

黏膜型黑色素瘤术后辅助治疗预后分析

曾 龙¹, 毛萌洁¹, 王春语¹, 陶清秀², 鲁迎春², 柳 斌^{3*}

¹成都中医药大学医学与生命科学学院, 四川 成都

²电子科技大学医学院, 四川 成都

³电子科技大学附属肿瘤医院肿瘤内科, 四川 成都

收稿日期: 2025年11月8日; 录用日期: 2025年12月1日; 发布日期: 2025年12月9日

摘 要

目的: 分析黏膜型恶性黑色素瘤(mucosal melanoma, MuM)根治术后辅助治疗预后影响因素, 构建风险分层模型。方法: 收集2014年1月~2024年1月四川省肿瘤医院78例MuM术后患者资料, 采用Kaplan-Meier法计算生存率, Cox回归分析预后因素并建立Nomogram(诺莫图)模型。结果: 中位随访时间65.5个月, 总体复发转移率43.6%。多因素分析显示术后放化疗联合可显著减少复发风险($HR = 0.45$, 95% CI : $0.22 \sim 0.92$), 而术前淋巴结转移($HR = 2.10$, 95% CI : $1.30 \sim 3.40$)及高Ki-67抗原(Ki-67 Antigen, Ki-67)表达趋势性增加风险是独立危险因素。Nomogram模型总评分与复发风险呈梯度关联: 高分提示较低复发风险, 对应较高无病生存期(disease-free survival, DFS), 而低评分提示较高复发风险, 对应较低DFS。结论: 术后放化疗联合可降低MuM复发风险, 但合并淋巴结转移及高Ki-67表达者预后不良。建立的Nomogram模型能有效评估复发风险, 临床需关注骨髓抑制等不良反应。建议开展多中心研究验证模型效能, 并探索联合靶向治疗、免疫检查点抑制剂及循环肿瘤脱氧核糖核酸(Circulating Tumor Deoxy-ribonucleic Acid, ctDNA)监测的个体化治疗策略。

关键词

黏膜型恶性黑色素瘤, 术后辅助治疗, 复发转移, 生存分析, 预后模型

Prognostic Analysis of Postoperative Adjuvant Therapy for Mucosal Melanoma

Long Zeng¹, Mengjie Mao¹, Chunyu Wang¹, Qingxiu Tao², Yingchun Lu², Bin Liu^{3*}

¹School of Medicine and Life Sciences, Chengdu University of Traditional Chinese Medicine, Chengdu Sichuan

²School of Medicine, University of Electronic Science and Technology of China, Chengdu Sichuan

³Department of Oncology, University of Electronic Science and Technology of China Affiliated Tumor Hospital, Chengdu Sichuan

Received: November 8, 2025; accepted: December 1, 2025; published: December 9, 2025

*通讯作者。

文章引用: 曾龙, 毛萌洁, 王春语, 陶清秀, 鲁迎春, 柳斌. 黏膜型黑色素瘤术后辅助治疗预后分析[J]. 临床医学进展, 2025, 15(12): 1299-1309. DOI: [10.12677/acm.2025.15123531](https://doi.org/10.12677/acm.2025.15123531)

Abstract

Objective: To analyze prognostic factors influencing recurrence in mucosal melanoma (MuM) patients after radical resection and to construct a risk stratification model. **Methods:** Clinical data from 78 MuM patients who underwent surgery at Sichuan Cancer Hospital between January 2014 and January 2024 were retrospectively collected. Survival rates were calculated using the Kaplan-Meier method. Prognostic factors were identified by Cox regression analysis, and a Nomogram prediction model was established. **Results:** The median follow-up was 65.5 months. The overall recurrence/metastasis rate was 43.6%. Multivariate analysis revealed that postoperative chemoradiotherapy significantly reduced recurrence risk ($HR = 0.45$, 95% CI : 0.22~0.92), while preoperative lymph node metastasis ($HR = 2.10$, 95% CI : 1.30~3.40) and high Ki-67 expression (trending towards increased risk) were independent adverse prognostic factors. The total score of the Nomogram model shows a gradient association with the risk of recurrence: high scores indicate low recurrence risk and high disease-free survival (DFS), while low scores indicate high recurrence risk and low DFS. The incidence of treatment-related myelosuppression was 25.6%. **Conclusion:** Postoperative chemoradiotherapy reduces recurrence risk in MuM. However, patients with lymph node metastasis or high Ki-67 Antigen (Ki-67) expression have a poorer prognosis. The established Nomogram model effectively assesses recurrence risk. Clinical attention to adverse effects like myelosuppression is warranted. Future studies should validate this model in multicenter cohorts and explore individualized strategies incorporating targeted therapy, immune checkpoint inhibitors, and circulating tumor Deoxyribonucleic Acid (ctDNA) monitoring.

Keywords

Mucosal Melanoma, Postoperative Adjuvant Therapy, Recurrence and Metastasis, Survival Analysis, Prognostic Model

Copyright © 2025 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

1. 引言

黏膜型恶性黑色素瘤(mucosal melanoma, MuM)是一类起源于黏膜上皮的侵袭性肿瘤。全球流行病学显示,其发病率呈现显著的种族差异,可能与黏膜部位紫外线暴露无直接关联的致病通路有关。亚洲人群中 MuM 占黑色素瘤病例的 20%~30%,显著高于欧美人群的 1%-2%,成为中国黑色素瘤中的第二高发亚型(仅次于肢端型) [1] [2]。中国国家癌症中心统计显示,黑色素瘤的年死亡率约为 0.17 例/10 万人[3]。虽然根治性手术是主要治疗手段,但其预后较差:约半数患者在术后 2 年内出现复发,且 5 年总生存率低于 25% [4] [5],提示需要开发新的辅助治疗手段以改善患者生存。

临床实践中, MuM 辅助治疗虽多样化,但面临显著挑战。传统化疗客观缓解率低,放疗对总生存期改善有限[6] [7]。近期研究显示免疫检查点抑制剂联合治疗可提升晚期 MuM 客观缓解率[8],但其辅助治疗价值仍需前瞻性研究验证。MuM 复发有局部病灶和远处转移分布特征[9],但辅助治疗对复发模式影响尚不明确。

已有研究显示,肿瘤-淋巴结-转移(Tumor-Node-Metastasis, TNM)分期、原发部位及 Ki-67 高表达可能是 MuM 预后标志物[10]-[12],其在辅助治疗人群中的预测价值有待系统验证。为此,本研究回顾性纳入 78 例 MuM 术后病例,分析复发转移时空分布、不同治疗方式无病生存期(disease-free survival, DFS)

差异，并构建基于临床特征和治疗反应的 Nomogram 模型，旨在优化 MuM 术后分层治疗策略。

2. 资料与方法

2.1. 患者一般特征

本研究纳入 2014~2024 年四川省肿瘤医院 78 例黏膜型黑色素瘤(MuM)患者，术后接受辅助治疗。中位年龄 57 岁，50~59 岁居多，男女比例 1:1.5。原发部位以鼻腔(37.2%)、结膜(15.4%)、阴道(11.5%)、外阴(10.3%)及牙龈(9.0%)为主。II 期占比最高(39.7%)，III 期占 28.2%，仅 10.3%伴淋巴结转移。病理特征上，29.5%检出 BRAF V600E 突变(BRAF p.V600E mutation)，人黑色素瘤黑 45 (Human Melanoma Black 45, HMB45)、黑色素瘤抗原识别蛋白-1 (Melanoma Antigen Recognized by T-cells 1, MART-1)、S100 蛋白 (S100 Protein, S100)阳性率分别为 75.6%、59%、67.9%，Ki-67 中位增殖指数 40%，51.3%患者 Ki-67 ≥ 30%。辅助治疗以化疗(67.9%)、免疫治疗(52.6%)、放疗(42.3%)为主，靶向治疗较少(20.5%)。中位随访期内，43.6%患者疾病进展，其中 41.2%局部复发，58.8%远处转移，56.4%维持无进展生存。所有患者术后 8 周内开始辅助治疗。患者一般特征(见表 1)。

Table 1. Basic characteristics of 78 patients with mucosal melanoma
表 1. 78 例黏膜型黑色素瘤患者基本特征

特征	类别	例数(n)	百分比(%)
性别	男	31	39.7
	女	47	60.3
年龄	<60 岁	43	55.1
	≥60 岁	35	44.9
肿瘤原发部位	鼻腔	29	37.2
	结膜	12	15.4
	阴道	9	11.5
	外阴	8	10.3
	牙龈	7	9.0
	其他	13	16.6
临床分期	I 期	10	12.8
	II 期	31	39.7
	III 期	22	28.2
	IV 期	15	19.2
术前淋巴结转移	无	70	89.7
	有	8	10.3
HMB45	阳性	59	75.6
	阴性	4	5.1
	不详	15	19.3
Ki67 指数	<30%	16	20.5
	≥30%	40	51.3
	未检测	22	28.2

续表

术后治疗方案	化疗	53	67.9
	免疫	41	52.6
	放疗	33	42.3
	靶向	16	20.5
术后复发转移	无	44	56.4
	有	34	43.6

2.2. 纳入与排除标准

纳入标准：经病理确诊的原发性 MuM，未接受过抗肿瘤治疗，接受根治性切除术，术后 8 周内启动辅助治疗，且随访资料完整。

排除标准：非根治性切除、合并其他恶性肿瘤或严重疾病、术后未行或延迟辅助治疗、非肿瘤相关死亡、数据缺失或失访。

2.3. 研究治疗方案

所有 MuM 患者均接受实体瘤根治性切除术，术前经多学科团队(Multidisciplinary Team, MDT)评估并由专科医师主刀。术后辅助治疗策略依据 AJCC 第 8 版分期系统[13]，结合患者体能状态及国际共识指南进行分层制定。

2.4. 研究数据收集

研究数据源自四川省肿瘤医院 2014 至 2024 年收治的 MuM 患者电子病历，涵盖基本信息、病理特征、治疗详情及随访记录等变量。Ki-67 阳性以染色细胞数超 10%判定[14]，但 MuM 特异性研究证据[15]，结合临床病理意义，本研究依循特异性研究将其指数划分为低于 30%与 30%及以上两组[16] [17]。随访依实体瘤疗效评价标准(Response Evaluation Criteria in Solid Tumours, RECIST [18])执行，2024 年 1 月截止，中位时长 65.5 个月，部分数据随访至 2025 年 1 月。

2.5. 统计学方法

采用 SPSS 27.0 和 R4.4.2 软件进行统计分析， $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。生存分析运用 Kaplan-Meier 法，Log-rank 检验用于单因素分析，Cox 比例风险模型用于多因素分析。主要研究终点是 DFS，次要终点涵盖复发转移模式与毒副反应。基于多因素 Cox 回归分析结果，构建 Nomogram 预后模型以量化预测患者无病生存概率。DFS 定义为从随机化(或治疗开始)至疾病复发或因任何原因死亡的时间。

3. 结果

3.1. 复发转移模式的特点

本研究发现,MuM 术后复发转移呈现双重特征:局部复发率 17.9%(14/78),远处转移率 25.6%(20/78),并伴有 17.9%的罕见单发转移,其中 14.7%(5/34)为多器官复合转移。

3.2. 生存分析

生存分析显示,中位 DFS 为 31 个月,1 年、3 年和 5 年 DFS 率分别为 89.7%、43.6%和 26.9%(见图 1)。

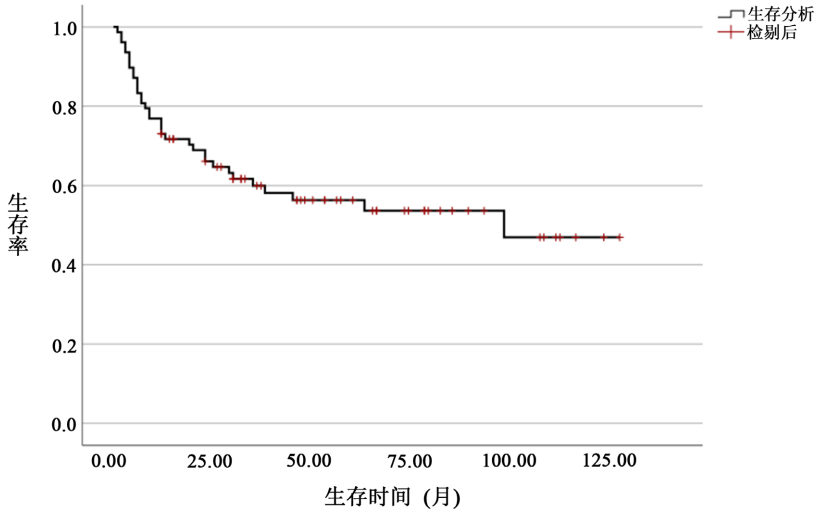


Figure 1. Survival analysis curve
图 1. 生存分析曲线

3.3. 预后影响因素分析

3.3.1. 单因素预后分析

单因素生存分析表明, 术后放化疗联合显著改善 MuM 患者 DFS ($P = 0.028$)。术前淋巴结转移($P = 0.052$)和 Ki-67 $\geq 30\%$ ($P = 0.083$)接近显著关联, 而 BRAF V600E 突变与 DFS 无显著关联($P = 0.21$) (见表 2)。

Table 2. Univariate prognostic analysis of 78 patients with mucosal melanoma
表 2. 78 例黏膜型黑色素瘤患者单因素预后分析

变量	分组	1 年 DFS (95% CI)	3 年 DFS (95% CI)	5 年 DFS (95% CI)	P 值
高血压	无	86.2% (73.5~93.1)	67.2% (52.1~78.5)	47.9% (32.1~62.0)	0.266
	有	70.0% (44.9~85.6)	66.7% (40.8~83.3)	36.9% (15.2~59.6)	
术前淋巴结转移	无	97.1% (89.1~99.3)	73.9% (61.2~83.0)	49.6% (35.7~62.1)	0.123
	有	88.9% (43.3~98.4)	44.4% (14.9~71.2)	29.6% (6.3~58.7)	
Ki67 指数	<30%	93.8% (87.3~100.0)	73.9% (61.5~86.3)	54.5% (32.4~76.6)	0.199
	$\geq 30\%$	90.0% (85.2~94.8)	70.0% (62.3~77.7)	39.7% (23.1~56.3)	
BRAF V600E 基因突变	野生型	93.9% (90.3~97.5)	75.8% (68.5~83.1)	62.4% (49.8~75.0)	0.573
	突变型	50.0% (0.0~100.0)	-	-	
术后是否化疗	是	98.1% (89.2~99.8)	79.2% (65.3~88.2)	62.3% (47.1~74.2)	0.151
	否	76.0% (62.1~85.3)	52.0% (36.8~65.1)	37.4% (21.8~53.2)	
术后是否免疫联合放疗	是	93.3% (68.1~99.0)	80.0% (51.9~93.0)	73.3% (43.6~89.0)	0.060
	否	86.9% (73.2~93.8)	67.2% (52.1~78.5)	51.0% (34.3~65.4)	
术后是否放化疗联合	是	94.1% (82.4~100.0)	82.4% (63.5~93.8)	79.4% (58.9~91.2)	0.038
	否	88.5% (76.9~94.8)	68.9% (56.2~78.5)	52.9% (38.1~65.4)	

3.3.2. 多因素预后分析

Cox 回归分析显示，术后放化疗联合($HR = 0.45, P = 0.028$)和术前淋巴结转移($HR = 2.10, P = 0.002$)为 MuM 术后独立预后因素；Ki-67 $\geq 30\%$ ($HR = 1.68, P = 0.074$)因临床意义纳入模型，HMB45 阳性表达($HR = 1.52, P = 0.172$)未显示显著性(见表 3)。

Table 3. Multivariate prognostic analysis of 78 patients with mucosal melanoma
表 3. 78 例黏膜型黑色素瘤患者多因素预后分析

变量	B 值	Wald 值	HR (95% CI)	P 值
术后放化疗联合	-0.798	4.820	0.45 (0.22~0.92)	0.028
术前淋巴结转移	0.742	9.470	2.10 (1.30~3.40)	0.002
Ki67 指数 $\geq 30\%$	0.519	3.190	1.68 (0.95~2.98)	0.074
HMB45 阳性	0.419	1.870	1.52 (0.83~2.80)	0.172

3.3.3. 构建 Nomogram (诺莫图)模型

根据多因素分析，我们依据术后放化疗联合、术前淋巴结转移等临床预后因素，以及 Ki-67 指数这一潜在关键变量，成功构建了 MuM 术后 DFS 的 Nomogram 预测模型(见图 2)。

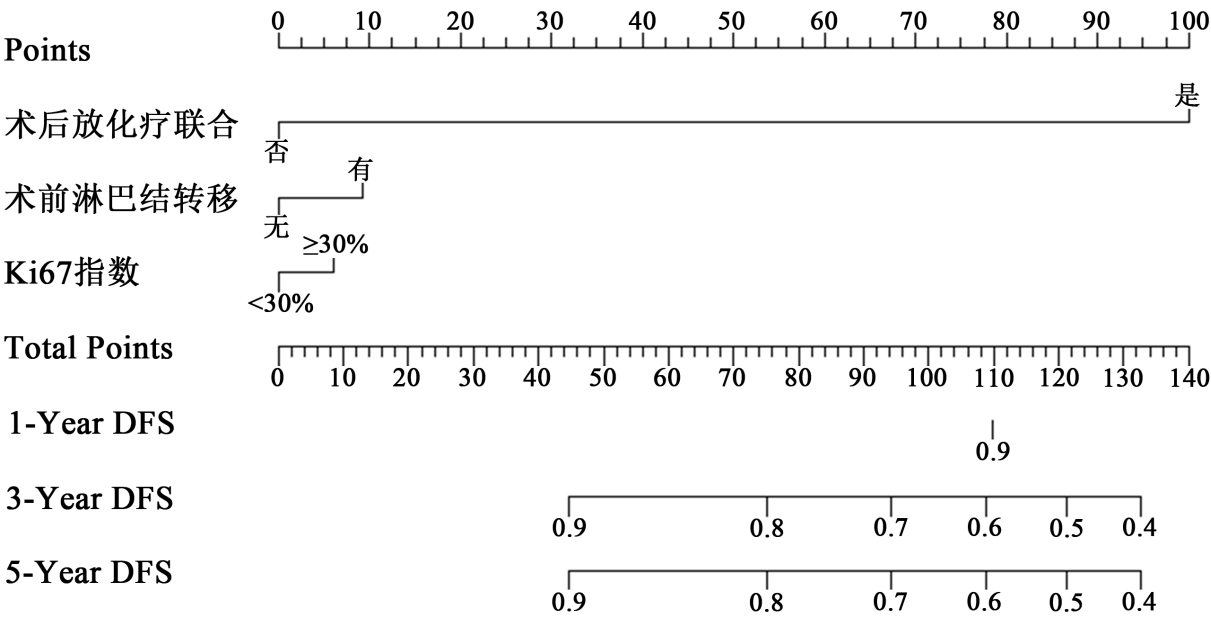


Figure 2. Nomogram prognostic model
图 2. Nomogram 预后模型

3.4. 毒副反应

依据常见不良事件术语标准(Common Terminology Criteria for Adverse Events, CTCAE) 5.0 [19]，MuM 术后辅助治疗的毒副反应总发生率为 38.5% (30/78)，其中血液毒性(25.6%)最常见，高于免疫相关毒性(11.5%)和胃肠道反应(10.3%)。其他低发生率事件如免疫性肠炎、皮肤溃疡等均 $\leq 1.3\%$ 。3~4 级严重毒副反应发生率为 15.4% (12/78) (见表 4)。

Table 4. Adverse reactions
表 4. 毒副反应

毒副反应类型	发生例数(n)	发生率(发生例数/总研究例数)
骨髓抑制	20	25.6%
免疫力低下	9	11.5%
消化道反应	8	10.3%
肝功能不全	3	3.8%
其他不良事件*	9	11.5%

*注：其他不良事件包括发热、副反应重、甲状腺功能减低、口腔粘膜炎、免疫相关肠炎、皮肤溃烂、四肢酸痛、营养不良及原发性血栓形成倾向，各占 1.3% (1/78)。

4. 讨论

本研究分析 78 例黏膜型恶性黑色素瘤(MuM)患者术后数据，探讨复发转移特征、预后因素及治疗策略。

4.1. 流行病学与临床特征

本研究中，患者以女性为主，中位年龄 57 岁，鼻腔为最常见原发部位，与亚洲人群黏膜黑色素瘤的发病特征一致[20]。值得注意的是，10.3%的患者初始诊断时已存在淋巴结转移，且此类患者 5 年 DFS 为 29.6%，较无转移组(49.6%)降低 20%，提示淋巴结转移是 MuM 侵袭性的重要标志，这一发现与 Indini 等[21]的研究一致。

4.2. 复发转移模式的双重特征与监测策略

本研究显示，MuM 术后复发转移表现为局部复发率 17.9%、远处转移率 25.6%，并存在 17.9%罕见单发转移以及 6.4%多器官复合转移，可能与上皮-间质转化(Epithelial-Mesenchymal Transition, EMT)相关[22]。亚洲人群研究显示，MuM 术后 2 年内复发风险显著升高，与本研究的趋势一致[23] [24]。

4.3. 生存分析及临床预后价值

本研究聚焦 MuM 术后辅助治疗患者的预后情况，发现中位 DFS 为 31 个月，5 年 DFS 率仅 26.9%，显著低于皮肤型黑色素瘤(约 40%~50%) [25]。生存曲线分析显示，术后前 3 年 DFS 率急剧下降(1 年 89.7% 降至 3 年 43.6%)，随后趋于平缓，这可能与 MuM 的高侵袭性和早期复发特征相关。机制上，MuM 的 EMT 特征(如 E-cadherin 缺失及 N-cadherin 过表达) [26]，通过激活 PI3K/AKT/mTOR 信号通路(Phosphoinositide 3-Kinase/AKT/Mammalian Target of Rapamycin Pathway, PI3K/AKT/mTOR Pathway)通路增强肿瘤细胞的迁移与耐药性[27]，可能解释其固有治疗抵抗现象。

术后放化疗联合($HR = 0.45$, 95% CI : $0.22\sim0.92$, $P = 0.028$)和术前淋巴结转移($HR = 2.10$, 95% CI : $1.30\sim3.40$, $P = 0.002$)是 MuM 术后 DFS 的独立预测因子。术后放化疗联合组 5 年 DFS 率显著高于对照组(79.4% vs 52.9%, $P < 0.05$)，提示其可能通过局部-系统双重调控机制抑制微转移。这一发现与美国国家综合癌症网络(National Comprehensive Cancer Network, NCCN)《黑色素瘤临床实践指南(2024 年版)》推荐的高危患者术后综合治疗策略一致[28]。Caspersons 等[29]的回顾性研究证实辅助放疗可使鼻腔 MuM 局部复发率下降 32% ($RR = 0.68$, $P = 0.02$)，而 Muto 团队[30]的多中心数据显示综合治疗显著改善 DFS (HR

= 0.67, 95% CI: 0.51~0.88)。这些循证证据支持放化疗在 MuM 术后管理中的核心地位。

术前淋巴结转移患者的复发风险增加 110% ($HR = 2.10$, 95% CI: 1.30~3.40), 其 5 年 DFS 率较无转移组降低 20%, 与既往研究关于淋巴结转移促进循环肿瘤细胞播散的机制一致, 印证其作为肿瘤侵袭性的核心标志[31]。未来可整合术前淋巴结转移、肿瘤浸润淋巴细胞比例及表观遗传特征, 构建动态风险评估模型。Ki-67 作为一种被广泛认可的肿瘤细胞增殖标志物, 在多种恶性肿瘤的诊断及预后评估中具有重要价值[32], 但在 MuM 研究中, Ki-67 的预后价值尚无定论。本研究显示 Ki-67 指数 $\geq 30\%$ 虽未达统计学显著($HR = 1.68$, $P = 0.074$), 但其临界风险趋势提示高增殖活性或通过加速肿瘤进展影响预后。尽管免疫联合放疗组未达统计学显著($P = 0.06$), 但其 5 年 DFS 率提升 22.3%, 与免疫抑制剂增强放疗敏感性的机制吻合[33], 未来需扩大样本验证其临床意义。

4.4. Nomogram 模型的临床转化潜力

本研究基于术后放化疗联合、术前淋巴结转移及 Ki67 指数构建了 Nomogram 模型, 通过量化评分 (0~140 分) 评估患者复发风险。高评分对应较高的 1 年、3 年和 5 年无病生存期 (DFS, 最高约 90%), 低评分则对应较低 DFS (约 40%~50%), 显示模型可能为患者风险分层提供参考。其中术后放化疗联合作为权重最高的变量, 对评分影响显著, 淋巴结转移及 Ki67 指数也参与风险综合评估。不过, 该模型样本量有限且复发事件不足, 未完成内部验证, 区分度和校准度缺乏量化支持, 现阶段仅是探索性工具, 其临床应用价值需大样本、多中心研究进一步验证。此外, 未来需结合动态分子分型优化风险分层策略[34]。

4.5. 毒副反应

本研究显示, MuM 术后辅助治疗的毒副反应发生率为 38.5% (30/78), 其中血液学毒性 (3~4 级中性粒细胞减少) 占 25.6%, 为主要限制性毒性, 高于免疫相关毒性 (11.5%)。含铂化疗方案使 3~4 级骨髓抑制风险增加 2.4 倍 (95% CI: 1.30~4.50) [35], 需 G-CSF 预防性给药。胃肠道反应 (10.3%) 通过联用 5-羟色胺 3 型受体 (5-Hydroxytryptamine-3 Receptor, 5-HT3) 受体拮抗剂及神经激肽 1 受体 (Neurokinin-1 Receptor, NK1) 抑制剂有效控制, 符合 NCCN 止吐指南 (2017) [36]。罕见高危事件中, 免疫性肠炎 (1.3%) 与细胞毒性 T 淋巴细胞相关蛋白 4 抑制 (Cytotoxic T-Lymphocyte-Associated Protein 4 Inhibitor, CTLA-4 Inhibitor) 相关[37], 建议基线结肠镜检查筛查炎症性肠病病史; 肿瘤相关高凝状态使静脉血栓风险增加 4.2 倍[38], 需个体化评估抗凝指征。

4.6. 局限性及展望

本研究为单中心回顾性分析, 样本量较小 ($n = 78$), 且治疗方案存在显著异质性 (7 种辅助方案分组, 组间样本量差异超 5 倍), 可能存在选择偏倚 (标准化差异 > 0.4)。BRAF 突变检测率仅为 29.5%, 限制了分子分型与预后关联分析的深度。未来研究方向应聚焦于开展多中心前瞻性研究, 以验证双免疫治疗或靶向 - 免疫联合方案的有效性, 并结合 ctDNA 动态监测技术精准把握干预时机。同时, 通过整合术中切缘评估和影像组学模型, 有望进一步提升 MuM 患者术后辅助治疗的 5 年生存率。

5. 结论

本研究发现, MuM 术后辅助治疗虽可延缓疾病进展, 但在中位随访 65.5 个月时, 复发转移率仍高达 43.6%, 且远处转移多见于肺、肝、骨等部位, 同时有 17.9% 的病例涉及罕见部位, 凸显了全身影像学动态监测的重要性。多因素分析揭示, 术后放化疗联合 ($HR = 0.45$, $P = 0.028$) 可显著降低复发风险, 是独立保护因素; 而术前淋巴结转移 ($HR = 2.10$, $P = 0.002$) 和 Ki67 指数 $\geq 30\%$ ($HR = 1.68$) 是关键预后标志, 分别

反映肿瘤侵袭性和高增殖活性。基于这些因素构建的 Nomogram 模型可对复发风险进行量化评估, 总评分与复发风险呈现梯度关联: 高评分提示较低复发风险(对应较高 DFS), 低评分提示较高复发风险(对应较低 DFS)。初步观察显示, 不同评分区间的患者可能存在临床决策差异的潜力(如高风险倾向群体或需考虑强化辅助治疗, 低风险倾向群体或可评估减少干预强度的可行性), 但具体评分阈值及对应 DFS 需进一步验证。此外, 研究期间骨髓抑制(25.6%)等毒副反应需重点关注与管理。然而, 本研究受限于回顾性设计及治疗方案的异质性, 可能存在选择偏倚。展望未来, 通过多中心前瞻性研究验证 Nomogram 模型的普适性, 并整合靶向治疗、免疫检查点抑制剂等新兴策略, 结合液体活检技术动态监测微转移风险, 有望进一步优化 MuM 患者的精准治疗体系, 改善长期生存结局。

致 谢

本研究的完成, 首先感谢指导教师柳斌教授在研究设计与论文撰写中的悉心指导, 感谢四川省肿瘤医院提供的临床数据与样本支持, 以及所有参与研究的患者。在此向所有给予帮助的个人与机构致以诚挚谢意。

伦理声明

本研究为回顾性分析, 已获得四川省肿瘤医院科学研究管理医学伦理委员会批准, 审批号为 SCCSMC-01-2024-039。

参考文献

- [1] 郭伟, 任国欣, 孙沫逸, 等. 中国口腔黏膜黑色素瘤临床诊治专家共识[J]. 中国口腔颌面外科杂志, 2021, 19(6): 481-488.
- [2] Lerner, B.A., Stewart, L.A., Horowitz, D.P., et al. (2017) Mucosal Melanoma: New Insights and Therapeutic Options for a Unique and Aggressive Disease. *Journal of Oncology*, **31**, e23-e32.
- [3] 国家癌症中心, 国家肿瘤质控中心黑色素瘤质控专家委员会. 中国黑色素瘤规范诊疗质量控制指标(2022 版) [J]. 中华肿瘤杂志, 2022, 44(9): 908-912.
- [4] Yde, S.S., Sjoegren, P., Heje, M. and Stolle, L.B. (2018) Mucosal Melanoma: A Literature Review. *Current Oncology Reports*, **20**, Article No. 28. <https://doi.org/10.1007/s11912-018-0675-0>
- [5] Lian, B., Cui, C.L., Zhou, L., Song, X., Zhang, X.S., Wu, D., et al. (2017) The Natural History and Patterns of Metastases from Mucosal Melanoma: An Analysis of 706 Prospectively-Followed Patients. *Annals of Oncology*, **28**, 868-873. <https://doi.org/10.1093/annonc/mdw694>
- [6] Schiavone, M.B., Broach, V., Shoushtari, A.N., Carvajal, R.D., Alektiar, K., Kollmeier, M.A., et al. (2016) Combined Immunotherapy and Radiation for Treatment of Mucosal Melanomas of the Lower Genital Tract. *Gynecologic Oncology Reports*, **16**, 42-46. <https://doi.org/10.1016/j.gore.2016.04.001>
- [7] Cui, C., Tang, B. and Guo, J. (2014) Chemotherapy, Biochemotherapy and Anti-VEGF Therapy in Metastatic Mucosal Melanoma. *Chinese Clinical Oncology*, **3**, Article 36.
- [8] Sheng, X., Yan, X., Chi, Z., Si, L., Cui, C., Tang, B., et al. (2019) Axitinib in Combination with Toripalimab, a Humanized Immunoglobulin G4 Monoclonal Antibody against Programmed Cell Death-1, in Patients with Metastatic Mucosal Melanoma: An Open-Label Phase IB Trial. *Journal of Clinical Oncology*, **37**, 2987-2999. <https://doi.org/10.1200/jco.19.00210>
- [9] Tas, F., Keskin, S., Karadeniz, A., Dağoğlu, N., Sen, F., Kilic, L., et al. (2011) Noncutaneous Melanoma Have Distinct Features from Each Other and Cutaneous Melanoma. *Oncology*, **81**, 353-358. <https://doi.org/10.1159/000334863>
- [10] Amit, M., Tam, S., Abdelmeguid, A.S., Kupferman, M.E., Su, S.Y., Raza, S.M., et al. (2018) Patterns of Treatment Failure in Patients with Sinonasal Mucosal Melanoma. *Annals of Surgical Oncology*, **25**, 1723-1729. <https://doi.org/10.1245/s10434-018-6465-y>
- [11] Moya-Plana, A., Mangin, D., Dercle, L., Taouachi, R., Casiraghi, O., Ammari, S., et al. (2019) Risk-Based Stratification in Head and Neck Mucosal Melanoma. *Oral Oncology*, **97**, 44-49. <https://doi.org/10.1016/j.oraloncology.2019.07.026>
- [12] Mochel, M.C., Duncan, L.M., Piris, A. and Kraft, S. (2015) Primary Mucosal Melanoma of the Sinonasal Tract: A

- Clinicopathologic and Immunohistochemical Study of Thirty-Two Cases. *Head and Neck Pathology*, **9**, 236-243. <https://doi.org/10.1007/s12105-014-0570-4>
- [13] Gershenwald, J.E., Scolyer, R.A., Hess, K.R., Sondak, V.K., Long, G.V., Ross, M.I., *et al.* (2017) Melanoma Staging: Evidence-Based Changes in the American Joint Committee on Cancer Eighth Edition Cancer Staging Manual. *CA: A Cancer Journal for Clinicians*, **67**, 472-492. <https://doi.org/10.3322/caac.21409>
 - [14] Ladstein, R.G., Bachmann, I.M., Straume, O. and Akslen, L.A. (2010) Ki-67 Expression Is Superior to Mitotic Count and Novel Proliferation Markers PHH3, MCM4 and Mitosin as a Prognostic Factor in Thick Cutaneous Melanoma. *BMC Cancer*, **10**, Article No. 140. <https://doi.org/10.1186/1471-2407-10-140>
 - [15] Tang, L., Wei, X., Li, C., Dai, J., Bai, X., Mao, L., *et al.* (2022) Proliferation Marker Ki67 as a Stratification Index of Adjuvant Chemotherapy for Resectable Mucosal Melanoma. *Frontiers in Oncology*, **12**, Article ID: 895672. <https://doi.org/10.3389/fonc.2022.895672>
 - [16] 程晓亮. 基于 MRI 影像学学术前预测舌鳞状细胞癌 ki-67 表达状态的研究[D]: [硕士学位论文]. 长春: 吉林大学, 2021.
 - [17] Smith, H.G., Harrington, K.J. and Smith, M.J.F. (2022) Letter to the Editor Regarding “An Evidence-Based Staging System for Mucosal Melanoma: A Proposal”. *Annals of Surgical Oncology*, **29**, 625-625. <https://doi.org/10.1245/s10434-022-12631-9>
 - [18] Eisenhauer, E.A., Therasse, P., Bogaerts, J., Schwartz, L.H., Sargent, D., Ford, R., *et al.* (2009) New Response Evaluation Criteria in Solid Tumours: Revised RECIST Guideline (Version 1.1). *European Journal of Cancer*, **45**, 228-247. <https://doi.org/10.1016/j.ejca.2008.10.026>
 - [19] Freites-Martinez, A., Santana, N., Arias-Santiago, S. and Viera, A. (2021) Using the Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE-Version 5.0) to Evaluate the Severity of Adverse Events of Anticancer. *Actas Dermo-Sifiligráficas*, **112**, 90-92. <https://doi.org/10.1016/j.ad.2019.05.009>
 - [20] Yu, L., Yan, F., Qi, J., Wang, L., Zhou, M. and Yin, P. (2024) Burden of Melanoma in China and Its Provinces from 1990 to 2021: An Analysis for the Global Burden of Disease Study 2021. *Frontiers in Public Health*, **12**, Article ID: 1486617. <https://doi.org/10.3389/fpubh.2024.1486617>
 - [21] Indini, A., Roila, F., Grossi, F., Massi, D. and Mandalà, M. (2021) Molecular Profiling and Novel Therapeutic Strategies for Mucosal Melanoma: A Comprehensive Review. *International Journal of Molecular Sciences*, **23**, Article 147. <https://doi.org/10.3390/ijms23010147>
 - [22] Kodama, S., Podyma-inoue, K., Uchihashi, T., Kurioka, K., Takahashi, H., Sugauchi, A., *et al.* (2021) Progression of Melanoma Is Suppressed by Targeting All Transforming Growth Factor- β Isoforms with an Fc Chimeric Receptor. *Oncology Reports*, **46**, Article No. 198. <https://doi.org/10.3892/or.2021.8148>
 - [23] 尹高菲, 郭伟, 陈晓红, 等. 头颈部黏膜黑色素瘤 117 例临床特点及预后分析[J]. 中华耳鼻咽喉头颈外科杂志, 2018, 53(9): 668-674.
 - [24] Yin, G., Guo, W., Liu, H., Huang, Z. and Chen, X. (2021) Ki-67 and P53 Expression in Head and Neck Mucosal Melanoma: A Clinicopathologic Analysis of Predictors of Outcome. *Annals of Diagnostic Pathology*, **54**, Article 151789. <https://doi.org/10.1016/j.anndiagpath.2021.151789>
 - [25] Weiss, S.A., Hanniford, D., Hernando, E. and Osman, I. (2015) Revisiting Determinants of Prognosis in Cutaneous Melanoma. *Cancer*, **121**, 4108-4123. <https://doi.org/10.1002/cncr.29634>
 - [26] Thierauf, J., Veit, J. and Hess, J. (2017) Epithelial-to-Mesenchymal Transition in the Pathogenesis and Therapy of Head and Neck Cancer. *Cancers*, **9**, Article 76. <https://doi.org/10.3390/cancers9070076>
 - [27] Jazirehi, A.R., Wenn, P.B. and Damavand, M. (2012) Therapeutic Implications of Targeting the PI3Kinase/AKT/mTOR Signaling Module in Melanoma Therapy. *American Journal of Cancer Research*, **2**, 178-191.
 - [28] Swetter, S.M., Johnson, D., Albertini, M.R., Barker, C.A., Bateni, S., Baumgartner, J., *et al.* (2024) NCCN Guidelines® Insights: Melanoma: Cutaneous, Version 2.2024. *Journal of the National Comprehensive Cancer Network*, **22**, 290-298. <https://doi.org/10.6004/jnccn.2024.0036>
 - [29] Caspers, C.J.I., Dronkers, E.A.C., Monserez, D., Wieringa, M.H., Baatenburg de Jong, R.J. and Hardillo, J.A.U. (2018) Adjuvant Radiotherapy in Sinonasal Mucosal Melanoma: A Retrospective Analysis. *Clinical Otolaryngology*, **43**, 617-623. <https://doi.org/10.1111/coa.13033>
 - [30] Muto, Y., Kambayashi, Y., Kato, H., Fukushima, S., Ito, T., Maekawa, T., *et al.* (2023) Postoperative Adjuvant Therapy for 120 Patients with Melanoma, Including Acral and Mucosal Subtypes: A Multicentre, Observational Study of 2-Year Follow-Up Results. *British Journal of Dermatology*, **189**, 476-478. <https://doi.org/10.1093/bjd/ljad183>
 - [31] Gu, X., Wei, S. and Lv, X. (2024) Circulating Tumor Cells: From New Biological Insights to Clinical Practice. *Signal Transduction and Targeted Therapy*, **9**, Article No. 226. <https://doi.org/10.1038/s41392-024-01938-6>
 - [32] Li, L.T., Jiang, G., Chen, Q. and Zheng, J.N. (2015) Ki67 Is a Promising Molecular Target in the Diagnosis of Cancer

- (Review). *Molecular Medicine Reports*, **11**, 1566-1572. <https://doi.org/10.3892/mmr.2014.2914>
- [33] Tagliaferri, L., Lancellotta, V., Fionda, B., Mangoni, M., Casà, C., Di Stefani, A., *et al.* (2022) Immunotherapy and Radiotherapy in Melanoma: A Multidisciplinary Comprehensive Review. *Human Vaccines & Immunotherapeutics*, **18**, Article 1903827. <https://doi.org/10.1080/21645515.2021.1903827>
- [34] D'Angelo, S.P., Larkin, J., Sosman, J.A., Lebbé, C., Brady, B., Neyns, B., *et al.* (2017) Efficacy and Safety of Nivolumab Alone or in Combination with Ipilimumab in Patients with Mucosal Melanoma: A Pooled Analysis. *Journal of Clinical Oncology*, **35**, 226-235. <https://doi.org/10.1200/jco.2016.67.9258>
- [35] Dhanyamraju, P.K. and Patel, T.N. (2022) Melanoma Therapeutics: A Literature Review. *The Journal of Biomedical Research*, **36**, 77-97. <https://doi.org/10.7555/jbr.36.20210163>
- [36] Berger, M.J., Ettinger, D.S., Aston, J., Barbour, S., Bergsbaken, J., Bierman, P.J., *et al.* (2017) NCCN Guidelines Insights: Antiemesis, Version 2.2017. *Journal of the National Comprehensive Cancer Network*, **15**, 883-893. <https://doi.org/10.6004/jnccn.2017.0117>
- [37] Hashash, J.G., Francis, F.F. and Farraye, F.A. (2021) Diagnosis and Management of Immune Checkpoint Inhibitor Colitis. *Journal of Gastroenterology and Hepatology*, **17**, 358-366.
- [38] Hisada, Y. and Mackman, N. (2017) Cancer-Associated Pathways and Biomarkers of Venous Thrombosis. *Blood*, **130**, 1499-1506. <https://doi.org/10.1182/blood-2017-03-743211>