

• 综述 •

肛直肠恶性黑色素瘤发病机制及临床诊疗的研究进展

张燕¹, 倪晶¹, 贾翁萍¹ 综述, 徐利² 审校

1. 浙江中医药大学第一临床医学院, 浙江 杭州 310053; 2. 浙江中医药大学附属第一医院, 浙江 杭州 310053

摘要: 肛直肠恶性黑色素瘤 (ARMM) 是一种发病率低、高侵袭型恶性黑色素瘤亚型, 由于其位置隐蔽, 进展迅速, 预后较差。在发病机制方面, ARMM 的分子景观和潜在致癌驱动基因特点与皮肤黑色素瘤存在明显差异, 表现为体细胞突变率较低, 不显示紫外线暴露相关突变特征, 细胞结构变异发生率高, 基因组不稳定性高。肿瘤驱动基因组突变以 KIT、NRAS 和 NF1 突变为主, SF3B1 突变发生率明显高于其他部位的黏膜黑色素瘤。手术仍是目前治疗 ARMM 的主要手段, 免疫治疗、靶向治疗等尚待进一步研究开发。本文对 ARMM 的致癌驱动基因突变特征及临床诊治情况进行综述, 为 ARMM 防治提供参考。

关键词: 肛直肠黑色素瘤; 发病机制; 基因组学; 免疫治疗; 靶向治疗

中图分类号: R735 文献标识码: A 文章编号: 2096-5087 (2023) 12-1053-05

Pathogenesis, clinical diagnosis and treatment of anorectal malignant melanoma: a review

ZHANG Yan¹, NI Jing¹, JIA Wengping¹, XU Li²

1. The First School of Clinical Medicine, Zhejiang Chinese Medical University, Hangzhou, Zhejiang 310053, China; 2. The First Affiliated Hospital of Zhejiang Chinese Medical University, Hangzhou, Zhejiang 310053, China

Abstract: Anorectal malignant melanoma (ARMM) is a subtype of malignant melanoma with low incidence and high invasion, and has a poor prognosis due to its hidden location and rapid progression. In terms of pathogenesis, the molecular landscape and potential carcinogenic driver gene characteristics of ARMM are significantly different from those of cutaneous melanoma, manifested by a lower rate of somatic mutations, no ultraviolet exposure-related mutation characteristics, a high incidence of cell structural variation, and high genomic instability. The tumor-driving genomic mutations are mainly KIT, NRAS, and NF1 mutations, and the incidence of SF3B1 mutations is significantly higher than that in other sites of mucosal melanoma. Surgery is still the main treatment for ARMM, while immunotherapy and targeted therapy need further development. This article reviews the characteristics of carcinogenic driver gene mutations and clinical diagnosis and treatment of ARMM, providing a reference for the prevention and treatment of ARMM.

Keywords: anorectal malignant melanoma; pathogenesis; genomics; immunotherapy; targeted therapy

肛直肠恶性黑色素瘤 (anorectal malignant melanoma, ARMM) 起源于肛门、直肠或肛直肠过渡区的黑色素细胞, 经恶性转化和克隆扩增发展为恶性黑色素瘤, 是一种罕见的黏膜黑色素瘤, 占肛肠恶性肿瘤的 0.1%~4.6%, 占黏膜黑色素瘤的 20.5%~26.5%^[1-2]。ARMM 预后不佳, 5 年生存率约为 20%^[3]。ARMM 发病率呈上升趋势, 但其生存率并没有明显改善^[4]。随着基因检测技术的发展, 学者们对黑色素瘤的发

生发展有了进一步的认识, 发生在肛门、直肠等黏膜部位的黑色素瘤与皮肤黑色素瘤有不同的发病机制和基因突变特点^[5-6]。本研究检索 PubMed、Web of Science 和 Springer LINK 等平台 2017 年 1 月—2023 年 5 月发表的 ARMM 基因组学和临床诊疗相关文献, 对 ARMM 的发病机制及致癌驱动基因突变特征进行综述, 为 ARMM 防治提供参考。

1 黑色素细胞的来源与功能

黑色素瘤是由黑色素细胞经过一系列肿瘤转化最终形成的恶性皮肤癌。黑色素细胞起源于神经嵴细胞, 在胚胎发育过程中, 神经嵴细胞分化为黑色素母

DOI: 10.19485/j.cnki.issn2096-5087.2023.12.009

基金项目: 国家自然科学基金项目 (81704082)

作者简介: 张燕, 硕士研究生在读

通信作者: 徐利, E-mail: 20053012@zcmu.edu.cn

细胞并迁徙到身体各部位,大部分在皮肤基底层增殖发育为黑色素细胞。由于黑色素母细胞可在不同解剖区域的上皮基底细胞层内迁移,所以呼吸道、胃肠道、泌尿生殖道及眼内也存在少量黑色素细胞^[5]。一般认为 ARMM 是神经嵴细胞发育过程中迁徙至肛管移行区的黑色素细胞转化而来,也有学者认为是由肠道施万细胞分化发展而来^[7]。

黑色素细胞的主要功能是产生并分泌黑色素。黑色素体是黑色素细胞中的亚细胞溶酶体样细胞器,通过细胞内信号通路介导的酶促和自发化学反应合成并储存黑色素,并沿着细长的细胞树突分散到周围角质形成细胞的胞质中形成色素沉着。色素沉着可以保护皮肤免受紫外线辐射对表皮细胞造成的损伤。此外,黏膜黑色素细胞存在其他非色素相关功能,如调节免疫炎症反应、黏膜屏障保护等^[5]。

2 黑色素瘤发展路径

黑色素瘤的形成与体细胞肿瘤基因突变导致的黑色素细胞稳态及增殖失调密切相关。美国 Wallace Clark 提出的黑色素瘤发病机制模型描述了从正常黑色素细胞至黑色素瘤细胞的线性进程,包括形成良性痣或非典型痣,然后发展为原位黑色素瘤,最后形成浸润性黑色素瘤。这一进程主要包括 2 个阶段:早期良性前体沿水平轴向扩展,为径向生长期;接着形成肿瘤并沿垂直轴向深层浸润或向上抬高表皮形成结节,为垂直生长期,这一阶段的肿瘤具有潜在转移性,往往发展为侵袭性肿瘤^[6, 8-9]。但并非所有黑色素瘤都遵从这一路径,可能存在其他生物途径。2018 年世界卫生组织(WHO)根据累积阳光损伤、前体病变的病理特征及伴随其发展的遗传突变基因,总结了涉及皮肤、黏膜和葡萄膜黑色素瘤的 8 种发生途径,其中黏膜黑色素瘤属于非累积阳光损伤相关性黑色素瘤,其病变发展可能由初始病变皮肤黑变病向中间病变非典型黑变病、异性增生进一步发展为恶性黏膜黑色素瘤,也可能呈非线性进展,跳过中间阶段发生恶性转化^[6, 8]。黏膜黑色素瘤径向生长期较短,垂直生长期出现较早,在早期也可向黏膜下层侵犯^[6]。

从正常黑色素细胞发展为恶性黑色素瘤是由体细胞基因突变和表观遗传变化积累驱动的。在这一过程中,与细胞生长周期和抑制细胞异常增殖相关的基因发生突变,导致相关信号通路蛋白异常表达并逐步累积,最终引起恶性肿瘤细胞不受控增殖。位于表皮的黑色素细胞突变的危险因素主要是紫外线辐射,还包括免疫抑制、自身免疫性疾病、遗传和药物等^[9]。

但目前未发现黏膜黑色素瘤变与紫外线辐射的相关性,也没有发现遗传性突变倾向^[8, 10]。有研究认为艾滋病病毒感染可能与 ARMM 存在联系^[7]。

从分子层面发现多条关键分子途径参与黑色素瘤的发生发展,其中 2 条经典通路为 RAS/RAF/MEK/ERK 通路和 PI3K/AKT/mTOR 通路。RAS/RAF/MEK/ERK 通路是 MAPK 信号途径的 4 条支路之一,也是与肿瘤发生关系最密切的亚通路^[8, 11-12]。RAS 蛋白作为上游蛋白被各种刺激因素激活后与 RAF 结合,活化后的 RAF 将 MEK1/2 (ERK 激酶)磷酸化,使其进一步激活 ERK1/2,活化的 ERK1/2 转移到细胞核中与转录因子结合,转录因子诱导基因表达以响应细胞外刺激,并调节细胞增殖、分化、凋亡和转录^[12]。在黑色素瘤的发生过程中,失调的 MAPK 信号传递和持续的 ERK 激活最终导致肿瘤细胞增殖、存活、侵袭、转移和血管生成^[11, 13]。

PI3K/AKT/mTOR 通路参与调控细胞的存活、增殖、生长、代谢及骨架重塑。PI3K/AKT/mTOR 通路的异常激活在肿瘤发生中常见。PI3K 是一类脂质激酶,可将脂质底物磷脂酰肌醇-4,5-二磷酸(phosphatidylinositol-4,5-bisphosphate, PIP2)转化为磷脂酰肌醇-3,4,5-二磷酸(phosphatidylinositol-3,4,5-bisphosphate, PIP3),PIP3 将细胞膜上的 AKT 磷酸化,活化的 AKT 继续激活下游以 mTOR 为主的多种效应因子,继而影响细胞周期,刺激细胞增殖和生长,抑制细胞凋亡,最终诱发肿瘤^[14]。磷酸酯酶与张力蛋白同源物(phosphatase and tensin homolog, PTEN)则通过将 PIP3 还原为 PIP2 抑制这一过程^[14]。在大量黑色素瘤中观察到 PI3K 信号激活增加,通常由 PTEN 抑癌基因的突变、缺失和启动子甲基化触发^[15]。在 73% 的黑色素瘤细胞中发现 mTOR 的激活, mTOR 作为 AKT 的主要效应物可调节细胞生长和增殖,还可被 MAPK 途径激活^[15-16]。

3 ARMM 突变特点及肿瘤驱动基因

通过全基因组和外显子组的新测序技术,学者们发现黏膜黑色素瘤的分子景观和潜在致癌驱动因素同常见皮肤黑色素瘤存在明显不同。与皮肤黑色素瘤相比,黏膜黑色素瘤的体细胞突变率较低,不显示紫外线暴露相关的突变特征,存在更多结构变异^[6];单核苷酸变异和插入/缺失频率低,其中肛门直肠和泌尿生殖道的黑色素瘤突变负荷较口腔、鼻黏膜和结膜更低^[10];体细胞结构变异发生率较高,导致基因组不稳定性高,主要表现为基因重排/融合、拷贝数变

异及区域扩增。扩增变异多是由 TERT、MDM2、CCND1 和 CDK4 等致癌基因上的 5p、11p 和 12p 染色体位点局部结构重排造成。拷贝数变异多见于 NF1、PTEN、CDKN2A、ATM 和 ARID1B^[10, 17]。不同黏膜部位的体细胞突变也存在差异, 研究观察到 PI3K/PIK3 家族、KRAS、PTEN、EGFR 和 BAP1 等基因的拷贝数变异, 以及 MYC 和 KIT 的扩增^[18-19]。

3.1 C-KIT 基因

C-KIT 是位于人染色体 4q 12-13 位置的原癌基因, 编码的 KIT 蛋白是一种Ⅲ型跨膜受体酪氨酸激酶。C-KIT 基因突变导致 KIT 蛋白与其配体干细胞因子在细胞外结合, 发生自磷酸化, 激活不同下游信号级联反应, 包括 RAS/RAF/MEK/ERK 途径、PI3K/AKT/mTOR 途径、Src 家族激酶途径、磷脂酶 PLC- γ 途径和 JAK/STAT 途径等。这些信号通路可以独立激活, 也可以由 c-KIT 同时激活, 并集成到信号通路中^[13, 20]。KIT 是 ARMM 最常见的突变, 突变率为 17%~33%, KIT 扩增率为 10%~26%^[18, 20-21], 最常见的突变位点是密码子 L576P 处赖氨酸到脯氨酸的突变^[18, 21]。有研究观察到黑色素瘤中 KIT 基因很少与 BRAF 或 NRAS 致病突变共存, 表明致癌基因突变激活可能是相互排斥的^[13, 20], 存在 KIT 突变的患者可选择 KIT 抑制剂。

3.2 NRAS 基因

NRAS 是一种原癌基因, 是 RAS 癌基因家族的成员, 位于人 1 号染色体短臂上。其编码的 NRAS 蛋白是一种小三磷酸鸟苷 (guanosine triphosphate, GTP) 结合蛋白, GTP 结合后激活 RAF 蛋白及其下游的 MEK/ERK 通路, 当 NRAS 发生突变后可不受 GTP 分子约束而持续激活 MAPK 通路, 导致细胞失控性增殖^[22]。NRAS 在肛直肠黑色素瘤中的突变率为 8%~19%, 在东亚人群中的突变率普遍低于北美人群^[1, 18, 23-24]。NRAS 突变大部分只发生在单个基因密码子中, 在黑色素瘤中突变位点最常见于 Q61, 其次是 G12、G13^[22, 24]。DUMAZ 等^[25] 研究显示黏膜黑色素瘤的 Q61 位点突变率 (54%) 低于皮肤黑色素瘤 (88%), 而 G12、G13 位点突变率 (46%) 高于皮肤黑色素瘤, 因此推测黏膜黑色素瘤中 NRAS 的突变并非紫外线诱导, 而是基因毒性因素引起的。

3.3 NF1 基因

NF1 基因是一种抑癌基因, 编码的 NF1 蛋白可抑制 RAS 蛋白对 MAPK 信号通路的激活。在生理条件下, NF1 蛋白通过刺激 RAS 的 GTP 酶活性, 将 RAS 与 GTP 结合的激活状态转化为与 GDP 结合的

非活性状态^[26]。NF1 基因突变引起的神经纤维蛋白功能丧失会导致细胞内 RAS-GTP 的持续活化和 RAS/RAF/MEK/ERK 信号通路的激活, 最终导致肿瘤不可控生长。此外, NF1 基因突变会进一步刺激后续突变, 使突变数量增加, 进一步上调 RAS 信号, 陷入恶性循环^[26]。HINTZSCHE 等^[27] 通过全外显子组测序研究发现 32% 的黏膜黑色素瘤存在 NF32 与 KIT 共突变, 其中约 66% 发生在 ARMM, 而这种共突变在皮肤黑色素瘤中罕见 (1%)。2 个基因共突变可能导致更强的肿瘤激活, 因此这类患者的治疗可以考虑 MAPK 和 PI3K 信号传导抑制剂的联合应用。

3.4 BRAF 基因

由 BRAF 基因编码的 BRAF 蛋白属于丝氨酸/苏氨酸激酶家族的一员, 其激酶活性由上游 RAS 蛋白的活化诱导后激活下游的 MEK1/2 酶活性, 最终激活效应物 ERK1/2, 促进细胞增殖和肿瘤生长。BRAF 突变存在于 80% 黑色素瘤的良性前体中, 被认为是黑色素瘤发生的开端^[9]。BRAF V600E 突变最为常见, 即位于第 15 外显子上第 1799 位核苷酸上 T 突变为 A, 导致其编码的缬氨酸突变为谷氨酸, BRAF 蛋白自发性活化, 强烈激活下游的 MEK/ERK^[13, 22, 25]。但在黏膜黑色素瘤中 BRAF 突变率不超过 8%, 其中只有 50% 左右为 BRAF V600E 突变, 其余为非 V600E 的野生型突变, 主要有 D594G、G469A 和 K601E 突变, 但对 MEK 的激活相对弱于 V600 型突变^[17, 24]。非 V600E 的 BRAF 突变可诱导同属 RAF 家族的 CRAF 同源二聚化或异二聚化, 通过激活 CRAF 驱动 MAPK 通路, 以 CRAF 依赖的方式促进黑色素瘤发生^[22]。目前 BRAF 抑制剂主要针对 BRAF V600E 突变型肿瘤。此外有研究报道黏膜黑色素瘤中存在 BRAF 与 NF1 的融合突变, 可能增加对 BRAF 抑制剂的耐药性^[17]。

3.5 SF3B1 基因

SF3B1 基因编码的 SF3B1 是 U2 小核内核糖核蛋白的亚基之一, 构成剪接体蛋白, 参与 mRNA 前体剪接生成成熟 mRNA 的过程^[28]。SF3B1 在黏膜黑色素瘤中被确定为显著突变基因, 特别是在女性生殖器和肛直肠黑色素瘤中的发生率明显高于其他部位^[23]。SF3B1 突变将导致转录物选择性剪接, 进而使整体转录组失调并引起蛋白质异常翻译, 最终导致目的蛋白表达降低^[23]。黏膜黑色素瘤中的 SF3B1 突变位点主要富集于 R625 残基, 这些剪接事件的临床相关性尚不完全清楚, 但 SF3B1 突变的肿瘤已被证明存在转移风险^[10]。SF3B1 抑制可能为治疗 SF3B1

突变的黏膜黑色素瘤开辟新的途径^[10]。

4 临床表现与诊治

ARMM 的临床表现以便血和肛门肿物最常见,还包括肛门疼痛、肛门肿块、肛周瘙痒、里急后重和排便习惯改变等^[29-30]。肿瘤多发生于直肠肛管中下1/3处,直肠指诊时可触及结节样或菜花样肿块,质地偏硬,可有触痛,触之易出血;可见黑褐色或蓝紫色肿块,但也有部分病例表现为无色素性。ARMM 由于症状体征不具有特异性,临床上常被误诊为痔疮、直肠息肉或直肠癌等疾病,临床诊断符合率仅20%^[31]。高误诊率导致患者在确诊时就已存在局部或远处转移,远处转移以肝转移最常见^[30]。第7版美国癌症联合委员会(American Joint Committee on Cancer, AJCC)分期系统并未纳入ARMM,目前主要使用的仍是Ballantyne三期分级系统。ARMM的分期如下:I期,原发肿瘤局限于肛门直肠或浸润到周围组织,但没有累及区域淋巴结;II期,原发肿瘤累积区域淋巴结,但不存在远处转移;III期,存在远处转移。

ARMM 的确诊需要结合临床表现、病理活检和免疫组化结果。病理组织学形态主要有息肉型、结节型和溃疡型;息肉型呈单发或多发息肉样光滑肿块,结节型呈结节状肿块,溃疡型则伴有溃疡面^[32]。光镜下可见病变组织中有多种形态的肿瘤细胞,其中以内含黑色素颗粒的上皮样细胞较多见。大部分肿瘤细胞内可见含量不等的黑色素沉淀,但同时有30%~70%的病变表现为无色素型,因此需结合免疫组化诊断^[33]。Vimentin、S-100、HMB-45和Melan-A是明确诊断的重要标志物。Vimentin和S-100在各类恶性黑色素瘤患者中均有很高的阳性率,属敏感性标记物;HMB-45和Melan-A虽敏感性稍差,但特异性高,属ARMM特异性标记物,Melan-A还与预后及微小转移灶的确定有关^[34]。此外,可联合多种影像学检查评估肛直肠原发病灶、转移情况和治疗反应。直肠内镜超声有助于评估肠壁内病变的大小、厚度和浸润程度。核磁共振成像(magnetic resonance image, MRI)可通过肛门肿块形状、大小、与肛门边缘距离及是否存在周围淋巴浸润等辅助评估肿瘤分期和转移情况,尤其是肝转移患者。正电子发射断层显像/计算机断层扫描(positron emission tomography/computed tomography, PET/CT)可以评估转移部位,有助于疾病分期和治疗^[31-32]。

ARMM 的治疗目前以手术为主。手术方式主要有广泛切除术和局部切除术,广泛切除术包含直肠切

除、直肠旁淋巴结清扫和肠道造瘘;局部切除术则保留直肠,不涉及淋巴结清扫。关于手术方式的争论焦点在于如何平衡术后生活质量与延长术后生存时间^[29, 35]。广泛切除术存在控制局部复发的优势,但相较于局部切除术对患者总生存期并没有明显改善,并且广泛切除术后的创伤、肠造瘘和感染会对患者生活质量造成影响^[30, 35]。靶向治疗是目前治疗方案的主要研究方向之一,但ARMM对目前靶向治疗的应答水平不高^[18, 24],研究者正试图寻找新的治疗靶点。免疫治疗是另一个研究方向,即使用抑制剂阻断免疫检查点通路,恢复T细胞功能从而抑制肿瘤生长,主要包括CTLA-4抑制剂、抗PD-1和抗PD-L1药物。尽管临床研究表明免疫抑制可改善患者生存率^[36],但大部分研究纳入样本量较少,没有显示出患者长期生存率的突破性改变,因此ARMM的免疫治疗有待进一步探究。

5 小结

ARMM 的致癌基因驱动特点与皮肤黑色素瘤存在明显差异,体细胞突变负荷低,细胞结构变异发生率高,基因组不稳定性高。ARMM 肿瘤驱动基因组中KIT突变率最高,其次是NRAS和NF1,SF3B1突变率高于其他部位的黏膜黑色素瘤,而在皮肤黑色素瘤中常见的BRAS突变率较低。ARMM 由于罕见性及不同于皮肤黑色素瘤的基因组学特征,在免疫及靶向治疗上尚未取得突破性进展,目前治疗仍以手术为主,总生存期无明显改善。未来需开展大样本多中心研究进一步探索ARMM的基因突变特点,并根据ARMM的特异性靶点开发新的靶向治疗药物。

参考文献

- [1] 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.
- [2] SARAC E, AMARAL T, KEIM U, et al. Prognostic factors in 161 patients with mucosal melanoma: a study of German central malignant melanoma registry [J]. *J Eur Acad Dermatol Venereol*, 2020, 34 (9): 2021-2025.
- [3] SHAH N J, ALOYSIUS M M, BHANAT E, et al. Epidemiology and outcomes of gastrointestinal mucosal melanomas: a national database analysis [J/OL]. *BMC Gastroenterol*, 2022, 22 (1) [2023-10-26]. <https://doi.org/10.1186/s12876-022-02254-5>.
- [4] XIAO L, LUO Q Q, YUAN W J, et al. Effect of surgical treatment for anorectal melanoma: a propensity score-matched analysis of the Surveillance, Epidemiology, and End Results programme data [J/OL]. *BMJ Open*, 2022, 12 (4) [2023-10-26]. <https://doi.org/10.1136/bmjopen-2021-053339>.

- [5] D'MELLO S A, FINLAY G J, BAGULEY B C, et al. Signaling pathways in melanogenesis [J]. *Int J Mol Sci*, 2016, 17 (7): 1-18.
- [6] ELDER D E, BASTIAN B C, CREE I A, et al. The 2018 World Health Organization classification of cutaneous, mucosal, and uveal melanoma: detailed analysis of 9 distinct subtypes defined by their evolutionary pathway [J]. *Arch Pathol Lab Med*, 2020, 144 (4): 500-522.
- [7] MALAGUARNERA G, MADEDDU R, CATANIA V E, et al. Anorectal mucosal melanoma [J]. *Oncotarget*, 2018, 9 (9): 8785-8800.
- [8] JITIAN MIHULECEA C R, ROTARU M. Review: the key factors to melanomagenesis [J/OL]. *Life (Basel)*, 2023, 13 (1) [2023-10-26]. <https://doi.org/10.3390/life13010181>.
- [9] JACKETT L A, SCOLYER R A. A review of key biological and molecular events underpinning transformation of melanocytes to primary and metastatic melanoma [J]. *Cancers (Basel)*, 2019, 11 (12): 1-21.
- [10] NEWELL F, KONG Y, WILMOTT J S, et al. Whole-genome landscape of mucosal melanoma reveals diverse drivers and therapeutic targets [J]. *Nat Commun*, 2019, 10 (1): 1-15.
- [11] TEIXIDO C, CASTILLO P, MARTINEZ-VILA C, et al. Molecular markers and targets in melanoma [J]. *Cells*, 2021, 10 (9): 1-31.
- [12] GUO Y J, PAN W W, LIU S B, et al. ERK/MAPK signalling pathway and tumorigenesis [J]. *Exp Ther Med*, 2020, 19 (3): 1997-2007.
- [13] PALMIERI G, COLOMBINO M, CASULA M, et al. Molecular pathways in melanomagenesis: what we learned from next-generation sequencing approaches [J]. *Curr Oncol Rep*, 2018, 20 (11): 1-16.
- [14] PENG Y, WANG Y Y, ZHOU C, et al. PI3K/Akt/mTOR pathway and its role in cancer therapeutics: are we making headway? [J]. *Front Oncol*, 2022, 12: 1-17.
- [15] STRASHILOV S, YORDANOV A. Aetiology and pathogenesis of cutaneous melanoma: current concepts and advances [J]. *Int J Mol Sci*, 2021, 22 (12): 1-14.
- [16] GARGALIONIS A N, PAPAVALSILIOU K A, BASDRA E K, et al. mTOR signaling components in tumor mechanobiology [J]. *Int J Mol Sci*, 2022, 23 (3): 1-16.
- [17] NASSAR K W, TAN A C. The mutational landscape of mucosal melanoma [J]. *Semin Cancer Biol*, 2020, 61: 139-148.
- [18] LI H, YANG L J, LAI Y M, et al. Genetic alteration of Chinese patients with rectal mucosal melanoma [J]. *BMC Cancer*, 2021, 21 (1): 1-9.
- [19] DU M Z, WANG Y H, GU D M, et al. Identification of vital genes and pathways associated with mucosal melanoma in Chinese [J/OL]. *Ann Diagn Pathol*, 2021, 50 [2023-10-26]. <https://doi.org/10.1016/j.anndiagpath.2020.151648>.
- [20] PHAM D D M, GUHAN S, TSAO H. KIT and melanoma: biological insights and clinical implications [J]. *Yonsei Med J*, 2020, 61 (7): 562-571.
- [21] NAGARAJAN P, PIAO J, NING J, et al. Prognostic model for patient survival in primary anorectal mucosal melanoma: stage at presentation determines relevance of histopathologic features [J]. *Mod Pathol*, 2020, 33 (3): 496-513.
- [22] TERRELL E M, MORRISON D K. Ras-mediated activation of the raf family kinases [J]. *Cold Spring Harb Perspect Med*, 2019, 9 (1): 1-14.
- [23] INDINI A, ROILA F, GROSSI F, et al. Molecular profiling and novel therapeutic strategies for mucosal melanoma: a comprehensive review [J]. *Int J Mol Sci*, 2021, 23 (1): 1-14.
- [24] WRÓBLEWSKA J P, DIAS-SANTAGATA D, USTASZEWSKI A, et al. Prognostic roles of BRAF, KIT, NRAS, IGF2R and SF3B1 mutations in mucosal melanomas [J]. *Cells*, 2021, 10 (9): 1-13.
- [25] DUMAZ N, JOUENNE F, DELYON J, et al. Atypical BRAF and NRAS mutations in mucosal melanoma [J]. *Cancers (Basel)*, 2019, 11 (8): 1-13.
- [26] TAO J Y, SUN D T, DONG L N, et al. Advancement in research and therapy of NF1 mutant malignant tumors [J]. *Cancer Cell Int*, 2020, 20: 1-8.
- [27] HINTZSCHE J D, GORDEN N T, AMATO C M, et al. Whole-exome sequencing identifies recurrent SF3B1 R625 mutation and comutation of NF1 and KIT in mucosal melanoma [J]. *Melanoma Res*, 2017, 27 (3): 189-199.
- [28] HLUCHÝ M, GAJDUŠKOVÁ P, RUIZ DE LOS MOZOS I, et al. CDK11 regulates pre-mRNA splicing by phosphorylation of SF3B1 [J]. *Nature*, 2022, 609 (7928): 829-834.
- [29] BLEICHER J, COHAN J N, HUANG L C, et al. Trends in the management of anorectal melanoma: a multi-institutional retrospective study and review of the world literature [J]. *World J Gastroenterol*, 2021, 27 (3): 267-280.
- [30] KOTTAKOTA V, WARIKOO V, YADAV AK, et al. Clinical and oncological outcomes of surgery in anorectal melanoma in Asian population: a 15 year analysis at a tertiary cancer institute [J/OL]. *Cancer Treat Res Commun*, 2021 [2023-10-26]. <https://doi.org/10.1016/j.ctarc.2021.100415>.
- [31] NAFES R, KHAN H, AHMED S, et al. Primary rectal amelanotic malignant melanoma: a rare case report [J]. *Cureus*, 2020, 12 (5): 1-4.
- [32] PARK H J, KIM H J, PARK S H, et al. Journal club: primary anorectal melanoma: MRI findings and clinicopathologic correlations [J]. *Am J Roentgenol*, 2018, 211 (2): 98-108.
- [33] 赖玉梅, 李忠武, 李欢, 等. 68例肛管直肠黏膜黑色素瘤临床病理特征及预后 [J]. *北京大学学报 (医学版)*, 2023, 55 (2): 262-269.
- [34] TARIQ M U, UD DIN N, UD DIN N F, et al. Malignant melanoma of anorectal region: a clinicopathologic study of 61 cases [J]. *Ann Diagn Pathol*, 2014, 18 (5): 275-281.
- [35] JUTTEN E, KRUIJFF S, FRANCKEN A B, et al. Surgical treatment of anorectal melanoma: a systematic review and meta-analysis [J]. *BJS Open*, 2021, 5 (6): 1-8.
- [36] WOLCHOK J D, NEYNS B, LINETTE G, et al. Ipilimumab monotherapy in patients with pretreated advanced melanoma: a randomised, double-blind, multicentre, phase 2, dose-ranging study [J]. *Lancet Oncol*, 2010, 11 (2): 155-164.