

# 恶性黑色素瘤大剂量干扰素辅助治疗诱导期的耐受性观察

金谷, 夏李明, 吴昊, 邹瀚辉, 李涛  
(浙江省肿瘤医院, 浙江 杭州 310022)

**摘要:** [目的] 观察恶性黑色素瘤患者术后大剂量干扰素辅助治疗诱导期的耐受性。 [方法] 回顾性分析 2011 年 6 月至 2015 年 6 月我院收治的 203 例 AJCC II B~III 期恶性黑色素瘤患者并接受术后大剂量  $\alpha$ -2b 干扰素辅助治疗, 其中 4 周静脉诱导期剂量为 1500 万 IU/m<sup>2</sup>, 采用 NCI-CTCAE 4.0 评定诱导期药物相关不良事件, 观察剂量限制性毒性相关事件和治疗中进展情况。 [结果] 全部 203 例患者诱导期均接受药物相关不良事件评价, 共发生剂量限制性毒性 34 例次, 主要为 4 级粒细胞减少 (8.4%) 和 3 级肝酶升高 (4.4%)。 21 例患者遵循减量计划完成诱导, 7 例患者未完成诱导期治疗, 原因包括 3 例进展, 2 例明显疲乏, 1 例重度肝功能不全和 1 例 3 级斑丘疹。 1 年大剂量干扰素治疗中共有 42 例进展, N<sub>3</sub> 组复发转移率达 50%。 [结论] 大剂量干扰素在中国人群中有较好的耐受性, 但对于 3 个以上淋巴结转移的相对更高危患者, 干扰素似乎有效率不高。

**关键词:** 干扰素; 恶性黑色素瘤; 剂量限制性毒性; 耐受性  
**中图分类号:** R739.5 **文献标识码:** A **文章编号:** 1671-170X(2017)11-0950-05  
**doi:** 10.11735/j.issn.1671-170X.2017.11.B003

## Tolerability of Patients with Malignant Melanoma to Induction Phase of Adjuvant High-dose Interferon Therapy

JING Gu, XIA Li-ming, WU Hao, et al.  
(Zhejiang Cancer Hospital, Hangzhou 310022, China)

**Abstract:** [Objective] To observe the tolerability of patients with malignant melanoma to induction phase of adjuvant high-dose interferon therapy. [Methods] We retrospectively analyzed 203 cases of AJCC II B~III malignant melanoma received high-dose interferon alfa-2b in our hospital from June 2011 to June 2015. In 4 week intravenous induction phase, patients received IFN-alfa-2b at the dose of 15x10<sup>6</sup>IU/m<sup>2</sup> (5 days per week) and drug-related adverse events were evaluated by NCI-CTCAE 4.0. The dose-limiting toxicity events and the progression of disease were observed. [Results] All 203 patients were evaluated for drug-related adverse events in the induction phase, with a total of 34 cases of dose-limiting toxicity, mainly grade 4 neutropenia (8.4%) and grade 3 liver enzyme elevation (4.4%). Twenty-one patients followed the reduction schedule and 7 patients discontinued the therapy in the induction phase, including 3 progression, 2 with significant fatigue, 1 with severe hepatic insufficiency, and 1 with grade 3 maculopapular rash. There were 42 cases developed disease progression during the high-dose interferon therapy and the progression rate in the N3 group was 50%. [Conclusion] High dose interferon alfa-2b can be well tolerated by Chinese patients, but interferon appears to be inefficient in patients with relatively higher risk of more than three lymph node metastases.

**Subject words:** interferon; malignant melanoma; dose-limiting toxicity; tolerability

恶性黑色素瘤 (malignant melanoma, MM) 好发于白种人, 恶性程度高且易早期转移, 预后较差, 近年来发病率呈逐年升高趋势。美国癌症协会公布其

发病率从 1973 年的 7.5/10 万提高到了 2013 年约 30/10 万<sup>[1]</sup>, 而在中国, MM 的发病率大约在 0.3/10 万<sup>[2]</sup>, 虽然比例较低, 但由于人口基数庞大, 患者数量仍较高, 而恶性黑色素瘤引起的死亡占 75% 的皮肤癌相关死亡事件。虽然过去几年恶性黑色素瘤的免疫和靶向治疗得到了飞速的发展, 但是对于高危、可切除

**基金项目:** 浙江省医药卫生科技计划项目资助 (2012KYA032)  
**通讯作者:** 李涛, 病区副主任, 主任医师, 硕士; 浙江省肿瘤医院骨与软组织肿瘤外科, 浙江省杭州市拱墅区半山东路 1 号 (310022); E-mail: litaozaw@sina.com  
**收稿日期:** 2017-01-15; **修回日期:** 2017-03-28

恶性黑色素瘤(ⅡB~Ⅲ期)患者,目前惟一推荐的术后辅助治疗方案就是大剂量 $\alpha$ -2b干扰素(high-dose interferon, HDI)。

干扰素是具有抗增殖和免疫调节作用的一类糖蛋白,在恶性黑色素瘤治疗中通过介导免疫反应,影响JAK-STAT信号通路,从而使肿瘤细胞对免疫系统更加敏感,进而发挥抗肿瘤作用,与其他抗肿瘤药物具有明显不同的毒副作用表现<sup>[3]</sup>。荟萃分析表明, HDI对于高危的恶性黑色素瘤患者可以改善无病生存(PFS)和总生存期(OS),并与疗程、剂量相关<sup>[4]</sup>,但随着干扰素剂量的提高,毒副反应明显增加,因此HDI可能影响患者的生活质量和对治疗的耐受性,导致患者拒绝或者终止治疗,而治疗的提前终止可能会影响病患的预后,故此评估HDI的毒副反应及耐受性是必要的。我们回顾性分析自2011年6月起收治的患者,探讨大剂量干扰素辅助治疗中诱导期内患者的耐受性以及高危患者治疗期内疾病进展的发生情况。

## 1 资料与方法

### 1.1 病例选择及病例特征

入组标准及病例特征:2011年6月至2015年6月在我院完成手术,经病理确诊符合AJCC分期ⅡB~Ⅲ期的皮肤恶性黑色素瘤初发患者203例,男性118例,女性85例,年龄17~79岁,中位年龄56.3岁,70岁以上患者32例(15.8%)。根据发病部位:上肢43例、下肢124例、躯干部30例和头颈部6例,肢体病变共占82.2%,远高于躯干部,特别是在下肢(61.1%)。区域淋巴结分期: $N_0$  128例、 $N_1$  21例、 $N_2$  18例、 $N_3$  36例。淋巴结转移病例约占1/3,其中转移淋巴结数目超过3枚的比例接近一半(48%)。所有患者均在术后40d内开始治疗, ECOG体力状况评分(performance status, PS) 0或1,治疗前血常规及生化检查无明显异常。

排除标准:PS $\geq$ 2;眼部或黏膜恶性黑色素瘤;过去五年内有恶性肿瘤史;甲状腺功能障碍;精神疾病史;间质性肺病;肝功能失代偿;既往接受过干扰素、化疗、放疗和其他免疫治疗等。

### 1.2 治疗方案

术后辅助大剂量干扰素治疗方案根据中国黑色

素瘤专家指南推荐的剂量方案:诱导期: $\alpha$ -2b干扰素(甘乐能,默沙东公司)  $15 \times 10^6$  IU/m<sup>2</sup>,  $d_{1-5} \times 4w$ ,维持期: $\alpha$ -2b干扰素  $9 \times 10^6$  IU  $tiw \times 48w$ 。在大剂量干扰素使用前3天分别予以  $3 \times 10^6$ 、 $6 \times 10^6$ 、 $9 \times 10^6$  IU皮下注射爬坡,注射前半小时常规予以消炎镇痛剂塞肛,嘱患者足量饮水,既往胃酸过多或胃溃疡患者常规予以洛赛克20mg/d或40mg/d。每周5天治疗后复查血常规及生化,出现Ⅰ度血液学毒性即予以支持治疗,粒细胞集落刺激因子(G-CSF)治疗粒系减少,白介素-11治疗血小板减少,下一周首日复查血常规如未出现Ⅳ度血液学毒性即继续按原剂量给药。血红蛋白低于初始值3g/dl常规予以铁剂。谷丙转氨酶或谷草转氨酶(ALT/AST)超过正常上限即予以药物护肝,但不暂停干扰素治疗直至超过正常值上限5倍。明显疲乏者鼓励患者起床活动,避免卧床,同时给予心理支持。恶心或者呕吐患者予以长效5-HT<sub>3</sub>受体拮抗剂。纳差明显者嘱其少食多餐、高蛋白饮食并予静脉补液支持。

### 1.3 毒副反应评价

毒副反应评价标准采用美国国立癌症研究所常见毒性事件标准4.0版(NCI-CTCAE 4.0),记录患者药物相关不良事件(drug-related adverse events, DRAE)并分级,同一患者仅记录最高等级。既往报道HDI的剂量限制性毒性(dose-limiting toxicity, DLT)包括:①中性粒细胞绝对数 $<500/mm^3$ ;②血小板计数 $<50000/mm^3$ ;③ECOG PS $\geq$ 2;④非血液系统3级以上药物相关不良事件<sup>[5]</sup>。一旦出现DLT,暂停给药并予以药物治疗直至完全符合以下4点再减量给药:①中性粒细胞绝对数 $\geq 1500/mm^3$ ;②血小板计数 $\geq 100 \times 10^3/mm^3$ ;③ECOG PS $\leq$ 1;④非血液系统不良事件恢复至Ⅰ级或正常。初次减少剂量为初始剂量的33%,若再次出现相同DLT,经治疗后恢复至减量用药标准,再次减少33%的初始剂量,若仍出现DLT,终止治疗。如出现4级非血液学不良事件或者患者意愿要求则终止治疗。

### 1.4 维持期治疗和随访观察进展

未终止治疗病例继续按计划进行维持期治疗,指导患者自我体检,每半月复查血常规及生化,3个月复查腹部及浅表淋巴结B超,半年复查胸部CT、原发灶部位MR及头颅MR,不常规行全身骨显像,仅在碱性磷酸酶升高或有明显骨痛症状时进行。如出现进展,终止治疗并记录进展部位。

## 2 结果

### 2.1 药物相关不良事件及剂量限制性毒性

诱导期各级药物相关不良事件最常见的药物相关不良事件包括血液学毒性 (90.6%)、肝酶升高 (85.7%)、恶心 (71.9%)、疲乏 (47.8%) 和发热等流感样症状 (33.5%) (Table 1)。绝大多数都是 1、2 级不良事件,经治疗后可恢复。4 级血液学不良事件仅见于中性粒细胞减少 (8.4%),而 3 级非血液学不良事件包括肝酶升高 9 例、疲乏 3 例和皮疹 1 例。无 4 级非血液学不良事件,无药物相关死亡事件。

剂量限制性毒性(DLT)共发生 34 例次,主要为 17 例次 4 级粒细胞减少和 9 例次 3 级肝酶升高,其余包括 4 例次的 3 级血小板减少,3 例次的 3 级疲乏和 1 例次的 3 度皮疹 (斑丘疹)。3 例合并出现 4 级粒细胞减少和 3 级肝酶升高,2 例合并出现 4 级粒细胞减少和 3 级血小板减少,1 例 3 级疲乏合并 4 级粒细胞减少。高龄患者除了 3 级血小板减少发生率较低龄病人高 (Table 2),其余发生率相似。

4 例因 DLT 终止治疗,其中 3 级斑丘疹遵循皮肤科医生意见终止治疗,1 例 3 级肝酶升高在第二周完成后出现,持续护肝 1 月降至正常,遵肝病科医生意见终止治疗。1 例 3 级疲乏在第一周第 3 天难以忍受终止治疗,另 1 例 3 级疲乏在第二周完成后减量治疗一周后仍难以忍受终止治疗。1 例 3 级血小板减少于第四周治疗完成后发现,2 例 4 级粒细胞减少予 G-CSF 后恢复正常,因患者要求继续维持原剂量治疗未再次出现 4 级粒细胞减少,按计划完成初始方案治疗。其余 21 例均因 DLT 按减量计划完成诱导期治疗。

### 2.2 治疗期进展情况

4 例 DLT 终止治疗患者

中,因 3 级疲乏仅行 1 周治疗者 3 个月出现淋巴结转移,肝酶升高者 11 个月出现双侧肾上腺转移,其余 2 例 1 年随访无疾病进展。

诱导期共出现 3 例进展,1 例 N<sub>3</sub> 患者第四周起始时发现移行转移,改行肢体隔离热灌注化疗,完成后按维持期方案治疗;1 例 N<sub>3</sub> 患者第一周治疗期间出现切口周缘满天星样卫星灶,改行局部放疗;1 例 N<sub>0</sub> 患者第三周时发现区域淋巴结转移,终止治疗并行手术,术后按维持期方案治疗。

维持期进展情况,N<sub>0</sub> 组出现进展 16 例,69% 为区域淋巴结转移,而无一例远处转移。N<sub>1</sub> 组无复发转移发生。N<sub>3</sub> 组远处转移 15 例,约占 N<sub>3</sub> 病例数的 42%。

## 3 讨论

2015 年美国 FDA 批准了 Ipilimumab 可用于 III 期恶性黑色素瘤的术后辅助治疗,但其结果基于安

Table 1 Drug-related adverse events in induction phase of HDI[n(%)]

DRAE	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4
Hematological				
Decreased white blood cell count	32(15.8)	91(44.8)	55(27.1)	0
Decreased neutrophil count	32(15.8)	57(28.0)	78(38.4)	17(8.4)
Decreased platelet count	82(40.4)	11(5.4)	4 (2.0)	0
Anemia	76(37.4)	13(6.4)	0	0
Non-hematological				
Increased ALT level	99(48.8)	44(21.7)	9 (4.4)	0
Increased AST level	114(56.2)	51(25.1)	9 (4.4)	0
Diarrhea	15(7.4)	4 (2.0)	0	0
Nausea	97(47.8)	49(24.1)	0	0
Vomit	15(7.4)	6 (3.0)	0	0
Fever	17(8.4)	51(25.1)	0	0
Arthralgia/Myalgia	44(21.7)	13(6.4)	0	0
Fatigue	74(36.5)	23(11.3)	3 (1.5)	0
Rash	15(7.4)	17(8.4)	1 (0.5)	0
Constipation	21(10.3)	19(9.4)	0	0
Increased creatinine level	36(17.7)	2 (1.0)	0	0
Increased bilirubin level	8 (3.9)	0	0	0

Table 2 The DLT events in different age groups[n(%)]

Age (years-old)	Decreased neutrophil count(G4)	Decreased platelet count(G3)	Increased ALT/AST level(G3)	Maculopapular rash(G3)	Fatigue (G3)
<70	15(8.8)	2(1.2)	8(4.7)	1(0.6)	2(1.2)
≥70	2(6.3)	2(6.3)	1(3.1)	0	1(3.1)

Note:G4:Grade 4;G3:Grade 3.

慰剂对照研究,并没有直接与大剂量干扰素对比的结果,而3级以上药物相关不良事件的发生率高达41.6%,其中53.3%的患者终止治疗<sup>[6]</sup>,因此仍存在较多争议。目前对于高危皮肤恶性黑色素瘤术后辅助治疗,指南推荐的方案依然是大剂量 $\alpha$ -2b干扰素,欧美4周诱导期剂量多选择 $20 \times 10^6$  IU/m<sup>2</sup>,如E1697<sup>[7]</sup>,SUNBELT<sup>[8]</sup>等,虽然荟萃分析提示HDI会带来PFS和OS的改善,但OS的改善仅8%~9%<sup>[4]</sup>,而剂量的提高带来的不良事件明显增加,Payne等<sup>[9]</sup>报道诱导期因毒性反应终止治疗的比例为13.5%。E1697报道大剂量干扰素的4周诱导期内3级以上不良事件的发生率为57.9%<sup>[7]</sup>,明显高于观察组的4.6%。而我们最初的经验也提示参考欧美的剂量会导致治疗时间延长、减量甚至治疗终止。因此,根据恶性黑色素瘤中国专家指南推荐,我们更改诱导期剂量为 $15 \times 10^6$  IU/m<sup>2</sup>。该剂量较大样本的临床试验仅见于HeCOG<sup>[10]</sup>和Mao<sup>[11]</sup>的报道,其中HeCOG入组为欧美白种人,Mao入组的是中国肢端恶性黑色素瘤患者,我们对比三组试验数据(Table 3),HeCOG因DLT导致药物减量比例较高,可能与其设置的DLT包括3级白细胞减少有关,而本研究观察到,即使发生4级粒细胞减少,也是可逆的,予以G-CSF后患者血象迅速回升,并不影响病人安全性和耐受性。而Mao的报道虽然减量率仅2%,远低于本研究HeCOG,但其有15%的病例存在治疗周期延长,因此对于可逆性3/4级不良事件可能在病人恢复后仍能按初始剂量继续治疗。

对比三组DLT发生情况,肝毒性基本相似,但中国人血液学3/4级不良事件发生率较高,特别是4级粒细胞减少,并且本文还观察到重度的血小板减少,而HeCOG报道为0。与血液学毒性相反,HeCOG重度发热等流感样症状发生率较高,本试验为0,这可能与我们先予以消炎痛塞肛有关,这可能也是本实验DLT减量率较低的原因之一,但Anne等<sup>[12]</sup>报道对于恶性黑色素瘤患者给予干扰素等免疫治疗,高热是提高生存率的独立预后因素,因此对于恶性黑色素瘤免疫治疗中发热的作用及退热药的使用还需要后续

进一步的研究。诱导期的不良事件多表现为流感样症状、血液学及肝毒性,而疲乏更多见于维持期,这在HeCOG和Mao的报道上也得到了相似的结果,但在本研究中我们发现诱导期疲乏的发生率接近一半,这可能与本组中位年龄高,特别是70岁以上患者比例较高有关,但多数患者为可以耐受的1、2级反应,仅2例终止治疗。本研究还记录了DLT在老龄患者中的发生情况,除3级血小板减少发生率较高外,其余各DLT事件高龄组与非高龄组发生率相似,提示对于老年患者,大剂量干扰素可能与年轻人有相似的耐受性,而一般细胞毒药物针对高龄患者往往需调整剂量,不过尚需进一步临床试验验证。

亚洲人和欧美人在恶性黑色素瘤的临床特征和预后并不一致,亚洲人肢体病变最常见,而欧美较少,多见于躯干部,本研究HeCOG相比,肢体病变的比例分别为82.2%和39.5%,也提示了这一分布特征。Rex等<sup>[13]</sup>报道肢端恶性黑色素瘤提示更差的预后,但本研究一年治疗期内进展42例(20.7%),较HeCOG的23.3%低,这可能与本研究中II期比例占63.1%有关,而HeCOG中II期仅占32.5%。我们还观察到本研究N<sub>3</sub>组一年治疗期中进展18例(50%),其中15例为远处转移,而Mao等<sup>[11]</sup>

**Table 3 Comparison of characteristics, DRAE and tolerance**

Features	This research	HeCOG	Mao
Number of cases	203	177	77
Gender			
Male	118(58.1)	95(54)	40(52)
Female	85(41.9)	82(46)	37(48)
Age			
Median age	56	55	49
Age distribution	17~79	19~84	22~73
Lymph node metastasis			
N <sub>0</sub>	128(63.1)	60(34)	34(44)
N <sub>1-3</sub>	75(38.9)	105(59)	43(56)
Reason for discontinuation			
Grade 3/4 DRAE	4(1.97)	3(1.69)	0
Progression	3(1.48)	1(0.56)	0
DLT dose reduction	21(10.3)	42(24)	2(2)
Grade 3/4 DRAE			
Grade 3/4 flu-like symptom	0	10	0
Grade 3/4 increased ALT/AST level	9	6	4
Grade 4 decreased neutrophil count	17	0	10
Grade 3/4 decreased platelet count	4	0	NA
Grade 3 fatigue	3	NA	0

NA:Not assessable.

报道 N3 组中位 RFS 时间为 11.9 个月,也提示了大剂量干扰素对于更高危的大于 3 个淋巴结转移的患者可能有效率低。

本研究我们还发现一个有趣的现象, N<sub>1</sub> 组 1 年内无进展,而 N<sub>0</sub> 组 18 例进展,其中区域淋巴结转移 13 例(10.2%),我们认为这可能与目前核素未获批准用于临床,无法常规行前哨淋巴结活检有关。转移淋巴结的发现更多依靠体检、影像学检查和选择性淋巴结切除活检,因此部分 N<sub>0</sub> 期患者存在分期不准确,并在随后出现可发现的区域转移淋巴结,这也提示需要进一步寻找发现隐匿或微转移的前哨淋巴结的合适方法。

E1697<sup>[7]</sup>入组 1150 例中危的 II A~III A 期患者,中位随访 7 年,大剂量干扰素辅助治疗并没有较观察组带来生存获益,但毒性反应明显增加,因此衡量毒副作用和治疗获益之间的平衡是相当重要的。Kaehler 等<sup>[4]</sup>评价德国恶性黑色素瘤患者在干扰素副作用和提高无病生存之间的取舍,发现患者愿意接受轻中度毒副作用以换取 50% 的 5 年无病生存概率,甚至愿意接受重度毒副作用以换取 75% 的 5 年无病生存概率。本研究中也发现虽然 3/4 级不良事件的发生率高于另两个研究,但大部分是可逆性的,部分患者在恢复后仍要求继续按原剂量完成治疗,可见患者对疾病治疗的心理预期可能也是提高治疗耐受性的因素之一。因此在指南推荐的剂量下,中国高危恶性黑色素瘤患者行大剂量干扰素辅助治疗是安全的,具有较好的耐受性,但其疗效尚有待评价。

## 参考文献:

- [1] Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer statistics, 2017[J]. CA Cancer J Clin, 2017, 67(1): 7-30.
- [2] Huang V, Li W, Tsai J, et al. Cancer mortality among Asians and Pacific islanders in New York city, 2001-2010[J]. J Cancer Epidemiol, 2013, 2013: 986408.
- [3] Rafique I, Kirkwood JM, Tarhini AA. Immune checkpoint blockade and interferon- $\alpha$  in melanoma [J]. Semin Oncol, 2015, 42(3): 436-447.
- [4] Mocellin S, Lens MB, Pasquali S, et al. Interferon alpha for the adjuvant treatment of cutaneous melanoma[J]. Cochrane Database Syst Rev, 2013, (6): CD008955.
- [5] Yamazaki N, Uhara H, Wada H, et al. Phase I study of pegylated interferon- $\alpha$ -2b as an adjuvant therapy in Japanese patients with malignant melanoma [J]. J Dermatol, 2016, 43(10): 1146-1153.
- [6] Eggermont AM, Chiarion-Sileni V, Grob JJ, et al. Prolonged survival in stage III melanoma with ipilimumab adjuvant therapy[J]. N Engl J Med, 2016, 375(19): 1845-1855.
- [7] Agarwala SS, Lee SJ, Yip W, et al. Phase III randomized study of 4 weeks of high-dose interferon- $\alpha$ -2b in stage T2bN0, T3a-bN0, T4a-bN0, and T1-4N1a-2a (microscopic) melanoma: a trial of the eastern Cooperative Oncology Group-American College of Radiology Imaging Network Cancer Research Group (E1697)[J]. J Clin Oncol, 2017, 35(8): 885-892.
- [8] McMasters KM, Egger ME, Edwards MJ, et al. Final results of the subelt melanoma trial: a multi-institutional prospective randomized phase III study evaluating the role of adjuvant high-dose interferon  $\alpha$ -2b and completion lymph node dissection for patients staged by sentinel lymph node biopsy[J]. J Clin Oncol, 2016, 34(10): 1079-1086.
- [9] Payne MJ, Argyropoulou K, Lorigan P, et al. Phase II pilot study of intravenous high-dose interferon with or without maintenance treatment in melanoma at high risk of recurrence[J]. J Clin Oncol, 2014, 32(3): 185-190.
- [10] Pectasides D, Dafni U, Bafaloukos D, et al. Randomized phase III study of 1 month versus 1 year of adjuvant high-dose interferon  $\alpha$ -2b in patients with resected high-risk melanoma[J]. J Clin Oncol, 2009, 27(6): 939-944.
- [11] Mao L, Si L, Chi Z, et al. A randomised phase II trial of 1 month versus 1 year of adjuvant high-dose interferon  $\alpha$ -2b in high-risk acral melanoma patients [J]. Eur J Cancer, 2011, 47(10): 1498-1503.
- [12] Kostner AH, Ellegaard MB, Christensen IJ, et al. Fever and the use of paracetamol during IL-2-based immunotherapy in metastatic melanoma[J]. Cancer Immunol Immunother, 2015, 64(3): 349-355.
- [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] Kaehler KC, Blome C, Forschner A, et al. Preferences of German melanoma patients for interferon (IFN)  $\alpha$ -2b toxicities (the DeCOG "GERMELATOX survey") versus melanoma recurrence to quantify patients' relative values for adjuvant therapy [J]. Medicine (Baltimore), 2016, 95(46): e5375.