黑色素瘤患者行早期 CLND 不能获得生存获益，但对提高分期准确性和疾病局部控制率具有重要价值。

结果尚缺少亚洲地区数据

MSLT- II 解答了部分问题，但其结果需要更多试验和数据来验证。对于黑色素瘤，不同地区的人群发病特征和治疗应答规律均存在差异，MSLT- II 试验虽为国际多中心试验，但其数据主要来源于欧美等地区，缺少亚洲地区国家数据，因此该研究结果推行到中国的适用性仍存疑虑。目

前，中国推荐对肿瘤厚度 > 1 mm 病变行前哨淋巴结活检，并对活检阳性患者行区域淋巴结清扫，以最大限度地降低、去除残余肿瘤的风险。

希望未来有更多临床试验及中国本土的研究来探索 CLND 对于疾病特异生存率的临床意义，为黑色素瘤的治疗提供更多证据支持，使更多患者获益。



医师报

社址：北京市西城区西直门外大街 1 号西环广场 A 座 17~18 层

邮编：100044

广告经营许可证号：2200004000115

编委会主任委员：张雁灵
编委会名誉主任委员：殷大奎
编委会副主任委员：
杨民 庄辉 蔡忠军
梁万年 胡大一 郎景和
王辰 马军 赵玉沛
张澍田 齐学进



卓信医学传媒
ZHUOXIN MEDICAL MEDIA
《医师报》社出品

社长 王雁鹏
常务副社长 张艳萍
副社长 黄向东



医师报
The newspaper for China's physicians
中国医师协会第一报

总编辑 张雁灵
执行总编辑 张艳萍
副总编 杨进刚
王德

新闻人文中心主任 陈惠 转 6844
新闻频道副主任 张广有 转 6869
新闻人文频道助理 宗俊琳 转 6884
学术中心主任 许奉彦 转 6866
综合频道副主任 裴佳 转 6858

东北亚出版传媒主管、主办

网址：www.mdweekly.com.cn

市场部总监 张新福 转 6692
市场部常务副总监 李顺华 转 6614
公共关系部部长 于永 转 6674
公共关系部副部长 王蕾 转 6831
法律顾问 邓利强
首席医学顾问 张力建

邮箱：ysb@mdweekly.com 微信号：DAYI2006

每周四出版 每期 24 版 每份 4 元 各地邮局均可订阅 北京中科印刷有限公司 发行部电话：(010)58302970 总机：010-58302828 举报电话：010-58302828-6831