

鼻腔鼻窦黏膜黑色素瘤诊疗专家共识(2025年版)[△]

重庆大学附属肿瘤医院黑色素瘤MDT专家组,重庆市医药生物技术协会肿瘤罕见病疑难病专业委员会,重庆抗癌协会肿瘤精准治疗专业委员会

中图分类号 R979.1

文献标志码 A

文章编号 1672-2124(2026)01-0001-14

DOI 10.14009/j.issn.1672-2124.2026.01.001



摘要 鼻腔鼻窦黏膜黑色素瘤(SNMM)是一种来源于黑色素细胞的罕见恶性肿瘤,具有侵袭性高、预后差的特点。尽管近年来医疗技术不断进步,在一定程度上丰富了SNMM患者的治疗选择,但目前国内外尚缺乏统一的诊疗规范及高级别循证医学证据。为规范SNMM的临床诊疗流程,重庆大学附属肿瘤医院黑色素瘤MDT专家组采用名义群体法经过讨论,确定共识编写大纲。在此基础上,编写组专家系统检索并分析了国内外相关文献,结合实际临床经验,初步拟定推荐意见。采用共识形成会议法,由重庆市医药生物技术协会肿瘤罕见病疑难病专业委员会和重庆抗癌协会肿瘤精准治疗专业委员会的委员专家对相关证据进行评估,逐一修订推荐建议,并通过投票确定最终共识内容和推荐强度,形成了《鼻腔鼻窦黏膜黑色素瘤诊疗专家共识(2025年版)》。该共识涵盖了SNMM的流行病学、诊断、治疗及随访,旨在为临床诊疗提供标准化的参考依据。随着高级别循证医学证据的积累,该共识将持续更新和完善,以进一步推进SNMM全程管理的规范化。

关键词 鼻腔鼻窦黏膜黑色素瘤; 诊断; 治疗; 专家共识

Expert Consensus on Diagnosis and Treatment of Sinonasal Mucosal Melanoma (2025 Edition)[△]

The Melanoma Multidisciplinary Team of Chongqing University Cancer Hospital, The Special Committee on Rare and Intractable Diseases of Cancers of Chongqing Medical Biotechnology Association, The Tumor Precision Treatment Committee of Chongqing Anti-Cancer Association

ABSTRACT Sinonasal mucosal melanoma (SNMM) is a rare and highly aggressive malignant tumor originating from melanocytes, with a poor prognosis. Despite advancements in medical technology and treatment approaches in recent years, there remains a lack of standardized diagnostic and therapeutic guidelines for SNMM, as well as high-level evidence from clinical research globally. To standardize the clinical diagnosis and treatment process of SNMM, the Melanoma Multidisciplinary Team of Chongqing University Cancer Hospital the nominal group technique to develop an outline for consensus compilation. Based on the outline, the expert of writing group systematically retrieved and analyzed relevant domestic and foreign literature, and combined with actual clinical experience, initially drafted the recommendations. Subsequently, through the consensus formation conference, experts from the Special Committee on Rare and Intractable Diseases of Cancers of Chongqing Medical Biotechnology Association, and the Tumor Precision Treatment Committee of Chongqing Anti-Cancer Association evaluated the evidence, revised the recommendations, and finalized the consensus content and recommendation strengths through voting, and finally developed *Expert Consensus on Diagnosis and Treatment of Sinonasal Mucosal Melanoma (2025 Edition)*. The consensus includes guidelines on SNMM epidemiology, diagnosis, treatment, and follow-up, aiming to provide standardized reference for clinical diagnosis and treatment. As higher-level evidence becomes available, this consensus will be continuously updated to further enhance the standardized management of SNMM.

KEYWORDS Sinonasal mucosal melanoma; Diagnosis; Treatment; Expert consensus

鼻腔鼻窦黏膜黑色素瘤(sinonasal mucosal melanoma,

SNMM)是一种来源于黑色素细胞的罕见恶性肿瘤,表现为高侵袭性、易复发和远处转移,大多数病例在确诊时已是晚期,预后较差^[1-3]。近20年来,尽管医疗技术取得了一定的进步,但SNMM的治疗效果仍不理想,亟需规范治疗以利于提高疗效^[4-6]。为了促进SNMM的规范诊疗,重庆大学附属肿瘤医院黑色素瘤MDT专家组、重庆市医药生物技术协会肿瘤罕见病疑难病专业委员会和重庆抗癌协会肿瘤精准治疗专业委员会根据大量循证医学证据,参考近期国内外文献和诊疗指南,经过反复的讨论和修改,首次制定《鼻腔鼻窦黏膜黑色素瘤诊疗

△ 基金项目:重庆市自然科学基金面上项目(No. CSTB2023NSCQ-MSX0829)

* 唐龙,主治医师。研究方向:黑色素瘤靶向与免疫研究。
E-mail: tltrial@163.com

通信作者1:王恩文,主任医师。研究方向:黑色素瘤侵袭转移及肿瘤免疫微环境相关基础研究、黑色素瘤诊疗相关临床研究。
E-mail: enwang313@cqu.edu.cn

通信作者2:李咏生,主任医师。研究方向:肿瘤免疫代谢研究。
E-mail: lys@cqu.edu.cn

1 流行病学

SNMM 的发病与紫外线照射无关,吸烟、接触甲醛和多环芳烃以及先天性鼻腔鼻窦黑变病可能是其风险因素^[7-9]。来自美国的数据显示,皮肤黑色素瘤和黏膜黑色素瘤在所有黑色素瘤中的比例分别为 91.2% 和 1.3%,其中 55.4% 的黏膜黑色素瘤发生在头颈部^[10]。而在亚洲黑色素瘤人群中,黏膜型是继肢端型之后的第二大亚型,占比为 22.6%~39.6%,其中 38.1% 的黏膜黑色素瘤原发于头颈部^[11-12]。SNMM 约占头颈部黏膜黑色素瘤的 70%, 占有鼻腔鼻窦肿瘤的 3.5%~5%^[13-16]。在我国,SNMM 占原发性黏膜黑色素瘤的 23%^[17]。约 70% 的 SNMM 发生于鼻腔,最常见的部位是鼻甲和鼻侧壁^[18-20]。8.6%~20% 的 SNMM 患者在初诊时出现淋巴结转移,6%~15% 的患者在初诊时出现远处转移,35%~68% 的患者在病程中出现远处转移,最常见的远处转移部位是肺、肝、骨和脑^[4,19,21-24]。SNMM 的年发病率为 0.018/10 万~0.1/10 万,且呈逐年升高趋势^[3,16,25-27]。SNMM 的中位发病年龄约为 70 岁,女性发病人数略高于男性^[1,16,18-19]。欧美及澳大利亚 SNMM 人群的 5 年生存率≤30%^[1-2,4],亚洲 SNMM 患者的 5 年生存率为 13.9%~40.1%^[5,17,28-29]。肿瘤累及鼻窦的患者比肿瘤局限于鼻腔的患者预后更差,原因可能为鼻窦肿瘤的位置较远,更易累及颅底、症状出现较晚及诊断延迟等^[1,14,28];出现远处转移的患者中,骨和脑转移患者预后最差^[23-24]。

2 诊断

2.1 临床表现

SNMM 表现为无症状或非特异性的鼻部症状,常见的局部临床表现为鼻腔肿物及糜烂、鼻衄、鼻塞、嗅觉减退或丧失、面部疼痛、头痛等^[7,30-32];晚期由于肿瘤累及眼眶和颅底,会出现突眼、复视、视力下降或神经症状^[13]。

2.2 鼻咽(喉)镜/鼻内窥镜检查

镜下表现:早期的 SNMM 可能是平坦的、黄斑状的或轻微隆起,基本遵循皮肤黑色素瘤的“ABCDE 法则”,A 为非对称(asymmetry);B 为边缘不规则(border irregularity);C 为颜色变化(color variation);D 为直径(diameter),警惕直径>4 mm 的色素斑;E 为隆起(elevation),一些早期肿瘤会有轻微隆起,高出正常黏膜表面^[33]。随着病情进展,肿瘤可呈斑点状、结节状或溃疡状,边缘不规则^[34]。50%~75% 的病例有鼻腔色素沉着(黑色、灰色、紫色、红色),鼻窦色素沉着较少见^[35];多为溃疡状、息肉状,触之易出血^[36]。其中,溃疡被认为是鼻窦黑色素瘤的不良预后因素^[37]。鉴于鼻咽镜下活检取材表浅,不利于辨别肿瘤侵犯深度,更推荐使用鼻内窥镜检查。

2.3 影像学检查

SNMM 的影像学检查方法包括原发病灶评估[鼻腔鼻窦磁共振成像(magnetic resonance imaging, MRI)/计算机体层成像(computed tomography, CT)]和全身系统评估(区域淋巴结超声检查、胸部 CT、盆腹腔 CT、头颅 MRI 等),条件允许时考虑行正电子发射计算机体层成像(positron emission tomography-computed tomography, PET/CT)检查。

2.3.1 鼻腔鼻窦原发病灶的影像学检查:SNMM 的 CT 表现缺乏特异性,但 CT 在显示原发肿瘤对邻近骨质破坏方面具有

优势^[38-39]。增强 MRI 具有较高的软组织分辨率,能明确病灶是否扩展到颅底、眼眶及颅内区域^[40]。CT 及 MRI 双模态成像方式可以在原发肿瘤的评估及分期评估中发挥互补作用。PET/CT 能较准确地显示 SNMM 病变的部位、范围及周围组织侵犯情况。

2.3.2 其他部位 CT、MRI 及 PET/CT 等检查:SNMM 转移部位影像学评估主要包括局部 CT 或 MRI、超声及全身骨扫描检查。肺是 SNMM 常见的远处转移部位,然而多数患者在确诊肺转移时并无明显临床症状,通常是在胸部 CT 检查时首次发现肺结节进而确诊。因此,建议所有患者初诊时均行胸部 CT 检查,明确有无肺转移^[41]。全身骨扫描检查有助于了解是否有骨转移。PET/CT 对淋巴结转移及远处转移的检出具有明显优势,使患者的临床分期更准确^[42]。在头颈部黏膜恶性黑色素瘤系统分期方面,建议条件允许的情况下行 PET/CT 检查^[43]。如果考虑手术,建议行 PET/CT 联合头颅增强 MRI 检查,排除同期转移性病变^[44]。

2.3.3 超声检查:超声检查具有实时、便捷及可重复使用等特点。超声对浅表软组织的分辨率高,是区域淋巴结及皮下结节检查的首选影像学方法,尤其对小淋巴结转移的判断具有较高的灵敏度^[45-46]。超声造影检查可实时、动态观察转移灶的血流灌注形态改变及内部坏死等,可进一步提高诊断特异性^[47-48]。超声造影还可用于前哨淋巴结探查、诊断和定位^[49]。此外,常规超声及超声造影可作为引导淋巴结穿刺活检的有效工具^[50-51]。建议所有患者均行区域淋巴结超声检查,并建议对常规超声诊断困难的可疑淋巴结进一步行超声造影检查。

专家共识 1: SNMM 患者,推荐进行原发灶局部增强 MRI/CT、超声、全身骨扫描等影像学检查评估分期,必要时行 PET/CT 检查(CT/MRI 证据级别:高,强推荐;PET/CT 证据级别:低,一般推荐)。

2.4 原发病灶手术活检

对于早期 SNMM,建议完整切除可疑病灶。如肿瘤巨大不能切除,或已经发生转移,有条件者建议冷冻下切取活检;如无条件,则直接锐性切取整块黏膜活检,尽量避免使用挤压抓取活检方式。

2.5 淋巴结活检

前哨淋巴结被定义为肿瘤引流的第一站淋巴结,发生隐匿性转移的风险最大。前哨淋巴结活检(sentinel lymph node biopsy, SLNB)是早期黑色素瘤外科诊疗中的重要环节,能够及时发现淋巴结的微转移状态,提供准确的病理学分期。

2.5.1 前哨淋巴结穿刺活检:超声引导下细针穿刺细胞学检查是一种微创的 SLNB 方式^[52]。研究显示,该方法在乳腺癌及恶性黑色素瘤前哨淋巴结诊断中的特异性接近 100%^[51,53],然而其对 SNMM 的诊断效能尚需更多的循证医学研究证据。因此,前哨淋巴结穿刺活检应当有选择性地进行。

2.5.2 前哨淋巴结手术活检:由于头颈部黏膜淋巴引流复杂,特别是上颈部有咽淋巴环,淋巴结组织非常丰富,因此 SNMM 前哨淋巴结的定位困难,前哨淋巴结手术活检不作为常规检查推荐^[54-55]。

2.5.3 淋巴结造影:对于淋巴结显影,可选择的示踪剂有亚甲蓝、放射性核素等,使用放射性核素示踪更容易发现微转移,因此推荐有条件的医疗机构使用放射性核素示踪显影^[56]。

术前 24 h 于肿瘤周围注射 0.05~0.2 mL ^{99m}Tc 纳米胶体盐水溶液,总注射活性为 15~30 MBq。根据肿瘤的大小和位置,通常在病灶周围的 3、6、9 和 12 点钟方向,在内窥镜下进行 2~4 次黏膜内注射放射性示踪剂^[57]。术前行 γ 照相机识别前哨淋巴结的位置,术中用手持式 γ 探针进行术中定位。没有开展核素示踪的医疗机构可使用亚甲蓝等染色,术前 10 min 在原发灶周围多点皮下注射亚甲蓝 1~2 mL,局部按摩以帮助染色剂于淋巴管内弥散。

专家共识 2: 对于影像学检查考虑区域淋巴结转移的 SNMM 患者,建议进行 SLNB(证据级别:中,一般推荐)。

2.6 病理诊断

2.6.1 组织学特征: 组织病理检查为确诊 SNMM 的“金标准”。完整的病理报告是规范 SNMM 诊断、治疗的依据。对于诊断困难的病例,建议病理会诊。SNMM 在显微镜下可为原位、浸润性或混合性生长模式^[33,58-60]。原位生长模式伴或不伴 Paget 样播散。呈浸润性生长的肿瘤细胞多样性明显,可呈上皮样、梭形细胞样、未分化样、横纹肌样、浆细胞样等^[33]。镜下伴或不伴色素沉着,可见数量不等的核分裂^[61-62],肿瘤浸润性淋巴细胞(tumor infiltrating lymphocyte,TIL)常常不活跃^[63]。SNMM 的病理诊断报告书见表 1。

表 1 SNMM 的病理诊断报告书

术式+标本类型			
肿瘤来源	<input type="checkbox"/> ≤ 原发	<input type="checkbox"/> ≤ 术后复发	<input type="checkbox"/> ≤ 转移
大体肿瘤大小	_ x _ x mm		
溃疡	<input type="checkbox"/> ≤ 有	<input type="checkbox"/> ≤ 无	
浸润深度 ^[8]	<input type="checkbox"/> ≤ 黏膜层	<input type="checkbox"/> ≤ 固有层乳头层	<input type="checkbox"/> ≤ 固有层网状层
	≤ 侵犯深部软组织、软骨、骨表面或皮肤表面		
生长期	<input type="checkbox"/> ≤ 水平生长期	<input type="checkbox"/> ≤ 垂直生长期	
核分裂	_ 个/mm ²		
黑色素沉积	<input type="checkbox"/> ≤ 有	<input type="checkbox"/> ≤ 无	
TIL	<input type="checkbox"/> ≤ 无	<input type="checkbox"/> ≤ 有但不活跃	<input type="checkbox"/> ≤ 活跃
淋巴管、血管侵犯	<input type="checkbox"/> ≤ 有	<input type="checkbox"/> ≤ 无	
神经侵犯	<input type="checkbox"/> ≤ 有	<input type="checkbox"/> ≤ 无	
消退现象	<input type="checkbox"/> ≤ 有	<input type="checkbox"/> ≤ 无	
微卫星转移灶	<input type="checkbox"/> ≤ 有	<input type="checkbox"/> ≤ 无	
卫星转移灶	<input type="checkbox"/> ≤ 有	<input type="checkbox"/> ≤ 无	
切缘情况	<input type="checkbox"/> ≤ 无,原位/浸润性肿瘤距最近手术切缘 _ mm,距基底切缘 _ mm		
	<input type="checkbox"/> ≤ 有,累及 _ 切缘		
淋巴结转移情况	<input type="checkbox"/> ≤ 前哨淋巴结	<input type="checkbox"/> ≤ 区域淋巴结	
	(阳性淋巴结建议报告被膜侵犯情况及镜下转移灶最大径)		
免疫组织化学检查结果			

注:相关基因突变检测情况及荧光原位杂交(fluorescence in situ hybridization,FISH)检测结果可另附报告。

2.6.2 免疫组织化学: SNMM 常用的免疫组织化学标记为 S-100、SOX10、MelanA、HMB45、PRAME、PNL2、MITF 和 Tyrosinase,其中 S-100、SOX10 的灵敏度高,MelanA、HMB45、PNL2、MITF、Tyrosinase 的特异度较高,建议联合检测。推荐检测 P16、CyclinD1、HMB45、PRAME 和 Ki-67,有助于鉴别恶性黑色素瘤与良性色素性病变^[64]。

专家共识 3: 组织病理学检查是诊断 SNMM 的“金标准”,免疫组织化学检查遵从黑色素瘤免疫组织化学特征性指标(证据级别:高,强推荐)。

2.7 基因检测

黑色素瘤目前的基因突变位点有 *BRAF*、*Ki*、*NRAS*、*TERT* 等。SNMM 与皮肤恶性黑色素瘤分子遗传途径和发病机制具有

很大的差异,SNMM 的肿瘤突变负荷较低,染色体结构改变和拷贝数变异更频繁^[65]。目前在皮肤恶性黑色素瘤中常见的 *BRAF* 突变很少在 SNMM 中检测到^[66-67]。相关研究发现,约 41% 的 SNMM 中存在基因突变,以 *NRAS* 突变(30%)、*Ki* 突变(4%~13%)和 *BRAF* 突变(0~12%)为特征,*TERT* 启动子突变的发生率较低(8%)^[2];另外,*NFI*、*TP53* 等基因突变均在 SNMM 中检测到,由于例数较少,暂无统计学意义^[68-70]。有研究发现,部分病例出现 *CCND1* 扩增,可能是 SNMM 中的一个重要致癌基因^[71]。此外,全基因组测序还检测到 *RREB1* 扩增和 *MYB*、*PI6* 的缺失^[72]。

专家共识 4: 建议对 SNMM 采用聚合酶链反应(polymerase chain reaction,PCR)方法进行基因检测,必要时行二代测序(next-generation sequencing,NGS)以指导临床治疗(证据级别:高,强推荐)。

2.8 微小残留病灶(minimal residual disease,MRD)/分子残留病灶检测

MRD/分子残留病灶是肿瘤复发的重要原因之一。临床上主要基于循环肿瘤 DNA 的液体活检作为实体瘤患者检测 MRD 的主要方式。研究表明,黑色素瘤循环肿瘤 DNA 与肿瘤的增殖活性密切相关^[73]。一项涉及 617 例黑色素瘤患者的 Meta 分析发现,循环肿瘤 DNA 检测阳性与较差的总生存期(overall survival,OS)高度相关^[74]。另有研究发现,循环肿瘤 DNA 阳性的黑色素瘤患者更容易出现复发和远处转移^[75-77]。

专家共识 5: MRD 检测可作为有效预测 SNMM 复发及预后的参考指标(证据级别:中,弱推荐)。

2.9 分期

鼻腔鼻窦局部解剖:鼻腔由上皮层(黏膜)、固有层和软骨层构成;鼻窦由上皮层(黏膜)、固有层和骨质层构成。与皮肤黑色素瘤“T 分期”依赖于显微镜下肿瘤厚度不同,SNMM“T 分期”更多地需要影像和内镜检查的协助,故影像报告应包括鼻腔鼻窦原发部位和可能改变分期为 T4a 或 T4b 的局部播散结构。SNMM 分期总体参照美国癌症联合委员会(AJCC)头颈部黏膜黑色素瘤(第八版)分期指南^[78],见表 2—3。

表 2 原发肿瘤(T)定义

T 分类	T 标准
TX	原发肿瘤无法评估
T0	无原发肿瘤证据
T1	原位黑色素瘤
T2	微浸润性黑色素瘤
T2a	肿瘤浸润黏膜固有层乳头层
T2b	肿瘤浸润黏膜固有层网状层
T3	浸润性黑色素瘤(肿瘤浸润至黏膜下层或骨髓,无论厚度或最大径)
T4	
T4a	中晚期疾病。肿瘤侵犯深部软组织、软骨、骨或覆盖皮肤
T4b	晚期疾病。肿瘤侵犯以下任一组织结构:脑、硬脑膜、颅底、后组颅神经[第Ⅳ(舌咽神经)、Ⅹ(迷走神经)、Ⅺ(副神经)、Ⅻ(舌下神经)对颅神经]、咀嚼肌间隙、颈动脉、椎前间隙或纵隔结构

表 3 区域淋巴结(N)、远处转移(M)定义

N 分类	N 标准	M 分类	M 标准
NX	区域淋巴结无法评估	M0	无远处转移
N0	无区域淋巴结转移	M1	伴远处转移
N1	伴区域淋巴结转移		

3 治疗

对于原发病灶可以手术切除的 SNMM 患者,建议术后进行放疗、化疗,或靶向、免疫等辅助治疗;对于原发病灶不可切

除或者晚期患者,建议化疗、靶向、免疫、抗肿瘤血管生成等药物联合治疗,放疗可提高局部控制率;所有期别患者,均可以考虑入组合适的临床研究^[79]。

3.1 手术治疗

SNMM 采取以手术为中心的综合治疗^[80]。手术可以明显提高患者的 5 年生存率(非手术者:20%~24.5%;手术者:39%~47%)^[81-83];术后进行放疗可以改善局部控制率(单纯手术者:35%;术后辅助放疗者:59%)^[84-89]。

3.1.1 原发病灶切除术:治疗原则为尽量完整切除,尽量避免局部挤压和力求切缘阴性。手术方法包括鼻侧切开入路和内镜手术,病灶的黏膜切除范围包括肿瘤边界外 1.5~2 cm 外观正常黏膜(包括卫星灶)。部分黏膜黑色素瘤患者伴有色素沉着斑,如沉着斑局限则一并切除;无法切除者,需要密切随访局部变化。原发病灶的深部切除范围根据病灶不同而异,SNMM 的瘤床多为骨质,无法在术中经冰冻了解切缘,切除到肿瘤组织周边影像正常毗邻解剖区的组织间隔即可。

由于鼻腔鼻窦肿瘤发病部位解剖结构复杂、毗邻结构功能特殊,部分肿瘤接近或侵犯筛板、前颅底、眶壁、硬腭等,虽然扩大切除术可获得较高的手术切缘阴性率,但势必要以牺牲容貌和毗邻重要结构为代价,术后生活质量下降,手术风险也随之增加^[90]。近年来,内镜手术逐渐发展成熟,手术切缘有缩小的趋势。

手术切除的彻底性对患者的生存预后至关重要^[91]。因此,对于病变范围特别广泛的患者,考虑先行术前新辅助治疗,为手术治疗创造条件。

专家共识 6:对于 SNMM 患者,建议尽量扩大切除原发病灶(证据级别:高;强推荐);但基于局部解剖的复杂性,手术范围有限,可以考虑探索术前新辅助治疗(证据级别:低;弱推荐)。

3.1.2 淋巴结清扫术:SNMM 原则上不做颈部淋巴结预防性清扫,建议密切随访^[20,54,92]。对于临床或影像学检查提示有区域淋巴结转移并经病理证实的患者,常规进行区域性或根治性淋巴结清扫。近年来,对于淋巴结清扫在增大手术风险的同时是否能够给患者带来生存获益,临床上有较大争议^[2,93-96]。一项纳入 1 939 例皮肤黑色素瘤患者行 SLNB 治疗的全球、多中心研究(MSLT-II 研究)^[97],一项多中心、随机、III 期临床试验(DeCOG-SLT 研究)^[98],以及一项纳入 2012—2019 年共 634 例头颈皮肤黑色素瘤患者行 SLNB 治疗的临床试验^[99]结果均表明,这些患者的前哨淋巴结阳性并进行了颈部淋巴结清扫术,除证实了临床分期、区域淋巴结局部控制率获益外,并不能增加患者的生存获益,且增加了手术风险。因此,目前的主流观念提倡对于术前检查如 CT 或超声未发现可疑阳性淋巴结的患者,不建议行颈部淋巴结清扫术,推荐严密观察,包括每 3~6 个月的区域淋巴结超声检查^[100]。

专家共识 7:对于术前影像学检查发现 SNMM 可疑区域淋巴结转移,且经过活检证实者,建议手术切除原发病灶,同时进行区域颈淋巴结清扫术;对于影像学检查未发现可疑阳性淋巴结者,不推荐区域颈淋巴结清扫术(证据级别:高,强推荐)。

3.2 放疗

放疗在 SNMM 治疗中起着重要的作用,主要包括术后辅助放疗、根治性放疗和姑息/减症放疗。

3.2.1 术后辅助放疗:术后辅助放疗可以提高局部控制率,部分患者能转化为生存获益,但需认真筛选适宜人群^[6,89,101-103]。对于高危患者,建议术后辅助放疗,包括 T4、近切缘或阳性切缘、多灶性原发病变、术后复发者、多发淋巴结转移、淋巴结最大径>3 cm、淋巴结包膜外侵犯等^[44]。其他情况可以通过肿瘤多学科联合诊疗,评估放疗在综合治疗中的获益与不良反应。

SNMM 术后辅助放疗建议在术后 6 周内进行。照射范围除瘤床及亚临床靶区外,建议照射淋巴引流区[对于 N0,建议多学科诊疗(multi-disciplinary team,MDT)评估放疗在综合治疗中的利弊],提高区域控制率。放疗剂量方面,对于 R0 切缘,建议 60~66 Gy/6~6.5 周,1 次 2 Gy;若为 R1 切缘或 R2 切缘,则建议 66~70 Gy/6~7 周,1 次 2.0~2.2 Gy,或生物等效剂量方案;对于区域淋巴引流区,建议 54~60 Gy/5~6 周,1 次 1.63~2.0 Gy^[44,104]。对于老年、一般状况不佳的患者,可适当调整放疗方案。

3.2.2 根治性放疗:根治性放疗主要用于无法耐受手术或不愿手术的患者,有助于改善局部控制率。照射范围为原发肿瘤病灶、亚临床靶区及淋巴引流区。原发灶及转移淋巴结照射剂量建议 66~70 Gy/6~7 周,1 次 2.0~2.2 Gy;对于亚临床靶区及淋巴引流区,照射剂量建议 54~60 Gy/5~6 周,1 次 1.63~2.0 Gy,或生物等效剂量方案^[44,104]。

3.2.3 姑息/减症放疗:对于无法切除的原发灶或转移灶,可以根据肿瘤大小、部位及综合治疗目标等适时开展放疗。技术方面,多采用大分割或立体定向放疗技术。

3.2.4 术前新辅助放疗:术前新辅助放疗可以减灭亚临床病灶,缩小肿瘤或降期,提高手术切除率。对于手术不易切除的 SNMM 患者,可以考虑术前新辅助放疗,但尚需更多循证医学证据^[105]。

专家共识 8:放疗是 SNMM 的重要治疗手段,对于切缘阳性者,建议术后辅助放疗(证据级别:中,强推荐);对于不能手术者,推荐根治性放疗(证据级别:中,强推荐);对于不易手术切除者,探索术前新辅助放疗(证据级别:低,一般推荐)。

3.3 介入治疗

SNMM 的介入治疗相关研究较少,以回顾性研究和小样本研究为主,主要聚焦于治疗肿瘤负荷较大的原发灶、相关并发症的处理和转移灶的局部处理。介入治疗方式包括灌注化疗、栓塞治疗、消融治疗(微波/射频消融)、¹²⁵I 放射性粒子植入治疗。局部灌注化疗通过动脉内灌注提高药物在肿瘤局部的浓度,从而增强肿瘤控制效果^[106]。一项前瞻性研究显示,动脉内灌注化疗对中晚期头颈部恶性肿瘤的完全缓解率为 62%,部分缓解率为 33%^[107]。栓塞治疗主要用于控制鼻腔/口腔出血、肺部转移瘤引起的咯血等急性出血,成功率高达 80%~98%^[108-109]。对于无法手术的转移灶,消融治疗和¹²⁵I 放射性粒子植入显示出良好的局部控制和生存获益。一项针对 1 078 例黑色素瘤肝转移患者的研究中,接受消融等局部治疗的患者 5 年生存率显著提高,5 年总生存率达到 30%,高于整组的 6.6%^[110]。¹²⁵I 放射性粒子植入在控制局部转移性黑色素瘤方面同样具有令人满意的短期效果,且没有严重的并发症^[111]。总之,SNMM 的介入治疗方法多样,显示出较好的局部控制效果和一定的生存获益,是对主要治疗方案的有益补充。

专家共识 9: 介入治疗方法多样, 对于 SNMM, 主要聚焦于相关并发症的处理、转移灶的局部处理等, 是对主要治疗方案的有益补充 (证据级别: 低, 弱推荐)。

3.4 新辅助药物治疗

对于黏膜黑色素瘤的新辅助药物治疗, 《中国临床肿瘤学会 (CSCO) 黑色素瘤诊疗指南》(2024 年版) III 级推荐“特瑞普利单抗+阿昔替尼”或“帕博利珠单抗+仑伐替尼”^[79]。我国学者开展了一项特瑞普利单抗联合阿昔替尼用于可切除黏膜黑色素瘤患者新辅助治疗的 II 期临床研究, 纳入 29 例黏膜黑色素瘤患者 (鼻/口腔 4 例, 占 13.8%)^[112]。该研究结果显示, 特瑞普利单抗联合阿昔替尼方案的病理缓解率高达 33.3%, 中位无事件生存期 (mEFS) 达 11.1 个月, 病理缓解患者的中位无复发生存期 (mRFS) 达 11.7 个月。NeoPlus 研究^[113] 纳入 19 例可切除的黏膜黑色素瘤患者, 15 例接受手术, 其中 2 例达到病理学完全缓解 (pCR), 1 例为主要病理学缓解 (MPR), 3 例为部分病理学缓解 (pPR), 病理学缓解率 [(pCR 病例数 + MPR 病例数 + pPR 病例数) / 病例数 × 100%] 为 40% (6/15, 95% CI = 16% ~ 67%), 目前尚未达到 mEFS; 肿瘤免疫组织化学显示, 病理学缓解者的 CD8⁺ T 细胞密度高于非缓解者, 差异有统计学意义 ($P = 0.04$)。该研究证实“程序性死亡受体 1 (PD-1) 单克隆抗体+抗血管生成药物”用于 SNMM 新辅助治疗, 是一种可行的方案。

专家共识 10: 对于不易手术切除的 SNMM 患者, 新辅助药物治疗可以考虑“特瑞普利单抗+阿昔替尼”或者“帕博利珠单抗+仑伐替尼” (证据级别: 中, 一般推荐)。

3.5 辅助治疗

黏膜黑色素瘤的生物学行为有别于皮肤黑色素瘤, 其更易侵犯血管, 更易出现复发、转移, 术后辅助治疗更为关键。单纯手术切除的 mRFS 为 5.4 个月, 即使在达到阴性切缘的情况下, 仍有 50% ~ 90% 的患者术后出现局部复发^[114]。而术后辅助治疗可进一步降低疾病复发风险。

3.5.1 辅助放疗: 见“3.2.1 术后辅助放疗”。

3.5.2 辅助化疗: 黏膜黑色素瘤术后辅助化疗研究数据有限。全球首个黏膜黑色素瘤前瞻性辅助治疗研究 (II 期) 由北京大学肿瘤医院于 2012 年在美国临床肿瘤学会 (ASCO) 大会发布。该研究纳入 189 例黏膜黑色素瘤患者 (头颈黏膜黑色素瘤 86 例), 前瞻性随机对照比较了黏膜黑色素瘤术后接受观察、大剂量干扰素治疗、替莫唑胺+顺铂 (TMZ+DDP) 化疗的辅助治疗方案, 研究结果初步提示, TMZ+DDP 化疗组患者的 mRFS 较大剂量干扰素组和观察组延长 (20.8 个月 *vs.* 9.4 个月 *vs.* 5.4 个月) 和中位总生存期 (mOS, 48.7 个月 *vs.* 40.4 个月 *vs.* 21.2 个月)^[114]。2018 年 ASCO 大会中, 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, 共入组 204 例黏膜黑色素瘤术后无远处转移患者, 按 1:1 随机分配至大剂量干扰素组和辅助化疗组 (TMZ+DDP)。该研究结果显示, 大剂量干扰素组患者的中位 mRFS 为 9.47 个月, 辅助化疗组为 15.53 个月, 辅助化疗组患者的复发风险降低 44%, 差异有统计学意义 ($P < 0.001$); 大剂量干扰素组患者的无远处转移生存期 (DMFS) 为 9.57 个月, 辅助化疗组为 16.80 个月, 辅助化疗组患者的远处转移风险降低 47%, 差异有统计学意义 ($P < 0.001$)^[115]。

专家共识 11: TMZ+DDP 可以作为 SNMM 术后辅助化疗推荐 (证据级别: 高, 强推荐)。

3.5.3 辅助靶向治疗: 基于 COMBI-AD 临床研究^[116-117] 结果, 2018 年 4 月 30 日, 美国食品药品监督管理局批准达拉非尼联合曲美替尼用于 BRAF V600 突变的 III 期黑色素瘤患者的术后辅助治疗。该研究对比了达拉非尼联合曲美替尼与安慰剂在 III 期黑色素瘤患者中的术后辅助治疗效果, 与安慰剂组比较, 联合治疗组患者的疾病复发或死亡风险降低 53%; 安慰剂组患者的 3 年、4 年无复发生存率分别为 40% (95% CI = 35% ~ 45%)、38% (95% CI = 35% ~ 45%), 联合治疗组分别为 59% (95% CI = 55% ~ 64%)、54% (95% CI = 49% ~ 59%)。2024 年 ASCO 年会公布了 COMBI-AD 临床研究超过 10 年的随访结果, 并发表于《新英格兰医学杂志》, 结果显示, 联合治疗组和安慰剂组患者的 8 年无复发生存期 (RFS) 分别为 50% 和 35%; 与安慰剂比较, 联合治疗组方案在随访时间内持续改善患者的 RFS, 使疾病进展或复发风险降低 48% ($HR = 0.5$, 95% CI = 43% ~ 63%)^[118]。

专家共识 12: 对于 BRAF V600 突变的中晚期 SNMM, 推荐达拉非尼联合曲美替尼术后辅助治疗 (证据级别: 高, 强推荐)。

3.5.4 免疫辅助治疗: 目前, PD-1 单克隆抗体辅助治疗已经在皮肤黑色素瘤中得到疗效验证。黏膜黑色素瘤 PD-1 单克隆抗体与大剂量干扰素辅助治疗的头对头研究共入组 145 例黏膜黑色素瘤术后无转移患者, 包括头颈部黏膜黑色素瘤 57 例, 非头颈部 88 例, 按 1:1 随机分配至大剂量干扰素组和 PD-1 单克隆抗体组 (特瑞普利单抗)^[119]。该研究结果显示, 大剂量干扰素组患者的 mRFS 为 13.9 个月, 特瑞普利单抗组为 13.6 个月; 大剂量干扰素组患者的 DMFS 为 14.6 个月, 特瑞普利单抗组为 16.3 个月; 程序性死亡受体配体 1 (PD-L1) 表达阳性亚组中, 大剂量干扰素组患者的 mRFS 为 11.1 个月, 特瑞普利单抗组为 17.4 个月, 大剂量干扰素组患者的 DMFS 为 11.1 个月, 特瑞普利单抗组为 17.8 个月。该研究结果证实, 大剂量干扰素辅助治疗和 PD-1 单克隆抗体辅助治疗均能延长黏膜黑色素瘤患者的中位无进展生存期 (mPFS), 在 PD-L1 表达阳性人群中, PD-1 单克隆抗体辅助治疗可能更能获益。TMZ+DDP 与 PD-1 单克隆抗体 (特瑞普利单抗) 辅助治疗可切除的黏膜黑色素瘤的研究回顾性纳入 247 例黑色素瘤术后患者, 其中 78 例在特瑞普利单抗组, 169 例在 TMZ+DDP 组, 根据两组患者的人口统计学和临床特征, 经倾向评分匹配以 1:1 进行匹配, 以减少偏差, 倾向评分匹配后每组 65 例患者^[120]。该研究终点提示, TMZ+DDP 组患者的 RFS、DMFS 和 OS 显著长于特瑞普利单抗组 (RFS: 28.2 个月 *vs.* 12.0 个月, $HR = 0.64$, $P = 0.04$; DMFS: 42.0 个月 *vs.* 19.0 个月, $HR = 0.58$, $P = 0.02$; OS: 93.4 个月 *vs.* 39.3 个月, $HR = 0.56$, $P = 0.03$), 差异有统计学意义; 特瑞普利单抗组 PD-L1 阳性患者表现出较好的 RFS 和 DMFS, 与 TMZ+DDP 组更接近。

专家共识 13: 黏膜黑色素瘤术后辅助治疗, 化疗优于 PD-1 单克隆抗体; 但 PD-L1 表达阳性者, PD-1 单克隆抗体与化疗的疗效相当, 均优于干扰素 (证据级别: 中, 一般推荐)。

3.5.5 大剂量干扰素辅助治疗: 大剂量干扰素辅助治疗可以作为黏膜黑色素瘤患者的备选方案, 总体改善 RFS 的效果不

如辅助化疗,但部分患者仍可从获益。具体用法为干扰素 α -2b,静脉注射 15×10^6 U/($m^2\cdot d$),每周第1—5日,持续4周;然后皮下注射 9×10^6 U/d,每周3次,持续48周^[112,114,119,121]。2022年ASCO摘要更新内容,病理证实的Ⅲ期黏膜黑色素瘤完全切除患者按原发部位(头颈部 vs. 非头颈部)和疾病分期(I/Ⅱ期 vs. Ⅲ期)分层,化疗组(TMZ + DDP)与大剂量干扰素组患者的头颈部、胃肠道、妇科解剖部位占比分别为38.8% vs. 49.5%、35.9% vs. 22.8%、25.2% vs. 27.7%;化疗组患者的mPFS(15.5个月 vs. 9.9个月,HR=0.622,95%CI=0.463~0.836,P=0.001)、DMFS(19.5个月 vs. 12.7个月,HR=0.705,95%CI=0.518~0.959,P=0.025)和OS(38.2个月 vs. 33.5个月,HR=0.832,95%CI=0.598~1.155,P=0.270)均长于大剂量干扰素组^[122]。

专家共识 14:大剂量干扰素可以作为SNMM患者术后辅助治疗的备选方案(证据级别:中,弱推荐)。

3.6 不可切除或晚期SNMM的治疗

3.6.1 化疗:有研究纳入95例黑色素瘤患者(头颈部黏膜型7例)^[123],另有研究纳入32例黑色素瘤患者(黏膜型10例,其中头颈部黏膜型6例)^[124],上述2项研究结果显示,对于不可手术及晚期SNMM患者,以达卡巴嗪为基础的化疗以及紫杉醇/卡铂方案的客观缓解率(ORR)为36%~47%,mPFS为2.53~10个月,mOS为5.2~22个月。对于黏膜黑色素瘤,《中国临床肿瘤学会(CSCO)黑色素瘤诊疗指南》(2024年版)中的一线I级推荐为化疗(紫杉醇/白蛋白紫杉醇+卡铂)+抗血管生成药物(贝伐珠单抗)^[79]。

专家共识 15:对于不可手术或晚期SNMM,单一化疗获益有限,建议化疗联合其他药物如抗血管生等药物(贝伐珠单抗)等(证据级别:中,强推荐)。

3.6.2 分子靶向治疗:(1)*BRAF*突变。对于不可切除或晚期*BRAF V600*突变的黏膜黑色素瘤患者,*BRAF*抑制剂+*MEK*抑制剂双靶方案(达拉非尼+曲美替尼)是一线推荐方案^[79]。一项Ⅲ期临床研究评价了达拉非尼+曲美替尼在*BRAF V600*基因突变的晚期黑色素瘤患者中的安全性和疗效,结果显示,联合用药组患者的PFS为11.0个月,OS为25.1个月^[125]。一项回顾性研究纳入35例肢端黑色素瘤、18例黏膜黑色素瘤(头颈部6例)患者,结果显示,*BRAF*抑制剂单药治疗*BRAF*突变的黏膜黑色素瘤患者的ORR为20%,mPFS为4.4个月,mOS为8.2个月^[126]。一项随机Ⅲ期研究(coBRIM研究)证实,在既往未治疗过的*BRAF V600*突变晚期黑色素瘤患者中,与单纯使用维莫非尼比较,维莫非尼联合*MEK*抑制剂(考比替尼)可以改善PFS和OS,联合治疗组和维莫非尼单药组患者的mPFS分别为12.6和7.2个月,mOS分别为22.5和17.4个月,5年总生存率分别为31%和26%^[127]。

关于*BRAF V600*突变患者靶向免疫治疗先后顺序的探索研究,在不可切除的*BRAF V600*突变黑色素瘤患者中,双免联合的方案也取得了较好的临床获益,针对两者治疗顺序的选择,Ⅲ期DREAMseq试验将患者随机分为一线免疫检查点抑制剂治疗组(纳武利尤单抗+伊匹木单抗)、靶向*BRAF/MEK*抑制剂组(达拉非尼+曲美替尼),疾病进展时,患者则交换到对照组,结果发现,首先接受免疫检查点抑制剂治疗的患者的2年总生存率为71.8%,优于首先接受*BRAF/MEK*抑制剂治

疗的患者(51.5%)^[128]。该研究提示,双免耐药后序贯靶向的治疗选择总体优于双靶向序贯免疫,因此,尽管*BRAF/MEK*抑制剂依然是十分重要的治疗手段,双免联合治疗或可成为一线更优治疗方案。

(2)*c-Kit*突变。对于不可切除或晚期黏膜黑色素瘤*c-Kit*突变的患者,一线Ⅱ级推荐伊马替尼治疗^[79]。对于*c-Kit*突变的患者,临床上可以选用的靶向药物包括伊马替尼、索拉非尼、达沙替尼、尼洛替尼及舒尼替尼等。一项Ⅱ期、开放标签、单臂试验纳入43例黑色素瘤患者(黏膜型11例),在发生*c-Kit*突变或扩增的转移性黑色素瘤患者中,伊马替尼治疗后的mPFS为3.5个月,6个月无进展生存率为36.6%,ORR为53.5%;值得注意的是,在外显子11或13突变的10例患者中有9例达到部分缓解(PR),疗效达到PR和疾病稳定(SD)的患者预后相差较大,PFS分别为9.0和1.5个月^[129]。一些小样本的纳入黏膜型等黑色素瘤的临床研究表明,单纯使用*c-Kit*抑制剂的ORR为16%~24%,mPFS为3.0~4.2个月,mOS为11.6~18.0个月^[130-132]。另一项临床研究纳入19例黑色素瘤患者(黏膜型12例),结果发现,对于伊马替尼治疗后进展的*c-Kit*突变的晚期黑色素瘤患者,尼洛替尼单药治疗的ORR为25%,疾病进展时间(TTP)和OS分别为3.3和9.1个月^[133]。

(3)*NRAS*突变。对于*NRAS*基因突变的黑色素瘤患者,可以通过*MEK*抑制剂负调控丝裂原活化蛋白激酶(MAPK)和磷脂酰肌醇3-激酶(PI3K)-蛋白激酶B(Akt)通路影响肿瘤细胞的生长。对于不可手术或晚期有*NRAS*突变的黏膜黑色素瘤患者,二线I级推荐妥拉美替尼治疗^[79]。一项对*NRAS*突变的恶性黑色素瘤患者开展的Ⅲ期研究比较了*MEK*抑制剂比美替尼与达卡巴嗪的疗效和安全性,结果显示,比美替尼组患者的mPFS为2.8个月,达卡巴嗪组为1.5个月^[134]。另一项多中心Ⅱ期研究纳入95例黑色素瘤患者(黏膜型16例),结果显示,在*NRAS*突变的不可手术的黑色素瘤患者中,口服妥拉美替尼治疗后的ORR为35.8%,中位缓解持续时间(DOR)为6.1个月,mPFS为4.2个月,疾病控制率(DCR)为72.6%,mOS为13.7个月;亚组分析显示,在既往接受过免疫治疗的患者中,ORR为40.6%^[135]。

(4)其他。前B细胞白血病同源盒基因(PBX1)通过激活核因子 κ B信号通路,促进黑色素瘤的发展,提示PBX1在黑色素瘤中发挥癌基因的功能,可以作为黑色素瘤潜在的治疗靶点和预后标志物^[136]。一项研究纳入56例头颈黏膜黑色素瘤患者(其中口腔30例、鼻腔鼻窦黏膜26例),结果显示,在SNMM患者中观察到线粒体生物标志物如抗线粒体裂变蛋白1和线粒体融合蛋白-2过度表达,两者均可导致患者总生存率降低^[137]。小眼畸形相关转录因子(MITF)是导致黑色素瘤发生和转移的重要致癌基因,小分子化合物TT012可以高效破坏MITF的二聚体形成,表现出良好肿瘤抑制活性^[138]。这些研究结果为SNMM的治疗提供了有前景的分子靶点。

专家共识 16:对于不可切除或晚期SNMM,如有*BRAF V600*突变,一线I级推荐达拉非尼联合曲美替尼治疗;*c-Kit*突变,一线Ⅱ级推荐伊马替尼治疗;如有*NRAS*突变,二线I级推荐妥拉美替尼治疗(证据级别:高,强推荐)。

3.6.3 免疫治疗:(1)细胞毒性 T 淋巴细胞相关蛋白 4 (CTLA-4)单克隆抗体。对于大多数接受伊匹木单抗单药治疗的晚期黏膜黑色素瘤患者,多项研究显示,ORR 为 0~17%,mPFS<5 个月,mOS 为 6.4~10.1 个月^[139-141]。抗 CTLA-4 和抗 PD-1 药物的联合应用显示出优于单药治疗的益处,ORR>33.3%^[141]。

(2)PD-1 抑制剂。多项研究显示,与皮肤黑色素瘤相比,SNMM 对 PD-1 抑制剂的反应率相对较低,PD-1 抑制剂单药一线治疗晚期黏膜黑色素瘤的 ORR 为 19.0%~35.0%,中位 PFS 为 1.4~5 个月^[141-144]。而后线 PD-1 抑制剂单药治疗晚期黑色素瘤的 ORR 为 0~13.3%。CheckMate 172 研究评估了纳武利尤单抗在伊匹木单抗治疗期间或之后进展的晚期黑色素瘤患者中的疗效,发现黏膜黑色素瘤患者的 mOS 为 11.5 个月,18 个月的总生存率为 31.5%^[145]。KEYNOTE-151 研究报告了我国黑色素瘤患者接受帕博利珠单抗作为二线治疗的临床数据,入组人群中黏膜亚型 15 例(占 14.6%),总人群的 ORR 为 17.6%,黏膜亚型人群的 ORR 为 13.3%,黏膜亚型人群的 mOS 为 7.4 个月,免疫介导的不良事件和输注反应发生率为 34.0%,其中 3/4 级不良反应发生率为 2.9%^[146]。

(3)淋巴细胞活化基因 3(LAG-3)单克隆抗体。LAG-3 主要通过与其主要组织相容性复合体 II (MHC-II)结合下调 T 细胞的活性,在临床前模型中,LAG-3 和 PD-1 的双重抑制表现出协同抗肿瘤活性。针对 LAG-3 抗体(瑞拉利单抗)联合纳武利尤单抗用于 PD-1/PD-L1 抑制剂治疗失败的黑色素瘤患者的研究纳入 714 例黑色素瘤患者(黏膜型 33 例),结果显示,与纳武利尤单抗单药组相比,瑞拉利单抗联合纳武利尤单抗治疗为患者带来了更多获益^[147]。

专家共识 17:对于 SNMM 患者,不推荐单纯使用免疫检查点抑制剂治疗(证据级别:中,一般推荐)。

3.6.4 联合治疗:(1)免疫联合免疫治疗。CTLA-4 和 PD-1 通过不同的机制抑制抗肿瘤免疫反应^[148]。日本一项多中心回顾性研究纳入 329 例黑色素瘤患者(头颈部 184 例),研究发现,对于不可切除或转移性黏膜黑色素瘤的一线治疗,PD-1 与 PD-1+CTLA-4 在客观缓解率方面的差异无统计学意义(26% vs. 29%, $P=0.26$);mPFS 为 5.9 个月 vs. 6.8 个月($P=0.55$),mOS 为 20.4 个月 vs. 20.1 个月($P=0.55$),差异无统计学意义^[149]。一项多中心单臂研究纳入 30 例黑色素瘤患者(黏膜型 12 例),采用纳武利尤单抗联合伊匹木单抗治疗,中位随访时间为 14.1 个月,ORR 为 33.3%,1 年总生存率为 75%^[150]。一项 Meta 分析纳入 5 项关于黑色素瘤患者接受纳武利尤单抗单药或联合伊匹木单抗的临床试验数据,采用纳武利尤单抗单药治疗的黑色素瘤患者 889 例(其中 86 例为黏膜型),采用纳武利尤单抗联合伊匹木单抗治疗的患者 407 例(其中 35 例为黏膜型);结果显示,纳武利尤单抗单药组患者的 mPFS 为 3 个月,ORR 为 23.3%,纳武利尤单抗联合伊匹木单抗组患者的 mPFS 为 5.9 个月,ORR 为 37.1%,PD-L1 表达 $\geq 5\%$ 者的 ORR 更高(60% vs. 33%)^[151]。RELATIVITY-047 研究在既往未经治疗的不可切除或转移性黑色素瘤患者(其中约 7%为黏膜亚型)中评估了瑞拉利单抗+纳武利尤单抗与纳武利尤单抗单药治疗效果的差异,结果显示,联合治疗显著延长了患者的 mPFS(10.1 个月 vs. 4.6 个月),提示双药对比

单药在黏膜亚型患者中同样获益^[147]。总体而言,免疫联合免疫治疗可能较免疫单药治疗获得更高的 ORR 和更长的生存时间,但应更注意免疫相关不良事件的发生。

(2)免疫联合化疗。近年来,黑色素瘤免疫联合化疗相关研究数据有限。一项纳入 502 例转移性黑色素瘤患者的 III 期临床试验(排除了眼或黏膜黑色素瘤)结果显示,伊匹单抗与达卡巴嗪联合治疗组患者的 OS 为 11.2 个月,达卡巴嗪单药组为 9.1 个月^[152]。Checkmate 066 的 III 期临床试验中增加了具体人群数据,使用纳武利尤单抗联合达卡巴嗪或达卡巴嗪单药治疗,结果表明,联合治疗组和单药组患者的 3 年总生存率分别为 51.2%和 21.6%,mOS 分别为 37.5 和 11.2 个月^[153]。我国一项回顾性分析共纳入 64 例黑色素瘤患者(黏膜型 30 例),结果显示,PD-1 抑制剂联合白蛋白紫杉醇治疗晚期黑色素瘤的 mPFS 为 5.2 个月,缓解持续时间为 10.8 个月,疾病控制的中位持续时间为 7.7 个月^[154]。

(3)免疫联合抗血管生成治疗。抗血管生成药物可以通过促进抗肿瘤免疫来提高患者对免疫检查点抑制剂的反应^[155]。特瑞普利单抗联合阿昔替尼一线治疗晚期黏膜黑色素瘤的 I b 期临床研究纳入 29 例黏膜黑色素瘤患者(鼻腔及口腔 11 例),ORR 为 48.3%,DCR 为 86.2%,DOR 中位数为 13.7 个月;安全性方面,最常见的治疗相关不良反应为轻度(1 级或 2 级),包括腹泻、蛋白尿、手足综合征、疲劳、丙氨酸转氨酶或天冬氨酸转氨酶升高、高血压、甲状腺功能减退或甲状腺功能亢进及皮疹,39.4%的患者发生 3 级或 3 级以上治疗相关不良反应^[156]。一项 II 期临床研究纳入 23 例(占 53.5%)转移性黏膜黑色素瘤患者,结果显示,阿替利珠单抗联合贝伐珠单抗治疗既往未经免疫治疗的不可切除或晚期黏膜黑色素瘤的 ORR 为 45.0%,mPFS 为 8.2 个月,6、12 个月的总生存率分别为 92.5%、76.0%;安全性方面,80%的患者出现与治疗相关的不良事件,14.3%的患者发生 3 级及以上的治疗相关不良反应^[157]。

(4)抗血管生成联合化疗。黏膜黑色素瘤易侵犯血管,抗血管生成药物对 SNMM 患者有一定疗效。一项随机、开放标签的 II 期研究纳入 114 例黏膜黑色素瘤患者(鼻腔 23 例、鼻窦 3 例),结果发现,相较于卡铂+紫杉醇(CP 方案),贝伐珠单抗联合卡铂+紫杉醇(CPB 方案)可显著延长患者的 mPFS(3.2 个月 vs. 4.7 个月)和 mOS(13.6 个月 vs. 9.0 个月),没有观察到新的安全事件^[158]。该研究结果表明,在卡铂和紫杉醇基础上联合贝伐珠单抗用于转移性黏膜黑色素瘤的一线治疗,可进一步延长患者的 mPFS 和 mOS。另一项 II 期临床研究纳入 110 例黑色素瘤患者(黏膜型 16 例),结果显示,重组人血管内皮抑制素联合化疗组/单纯化疗组患者的 mPFS 分别为 4.5、1.5 个月,mOS 的差异有统计学意义(12.0 个月 vs. 8.0 个月, $HR=0.52$, $P=0.005$);黏膜型亚组患者($n=16$)中,与单纯化疗比较,重组人血管内皮抑制素联合化疗使死亡风险降低 93%($HR=0.07$, $95\%CI=0.009\sim 0.632$)^[159]。因此,对于晚期黏膜黑色素瘤患者,抗血管生成治疗联合化疗可以作为治疗选择,尤其是对于免疫联合治疗失败的患者。

(5)化疗联合免疫联合抗血管生成治疗。随着众多联合用药方案的数据公布,研究者正在考虑通过化疗、免疫及靶向联合治疗晚期黑色素瘤。一项回顾性研究分析了 PD-1 单克

隆抗体联合化疗(TMZ±DDP、白蛋白结合型紫杉醇)及抗血管生成药物(贝伐珠单抗)治疗14例不可切除的晚期黑色素瘤患者(黏膜型3例),结果显示,化疗联合PD-1单克隆抗体和贝伐珠单抗在晚期黑色素瘤患者中的mPFS为7.43个月,mOS为13.50个月,ORR为28.6%,DCR为85.7%^[160]。

专家共识 18:对于不可手术或晚期SNMM,一线治疗推荐抗血管生成药物联合PD-1抑制剂,或联合化疗,化疗方案可以选择“紫杉类药物+卡铂”或“替莫唑胺/达卡巴嗪+顺铂”(证据级别:中,强推荐)。

3.6.5 临床研究:SNMM常规治疗方法的疗效有限,鼓励患者积极参与相关临床研究,包括但不限于新药研发、新的适应证开发、新技术运用等,作为上述治疗方法的补充。

4 随访

SNMM患者应终身随访,主要包括体格检查、影像学检查及血液学检查^[44,161]。目前没有证据表明何种监测手段和间隔时间是合适的。随访目的在于尽早发现肿瘤复发、转移等。应终身至少每年进行1次病史问诊和体格检查。黏膜黑色素瘤的复发风险高于皮肤黑色素瘤,更需要强调随访的重要性。SNMM患者的随访频率:前2年,每3~6个月随访1次,第3—5年,每3~12个月随访1次;5年以后,可以考虑每年随访1次。但若症状恶化或新发症状,随时随访。此外,对于有不良预后因素的患者,建议增加随访频率。

专家共识 19:SNMM患者需定期随访,随访内容包括鼻咽(喉)镜/鼻内窥镜、鼻腔CT/MRI、颈部超声,以及胸部、腹部、盆腔CT等(证据级别:中,强推荐)。

5 结语

SNMM是一种罕见的恶性肿瘤,不容易早期发现,预后差。可通过鼻咽镜(或喉镜)、鼻内窥镜检查,局部MRI/CT,全身影像学检查,以及病理、基因检测等对SNMM进行诊断。SNMM的治疗方式主要包括手术、化疗、靶向、免疫、放疗以及介入等治疗。对于出现脑转移的患者,治疗方案的制定可以参照CSCO等相关指南。建议通过MDT讨论,为SNMM患者制定个体化的综合治疗方案。鉴于目前常规治疗的疗效有限,新药及创新治疗策略的临床研究对于提升SNMM的治疗效果具有重要意义,建议患者参加临床研究,以期进一步改善生存和预后。因SNMM发病率低,相关临床研究少,短期内难以获得较多的临床数据,尤其是前瞻性随机对照临床研究等重要参考数据不足,本共识存在一定的局限性,后续需更有力的循证医学证据来补充和完善本共识。

6 致谢

感谢西安交通大学附属第二医院耳鼻喉科孙斌副主任医师对外科部分的意见。

7 利益冲突声明

所有作者均声明无利益冲突;本共识制订过程中无第三方提供赞助。

《鼻腔鼻窦黏膜黑色素瘤诊疗专家共识(2025年版)》专家组

重庆大学附属肿瘤医院黑色素瘤MDT专家组、重庆市医药生物技术协会肿瘤罕见病疑难病专业委员会和重庆市抗癌

协会肿瘤精准治疗专业委员会参与本专家共识讨论的委员名单(按姓氏汉语拼音字母排序):

蔡涛(重庆医科大学附属第一医院皮肤性病科)、陈茂胜(重庆市忠县人民医院肿瘤放射科)、陈万一(重庆大学附属肿瘤医院药学部)、邓媛(重庆市急救医疗中心肿瘤科)、付愚(重庆医科大学附属第三医院肿瘤科)、胡晓鸣(重庆市南岸区人民医院肿瘤科)、黄慧(陆军军医大学西南医院皮肤性病科)、黄海于(重庆市丰都县人民医院肿瘤血液科)、黄露迷(重庆大学附属肿瘤医院肿瘤内科)、黄玉胜(重庆医科大学附属第二医院肿瘤科)、何仁强(重庆市垫江县人民医院肿瘤科)、何灼科(重庆市江津区第二人民医院肿瘤科)、金福军(重庆市东南医院肿瘤科)、贾毅敏(重庆大学附属肿瘤医院药学部)、蒋明东(重庆市酉阳土家族苗族自治县人民医院肿瘤血液科)、兰翠茹(重庆市江津区第二人民医院肿瘤科)、李爱华(重庆市綦江区中医院肿瘤科)、李冲(重庆医科大学附属大足医院肿瘤科)、李妮(重庆市九龙坡区人民医院肿瘤科)、李晓瑛(重庆市渝北区人民医院肿瘤血液科)、李咏生(重庆大学附属肿瘤医院I期病房)、梁承树(重庆市巫溪县人民医院肿瘤科)、梁赞(重庆市丰都县人民医院肿瘤血液科)、刘恩强(重庆市黔江中心医院肿瘤科)、刘清(重庆市永川区人民医院肿瘤科)、刘学芬(重庆市荣昌区人民医院肿瘤科)、龙建林(重庆大学附属肿瘤医院肿瘤内科)、罗阔(重庆海吉亚医院肿瘤科)、罗璇(重庆市铜梁区人民医院肿瘤科)、马弘(重庆市垫江区人民医院肿瘤科)、毛必静(重庆医科大学附属第三医院肿瘤科)、门海涛(重庆医科大学附属第一医院肿瘤科)、倪燕侠(重庆市巴南区第二人民医院肿瘤科)、宁泽(重庆市江北区人民医院肿瘤血液科)、任必勇(重庆大学附属三峡医院肿瘤科)、任洪波(重庆市巴南区第二人民医院肿瘤科)、冉广汉(重庆市石柱土家族自治县人民医院肿瘤科)、谭香武(重庆市巫山县人民医院肿瘤血液科)、田福华(重庆市九龙坡区人民医院肿瘤科)、涂晓斌(重庆市武隆区人民医院肿瘤血液科)、王春光(重庆医科大学附属永川医院肿瘤科)、王东林(重庆大学附属肿瘤医院肿瘤内科)、王恩文(重庆大学附属肿瘤医院肿瘤内科)、王怀碧(重庆市中医院肿瘤科)、王江红(重庆大学附属肿瘤医院肿瘤内科)、王璐璐(重庆大学附属肿瘤医院肿瘤放射治疗中心)、王婷(重庆大学附属肿瘤医院肿瘤内科)、王永兵(重庆市梁平区人民医院肿瘤科)、吴剑(重庆大学附属肿瘤医院头颈肿瘤中心)、伍命霓(重庆市人民医院肿瘤科)、肖志季(重庆市南川区人民医院肿瘤血液科)、熊林(重庆市开州区人民医院肿瘤科)、谢启超(重庆医科大学附属第三医院肿瘤科)、许文婧(重庆市中医院肿瘤科)、颜桂芳(重庆莱佛士医院肿瘤科)、杨常清(重庆市綦江区人民医院肿瘤科)、杨建(重庆市秀山县人民医院肿瘤内科)、余河江(重庆市云阳县人民医院肿瘤科)、张厚云(重庆市彭水苗族土家族自治县人民医院肿瘤血液科)、张莉(重庆市云阳县人民医院肿瘤科)、张祥(重庆医科大学附属第一医院肿瘤科)、张勇刚(重庆市万盛经开区人民医院肿瘤科)、张艳玲(陆军军医大学第一附属医院肿瘤科)、朱剑武(陆军军医大学大坪医院肿瘤科)、朱勇(重庆市长寿区人民医院肿瘤科)、周璞(重庆市沙坪坝区人民医院肿瘤科)、周琪(重庆大学附属涪陵医院肿瘤科)

执笔人(按参与和撰写工作量排序)

唐 龙(重庆大学附属肿瘤医院 I 期病房)、滕 燕(重庆大学附属肿瘤医院肿瘤内科)、熊双龙(重庆大学附属肿瘤医院肿瘤内科)、马惠文(重庆大学附属肿瘤医院肿瘤内科)、王春梅(重庆大学附属肿瘤医院肿瘤内科)、周 莲(重庆大学附属肿瘤医院头颈肿瘤中心)、黄 铧(重庆大学附属肿瘤医院肿瘤放射治疗中心)、王 灿(重庆大学附属肿瘤医院肿瘤放射治疗中心)、罗 娇(重庆大学附属肿瘤医院病理科)、肖 静(重庆大学附属肿瘤医院血管介入科)、孙 颖(重庆大学附属肿瘤医院头颈肿瘤中心)、蒲 霞(重庆大学附属肿瘤医院病理科)、唐 颖(重庆大学附属肿瘤医院肿瘤内科)、李 岚(重庆大学附属肿瘤医院影像科)、陶俊利(重庆大学附属肿瘤医院影像科)、张 莉(重庆大学附属肿瘤医院肿瘤内科)、李 芳(重庆大学附属肿瘤医院超声科)、周 航(重庆大学附属肿瘤医院超声科)、罗 丽(重庆大学附属肿瘤医院超声科)、洪睿霞(重庆大学附属肿瘤医院超声科)、许书凡(重庆大学附属肿瘤医院核医学科)、刘 影(重庆大学附属肿瘤医院核医学科)、陈 颺(重庆大学附属肿瘤医院骨与软组织肿瘤科)、姜青明(重庆大学附属肿瘤医院病理科)、曾祥华(重庆大学附属肿瘤医院肿瘤内科)、王恩文(重庆大学附属肿瘤医院肿瘤内科)、李咏生(重庆大学附属肿瘤医院 I 期病房)、王东林(重庆大学附属肿瘤医院肿瘤内科)

参考文献

- [1] KHAN M N, KANUMURI V V, RAIKUNDALIA M D, et al. Sinonasal melanoma: survival and prognostic implications based on site of involvement[J]. *Int Forum Allergy Rhinol*, 2014, 4(2): 151-155.
- [2] SALARI B, FOREMAN R K, EMERICK K S, et al. Sinonasal mucosal melanoma; an update and review of the literature[J]. *Am J Dermatopathol*, 2022, 44(6): 424-432.
- [3] JANGARD M, HANSSON J, RAGNARSSON-OLDING B. Primary sinonasal malignant melanoma: a nationwide study of the Swedish population, 1960-2000[J]. *Rhinology*, 2013, 51(1): 22-30.
- [4] AMIT M, NA'ARA S, HANNA E Y. Contemporary treatment approaches to sinonasal mucosal melanoma[J]. *Curr Oncol Rep*, 2018, 20(2): 10.
- [5] WON T B, CHOI K Y, RHEE C S, et al. Treatment outcomes of sinonasal malignant melanoma; a Korean multicenter study[J]. *Int Forum Allergy Rhinol*, 2015, 5(10): 950-959.
- [6] LIAN B, YANG Y, ZHENG B M, et al. Efficacy and safety of postoperative adjuvant radiation therapy in resected nasal cavity and paranasal sinus mucosal melanoma: a combined analysis[J]. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2024, 120(2): 528-536.
- [7] THOMPSON L D R, WIENEKE J A, MIETTINEN M. Sinonasal tract and nasopharyngeal melanomas; a clinicopathologic study of 115 cases with a proposed staging system[J]. *Am J Surg Pathol*, 2003, 27(5): 594-611.
- [8] LOURENÇO S V, FERNANDES J D, HSIEH R, et al. Head and neck mucosal melanoma; a review [J]. *Am J Dermatopathol*, 2014, 36(7): 578-587.
- [9] SPENCER K R, MEHNERT J M. Mucosal melanoma; epidemiology, biology and treatment[J]. *Cancer Treat Res*, 2016, 167: 295-320.

- [10] CHANG A E, KARNELL L H, MENCK H R. The national cancer data base report on cutaneous and noncutaneous melanoma; a summary of 84,836 cases from the past decade. The American College of Surgeons Commission on Cancer and the American Cancer Society[J]. *Cancer*, 1998, 83(8): 1664-1678.
- [11] 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]. *BMC Cancer*, 2011, 11: 85.
- [12] CHAN K K W, CHAN R C L, HO R S L, et al. Clinical patterns of melanoma in asians; 11-year experience in a tertiary referral center[J]. *Ann Plast Surg*, 2016, 77 Suppl 1: S6-S11.
- [13] LÓPEZ F, RODRIGO J P, CARDESA A, et al. Update on primary head and neck mucosal melanoma[J]. *Head Neck*, 2016, 38(1): 147-155.
- [14] SCHMIDT M Q, DAVID J, YOSHIDA E J, et al. Predictors of survival in head and neck mucosal melanoma [J]. *Oral Oncol*, 2017, 73: 36-42.
- [15] MCLAUGHLIN C C, WU X C, JEMAL A, et al. Incidence of noncutaneous melanomas in the U.S.[J]. *Cancer*, 2005, 103(5): 1000-1007.
- [16] GAL T J, SILVER N, HUANG B. Demographics and treatment trends in sinonasal mucosal melanoma[J]. *Laryngoscope*, 2011, 121(9): 2026-2033.
- [17] LIAN B, CUI C L, ZHOU L, et al. The natural history and patterns of metastases from mucosal melanoma; an analysis of 706 prospectively-followed patients[J]. *Ann Oncol*, 2017, 28(4): 868-873.
- [18] GANTI A, RAMAN A, SHAY A, et al. Treatment modalities in sinonasal mucosal melanoma: a national cancer database analysis [J]. *Laryngoscope*, 2020, 130(2): 275-282.
- [19] LOW C M, PRICE D L, MOORE E J, et al. Nodal and distant metastases in sinonasal mucosal melanoma; a population-based analysis[J]. *Laryngoscope*, 2020, 130(3): 622-627.
- [20] AMIT M, TAM S, ABDELMEGUID A S, et al. Approaches to regional lymph node metastasis in patients with head and neck mucosal melanoma[J]. *Cancer*, 2018, 124(3): 514-520.
- [21] GILAIN L, HOUETTE A, MONTALBAN A, et al. Mucosal melanoma of the nasal cavity and paranasal sinuses[J]. *Eur Ann Otorhinolaryngol Head Neck Dis*, 2014, 131(6): 365-369.
- [22] TEMAM S, MAMELLE G, MARANDAS P, et al. Postoperative radiotherapy for primary mucosal melanoma of the head and neck [J]. *Cancer*, 2005, 103(2): 313-319.
- [23] AMIT M, TAM S, ABDELMEGUID A S, et al. Patterns of treatment failure in patients with sinonasal mucosal melanoma[J]. *Ann Surg Oncol*, 2018, 25(6): 1723-1729.
- [24] PANDRANGI V C, MACE J C, ABIRI A, et al. Recurrence patterns among patients with sinonasal mucosal melanoma; a multi-institutional study[J]. *Int Forum Allergy Rhinol*, 2023, 13(12): 2156-2164.
- [25] CHIU N T, WEINSTOCK M A. Melanoma of oronasal mucosa. Population-based analysis of occurrence and mortality [J]. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg*, 1996, 122(9): 985-988.
- [26] GRAS-CABRERIZO J R, LEÓN-VINTRÓ X, TARRUELLA M M, et al. Management of sinonasal mucosal melanomas and comparison of classification staging systems[J]. *Am J Rhinol Allergy*, 2015, 29(1): e37-e40.

- [27] MARCUS D M, MARCUS R P, PRABHU R S, et al. Rising incidence of mucosal melanoma of the head and neck in the United States[J]. *J Skin Cancer*, 2012, 2012: 231693.
- [28] WANG T, HUANG Y, LU J R, et al. Sinonasal mucosal melanoma: a 10-year experience of 36 cases in China[J]. *Ann Transl Med*, 2020, 8(16): 1022.
- [29] OMURA G, NAMIKAWA K, SAKAI T, et al. Clinical outcomes of head and neck mucosal melanoma treated with surgery: a single-center study in Japan[J]. *Jpn J Clin Oncol*, 2023, 53(11): 1045-1050.
- [30] MORENO M A, ROBERTS D B, KUPFERMAN M E, et al. Mucosal melanoma of the nose and paranasal sinuses, a contemporary experience from the M. D. Anderson cancer center [J]. *Cancer*, 2010, 116(9): 2215-2223.
- [31] LOMBARDI D, BOTTAZZOLI M, TURRI-ZANONI M, et al. Sinonasal mucosal melanoma: a 12-year experience of 58 cases[J]. *Head Neck*, 2016, 38 Suppl 1: E1737-E1745.
- [32] ZHU W J, ZOU B Q, WANG S Y. Clinicopathological features and prognosis of sinonasal mucosal malignant melanoma: a retrospective study of 83 cases in a Chinese population [J]. *ORL J Otorhinolaryngol Relat Spec*, 2016, 78(2): 94-104.
- [33] 方三高, 魏建国, 陈真伟, 等. 黏膜黑色素瘤临床病理新进展 [J]. *诊断病理学杂志*, 2022, 29(5): 439-442.
- [34] STÖTH M, SCHEICH M, HACKENBERG S, et al. [Diagnosis and therapy of sinonasal mucosal melanoma] [J]. *Laryngohinotologie*, 2024, 103(1): 59-69.
- [35] MCLEAN N, TIGHIOUART M, MULLER S. Primary mucosal melanoma of the head and neck. Comparison of clinical presentation and histopathologic features of oral and sinonasal melanoma [J]. *Oral Oncol*, 2008, 44(11): 1039-1046.
- [36] KORSKA-SZCZECOWSKA S, SKOREK A, BABIŃSKI D. Melanoma of the nasal septum[J]. *Otolaryngol Pol*, 2013, 67(2): 105-108.
- [37] LIÉTIN B, MONTALBAN A, LOUVRIER C, et al. Sinonasal mucosal melanomas [J]. *Eur Ann Otorhinolaryngol Head Neck Dis*, 2010, 127(2): 70-76.
- [38] 尹如娇, 朱云, 赵卫, 等. 鼻腔鼻窦原发性恶性黑色素瘤的影像学表现 [J]. *实用放射学杂志*, 2017, 33(1): 24-27.
- [39] 叶勇军, 周利民, 张文伟, 等. 鼻腔及鼻窦原发性恶性黑色素瘤 CT 和 MRI 的诊断价值 [J]. *医学影像学杂志*, 2016, 26(8): 1384-1386.
- [40] LOEVNER L A, SONNERS A I. Imaging of neoplasms of the paranasal sinuses [J]. *Magn Reson Imaging Clin N Am*, 2002, 10(3): 467-493.
- [41] 韩如雪, 梁翔, 马旭辉, 等. 口腔黏膜恶性黑色素瘤肺转移特征及预后分析 [J]. *中国癌症杂志*, 2022, 32(12): 1184-1189.
- [42] 岳建兰, 尹亮, 黄世明, 等. 鼻腔鼻窦黏膜黑色素瘤¹⁸F-FDG PET/CT 表现及分期 [J]. *中华肿瘤防治杂志*, 2021, 28(10): 748-752.
- [43] ALGUDKAR A, HARRINGTON K, KERAWALA C, et al. Head and neck mucosal melanoma: radiological considerations and UK imaging guidelines [J]. *Oral Maxillofac Surg*, 2024, 28(1): 363-372.
- [44] NENCLARES P, AP DAFYDD D, BAGWAN I, et al. Head and neck mucosal melanoma: the United Kingdom national guidelines [J]. *Eur J Cancer*, 2020, 138: 11-18.
- [45] LIU Z F, SYLVIRIS A, WU J, et al. Ultrasound surveillance in melanoma management: bridging diagnostic promise with real-world adherence: a systematic review and meta-analysis [J]. *Am J Clin Dermatol*, 2024, 25(4): 513-525.
- [46] BAFOUNTA M L, BEAUCHET A, CHAGNON S, et al. Ultrasonography or palpation for detection of melanoma nodal invasion: a meta-analysis [J]. *Lancet Oncol*, 2004, 5(11): 673-680.
- [47] ZHANG Y, LU Y Y, LI W, et al. Lymphatic contrast-enhanced US to improve the diagnosis of cervical lymph node metastasis from thyroid cancer [J]. *Radiology*, 2023, 307(4): e221265.
- [48] XIAO L L, ZHOU J H, TAN W, et al. Contrast-enhanced US with perfluorobutane to diagnose small lateral cervical lymph node metastases of papillary thyroid carcinoma [J]. *Radiology*, 2023, 307(4): e221465.
- [49] NIU Z H, XIAO M S, MA L, et al. The value of contrast-enhanced ultrasound enhancement patterns for the diagnosis of sentinel lymph node status in breast cancer: systematic review and meta-analysis [J]. *Quant Imaging Med Surg*, 2022, 12(2): 936-948.
- [50] SEVER A R, MILLS P, WEEKS J, et al. Preoperative needle biopsy of sentinel lymph nodes using intradermal microbubbles and contrast-enhanced ultrasound in patients with breast cancer [J]. *AJR Am J Roentgenol*, 2012, 199(2): 465-470.
- [51] CUI Q X, DAI L, LI J L, et al. Accuracy of CEUS-guided sentinel lymph node biopsy in early-stage breast cancer: a study review and meta-analysis [J]. *World J Surg Oncol*, 2020, 18(1): 112.
- [52] ULRICH J, VAN AKKOOI A J C, EGGERMONT A M M, et al. New developments in melanoma: utility of ultrasound imaging (initial staging, follow-up and pre-SLNB) [J]. *Expert Rev Anticancer Ther*, 2011, 11(11): 1693-1701.
- [53] VOIT C A, GOOSKENS S L M, SIEGEL P, et al. Ultrasound-guided fine needle aspiration cytology as an addendum to sentinel lymph node biopsy can perfect the staging strategy in melanoma patients [J]. *Eur J Cancer*, 2014, 50(13): 2280-2288.
- [54] STÁREK I, KORANDA P, BENES P. Sentinel lymph node biopsy: a new perspective in head and neck mucosal melanoma? [J]. *Melanoma Res*, 2006, 16(5): 423-427.
- [55] ASCIERTO P A, ACCORONA R, BOTTI G, et al. Mucosal melanoma of the head and neck [J]. *Crit Rev Oncol Hematol*, 2017, 112: 136-152.
- [56] SONDAK V K, KING D W, ZAGER J S, et al. Combined analysis of phase III trials evaluating [^{99m}Tc]tilmanocept and vital blue dye for identification of sentinel lymph nodes in clinically node-negative cutaneous melanoma [J]. *Ann Surg Oncol*, 2013, 20(2): 680-688.
- [57] KASHANI F, WEISS B G, BARTENSTEIN P, et al. Lymphatic drainage of sinonasal malignancies and the role of sentinel node biopsies [J]. *Orphanet J Rare Dis*, 2024, 19(1): 120.
- [58] MIHAJLOVIC M, VLAJKOVIC S, JOVANOVIC P, et al. Primary mucosal melanomas: a comprehensive review [J]. *Int J Clin Exp Pathol*, 2012, 5(8): 739-753.
- [59] SAINT-BLANCARD P, KOSSOWSKI M. Sinonasal mucosal malignant melanoma [J]. *Presse Med*, 2006, 35(11 Pt 1): 1664-1667.
- [60] PRASAD M L, BUSAM K J, PATEL S G, et al. Clinicopathologic differences in malignant melanoma arising in oral squamous and sinonasal respiratory mucosa of the upper aerodigestive tract [J]. *Arch Pathol Lab Med*, 2003, 127(8): 997-1002.
- [61] GÖDE S, TURHAL G, TARHAN C, et al. Primary sinonasal

- malignant melanoma: effect of clinical and histopathologic prognostic factors on survival[J]. *Balkan Med J*, 2017, 34(3): 255-262.
- [62] MOCHEL M C, DUNCAN L M, PIRIS A, et al. Primary mucosal melanoma of the sinonasal tract: a clinicopathologic and immunohistochemical study of thirty-two cases [J]. *Head Neck Pathol*, 2015, 9(2): 236-243.
- [63] YIN G F, GUO W, LIU H F, et al. Characteristics of tumor infiltrating lymphocytes in sinonasal mucosal melanoma and prognosis for patients[J]. *Curr Probl Cancer*, 2022, 46(4): 100878.
- [64] 中华医学会病理学分会, 中华医学会病理学分会皮肤病理学组. 黑色素瘤病理诊断临床实践指南(2021版)[J]. *中华病理学杂志*, 2021, 50(6): 572-582.
- [65] FURNEY S J, TURAJLIC S, STAMP G, et al. Genome sequencing of mucosal melanomas reveals that they are driven by distinct mechanisms from cutaneous melanoma [J]. *J Pathol*, 2013, 230(3): 261-269.
- [66] WROBLEWSKA J P, MULL J, WU C L, et al. *SF3B1*, *NRAS*, *KIT*, and *BRAF* mutation; CD117 and cMYC expression; and tumoral pigmentation in sinonasal melanomas: an analysis with newly found molecular alterations and Some Population-Based molecular differences[J]. *Am J Surg Pathol*, 2019, 43(2): 168-177.
- [67] ZEBARY A, JANGARD M, OMHOLT K, et al. *KIT*, *NRAS* and *BRAF* mutations in sinonasal mucosal melanoma: a study of 56 cases[J]. *Br J Cancer*, 2013, 109(3): 559-564.
- [68] RIOBELLO C, CASANUEVA MURUAIS R, SUÁREZ-FERNÁNDEZ L, et al. Intragenic *NF1* deletions in sinonasal mucosal malignant melanoma[J]. *Pigment Cell Melanoma Res*, 2022, 35(1): 88-96.
- [69] COSGAREA I, UGUREL S, SUCKER A, et al. Targeted next generation sequencing of mucosal melanomas identifies frequent *NF1* and *RAS* mutations[J]. *Oncotarget*, 2017, 8(25): 40683-40692.
- [70] AMIT M, TAM S, ABDELMEGUID A S, et al. Mutation status among patients with sinonasal mucosal melanoma and its impact on survival[J]. *Br J Cancer*, 2017, 116(12): 1564-1571.
- [71] CHRAYBI M, ABD ALSAMAD I, COPIE-BERGMAN C, et al. Oncogene abnormalities in a series of primary melanomas of the sinonasal tract; *NRAS* mutations and cyclin D1 amplification are more frequent than *KIT* or *BRAF* mutations [J]. *Hum Pathol*, 2013, 44(9): 1902-1911.
- [72] TURRI-ZANONI M, MEDICINA D, LOMBARDI D, et al. Sinonasal mucosal melanoma; molecular profile and therapeutic implications from a series of 32 cases[J]. *Head Neck*, 2013, 35(8): 1066-1077.
- [73] MIKOSHIBA A, ASHIDA A, SAKAIZAWA K, et al. Detecting copy number alterations of oncogenes in cell-free DNA to monitor treatment response in acral and mucosal melanoma[J]. *J Dermatol Sci*, 2020, 97(3): 172-178.
- [74] FENG S N, CEN X T, TAN R, et al. The prognostic value of circulating tumor DNA in patients with melanoma: a systematic review and meta-analysis[J]. *Transl Oncol*, 2021, 14(6): 101072.
- [75] DE BRUYN D P, VAN POPPELEN N M, BRANDS T, et al. Evaluation of circulating tumor DNA as a liquid biomarker in uveal melanoma[J]. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2024, 65(2): 11.
- [76] AOUBE L G, BROSDA S, NG J, et al. Circulating tumor DNA: a promising biomarker for predicting recurrence in patients with BRAF-negative melanoma[J]. *J Mol Diagn*, 2023, 25(10): 771-781.
- [77] MARIANI P, BIDARD F C, RAMPANOU A, et al. Circulating tumor DNA as a prognostic factor in patients with resectable hepatic metastases of uveal melanoma[J]. *Ann Surg*, 2023, 278(4): e827-e834.
- [78] AMIN M B, EDGE S B, GREENE F L, et al. *AJCC cancer staging manual*[M]. 8th Edition. New York: Springer, 2017: 166-169.
- [79] 中国临床肿瘤学会指南工作委员会. 中国临床肿瘤学会(CSCO)黑色素瘤诊疗指南-2024[M]. 北京: 人民卫生出版社, 2024: 85-95.
- [80] RICHA T, LEE A, COHEN M A. Evolution in sinonasal mucosal melanoma management[J]. *J Neurol Surg Rep*, 2022, 83(1): e1-e2.
- [81] IDDINGS D M, FLEISIG A J, CHEN S L, et al. Practice patterns and outcomes for anorectal melanoma in the USA, reviewing three decades of treatment; is more extensive surgical resection beneficial in all patients? [J]. *Ann Surg Oncol*, 2010, 17(1): 40-44.
- [82] SWEGAL W, KOYFMAN S, SCHARPF J, et al. Endoscopic and open surgical approaches to locally advanced sinonasal melanoma: comparing the therapeutic benefits [J]. *JAMA Otolaryngol Head Neck Surg*, 2014, 140(9): 840-845.
- [83] YU H X, LIU G. Clinical analysis of 29 cases of nasal mucosal malignant melanoma[J]. *Oncol Lett*, 2015, 10(2): 1166-1170.
- [84] SCHEURLEER W F J, VAN DE VELDE L J, DEVRIESE L A, et al. Sinonasal mucosal melanoma in The Netherlands between 2001 and 2021: a clinical and epidemiological overview of 320 cases[J]. *Eur Arch Otorhinolaryngol*, 2024, 281(10): 5437-5446.
- [85] CASPERS C J I, DRONKERS E A C, MONSEREZ D, et al. Adjuvant radiotherapy in sinonasal mucosal melanoma: a retrospective analysis[J]. *Clin Otolaryngol*, 2018, 43(2): 617-623.
- [86] SAMSTEIN R M, CARVAJAL R D, POSTOW M A, et al. Localized sinonasal mucosal melanoma: outcomes and associations with stage, radiotherapy, and positron emission tomography response[J]. *Head Neck*, 2016, 38(9): 1310-1317.
- [87] TSUSHIMA N, KANO S, YASUDA K, et al. Treatment outcomes of the patient with sinonasal mucosal melanoma; the role of endoscopic resection and postoperative radiotherapy[J]. *Int J Clin Oncol*, 2023, 28(9): 1218-1226.
- [88] AMIT M, TAM S, ABDELMEGUID A S, et al. Role of adjuvant treatment in sinonasal mucosal melanoma[J]. *J Neurol Surg B Skull Base*, 2017, 78(6): 512-518.
- [89] LECHNER M, TAKAHASHI Y, TURRI-ZANONI M, et al. International multicenter study of clinical outcomes of sinonasal melanoma shows survival benefit for patients treated with immune checkpoint inhibitors and potential improvements to the current TNM staging system[J]. *J Neurol Surg B Skull Base*, 2023, 84(4): 307-319.
- [90] LUNDBERG M, HAAPANIEMI A, HAGSTROM J, et al. Similar survival outcome after endoscopic and open approaches for sinonasal mucosal melanoma[J]. *Rhinology*, 2019, 57(2): 132-138.
- [91] DE VIRGILIO A, COSTANTINO A, CANZANO F, et al. Regional disease control in sinonasal mucosal melanoma: systematic review and meta-analysis[J]. *Head Neck*, 2021, 43(2): 705-715.
- [92] 尹高菲, 郭伟, 陈晓红, 等. 头颈部黏膜恶性黑色素瘤淋巴结

- 转移相关因素分析[J]. 临床耳鼻咽喉头颈外科杂志, 2017, 31(23): 1789-1792.
- [93] FAYNE R A, MACEDO F I, RODGERS S E, et al. Evolving management of positive regional lymph nodes in melanoma: past, present and future directions[J]. *Oncol Rev*, 2019, 13(2): 433.
- [94] YANG X, REN G X, ZHANG C P, et al. Neck dissection and post-operative chemotherapy with dimethyl triazeno imidazole carboxamide and cisplatin protocol are useful for oral mucosal melanoma[J]. *BMC Cancer*, 2010, 10: 623.
- [95] ALLARD-COUTU A, DOBSON V, SCHMITZ E, et al. The evolution of the sentinel node biopsy in melanoma [J]. *Life (Basel)*, 2023, 13(2): 489.
- [96] ALLARD-COUTU A, HELLER B, FRANCESCUTTI V. Surgical management of lymph nodes in melanoma [J]. *Surg Clin North Am*, 2020, 100(1): 71-90.
- [97] 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.
- [98] 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.
- [99] KESMODEL S B, KRONENFELD J P, ZHAO W, et al. Omission of completion lymph node dissection in sentinel node biopsy positive head and neck cutaneous melanoma patients[J]. *Ann Surg Oncol*, 2023, 30(12): 7671-7685.
- [100] HEPPT M V, ROESCH A, WEIDE B, et al. Prognostic factors and treatment outcomes in 444 patients with mucosal melanoma [J]. *Eur J Cancer*, 2017, 81: 36-44.
- [101] SUN S R, ZHANG Y, HUANG X D, et al. Sinonasal mucosal melanoma: Is there a need for elective neck irradiation? [J]. *Radiother Oncol*, 2023, 185: 109642.
- [102] JARROM D, PALERI V, KERAWALA C, et al. Mucosal melanoma of the upper airways tract mucosal melanoma: a systematic review with meta-analyses of treatment[J]. *Head Neck*, 2017, 39(4): 819-825.
- [103] GRANT-FREEMANTLE M C, LANE O' NEILL B, CLOVER A J P. The effectiveness of radiotherapy in the treatment of head and neck mucosal melanoma: Systematic review and meta-analysis[J]. *Head Neck*, 2021, 43(1): 323-333.
- [104] 中国医师协会放射肿瘤治疗医师分会, 中华医学会放射肿瘤治疗学分会, 中国抗癌协会肿瘤放射治疗专业委员会. 中国头颈部肿瘤放射治疗指南(2021年版)[J]. *国际肿瘤学杂志*, 2022, 49(2): 65-72.
- [105] XU Q Q, LAI Y Z, HUANG Z L, et al. Clinical outcomes and patterns of failure of head and neck mucosal melanoma treated with multiple treatment modalities[J]. *Radiat Oncol*, 2021, 16(1): 138.
- [106] 中国抗癌协会肿瘤介入学专业委员会. 经动脉灌注化疗药物应用中国专家共识(2025年版)[J]. *介入放射学杂志*, 2025, 34(11): 1151-1161.
- [107] WU C F, CHANG K P, HUANG C J, et al. Continuous intra-arterial chemotherapy for downstaging locally advanced oral commissure carcinoma[J]. *Head Neck*, 2014, 36(7): 1027-1033.
- [108] 孙向阳, 张凯, 谢富波, 等. 介入诊疗在急性出血的应用价值[J]. *中华介入放射学电子杂志*, 2014, 2(4): 15-17.
- [109] SOROUR A T A I, SCHWAGER K, HOFMANN E. Endovascular intervention in treatment of refractory epistaxis [J]. *SAGE Open Med*, 2023, 11: 20503121231170478.
- [110] PUTZER D, SCHULLIAN P, BALE R. Locoregional ablative treatment of melanoma metastases[J]. *Int J Hyperthermia*, 2019, 36(2): 59-63.
- [111] SHI F, ZHANG X S, WU K T, et al. Metastatic malignant melanoma: computed tomography-guided 125I seed implantation treatment[J]. *Melanoma Res*, 2014, 24(2): 137-143.
- [112] LIAN B, LI Z, WU N, et al. Phase II clinical trial of neoadjuvant anti-PD-1 (toripalimab) combined with axitinib in resectable mucosal melanoma[J]. *Ann Oncol*, 2024, 35(2): 211-220.
- [113] MAO L, SI L, DAI J, et al. NeoPlus: A phase II study of neoadjuvant Lenvatinib and pembrolizumab in resectable mucosal melanoma [EB/OL]. (2023-05-31) [2025-06-25]. https://ascopubs.org/doi/10.1200/JCO.2023.41.16_suppl.9514.
- [114] LIAN B, SI L, CUI C L, et al. Phase II randomized trial comparing high-dose IFN- α 2b with temozolomide plus cisplatin as systemic adjuvant therapy for resected mucosal melanoma[J]. *Clin Cancer Res*, 2013, 19(16): 4488-4498.
- [115] LIAN B, CUI C L, SONG X, et al. Phase III randomized, multicenter trial comparing high-dose IFN- α 2b with temozolomide plus cisplatin as adjuvant therapy for resected mucosal melanoma [J]. *J Clin Oncol*, 2018, 36(15_suppl): 9589.
- [116] HAUSCHILD A, DUMMER R, SCHADENDORF D, et al. Longer follow-up confirms relapse-free survival benefit with adjuvant dabrafenib plus trametinib in patients with resected *BRAF* V600-mutant stage III melanoma[J]. *J Clin Oncol*, 2018, 36(35): 3441-3449.
- [117] LONG G V, HAUSCHILD A, SANTINAMI M, et al. Adjuvant dabrafenib plus trametinib in stage III *BRAF*-mutated melanoma [J]. *N Engl J Med*, 2017, 377(19): 1813-1823.
- [118] LONG G V, HAUSCHILD A, SANTINAMI M, et al. Final results for adjuvant dabrafenib plus trametinib in stage III melanoma[J]. *N Engl J Med*, 2024, 391(18): 1709-1720.
- [119] 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.
- [120] LIAN B, TIAN H, SI L, et al. Temozolomide plus cisplatin versus toripalimab (anti-PD-1) as adjuvant therapy in resected mucosal melanoma[J]. *J Clin Oncol*, 2023, 41(16_suppl): 9508.
- [121] MAO L L, LIAN B, LI C L, et al. Camrelizumab plus apatinib and temozolomide as first-line treatment in patients with advanced acral melanoma: the CAP 03 phase 2 nonrandomized clinical trial[J]. *JAMA Oncol*, 2023, 9(8): 1099-1107.
- [122] LIAN B, CUI C L, SI L, et al. Adjuvant temozolomide plus cisplatin versus high-dose interferon alpha-2b in resected mucosal melanoma: a randomized, multicenter, controlled, phase III trial [J]. *J Clin Oncol*, 2022, 40(16_suppl): 9578.
- [123] YI J H, YI S Y, LEE H R, et al. Dacarbazine-based chemotherapy as first-line treatment in noncutaneous metastatic melanoma: multicenter, retrospective analysis in Asia [J]. *Melanoma Res*, 2011, 21(3): 223-227.

- [124] CHANG W, LEE S J, PARK S, et al. Effect of paclitaxel/carboplatin salvage chemotherapy in noncutaneous versus cutaneous metastatic melanoma[J]. *Melanoma Res*, 2013, 23(2): 147-151.
- [125] LONG G V, EROGLU Z, INFANTE J, et al. Long-term outcomes in patients with *BRAF* V600-mutant metastatic melanoma who received dabrafenib combined with trametinib[J]. *J Clin Oncol*, 2018, 36(7): 667-673.
- [126] BAI X, MAO L L, CHI Z H, et al. *BRAF* inhibitors: efficacious and tolerable in *BRAF*-mutant acral and mucosal melanoma[J]. *Neoplasma*, 2017, 64(4): 626-632.
- [127] ASCIERTO P A, DRÉNO B, LARKIN J, et al. 5-year outcomes with cobimetinib plus vemurafenib in *BRAF*V600 mutation-positive advanced melanoma: extended follow-up of the coBRIM study[J]. *Clin Cancer Res*, 2021, 27(19): 5225-5235.
- [128] ATKINS M B, LEE S J, CHMIELEWSKI B, et al. Combination dabrafenib and trametinib versus combination nivolumab and ipilimumab for patients with advanced *BRAF*-mutant melanoma: the DREAMseq trial-ECOG-ACRIN EA6134[J]. *J Clin Oncol*, 2023, 41(2): 186-197.
- [129] GUO J, SI L, KONG Y, et al. Phase II, open-label, single-arm trial of imatinib mesylate in patients with metastatic melanoma harboring *c-kit* mutation or amplification[J]. *J Clin Oncol*, 2011, 29(21): 2904-2909.
- [130] CARVAJAL R D, ANTONESCU C R, WOLCHOK J D, et al. *KIT* as a therapeutic target in metastatic melanoma[J]. *JAMA*, 2011, 305(22): 2327-2334.
- [131] HODI F S, CORLESS C L, GIOBBIE-HURDER A, et al. Imatinib for melanomas harboring mutationally activated or amplified *KIT* arising on mucosal, acral, and chronically sun-damaged skin[J]. *J Clin Oncol*, 2013, 31(26): 3182-3190.
- [132] GUO J, CARVAJAL R D, DUMMER R, et al. Efficacy and safety of nilotinib in patients with *KIT*-mutated metastatic or inoperable melanoma: final results from the global, single-arm, phase II TEAM trial[J]. *Ann Oncol*, 2017, 28(6): 1380-1387.
- [133] CARVAJAL R D, LAWRENCE D P, WEBER J S, et al. Phase II study of nilotinib in melanoma harboring *KIT* alterations following progression to prior *KIT* inhibition[J]. *Clin Cancer Res*, 2015, 21(10): 2289-2296.
- [134] DUMMER R, SCHADENDORF D, ASCIERTO P A, et al. Binimetinib versus dacarbazine in patients with advanced *NRAS*-mutant melanoma (NEMO): a multicentre, open-label, randomised, phase 3 trial[J]. *Lancet Oncol*, 2017, 18(4): 435-445.
- [135] WEI X T, ZOU Z Y, ZHANG W Z, et al. A phase II study of efficacy and safety of the *MEK* inhibitor tunlametinib in patients with advanced *NRAS*-mutant melanoma[J]. *Eur J Cancer*, 2024, 202: 114008.
- [136] SUI Y T, LIU F L, ZHENG S, et al. G-quadruplexes folding mediates downregulation of *PBX1* expression in melanoma[J]. *Signal Transduct Target Ther*, 2023, 8(1): 12.
- [137] SOARES C D, DE LIMA MORAIS T M, MARIANO F V, et al. Expression of mitochondrial dynamics markers during melanoma progression; comparative study of head and neck cutaneous and mucosal melanomas[J]. *J Oral Pathol Med*, 2019, 48(5): 373-381.
- [138] LIU Z Z, CHEN K G, DAI J, et al. A unique hyperdynamic dimer interface permits small molecule perturbation of the melanoma oncoprotein *MITF* for melanoma therapy[J]. *Cell Res*, 2023, 33(1): 55-70.
- [139] POSTOW M A, LUKE J J, BLUTH M J, et al. Ipilimumab for patients with advanced mucosal melanoma[J]. *Oncologist*, 2013, 18(6): 726-732.
- [140] HODI F S, O' DAY S J, MCDERMOTT D F, et al. Improved survival with ipilimumab in patients with metastatic melanoma[J]. *N Engl J Med*, 2010, 363(8): 711-723.
- [141] LI J R, KAN H X, ZHAO L, et al. Immune checkpoint inhibitors in advanced or metastatic mucosal melanoma: a systematic review[J]. *Ther Adv Med Oncol*, 2020, 12: 1758835920922028.
- [142] SHOUSHARI A N, MUNHOZ R R, KUK D, et al. The efficacy of anti-PD-1 agents in acral and mucosal melanoma[J]. *Cancer*, 2016, 122(21): 3354-3362.
- [143] MOYA-PLANA A, HERRERA GÓMEZ R G, ROSSONI C, et al. Evaluation of the efficacy of immunotherapy for non-resectable mucosal melanoma[J]. *Cancer Immunol Immunother*, 2019, 68(7): 1171-1178.
- [144] HAMID O, ROBERT C, RIBAS A, et al. Antitumour activity of pembrolizumab in advanced mucosal melanoma: a post-hoc analysis of KEYNOTE-001, 002, 006[J]. *Br J Cancer*, 2018, 119(6): 670-674.
- [145] NATHAN P, ASCIERTO P A, HAANEN J, et al. Safety and efficacy of nivolumab in patients with rare melanoma subtypes who progressed on or after ipilimumab treatment: a single-arm, open-label, phase II study (CheckMate 172)[J]. *Eur J Cancer*, 2019, 119: 168-178.
- [146] 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]. *Front Immunol*, 2022, 13: 882471.
- [147] TAWBI H A, SCHADENDORF D, LIPSON E J, et al. Relatlimab and nivolumab versus nivolumab in untreated advanced melanoma[J]. *N Engl J Med*, 2022, 386(1): 24-34.
- [148] BUCHBINDER E I, DESAI A. *CTLA-4* and *PD-1* pathways: similarities, differences, and implications of their inhibition[J]. *Am J Clin Oncol*, 2016, 39(1): 98-106.
- [149] NAKAMURA Y, NAMIKAWA K, YOSHIKAWA S, et al. Anti-PD-1 antibody monotherapy versus anti-PD-1 plus anti-*CTLA-4* combination therapy as first-line immunotherapy in unresectable or metastatic mucosal melanoma: a retrospective, multicenter study of 329 Japanese cases (JMAC study)[J]. *ESMO Open*, 2021, 6(6): 100325.
- [150] NAMIKAWA K, KIYOHARA Y, TAKENOUCHE T, et al. Efficacy and safety of nivolumab in combination with ipilimumab in Japanese patients with advanced melanoma: an open-label, single-arm, multicentre phase II study[J]. *Eur J Cancer*, 2018, 105: 114-126.
- [151] D'ANGELO S P, LARKIN J, SOSMAN J A, et al. Efficacy and safety of nivolumab alone or in combination with ipilimumab in patients with mucosal melanoma: a pooled analysis[J]. *J Clin Oncol*, 2017, 35(2): 226-235.
- [152] ROBERT C, THOMAS L, BONDARENKO I, et al. Ipilimumab plus dacarbazine for previously untreated metastatic melanoma[J]. *N Engl J Med*, 2011, 364(26): 2517-2526.

(下转第 18 页)