



· 专家述评 ·



朱冠男，医学博士，副主任医师，硕士生导师。现任空军军医大学（第四军医大学）西京医院皮肤科性病真菌中心主任，中国抗癌协会黑色素瘤专业委员会常务委员兼秘书长，中国指南科学性、透明性和适用性评级（STAR）皮肤科专业委员会副主任委员，陕西省医师协会皮肤科医师分会青年委员会副主任委员，中国医师协会皮肤科医师分会自身免疫病学组委员，欧洲化脓性汗腺炎基金会（EHSF）成员。主持国家自然科学基金2项，军队人才项目基金1项；以第一作者及通信作者在SCI收录期刊上发表论文20余篇，其中多篇发表在 *Journal of Investigative Dermatology*、*Autophagy*、*Journal of Allergy and Clinical Immunology*、*Cancer Letters* 等业内顶尖期刊。

III期黑色素瘤围手术期治疗的现状与展望

徐宇¹，陈勇¹，杨吉龙^{2,3}，朱冠男⁴

1. 复旦大学附属肿瘤医院骨软组织外科，复旦大学上海医学院肿瘤学系，上海 200032；
2. 天津医科大学肿瘤医院骨与软组织肿瘤科，国家恶性肿瘤临床医学研究中心，天津 300060；
3. 天津市恶性肿瘤临床医学研究中心，天津市肿瘤防治重点实验室，天津市肿瘤分子流行病学重点实验室，天津 300060；
4. 空军军医大学（第四军医大学）西京皮肤医院，陕西 西安 710032

[摘要] 黑色素瘤是一种恶性程度极高的肿瘤，早期黑色素瘤经手术切除多可治愈，但对于高危型病例（II B~IV期），辅助治疗是延长患者生命、改善预后的重要手段。近年来随着系统治疗药物的蓬勃发展，对于III期可切除病例的围手术期治疗理念不断发生变化。本文着眼于外科手术规范及对预后的影响、术后辅助治疗选择、新辅助治疗的进展等热点问题梳理，并结合来源于中国患者的治疗数据进行分析讨论，希望为中国III期黑色素瘤的围手术期治疗选择提供新的思路。

[关键词] 黑色素瘤；围手术期治疗；辅助治疗；新辅助治疗

DOI: 10.19401/j.cnki.1007-3639.2022.12.001

中图分类号: R739.5 文献标志码: A 文章编号: 1007-3639(2022)12-1133-14

Current status and prospect of perioperative treatment of stage III melanoma XU Yu¹, CHEN Yong¹, YANG Jilong^{2,3}, ZHU Guannan⁴ [1. Department of Musculoskeletal Surgery, Fudan University Shanghai Cancer Center, Department of Oncology, Shanghai Medical College, Fudan University, Shanghai 200032, China; 2. Departments of Bone and Soft Tissue Tumor, Tianjin Medical University Cancer Institute and Hospital, National Clinical Research Center for Cancer, Tianjin 300060, China; 3. Tianjin's Clinical Research Center for Cancer, Key Laboratory of Cancer Prevention and Therapy, Key Laboratory of Molecular Cancer Epidemiology, Tianjin 300060, China; 4. Department of Dermatology, Xijing Hospital, Air Force Military Medical University (Fourth Military Medical University), Xi'an 710032, Shaanxi Province, China]

Correspondence to: ZHU Guannan, E-mail: zhugn@fmmu.edu.cn.

基金项目: 国家自然科学基金(82172607, 82272857, 81802636); 临港实验室基金(LG-QS-202205-11); 上海市科学技术委员会科研计划(19411951700)。

第一作者: 徐宇(ORCID: 0000-0002-0894-5311), 副主任医师, E-mail: xuyudaniel@hotmail.com。

通信作者: 朱冠男(ORCID: 0000-0002-2980-0074), 副主任医师, E-mail: zhugn@fmmu.edu.cn。

[**Abstract**] Melanoma is one of the most dangerous tumors due to its high-grade malignancy. Though patients in early stage can be completely cured by surgery, for high-risk cases (stage II B-IV), adjuvant therapy is of great importance to prolong the survival and improve the prognosis. In recent years, thanks to the booming development of systemic regimen, the perioperative managements for stage III cases have been continuously evolving. In the current paper, we focused on the role of lymph node biopsy and surgical resection, postoperative adjuvant therapy options, as well as the cutting-edge neoadjuvant therapy development, aiming to provide new perioperative strategies for stage III melanoma patients.

[**Key word**] Melanoma; Perioperative treatment; Adjuvant therapy; Neoadjuvant therapy

规范化外科手术是可切除的早期黑色素瘤首选治疗手段。但对于已出现区域淋巴结转移的III期患者, 术后仍面临较高的复发风险。系统性靶向或免疫治疗已在临床应用中显著改善了晚期不可切除黑色素瘤患者的生存, 目前也推广至皮肤型患者术后辅助治疗领域。而随着对肿瘤早期防治获益更多的观点被不断证实, 早期可切除的黑色素瘤患者或许将从系统治疗中获益更多。根据美国癌症联合会 (American Joint Committee on Cancer, AJCC) 第8版分类标准公布的生存数据, III A期患者5、10年生存率仍有93%和88%, 但III B、III C和III D期的5年生存率为83%、69%和32%, 10年生存率为77%、60%和24%。可见III期患者亚群间预后差异极大, 因此准确的诊断分期, 以及更加有效、合理的系统治疗在III期患者中具有非常重要的意义。在本文中, 我们围绕近年来该领域的新进展, 并结合中国患者群体的特点和真实世界数据, 就III期可切除的黑色素瘤病例围手术期治疗进展予以综述。

1 前哨淋巴结活检与淋巴结清扫手术对III期黑色素瘤的意义

前哨淋巴结活检 (sentinel lymph node biopsy, SLNB) 和完整淋巴结清扫术 (complete lymph node dissection, CLND) 长期以来是皮肤型和肢端型恶性黑色素瘤规范化外科治疗的关键环节, 也是初治患者获得准确分期和疾病治愈的重要手段^[1]。

SLNB在黑色素瘤领域的研究已历时20年之久。第1个10年 (1994—2004年) 最受瞩目的成果来自MSLT-1研究, 该研究证实对于临床无显性淋巴结转移的皮肤黑色素瘤患者, 在原发灶扩大切除的同时实施SLNB, 能够准确评估N分期。且前哨淋巴结 (sentinel lymph node,

SLN) 阳性后的即刻CLND, 较单纯观察等待复发后再行治疗性清扫 (therapeutic lymph node dissection, TLND), 能使患者获得更长的无疾病生存时间 (disease-free survival, DFS)。尽管未能改善所有患者的总体生存期, 但对于原发灶中等浸润 (Breslow 1.2~3.5 mm) 的患者, 该策略能够明显延长DFS和黑色素瘤特异性生存 (melanoma-specific survival, MSS)^[2]。因此, SLNB被纳入各大指南和共识, 已成为皮肤黑色素瘤外科规范化治疗的重要组成部分: 对于无临床转移证据的病例, 若Breslow深度 ≥ 0.8 mm, 或尽管 < 0.8 mm但合并溃疡、脉管累及、高核分裂象、原发灶消退或发病年龄低等危险因素时, 均推荐进行SLNB^[1]。第2个10年 (2004—2014年) 最重要的研究成果来自MSLT-2和DeCOG-SLT研究。这两项在全球不同区域同期开展、设计非常相似的临床研究证实, 对于SLN阳性的患者, 即刻的CLND较观察随访并未带来显著的生存获益, 而术后产生的肢体麻木、淋巴水肿等长期后遗症的发生率更高^[3-4]。基于这些结果, 目前在各大指南和共识中, 对于SLN阳性患者后续的治疗推荐, 除即刻CLND外, 也可以选择观察随访, 直接进入辅助治疗。

然而, MSLT-I、MSLT-II和DeCOG-SLT这三项在皮肤黑色素瘤患者中的研究结果, 在以肢端和黏膜亚型为主的中国黑色素瘤患者中该如何应用?

首先, SLNB对于肢端亚型是否具有同样重要的预后价值? 已有多项国内外的队列研究表明, 相较于皮肤型黑色素瘤, 肢端亚型肿瘤负荷更高、侵袭性更强、预后更差^[5-6]。近期一项大样本队列研究^[7], 纳入了欧洲4个肿瘤中心于1998—2018年治疗的6 734例临床I~II期

黑色素瘤，结果发现肢端雀斑样黑色素瘤（acral lentiginous melanoma, ALM）和结节性黑色素瘤（nodular melanoma, NM）较浅表播散型黑色素瘤（superficial spreading melanoma, SSM）具有显著更深的浸润（2.8、3.0和1.3 mm, $P < 0.001$ ）、更多的溃疡发生率（53.0%、53.9%和25.3%）以及更高的SLN阳性率（32.4%、31.8%和19.7%），且无论是DFS还是总生存（overall survival, OS），ALM和NM都显著差于SSM。因此，肢端型预后较差的主要原因之一很可能是患者就诊时T分期更晚，SLN的阳性率也更高。在复旦大学附属肿瘤医院进行的外科治疗回顾性总结中发现，患者的黑色素瘤平均浸润深度达3.5~4.0 mm，溃疡率近60%，SLN的阳性率在30%~35%，远高于欧美人群。在预后分析中，SLN的转移状态是影响患者复发和死亡的独立预后因素^[8]。因此，包含SLNB的规范化外科治疗对于中国肢端亚型患者的预后具有重要的影响。

其次，既然中国肢端黑色素瘤患者具有更高的淋巴结转移率，那么对于SLN阳性的患者，舍弃即刻CLND是否会因区域淋巴池中潜在残留的微转移而面临更高的复发风险？这确实是一个存在争议的问题。尽管MSLT-II和DeCOG-SLT未能证明CLND能带来更多生存获益，但这两项研究中，清扫后非前哨淋巴结（non-sentinel lymph node, NSLN）的阳性率仅为12%~18%^[3-4]。此外，在MSLT-1近期发表的SLN微转移负荷与预后的拓展分析中也证实，NSLN的状态并非影响复发和生存的独立预后因素^[9]。但在复旦大学附属肿瘤医院的研究中却得出不一样的结果，以肢端型为优势亚群的中国黑色素瘤患者，SLNB后NSLN的阳性率达到30%，与SLN的阳性率类似，显著高于MSTL-II和DeCOG-SLT研究的结果。而在其单中心回顾性分析中也发现，NSLN的状态仍是影响中国皮肤和肢端黑色素瘤预后的独立因素^[10]。但是，在近5年的生存分析中，CLND并没有为SLN阳性的患者带来无复发生存（recurrence-free survival, RFS）的获益。这些差异在一定程度上仍受限于回顾性研究数据的质

量和患者辅助治疗的异质性，因此亟待设计良好的前瞻性对照研究进一步解答。

目前，在缺乏高质量证据的情况下，是否对SLN阳性的肢端型患者进行CLND，笔者建议从以下几方面进行考量。首先，根据原发灶的评估。原发灶浸润越深，存在溃疡或脉管内瘤细胞的患者NSLN阳性的风险也可能更高，这部分患者获益于即刻CLND的可能性也越大，应尽量推荐患者进行CLND。其次，根据辅助治疗的类型：相对而言，BRAF/MEK双靶抑制剂辅助治疗具有较好的近期和区域复发控制率，不进行CLND相对安全^[10]；而接受程序性死亡[蛋白]-1（programmed death-1, PD-1）单抗免疫辅助治疗的患者，由于原发耐药比例高，可能面临更高的局部复发风险，即刻CLND可能更有帮助^[11]。再次，根据患者治疗和随访的依从性：若患者选择不进行清扫，则术后每3~6个月的密切跟踪随访是必不可少的。在临床研究中，不行CLND不代表“放任自流”，只有更为周全的随访复查，才能做到对早期复发的及时诊断和干预。

最后，CLND是否会影响患者接受辅助免疫治疗的效果？免疫治疗药物通过活化淋巴细胞功能产生抗肿瘤作用，区域淋巴结是重要的外周淋巴细胞库，而CLND手术将淋巴结广泛切除，是否会减弱免疫治疗的效果？到目前为止，还没有高质量的临床证据能解答该疑问。仅从Checkmate 915（SLN阳性不强求CLND）和Checkmate 238（SLN阳性必须接受CLND）两项辅助治疗研究中的nivolumab单药组来看，两者2年RFS没有明显差异（64.7% vs 67.0%）^[12-13]。

未来对于无临床转移证据的早期黑色素瘤，区域淋巴结处理的方法可能要根据原发灶的危险因素来决定。对于原发灶浸润深度较浅的（1~2 mm）、无溃疡的患者，SLN微转移的状态是决定预后最重要的因素。近期发表的MSLT-I研究^[14]中SLN微转移负荷对预后影响再评价的文献，以及另一篇针对SLN微转移直径对于III A期黑色素瘤预后影响的全球多中心回顾性研究^[15]都提示我们，对于这部分极早期的患者，还需要从SLN微转移的负荷入手，更精准地去区

分这些患者的复发风险,有助于更好地制定临床决策,包括是否进行清扫手术及即刻的辅助治疗^[14-15]。而对于原发灶浸润较深或已经存在溃疡的患者,在AJCC第8版分期系统中也可以看出,淋巴结是微转移还是宏转移并不影响他们III期亚组的划分^[16]。因此对这部分患者,我们需要进行SLNB来确定其III期的状态,但后续决策的重点并非纠结于是否行CLND,而应尽快开始系统治疗。因为无论是否接受CLND,患者所面临的主要的复发风险都在于远处脏器的转移。如何寻找更有效的生物标志物来监测药物疗效及早期复发才是值得临床思考的问题。

2 III期恶性黑色素瘤术后辅助治疗的现状

辅助治疗指的是外科手术后的补充治疗,目的是降低患者复发、转移风险。对于高危(II B~III A期)及极高危(III B~IV期)患者,推荐进行术后辅助治疗以改善生存^[17-18]。

2.1 临床常用的术后辅助治疗

2.1.1 免疫检查点抑制剂

目前在国内外指南中推荐的免疫检查点药物主要包括:伊匹木单抗(ipilimumab)、纳武单抗(nivolumab)和帕博利珠单抗(pembrolizumab)。

Ipilimumab是一种阻断免疫检查点受体CTLA-4功能的单抗,临床研究显示可显著改善无法切除或转移性黑色素瘤患者的无进展生存期(progression-free survival, PFS)和OS,该药最初于2011年获美国食品药品监督管理局(Food And Drug Administration, FDA)批准用于转移性黑色素瘤患者,2015年10月获准用于III期患者术后辅助治疗。III期随机对照试验(NCT00636168)^[19]发现III期皮肤型完全切除术后患者中,ipilimumab治疗可以提高患者的5年OS率(65.4%,安慰剂组为54.4%)。但同时,3/4级免疫相关的不良事件(immune-related adverse event, irAE)发生率高达41.6%,52.0%的患者因此中断治疗,5例患者(1.1%)死亡。在中国,由于药物可及性及不良事件发生率等原因,ipilimumab目前在黑色素瘤辅助治疗中应用较少。

抗PD-1单抗可干扰T细胞表面受体PD-1与

配体结合,从而增强T细胞活化,已成为针对晚期黑色素瘤重要的系统治疗药物之一。同样也在辅助治疗中开展了多项研究,其中包括2项III期随机对照试验(CheckMate238、KEYNOTE-054),分别评估了两种PD-1单抗(nivolumab和pembrolizumab)在黑色素瘤术后辅助治疗中的疗效和安全性^[20-21]。CheckMate238研究对比了nivolumab(3 mg/kg)与ipilimumab(10 mg/kg)在III B~IV期黑色素瘤术后辅助治疗中的应用,总体人群12个月RFS率分别为70.5%和60.8%,5年RFS率分别为50.0%和39.0%,在III B/C组人群中的5年RFS率分别为50.0%和40.0%(2021年SMR会议更新)。KEYNOTE-054研究纳入完全切除的III期患者,结果提示在42.3个月中位随访时间后,pembrolizumab组无远处转移生存率(distant metastasis-free survival, DMFS)高于安慰剂组(65.3% vs 51.6%),RFS率为59.8%,较安慰剂组复发风险降低41.0%。

2.1.2 BRAF/MEK靶向抑制剂

对于携带BRAF^{V600}突变的III期患者,由于BRAF抑制剂单药耐药的问题,目前靶向药选择上主要以BRAF/MEK双靶抑制剂联合治疗作为术后辅助治疗的推荐。COMBI-AD临床试验研究了BRAF抑制剂达拉非尼(dabrafenib)联合MEK抑制剂曲美替尼(trametinib)用于BRAF^{V600}突变的III期黑色素瘤患者的术后辅助治疗^[22],根据最新公布的5年随访数据^[23],dabrafenib联合trametinib组RFS率为52%,而安慰剂组为36%,降低了49%的复发/死亡风险。

2.1.3 其他

在免疫治疗和靶向治疗药物出现之前,大剂量干扰素(high dose interferon, HD IFN) α -2b是唯一经FDA批准用于高危黑色素瘤的术后辅助治疗药物。多项临床研究证实其能延长PFS,但并未显著改善OS^[24-26]。HD IFN α -2b的高毒性限制了其临床应用^[27]。此外,生物化疗曾是手术切除后高危III期患者的辅助治疗方案选择之一:主要证据来自SWOG S0008 III期随机临床试验,结果显示,顺铂、长春新碱、达卡巴嗪、白细胞介素(interleukin, IL)-2的IFN α -2b联合治疗提高

了IFN α -2b单药治疗的RFS。除药物治疗外，淋巴结辅助放疗也曾是Ⅲ期患者术后辅助治疗的选择之一，尽管可提高局部控制率，但未能改善PFS或OS，还可能增加不良反应（水肿、皮肤、皮下组织纤维化、疼痛等），仅推荐用于以控制局部复发为首要目的的患者，或在无法进行全身性辅助治疗的患者中作为备选方案。受限于高毒性和（或）有限的疗效，上述方法在临床上的应用已大为减少。

2.2 中国患者术后辅助治疗数据

对于中国的黑色素瘤患者，肢端型和黏膜型是更常见的组织学类型，与以皮肤亚型为主要表现的高加索人种预后存在显著差异，近年来随着系统治疗药物使用经验的增加，来自中国人群的相关研究数据也逐渐见诸报道。

北京大学肿瘤医院一项针对高危（ⅡB~ⅢC）术后肢端黑色素瘤的Ⅱ期临床研究中，患者随机接受HD IFN α -2b辅助治疗4周（A组）和1年（B组）治疗，两组的中位RFS（median RFS, mRFS）存在显著差异（17.9个月 vs 22.5个月），分层分析发现对于淋巴结转移数（ $n \geq 3$ ）的患者，A组的mRFS明显短于B组（3.3个月 vs 11.9个月， $P=0.004$ ）。此研究结果表明，对中国肢端型患者，ⅢB~ⅢC或淋巴结转移 ≥ 3 个的患者术后HD IFN辅助治疗1年方案可能获益，ⅢA期或耐受性欠佳患者亦可选择4周方案。

近期还有一项单中心的回顾性研究结果显示，pembrolizumab与HD IFN α -2b相比，并未在Ⅲ期术后辅助治疗的RFS方面显示出明显的优势^[28-29]。该队列收集了来自于天津医科大学肿瘤医院、复旦大学附属肿瘤医院、浙江省肿瘤医院3个中心的150例Ⅲ期术后黑色素瘤患者，在整体队列中，辅助治疗的mRFS为18个月，12个月的RFS率为67.7%，24个月的RFS率为39.5%。在90例接受PD-1单抗治疗的患者中，mRFS为16个月，12个月RFS率为69.5%，24个月RFS率为45.8%。在使用vemurafenib治疗的30例患者中，mRFS为18个月，12个月的RFS率为62.8%，24个月的RFS率为35.9%。在BRAF^{V600E}

突变的患者中，使用PD-1单抗或vemurafenib作为辅助治疗，其疗效无显著差异。尤其值得提出的是，该研究发现，无论是采用免疫辅助治疗还是靶向辅助治疗，中国患者的12个月RFS率与KEYNOTE-054、BRIM-8和COMBI-AD的临床试验结果差距不大，但24个月时，中国患者的RFS率远低于国外患者临床试验的结果。研究者推测这一现象可能是由于该研究纳入的患者分期整体较晚（ⅢC~ⅢD期患者比例约为77.06%），也不能排除遗传背景对治疗效果的影响。

黏膜型黑色素瘤的生物学行为有别于皮肤亚型，更易侵及血管，复发转移率高，术后辅助治疗更为关键。2018年美国临床肿瘤学会（American Society of Clinical Oncology, ASCO）大会上一项国内多中心、前瞻性、随机对照Ⅲ期黏膜黑色素瘤辅助治疗研究公布，204例患者按1:1随机接受HD IFN α -2b或辅助化疗。研究结果显示，IFN组mRFS时间为9.47个月，化疗组为15.53个月，化疗组复发风险降低44%（ $P < 0.001$ ）。研究结果提示对中国黏膜型黑色素瘤患者，辅助化疗优于辅助IFN治疗。2022年，北京大学肿瘤医院团队也公布了特瑞普利单抗（toripalimab）对比HD IFN在黏膜黑色素瘤术后辅助治疗中的效果^[30]：在中位随访26.3个月后，toripalimab和HD IFN组的mRFS分别为13.6和13.9个月，两组的DMFS和全因死亡差异无统计学意义，但HD IFN组的3级及以上不良反应发生率显著高于toripalimab（87.5% vs 27.4%）

3 Ⅲ期黑色素瘤的新辅助治疗

3.1 新辅助治疗的产生背景和在黑色素瘤中的早期探索

新辅助治疗是指在根治性手术前给予系统治疗的方法，包括化疗、生物治疗、放疗等手段，早期已经成熟地应用于乳腺癌、成骨肉瘤、喉鳞癌等瘤种的治疗^[31]。在黑色素瘤中，在免疫检查点抑制剂和靶向药物之前，一些生物化学治疗药物也曾被用于新辅助治疗的早期探索，Buzaid等^[32]及Lewis等^[33]先后报告了新辅助生物化学药物在Ⅲ期黑色素瘤中的疗效，选取药物组合为顺铂、长春新碱、达卡巴嗪、IL-2和IFN α ，在可

进行病理学评估的患者中,达到病理学完全缓解(pathological complete response, pCR)的患者分别为6.5%和26.0%;但由于毒性较强,大部分患者经历了停药/减量。另外一项临床试验^[34]使用HD IFN α -2b (20 MU/m², 5天/周)在III B~C皮肤型黑色素瘤患者进行新辅助治疗,结果显示,总体pCR率为15%,但在25%的患者中出现了3/4级的治疗相关不良反应。由于较强的毒性反应和相对有限的临床获益,生物化学治疗药物在黑色素瘤的新辅助治疗中未能得到广泛的应用。

3.2 新辅助治疗在III期黑色素瘤中的研究进展

3.2.1 免疫检查点抑制剂

免疫检查点抑制剂在高危晚期黑色素瘤中比较成熟的疗效和安全性数据主要来自三个重要的临床试验结果:NCT02437279 (OpACIN)、NCT02977052 (OpACIN-neo)和NCT02519322。

OpACIN研究^[35]在20例III B~III C患者中比较了ipilimumab 3 mg/kg联合nivolumab 1 mg/kg用于新辅助和辅助治疗的差异。新辅助治疗组的复发例数少于辅助治疗组(2例 vs 4例)。新辅助治疗组的病理学缓解率达78% (7/9),并且这7例患者在经过25.6个月的中位随访期后无一例复发,所有的新辅助治疗组患者都在预先计划的时间点接受了CLND治疗,没有发生免疫治疗导致的影响手术的相关不良事件。但该方案显示出了较高的毒性,两组均有9例的患者经历了至少一种3/4级不良反应,导致18例患者治疗中断。

针对OpACIN研究中治疗方案的高毒性,随后的OpACIN-neo研究^[36]探索了不同的药物剂量组合,将89例符合条件的III期黑色素瘤患者随机分为3组进行新辅助治疗:A组,两个疗程ipilimumab 3 mg/kg联合nivolumab 1 mg/kg,每3周1次;B组,两个疗程ipilimumab 1 mg/kg联合nivolumab 3 mg/kg,每3周1次;C组,两个疗程ipilimumab 3 mg/kg,每3周1次,随后两个疗程nivolumab 3 mg/kg,每2周1次。3组的病理学缓解率分别为80%、77%和65%;影像学缓解率分别为63%、57%和35%。3/4级irAE发生率分别

为40%、20%和50%;手术相关不良反应发生率分别为76%、63%和49%。综合疗效和安全性数据,应以B组方案为最优。

紧接着,在OpACIN-neo的PRADO扩展队列中^[37],研究者对接受了6周新辅助治疗(ipilimumab 1 mg/kg联合nivolumab 3 mg/kg)的患者根据病理学缓解情况进行分组,对于获得主要病理学缓解(残留肿瘤细胞 \leq 10%)的患者,不进行淋巴结清扫和辅助治疗;部分病理学缓解(残留肿瘤细胞 $>$ 10至 \leq 50%)的患者只接受淋巴结清扫;而无病理学缓解(残留肿瘤细胞 $>$ 50%)的患者接受淋巴结清扫和辅助治疗(nivolumab每4周1次或BRAF阳性患者使用dabrafenib联合trametinib双靶向治疗药物方案)±同步放疗。结果发现,24个月的RFS和DMFS在MPR患者中为93%和98%,在pPR患者中为64%和64%,而在pNR患者中为71%和76%。前12周内观察到的3/4级不良事件(adverse event, AE)的发生率为22%,并且由于绝大多数(59/60)的MPR患者未接受淋巴结清扫手术,显著降低了手术并发症的发生率,显著提高了患者的生活质量。

NCT02519322临床试验则研究了在可切除的III期或IV期寡转移患者中使用nivolumab单用方案、nivolumab + ipilimumab联合方案、nivolumab + relatlimab联合方案的新辅助治疗和辅助治疗的效果;23例患者随机分组后分别接受了nivolumab(最多4个疗程)或nivolumab + ipilimumab联合治疗(最多3个疗程),联用组的ORR和pCR率为73%和45%,均高于nivolumab单用组(25%和25%)^[38],但治疗相关的3级不良反应发生率也明显较高(73% vs 8%);30例患者术前接受2个疗程nivolumab 480 mg + relatlimab 160 mg,每4周1次的联合方案+术后10次联合辅助治疗^[39],总体病理学缓解率达到70%,其中pCR为57%,所有达到病理学缓解的患者1年和2年的RFS率分别高达100%和92%,并且在新辅助治疗阶段未观察到3/4级irAE。

针对中国患者常见的黏膜和肢端亚型,在

2022年的欧洲肿瘤内科学会（European Society for Medical Oncology, ESMO）会议上，北京大学肿瘤医院团队公布了两项重要的新辅助治疗临床试验结果：其中一项研究纳入30例可切除的ⅢB~ⅣM_{1a}期中国肢端黑色素瘤患者^[40]，所有患者接受术前溶瘤病毒OrienX010特瑞普利单抗12周的联合治疗，术后继续使用特瑞普利单抗1年，总病理学缓解率达77.8%，影像学客观缓解率为36.7%；93.3%的患者发生1~2级不良反应，无3级及以上不良反应报道；第二项研究纳入24例可切除的黏膜黑素瘤患者^[41]，术前接受toripalimab 3 mg/kg每2周1次联合5 mg 阿昔替尼2次/日连续8周的治疗，术后继续使用toripalimab 3 mg/kg每2周1次，为期52周，该方案mRFS为11.1个月，在1.7年的随访期后，有23例患者出现了复发，3~4级不良反应发生率为20.7%，总体来看，黏膜亚型患者的新辅助治疗仍未能取得令人满意的效果，需要进一步探索。

3.2.2 BRAF/MEK靶向抑制剂

首个BRAF/MEK双靶向抑制剂在可切除的高危黑色素瘤中随机2期研究^[42]结果由美国MD Anderson癌症中心报道，总数21例的临床Ⅲ期或Ⅳ期寡转移患者按1:2的比例随机分配到标准治疗组和dabrafenib联合trametinib新辅助治疗组，该组患者术前接受8周的双靶向药物口服治疗，术后1周开始44周的双靶向药物辅助治疗，共52周；在中位随访18.6个月，新辅助治疗组中无疾病进展的患者占71%（10/14），而在对照组中，7例患者全部进展；新辅助治疗组患者的中位无事件生存期（event-free survival, EFS）显著长于对照组（19.7个月 vs 2.9个月，HR=0.016， $P<0.001$ ）。

随后来自澳大利亚黑色素瘤研究所（Melanoma Institute Australia, MIA）的Long等^[43]报道了双靶向治疗药物在可切除的ⅢB~C期患者中的新辅助治疗临床试验结果（NeoCombi），研究共纳入35例符合条件的患者，术前均接受12周的dabrafenib联合trametinib治疗；术后继续接受该方案进行40周的辅助治疗。行切除手术时，有16例患者（46%）达到

了实体瘤疗效评价标准（Response Evaluation Criteria in Solid Tumors, RECIST）的完全缓解，14例（40%）达到部分缓解；在手术切除病灶后，所有患者都达到了病理学缓解，其中17例（49%）达到了pCR，3~4级AE发生率为29%，无治疗相关的不良反应报道。但值得注意的是，在数据截止时，在未达到pCR的患者中，有12例（67%）出现了复发，而在达到pCR的患者中也高达47%，因此，双靶向治疗药物新辅助治疗是否需要更长的疗程以降低复发率？双靶向治疗药物新辅助治疗的病理学缓解是否能转化为远期生存获益？这些问题仍亟待高质量的临床试验予以回答。

3.2.3 正在进行的新辅助治疗临床试验

除了上述已经有比较成熟结果的研究，2022年的ESMO会议还有来自NeoPeLe（pembrolizumab+lenvatinib）、NeoTrio（PD-1单抗联合BRAF靶向抑制剂治疗BRAF突变Ⅲ期患者）、SWOG S1801（pembrolizumab辅助治疗对比新辅助治疗）等临床试验的阶段性研究结果报道，NeoPeLe队列的总病理学缓解率分别为75%，NeoTrio队列中以靶向联合PD-1组总病理学缓解率最高，为80%。SWOG S1801公布新辅助治疗组和辅助治疗组的2年EFS分别为72%和49%，此研究由于随访时间较短，目前以2年EFS作为评价终点说服力有限。此外，仍有一些新辅助治疗临床试验正在进行中（表1）。

3.3 INMC对于新辅助治疗的建议

自2014年后，黑色素瘤新辅助治疗进入了蓬勃发展的阶段，为了提高临床试验的质量，更好地分析和组织研究数据，国际黑色素瘤新辅助治疗联盟（International Neoadjuvant Melanoma Consortium, INMC）应运而生，成员包括了医学肿瘤学、外科肿瘤学、病理学、放射肿瘤学、放射学和转化研究等领域的专家，并提出了对于黑色素瘤新辅助治疗临床试验和实践的一些共识和建议^[44]。

3.3.1 患者选择

INMC建议将入组人群限制在可手术切除的ⅢB、ⅢC和ⅢD（AJCC第8版）^[16]的黑色素瘤

表1 正在进行的III期恶性黑色素瘤新辅助治疗研究汇总
Tab. 1 On-going stage III neoadjuvant therapy clinical trials

NCT No.	Title	Research status	Treatment method	Main outcome indicators
NCT04207086	A phase II study of neoadjuvant pembrolizumab and lenvatinib for resectable stage III melanoma (Neo PeLe)	Active, not recruiting	Pembrolizumab+lenvatinib 6 weeks; Surgery; Pembrolizumab 46 weeks	① pCR rate; ② Anti-tumor immune response
NCT03842943	Neoadjuvant combination immunotherapy for stage III melanoma	Recruiting	Talimogene laherparepvec (T-VEC)+ pembrolizumab before surgery, T-VEC is injected into the palpable lymph node once every 3 weeks for 6 months or until the target lesion is completely relieved; Pembrolizumab was used once every 3 weeks for 6 consecutive months and continued to be used for 1 year after operation	pCR rate
NCT04330430	Neo-adjuvant T-VEC+nivolumab combination therapy for resectable early metastatic (stage III B/C/D-IV M _{1a}) melanoma with injectable disease (NIVeC)	Recruiting	T-VEC+nivolumab before surgery	pCR rate
NCT04331093	Neoadjuvant SHR-1210 plus apatinib for resectable stage III-IV acral melanoma	Recruiting	SHR-1210+apatinib before surgery	pCR rate
NCT03618641	CMP-001 in combination with nivolumab in stage III B/C/D melanoma patients with clinically apparent lymph node disease	Active, not recruiting	Nivolumab+CMP-001 before surgery	mpCR rate
NCT04197882	Clinical study to evaluate OrienX010 in combination with toripalimab as neoadjuvant treatment in advanced melanoma	Active, not recruiting	OrienX010+toripalimab before surgery, toripalimab after surgery	pCR rate
NCT05176470	Neoadjuvant admin autologous tumor infiltrating lymphocytes and pembrolizumab for treatment of advanced melanoma patients	Recruiting	Pembrolizumab+cyclophosphamide+ fludarabine before surgery, pembrolizumab after surgery	① Feasibility of MK-3475 and LN-144/Lifileucel as neoadjuvant therapy in patients with III B-D melanoma; ② Incidence rate of grade 3 and above adverse reactions (immune-related and unrelated)
NCT04949113	Neoadjuvant ipilimumab plus nivolumab versus standard adjuvant nivolumab in macroscopic stage III melanoma (NADINA)	Recruiting	Trial group: Neoadjuvant ipilimumab+ nivolumab after surgery; Control group: Nivolumab after surgery	EFS
NCT04139902	Neoadjuvant PD-1 inhibitor dostarlimab (TSR-042) vs combination of Tim-3 inhibitor cobolimab (TSR-022) and PD-1 inhibitor dostarlimab (TSR-042) in melanoma (Neo-MEL-T)	Recruiting	Trial group: Dostarlimab (TSR-042) before surgery combined TSR-022; Control group: Dostarlimab (TSR-042)	mpCR rate
NCT04708418	A study evaluating whether pembrolizumab alone or in combination with CMP-001 improves efficacy in patients with operable melanoma	Recruiting	Group 1: Pembrolizumab before surgery, pembrolizumab after surgery; Group 2: CMP-001+ pembrolizumab before surgery, pembrolizumab after surgery	pCR rate

续表1

NCT No.	Title	Research status	Treatment method	Main outcome indicators
NCT03698019	A study to compare the administration of pembrolizumab after surgery versus administration both before and after surgery for high-risk melanoma	Active, not recruiting	Control group: Pembrolizumab after surgery; Trial group: Pembrolizumab before surgery+pembrolizumab after surgery	EFS
NCT03567889	Efficacy of daromun neoadjuvant intratumoral treatment in clinical stage III B/C melanoma patients (NeoDREAM)	Recruiting	Trial group: Daromun before surgery+ postoperative adjuvant therapy; Control group: Postoperative adjuvant therapy	RFS
NCT02938299	Neoadjuvant L19IL2/L19TNF-pivotal study	Recruiting	Trial group: Neoadjuvant therapy L19IL2/L19TNF+surgery; Control group: Surgery	RFS rate
NCT04401995	Study of TLR9 agonist vidutolimod (CMP-001) in combination with nivolumab vs nivolumab	Recruiting	Trial group 1: Nivolumab+vidutolimod (CMP-001) + [¹⁸ F]F-AraG PET/CT; Trial group 2: Nivolumab+ [¹⁸ F]F-AraG PET/CT	mpCR rate
NCT03554083	NeoACTIVATE: Neoadjuvant therapy for patients with high risk stage III melanoma	Recruiting	Trial group 1: Before surgery, vemurafenib+cobimetinib+atezolizumab; Trial group 2: Before surgery, cobimetinib+atezolizumab; Trial group 3: Before surgery, atezolizumab+tiragolumab	① pCR rate of stage III <i>BRAF</i> mutation patients (neoadjuvant therapy); ② pCR rate of stage III <i>BRAF</i> wild type patients (neoadjuvant therapy); ③ Median RFS (adjuvant therapy)
NCT02977052	Optimal neoadjuvant combination scheme of ipilimumab and nivolumab	Active, not recruiting	Trial group 1: Before surgery, ipilimumab 3 mg/kg+nivolumab 1 mg/kg; Trial group 2: Before surgery, ipilimumab 1 mg/kg+nivolumab 3 mg/kg; Trial group 3: Before surgery, ipilimumab 3 mg/kg+nivolumab 3 mg/kg	① Immune-related adverse effects; ② Response rate (RECIST 1.1) ③ pCR rate; ④ The draining lymph node reaches pCR or npCR; ⑤ Or npCR, and 24-month RFS rate of patients who did not receive CLND; ⑥ No pCR, nivolumab after surgery+radiotherapy/ <i>BRAF</i> ^{V600E} mutation patients received dabrafenib+trametinib for 24 months, RFS rate
NCT04133948	Multicenter phase 1b trial testing the neoadjuvant combination of domatinostat, nivolumab and ipilimumab in IFN-gamma signature-low and IFN-gamma signature-high RECIST 1.1-measurable stage III cutaneous or unknown primary melanoma (DONIMI)	Active, not recruiting	Trial group 1: High IFN-gamma level, nivolumab before surgery; Trial group 2: High IFN-gamma level, nivolumab+domatinostat before surgery; Trial group 3: Low IFN-gamma level, nivolumab+domatinostat before surgery; Trial group 4: Low IFN-gamma level, nivolumab+ipilimumab+domatinostat before surgery	① Security (measured by complying with the time design in the research scheme); ② Scheme feasibility is measured by complying with the time design in the research scheme)

续表1

NCT No.	Title	Research status	Treatment method	Main outcome indicators
NCT04303169	Substudy 02C: safety and efficacy of pembrolizumab in combination with investigational agents or pembrolizumab alone in participants with stage III melanoma who are candidates for neoadjuvant therapy (MK-3475-02C/KEYMAKER-U02)	Recruiting	Group 1: Pembrolizumab+vibostolimab before surgery, pembrolizumab after surgery; Group 2:Pembrolizumab+V937 before surgery, pembrolizumab after surgery; Group 3: Pembrolizumab before surgery, pembrolizumab after surgery; Group 4: Pembrolizumab+MK-4830 before surgery, pembrolizumab after surgery; Group 5: Favezelimab+pembrolizumab before surgery, pembrolizumab after surgery; Group 6: Pembrolizumab+all-trans retinoic acid (ATRA) before surgery, pembrolizumab after surgery	① Adverse reaction; ② Proportion of patients who stopped the study due to adverse reaction; ③ pCR rate
NCT03769155	VX15/2503 with or without ipilimumab and/or nivolumab in patients with resectable stage III B-D melanoma	Recruiting	Trial group 1: VX15/2503+nivolumab before surgery +surgery; Trial group 2: VX15/2503+ipilimumab before surgery +surgery; Trial group 3: VX15/2503+nivolumab +ipilimumab before surgery+surgery; Trial group 4: Nivolumab before surgery+surgery Control group: Surgery	Analysis of biomarker parameters: infiltration degree of CD8 ⁺ T cells
NCT02231775	Dabrafenib and trametinib before and after surgery in treating patients with stage III B-C melanoma with <i>BRAF</i> ^{V600} mutation	Recruiting	Treatment (dabrafenib, trametinib and surgery); Neoadjuvant therapy (dabrafenib+trametinib)+surgery; 1 week after surgery. If no disease progression or unacceptable toxicity occurred, continue dabrafenib+trametinib for 44 weeks	RFS
NCT01972347	Neoadjuvant dabrafenib+trametinib for AJCC stage III B-C <i>BRAF</i> ^{V600} mutation positive melanoma	Active, not recruiting	Dabrafenib+trametinib before surgery	After 12 weeks of neoadjuvant therapy, proportion of surviving melanoma tissues in lymph nodes or metastatic tumor tissues compared with baseline
NCT04310397	Dabrafenib, trametinib, and spartalizumab for the treatment of <i>BRAF</i> ^{V600E} or <i>BRAF</i> ^{V600K} mutation positive stage III B/C/D melanoma (Neo PeLe)	Active, not recruiting	Single arm study: Neoadjuvant therapy dabrafenib+trametinib, pCR patients after surgery could be treated with dabrafenib+trametinib; non-pCR patients treated with spartalizumab+dabrafenib+trametinib	RFS rate
NCT04221438	A phase II neoadjuvant study of encorafenib with binimetinib in patients with resectable locoregional metastases from cutaneous or unknown primary melanoma (stage III N ₁ B/C/D)	Recruiting	¹⁸ F-FLT+encorafenib+binimetinib before surgery, encorafenib+binimetinib after surgery	① pCR rate; ② ¹⁸ F-FLT PET/CT intake changes from baseline after 2 cycles of neoadjuvant therapy

续表1

NCT No.	Title	Research status	Treatment method	Main outcome indicators
NCT02858921	Neoadjuvant dabrafenib, trametinib and/or pembrolizumab in <i>BRAF</i> mutant resectable stage III melanoma (Neo Trio)	Active, not recruiting	Group 1: Dabrafenib+trametinib, pembrolizumab sequential therapy; Dabrafenib 150 mg orally, bid+trainenib 2 mg, qd, 1 week; Pembrolizumab (2 mg/kg) was then injected intravenously at weeks 1, 3 and 6; Surgery; Pembrolizumab (2 mg/kg) every 3 weeks from the 6th week, for 46 weeks; Group 2: Dabrafenib+trametinib, combined with pembrolizumab; Dabrafenib 150 mg orally, bid+trametinib 2 mg orally, qd+pembrolizumab 200 mg iv, every 3 weeks for 6 weeks, surgery, pembrolizumab 46 weeks after surgery; Group 3: Pembrolizumab; Pembrolizumab 200 mg iv, once every 3 weeks, surgery at the 6th week, and continue to use until the 52nd week	pCR rate treated for 6 weeks
NCT05097378	Perioperative encobini in <i>BRAF</i> ^{V600} mutant stage III (B/C/D) or oligometastatic stage IV melanoma (PREMIUM)	Not yet recruiting	Group 1: Before surgery, encorafeni+binimetinib 8 weeks; Surgery; Encorafeni+binimetinib 44 weeks; Group 2: Surgery+the standard adjuvant treatment method selected by the researchers after surgery	pCR rate

pCR: Pathological complete response; mpCR: Major-pCR; npCR: Near-pCR; RFS: Recurrence-free survival; PET/CT: Positron emission tomography and computed tomography; RECIST: Response Evaluation Criteria in Solid Tumors; AJCC: American Joint Committee on Cancer.

患者，并由外科、肿瘤科和放射科医师组成的多学科小组确定。同时必须向患者详细解释新辅助治疗的临床试验性质，告知该方法可能存在的高风险；还应考虑患者既往辅助治疗的效果，因为它可能会影响对新辅助治疗的晚期反应。可以考虑谨慎纳入可切除的转移或寡转移IV期和临界可切除的患者，最好作为独立的一组队列进行研究。

3.3.2 新辅助治疗和辅助治疗的持续时间

新辅助治疗给药时间建议为术前治疗6~8周。随着新方法的发展，也可以考虑更长的治疗时长；但是，遵循此建议的标准将提高临床试验的同质性并有利于后续的临床试验结果间进行比较；临床试验设计还应包括术后辅助治疗阶段，使全身系统治疗的时间达到1年。

3.3.3 研究终点

安全性终点：包括药物毒性、手术延迟的原因和时间、手术并发症以及可能的原因分析。还应记录需要类固醇、其他免疫抑制药物或其他支

持性药物的患者比例、剂量和使用时间；此外生活质量评价也可以作为次要终点纳入新辅助治疗临床试验，以便更好地了解治疗引起的毒性作用对长期生活质量的影响。

放射学终点：建议采用RECIST 1.1疗效评价指标。

病理学终点：应遵循病理缓解报告的标准定义。pCR指无肿瘤细胞残留，近病理学完全缓解（near-pCR，npCR）或主要病理学缓解（major-pCR，mpCR）指≤10%的肿瘤细胞残留。病理学部分缓解（pathological partial response，pPR）指≤50%的肿瘤灶有肿瘤细胞残留。病理学无缓解（pathological no response，pNR）指>50%的肿瘤灶有肿瘤细胞残留。

生存终点：关键终点应包括1、2、3年RFS率，EFS率，DMFS，OS率以及黑色素瘤特异性生存率。

3.3.4 统计方法

按临床分期进行分层的随机分组，并定义明

确的临床终点。

3.3.5 其他考虑因素

临床数据的采集：严格记录围手术期发病率和切除手术的难度。

生物样本的收集：在基线、治疗早期、手术切除和复发时动态收集肿瘤组织样本，并同时收集血液样本（除外周血细胞检测外，还可以考虑例如细胞因子和肠道微生物组学的检测）。

3.4 新辅助治疗面临的问题

虽然新辅助治疗在III期黑色素瘤中的研究结果振奋人心，但其潜在的风险仍不容忽视^[45]，最大的担忧来自肿瘤在新辅助治疗期间可能会出现的进展，增加后期手术的难度（甚至无法手术）和术后并发症的风险；不同的新辅助治疗方法可能导致相应的不良事件发生率增加；过度治疗的风险：有50%的III期黑色素瘤患者，其实仅靠手术治疗即可治愈；此外，接受新辅助治疗后切除的病灶中肿瘤组织出现消退，难以识别，失去对某些潜在预后因素的评估机会；新辅助治疗的药物毒性可能会推迟预先计划的手术时间或导致术后伤口延迟愈合。同时，还应注意，目前大部分的新辅助治疗数据来自于以皮肤亚型为主的西方人群，是否能在中国人群中得到相似的结果尚未可知。但也应该看到，总体而言，在严密监测和合理设计的临床试验中，新辅助治疗的安全性仍然较高，并且根据目前有限但令人欣喜的病理学缓解数据和患者抗肿瘤免疫活性指标的研究结果，新辅助治疗很可能给患者带来比传统的术后辅助治疗更好的生存获益。

4 结论与展望

III期黑色素瘤的治疗已经从过去以手术治疗为主的时代发展到了手术联合系统治疗的阶段。目前来看，SLNB手术对于这部分患者的正确分期仍然至关重要，也是决定辅助治疗方法的关键因素之一。而对于SLNB阳性的患者进行即刻的CLND手术这一策略，目前在国外以皮肤亚型为主的人群中已经证实并不能对远期的生存带来明显获益，而对于中国以肢端亚型为主的患者人群，还需要更大样本量的随机对照临床试验（randomized control trial, RCT）进一步明确。

在术后辅助治疗的选择方面，对于*BRAF*野生型的患者，从疗效、安全性和药物可及性的角度，优先选择PD-1单抗治疗；而对于携带*BRAF*^{V600}突变的患者，PD-1单抗或*dabrafenib*联合*trametinib*都可以作为术后辅助治疗的选择，基于从晚期患者中观察到的数据，选择PD-1单抗作为一线治疗或许在III期患者中可获得更加长期的生存收益。同时，令人欣喜的是，无论是系统靶向治疗或者免疫治疗药物在近年来陆续公布的新辅助治疗II期临床试验结果都呈现出了极佳的前景。目前，新辅助治疗方法的探索仍在不断发展，或将为III期黑色素瘤的围手术期治疗带来革命性的突破。

利益冲突声明：所有作者均声明不存在利益冲突。

[参 考 文 献]

- [1] 中国抗癌协会肉瘤专业委员会软组织肉瘤及恶性黑色素瘤学组. 皮肤和肢端恶性黑色素瘤的外科治疗规范中国专家共识1.0 [J]. 中华肿瘤杂志, 2020, 42(2): 81-93. Group of Soft Tissue Sarcoma and Malignant Melanoma, Sarcoma Professional Committee of Chinese Anti-Cancer Association. Chinese expert consensus on the surgical treatment of cutaneous/acral melanoma V1.0 [J]. Chin J Oncol, 2020, 42(2): 81-93.
- [2] MORTON D L, THOMPSON J F, COCHRAN A J, et al. Final trial report of sentinel-node biopsy versus nodal observation in melanoma [J]. N Engl J Med, 2014, 370(7): 599-609.
- [3] FARIES M B, THOMPSON J F, COCHRAN A J, et al. Completion dissection or observation for sentinel-node metastasis in melanoma [J]. N Engl J Med, 2017, 376(23): 2211-2222.
- [4] LEITER U, STADLER R, MAUCH C, et al. Final analysis of DeCOG-SLT trial: no survival benefit for complete lymph node dissection in patients with melanoma with positive sentinel node [J]. J Clin Oncol, 2019, 37(32): 3000-3008.
- [5] WEI X T, WU D, LI H, et al. The clinicopathological and survival profiles comparison across primary sites in acral melanoma [J]. Ann Surg Oncol, 2020, 27(9): 3478-3485.
- [6] HUANG K, FAN J, MISRA S. Acral lentiginous melanoma: Incidence and survival in the United States, 2006-2015, an analysis of the SEER registry [J]. J Surg Res, 2020, 251: 329-339.
- [7] MANDALÀ M, RUTKOWSKI P, GALLI F, et al. Acral lentiginous melanoma histotype predicts outcome in clinical stage I - II melanoma patients: an international multicenter study [J]. ESMO Open, 2022, 7(3): 100469.
- [8] 徐宇, 朱蕙燕, 陈勇, 等. 前哨淋巴结活检在中国皮肤和肢端恶性黑色素瘤患者诊治中的临床意义 [J]. 中国癌症

- 杂志, 2018, 28(11): 819–826.
- XU Y, ZHU H Y, CHEN Y, et al. The clinical significance of sentinel lymph node biopsy in the Chinese patients with cutaneous and acral melanoma [J]. *China Oncol*, 2018, 28(11): 819–826.
- [9] SUN W, XU Y, YANG J L, et al. The prognostic significance of non-sentinel lymph node metastasis in cutaneous and acral melanoma patients—a multicenter retrospective study [J]. *Cancer Commun (Lond)*, 2020, 40(11): 586–597.
- [10] BHAVE P, PALLAN L, LONG G V, et al. Melanoma recurrence patterns and management after adjuvant targeted therapy: a multicentre analysis [J]. *Br J Cancer*, 2021, 124(3): 574–580.
- [11] OWEN C N, SHOUSHTARI A N, CHAUHAN D, et al. Management of early melanoma recurrence despite adjuvant anti-PD-1 antibody therapy [J]. *Ann Oncol*, 2020, 31(8): 1075–1082.
- [12] WEBER J S, SCHADENDORF D, DEL VECCHIO M, et al. Adjuvant therapy of nivolumab combined with ipilimumab versus nivolumab alone in patients with resected stage III B–D or stage IV melanoma (CheckMate 915) [J]. *J Clin Oncol*, 2022: JCO2200533.
- [13] LARKIN J, WEBER J, DEL VECCHIO M, et al. Adjuvant nivolumab versus ipilimumab (CheckMate 238 trial): reassessment of 4-year efficacy outcomes in patients with stage III melanoma per AJCC-8 staging criteria [J]. *Eur J Cancer*, 2022, 173: 285–296.
- [14] COCHRAN A J, WEN D R, HUANG R R, et al. Sentinel lymph node melanoma metastases: assessment of tumor burden for clinical prediction of outcome in the first multicenter selective lymphadenectomy trial (MSLT-I) [J]. *Eur J Surg Oncol*, 2022, 48(6): 1280–1287.
- [15] MONCRIEFF M D, LO S N, SCOLYER R A, et al. Clinical outcomes and risk stratification of early-stage melanoma micrometastases from an international multicenter study: implications for the management of American Joint Committee on Cancer III A disease [J]. *J Clin Oncol*, 2022, 40(34): 3940–3951.
- [16] GERSHENWALD J E, SCOLYER R A, HESS K R, et al. Melanoma staging: evidence-based changes in the American Joint Committee on Cancer eighth edition cancer staging manual [J]. *CA Cancer J Clin*, 2017, 67(6): 472–492.
- [17] 樊代明, 主编. 中国肿瘤整合诊治指南(CACA)-2022-黑色素瘤 [M]. 天津: 天津科学技术出版社, 2022.
- FAN D M, editor-in-chief. Chinese guidelines for integrated cancer diagnosis and treatment (CACA)-2022-melanoma [M]. Tianjin Science and Technology Press, 2022.
- [18] 中国临床肿瘤学会指南工作委员会组织. 中国临床肿瘤学会(CSCO)黑色素瘤诊疗指南-2021 [M]. 北京: 人民卫生出版社, 2021.
- Working Committee on Guidelines of Chinese Society of Clinical Oncology. Chinese Society of Clinical Oncology (CSCO) guidelines for the diagnosis and treatment of melanoma-2021 [M]. People's Medical Publishing House, 2021.
- [19] EGGERMONT A M, CHIARION-SILENI V, GROB J J, et al. Prolonged survival in stage III melanoma with ipilimumab adjuvant therapy [J]. *N Engl J Med*, 2016, 375(19): 1845–1855.
- [20] ASCIERTO P A, et al. Adjuvant nivolumab versus ipilimumab in resected stage III B–C and stage IV melanoma (CheckMate 238): 4-year results from a multicentre, double-blind, randomised, controlled, phase 3 trial [J]. *Lancet Oncol*, 2020, 21(11): 1465–1477.
- [21] 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.
- [22] DUMMER R, BRASE J C, GARRETT J, et al. Adjuvant dabrafenib plus trametinib versus placebo in patients with resected, *BRAF*^{V600}-mutant, stage III melanoma (COMBI-AD): exploratory biomarker analyses from a randomised, phase 3 trial [J]. *Lancet Oncol*, 2020, 21(3): 358–372.
- [23] DUMMER R, HAUSCHILD A, SANTINAMI M, et al. Five-year analysis of adjuvant dabrafenib plus trametinib in stage III melanoma [J]. *N Engl J Med*, 2020, 383(12): 1139–1148.
- [24] KIRKWOOD J M, MANOLA J, IBRAHIM J, et al. A pooled analysis of Eastern Cooperative Oncology Group and intergroup trials of adjuvant high-dose interferon for melanoma [J]. *Clin Cancer Res*, 2004, 10(5): 1670–1677.
- [25] IVES N J, SUCIU S, EGGERMONT A M M, et al. Adjuvant interferon- α for the treatment of high-risk melanoma: an individual patient data meta-analysis [J]. *Eur J Cancer*, 2017, 82: 171–183.
- [26] PEHAMBERGER H, SOYER H P, STEINER A, et al. Adjuvant interferon alfa-2a treatment in resected primary stage II cutaneous melanoma. Austrian Malignant Melanoma Cooperative Group [J]. *J Clin Oncol*, 1998, 16(4): 1425–1429.
- [27] KIRKWOOD J M, IBRAHIM J G, SONDAK V K, et al. High- and low-dose interferon Alfa-2b in high-risk melanoma: first analysis of intergroup trial E1690/S9111/C9190 [J]. *J Clin Oncol*, 2000, 18(12): 2444–2458.
- [28] 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.
- [29] JIA D D, NIU Y L, ZHU H L, et al. Prior therapy with pegylated-interferon Alfa-2b improves the efficacy of adjuvant pembrolizumab in resectable advanced melanoma [J]. *Front Oncol*, 2021, 11: 675873.
- [30] LIAN B, SI L, CHI Z H, et al. Toripalimab (anti-PD-1) versus high-dose interferon- α 2b as adjuvant therapy in resected mucosal melanoma: a phase II randomized trial [J]. *Ann Oncol*, 2022, 33(10): 1061–1070.
- [31] TRIMBLE E L, UNGERLEIDER R S, ABRAMS J A, et al.

- Neoadjuvant therapy in cancer treatment [J] . *Cancer*, 1993, 72(11 Suppl): 3515–3524.
- [32] BUZAID A C, COLOME M, BEDIKIAN A, et al. Phase II study of neoadjuvant concurrent biochemotherapy in melanoma patients with local–regional metastases [J] . *Melanoma Res*, 1998, 8(6): 549–556.
- [33] LEWIS K D, ROBINSON W A, MCCARTER M, et al. Phase II multicenter study of neoadjuvant biochemotherapy for patients with stage III malignant melanoma [J] . *J Clin Oncol*, 2006, 24(19): 3157–3163.
- [34] MOSCHOS S J, EDINGTON H D, LAND S R, et al. Neoadjuvant treatment of regional stage III B melanoma with high–dose interferon alfa–2b induces objective tumor regression in association with modulation of tumor infiltrating host cellular immune responses [J] . *J Clin Oncol*, 2006, 24(19): 3164–3171.
- [35] BLANK C U, ROZEMAN E A, FANCHI L F, et al. Neoadjuvant versus adjuvant ipilimumab plus nivolumab in macroscopic stage III melanoma [J] . *Nat Med*, 2018, 24(11): 1655–1661.
- [36] ROZEMAN E A, MENZIES A M, VAN AKKOOI A C J, et al. Identification of the optimal combination dosing schedule of neoadjuvant ipilimumab plus nivolumab in macroscopic stage III melanoma (OpACIN–neo): a multicentre, phase 2, randomised, controlled trial [J] . *Lancet Oncol*, 2019, 20(7): 948–960.
- [37] REIJERS I L M, MENZIES A M, VAN AKKOOI A C J, et al. Personalized response–directed surgery and adjuvant therapy after neoadjuvant ipilimumab and nivolumab in high–risk stage III melanoma: the PRADO trial [J] . *Nat Med*, 2022, 28(6): 1178–1188.
- [38] AMARIA R N, REDDY S M, TAWBI H A, et al. Neoadjuvant immune checkpoint blockade in high–risk resectable melanoma [J] . *Nat Med*, 2018, 24(11): 1649–1654.
- [39] AMARIA R N, POSTOW M, BURTON E M, et al. Neoadjuvant relatlimab and nivolumab in resectable melanoma [J] . *Nature*, 2022, 611(7934): 155–160.
- [40] WANG X, CUI C L, SI L, et al. A phase I b clinical trial of neoadjuvant OrienX010, an oncolytic virus, in combination with toripalimab in patients with resectable stage III b to stage IV M_{1a} acral melanoma [J] . *J Clin Oncol*, 2021, 39(15_suppl): 9570.
- [41] CUI C L, et al. 796P Neoadjuvant toripalimab plus axitinib in patients (pts) with resectable mucosal melanoma (MuM): updated findings of a single–arm, phase II trial [J] . *Ann Oncol*, 2022, 33: S908.
- [42] AMARIA R N, PRIETO P A, TETZLAFF M T, et al. Neoadjuvant plus adjuvant dabrafenib and trametinib versus standard of care in patients with high–risk, surgically resectable melanoma: a single–centre, open–label, randomised, phase 2 trial [J] . *Lancet Oncol*, 2018, 19(2): 181–193.
- [43] LONG G V, SAW R P M, LO S, et al. Neoadjuvant dabrafenib combined with trametinib for resectable, stage III B–C, *BRAF*^{V600} mutation–positive melanoma (NeoCombi): a single–arm, open–label, single–centre, phase 2 trial [J] . *Lancet Oncol*, 2019, 20(7): 961–971.
- [44] AMARIA R N, et al. Neoadjuvant systemic therapy in melanoma: recommendations of the International Neoadjuvant Melanoma Consortium [J] . *Lancet Oncol*, 2019, 20(7): e378–e389.
- [45] MUELLER K L, THEORET M R, LEMERY S J, et al. Neoadjuvant therapy for melanoma: a US Food and Drug Administration–melanoma research alliance public workshop [J] . *Clin Cancer Res*, 2021, 27(2): 394–401.

(收稿日期: 2022-11-22 修回日期: 2022-12-27)