



· 论 著 ·

肢端型黑色素瘤组织中MITF的表达及其与临床、病理学特征及预后的相关性研究

王彤, 孙伟, 徐宇, 胡涂, 刘琬琳, 郑琼丹, 邹致斌, 董子瑞, 马文杰,

陈勇

复旦大学附属肿瘤医院骨软组织外科, 复旦大学上海医学院肿瘤学系, 上海 200032

[摘要] 背景与目的: 小眼畸形相关转录因子 (microphthalmia-associated transcription factor, MITF) 在黑色素瘤的发生、发展过程中发挥着复杂的多层次调控作用。已有大量关于MITF的研究在皮肤型黑色素瘤 (cutaneous melanoma, CM) 中进行, 但MITF在肢端型黑色素瘤 (acral melanoma, AM) 中的研究却十分有限。本研究回顾性分析AM患者的MITF表达情况与临床、病理学特征及预后的相关性, 为患者的预后评估和个体化治疗方案制订提供依据。方法: 本研究纳入2008年3月—2022年2月在复旦大学附属肿瘤医院进行原发灶切除, 术后病理学检查诊断为恶性黑色素瘤的患者, 取得患者手术切除标本制成组织芯片 (tissue microarray, TMA)。本研究获复旦大学附属肿瘤医院医学伦理委员会批准 (伦理编号: 2203-ZZK-69-3)。从复旦大学附属肿瘤医院电子数据库中查阅患者的基本信息、临床、病理学特征, 整理出与组织芯片孔位逐一对应的患者信息总表。切取完整的组织芯片进行免疫组织化学 (immunohistochemistry, IHC) 染色, 由3名病理科医师独立在显微镜下进行阅片, 评估MITF的表达情况。依据MITF表达水平对患者进行分层, 统计分析两组患者的临床、病理学特征及预后的差异。结果: 共纳入137例AM患者。MITF表达水平与T分期、N分期、美国癌症联合会 (American Joint Committee on Cancer, AJCC) 分期、Clark分级、前哨淋巴结、溃疡有关。调整混杂因素后进行多因素分析, 结果显示, N分期和溃疡是MITF高表达的独立危险因素。生存分析显示, MITF高表达或更高的T分期预示着更短的无病生存期 (disease-free survival, DFS)。MITF高表达患者的总生存期 (overall survival, OS) 在术后观察或细胞因子治疗组与辅助免疫检查点抑制剂 (immune checkpoint inhibitor, ICI) 治疗组间并无显著差异, 而MITF低表达的患者能够从辅助ICI治疗中显著获益。结论: 较高的N分期或合并溃疡预示着AM患者的肿瘤细胞内MITF呈高表达, 而高表达MITF是疾病早期出现复发、转移甚至死亡的危险信号。此外, MITF低表达的患者可以从术后辅助ICI治疗中获益。MITF不仅可以辅助黑色素瘤的诊断, 还能够为临床预后评估和个体化治疗方案的制订提供依据。

[关键词] 肢端型黑色素瘤; 组织芯片; 小眼畸形相关转录因子; 临床、病理学特征; 预后; 治疗

中图分类号: R739.5 文献标志码: A

DOI: 10.19401/j.cnki.1007-3639.2025.09.006

基金项目: 国家自然科学基金面上项目 (82272857, 82373385); 国家自然科学基金青年科学基金项目 (82303608)。

利益冲突: 作者声明无利益冲突。

伦理批件: 2203-ZZK-69-3。

知情同意: 有。

引用本文: 王彤, 孙伟, 徐宇, 等. 肢端型黑色素瘤组织中MITF的表达及其与临床、病理学特征及预后的相关性研究 [J]. 中国癌症杂志, 2025, 35(9): 859-866.

Funding: General Program of the National Natural Science Foundation of China (82272857, 82373385); Project Supported by the Young Scientists Fund of the National Natural Science Foundation of China (82303608).

Conflicts of interest: authors declare no conflicts of interest.

Ethical approval: 2203-ZZK-69-3.

Informed consent: available.

Cite this article: WANG T, SUN W, XU Y, et al. MITF expression in acral melanoma tissues and its association with clinical, pathological characteristics and prognosis [J]. China Oncol, 2025, 35(9): 859-866.

MITF expression in acral melanoma tissues and its association with clinical, pathological characteristics and prognosis WANG Tong, SUN Wei, XU Yu, HU Tu, LIU Wanlin, ZHENG Qiongdan, ZOU Zijian, DONG Zirui, MA Wenjie, CHEN Yong

(Department of Musculoskeletal Oncology, Fudan University Shanghai Cancer Center; Department of Oncology, Shanghai Medical College, Fudan University, Shanghai 200032, China)

Correspondence to: CHEN Yong E-mail: chenrong@fudan.edu.cn

[Abstract] **Background and purpose:** The microphthalmia-associated transcription factor (MITF) plays a complex role in

melanoma pathogenesis and progression. It is known to regulate multiple processes both in melanocytes and melanoma cells. While numerous studies have explored MITF in cutaneous melanoma (CM), research in acral melanoma (AM) is still limited. This study retrospectively analyzed the correlation between MITF expression and clinical, pathological characteristics and prognosis in AM patients, providing a basis for prognosis evaluation and personalized treatment plan formulation for patients. **Methods:** Patients who underwent primary resection of AM at Fudan University Shanghai Cancer Center from March 2008 to February 2022 were included. All surgical samples were diagnosed by clinical histopathology and used to construct the tissue microarray (TMA). This study was approved by the medical ethics committee of Fudan University Shanghai Cancer Center (approval number: 2203-ZZK-69-3). Cutting complete tissue microarray and evaluating MITF expression levels by immunohistochemistry (IHC) staining were carried out. The results were independently assessed and scored by three pathologists. Clinical and pathological data were collected from the hospital's electronic medical record system, and each patient's data was matched to their corresponding tissue sample on the chip. Patients were stratified into two groups based on MITF expression levels. Statistical analyses were performed to assess differences in clinical, pathological characteristics and survival outcomes between these two groups. **Results:** A total of 137 AM patients were included. MITF expression was significantly associated with T stage, N stage, American Joint Committee on Cancer (AJCC) stage, clark level, sentinel lymph node status, and presence of ulceration. Among these, N stage and ulceration were independent risk factors for high expression of MITF after adjusting for confounding factors. Survival analysis showed that AM patients with high MITF expression or higher T stage were associated with shorter disease-free survival (DFS). Patients with high MITF expression showed no significant difference in overall survival (OS) between observation or cytokine therapy and adjuvant immune checkpoint inhibitor (ICI) therapy, whereas those with low MITF expression derived significant survival benefits from ICI treatment. **Conclusion:** A higher N stage or the presence of ulceration indicates high MITF expression in tumor cells, with high MITF levels serving as a warning signal for early recurrence, metastasis, and even death. Patients with low MITF expression could receive improved OS with early adjuvant ICI therapy. MITF could not only serve as an auxiliary diagnostic marker for melanoma but also provide a basis for clinical prognosis assessment and the formulation of personalized treatment plans.

[**Key words**] Acral melanoma; Tissue microarray; Microphthalmia-associated transcription factor; Clinical, pathological characteristics; Prognosis; Treatment

黑色素瘤是起源于黑色素细胞的高度恶性肿瘤, 具有侵袭能力强、疾病进展快、发病率逐年升高的特点。肢端型黑色素瘤 (acral melanoma, AM) 是发生在手掌、手指、足底、足趾、甲床等肢体末端的黑色素瘤亚型。与欧美国家常见的皮肤型黑色素瘤 (cutaneous melanoma, CM) 相比, AM虽然仅占有黑色素瘤亚型的2%~3%, 但是在中国占比可达40%以上^[1-2], 并且AM在细胞生物学行为、基因突变等方面具有区别于CM的独特特征。

小眼畸形相关转录因子 (microphthalmia-associated transcription factor, MITF) 是黑色素细胞谱系特异性转录因子, 调控黑色素细胞的分化、增殖和存活, 其作用在黑色素细胞恶变后得到扩展, 对黑色素瘤细胞可塑性具有重要的调节作用^[3]。MITF作为黑色素瘤鉴别诊断中常用的特征性标志物^[4], 但在AM中的研究十分有限。本研究利用AM患者手术标本制成的组织芯片检测MITF的表达情况, 分析其与患者的临床、病理学特征及预后的相关性, 旨在为患者治疗提供指导。

1 资料和方法

1.1 标本来源

纳入标准: ① 2008年3月—2022年2月在复旦

大学附属肿瘤医院进行肢端肿瘤原发灶切除的患者; ② 手术标本经病理学检查诊断为AM; ③ 检查、治疗、随访等资料保存完好且可获得。排除标准为: ① 肿瘤为复发性或转移性; ② 原发肿瘤为皮肤型、黏膜型或不明类型; ③ 随访时间不足6个月。本研究获复旦大学附属肿瘤医院医学伦理委员会批准 (伦理编号: 2203-ZZK-69-3), 所有参与研究的患者均签署研究知情同意书。

1.2 组织芯片制作

组织芯片制作的前期工作包括: 合理设计组织芯片布局, 详细记录每个孔位的编号及其对应的患者信息。取得由病理科医师确认的肿瘤组织标本, 用4%多聚甲醛溶液固定处理。将固定好的组织放入包埋盒, 梯度乙醇脱水。对组织进行3次浸蜡, 浸好蜡的组织放入包埋机内包埋, 待蜡凝固后将蜡块从包埋框中取出, 小心修整蜡块, 得到供体蜡块。每个供体蜡块切片进行H-E染色, 标记肿瘤组织部位。包埋机制作受体蜡块, 根据前期设计的布局钻孔, 供体蜡块在标记的肿瘤部位进行空芯针打孔, 将取得的组织芯转移至受体蜡块孔洞中。55℃温箱中加热, 在蜡块完全熔化前取出, 室温冷却, 使受体蜡块与供体组织芯融为一体。在切片机上对蜡块进行修正, 直至切到完整的组织芯片后, 将4 μm厚的切片贴到载玻片上, 60℃烤片3 min, 58℃继续烤片

18 h。切片每隔25张抽取1张进行H-E染色，确认各位点及肿瘤组织分布。

1.3 免疫组织化学染色

将组织芯片切片在二甲苯中脱蜡，梯度乙醇脱水。采用乙二胺四乙酸（ethylene diamine tetraacetic acid, EDTA）热诱导法进行抗原表位修复，采用血清封闭以减少非特异性结合。4℃温育一抗过夜，室温温育二抗1 h。滴加二氨基联苯胺（diaminobenzidine, DAB）显色底物，显示目标蛋白分布。使用苏木精对细胞核进行染色。梯度乙醇脱水，二甲苯透明化，最后进行封固。镜下观察可见蓝色的细胞核，以及淡黄色、棕黄色或棕褐色的目标蛋白。使用数字病理扫描仪进行全片成像。

由3名病理科医师独立在显微镜下进行阅片，对MITF表达情况进行评分。评分标准按照染色强度：阴性0分，淡黄色1分，棕黄色2分，棕褐色3分。阳性细胞1%~25%，1分；26%~50%，2分；26%~50%，3分；75%~100%，4分。评分值=染色强度分值×阳性细胞比例分值。根据评分值将患者分组，评分值≤6分为MITF低表达组（MITF-low），评分值≥7分为MITF高表达组（MITF-high）。

1.4 临床数据收集

所有患者的临床信息均来自复旦大学附属肿瘤医院电子数据库，随访信息来自复旦大学附属肿瘤医院肿瘤预防部、门诊或电话随访，随访截至2023年6月29日。肿瘤出现复发或转移、患者因任何原因死亡、随访时间达到5年，随访期间发生以上任一情况即终止随访。无病生存期（disease-free survival, DFS）定义为从原发灶切除至首次复发、死亡或未次随访的时间。总生存期（overall survival, OS）定义为从原发灶切除至死亡或未次随访的时间。临床信息包括性别、确诊时年龄、T分期、N分期、美国癌症联合会（American Joint Committee on Cancer, AJCC）分期、Clark分级、前哨淋巴结、溃疡、原发灶部位、组织学分型、辅助治疗。

依据第8版AJCC分期，I和II期黑色素瘤无区域淋巴结转移证据，当出现临床隐匿淋巴结转移，如前哨淋巴结活检阳性时归为III期。

术后辅助治疗所用免疫检查点抑制剂（immune checkpoint inhibitor, ICI）包括帕博利珠单抗、特瑞普利单抗等程序性死亡蛋白-1（programmed death-1, PD-1）抑制剂。细胞因

子治疗包括白细胞介素（interleukin, IL）和干扰素（interferon, IFN）治疗。

1.5 统计学处理

分类变量采用Pearson χ^2 检验进行相关性分析。生存分析采用Kaplan-Meier方法并进行log-rank检验。Logistic回归分析检验MITF表达水平的相关因素。COX单因素和多因素分析评估MITF表达水平及其他临床、病理学特征对DFS的影响。采用方差膨胀因子（variance inflation factor, VIF）评估变量间的共线性，VIF>5的变量在多因素分析中被排除。采用森林图展示COX多因素分析的风险比（hazard ratio, HR）及95% CI。 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。本研究统计分析应用STATA 18.0版软件完成，作图应用GraphPad Prism 9.5.1版软件完成。

2 结果

2.1 患者的临床、病理学特征及与MITF表达水平的关系

共纳入137例AM患者，纳入和排除标准流程图见图1。90%以上位于足部。按照组织学分类，86例为肢端雀斑样黑色素瘤（acral lentiginous melanoma, ALM），7例为结节性黑色素瘤（nodular melanoma, NM），2例为浅表扩散性黑色素瘤（superficial spreading melanoma, SSM），42例组织学分类不明。137例患者中，男性76例，女性61例，男女比例1.2:1.0。患者确诊时年龄范围为36~95岁，中位确诊年龄为64岁。前哨淋巴结活检（sentinel lymph node biopsy, SLNB）对黑色素瘤患者预后的判断及治疗方案的制订具有独特的价值^[5]，137例患者中，101例行SLNB，其中36例SLN阳性，65例SLN阴性。患者的基本信息、临床、病理学特征及辅助治疗情况见表1。

MITF表达水平与T分期、N分期、AJCC分期、Clark分级、前哨淋巴结及溃疡有显著相关性，与性别、确诊时年龄、原发灶部位及组织学分型无显著相关性。单因素分析结果显示，这些相关因素也是MITF高表达的危险因素。去除VIF>5的变量进行多因素分析，结果显示，N分期和溃疡是MITF高表达的独立危险因素。MITF表达水平的影响因素分析详见表2。

2.2 MITF在AM患者中的表达情况

MITF是一种核蛋白，阳性表达位于核内，需与黑色素形成的假阳性区分（图2）。在本研究纳入的137例AM患者中，MITF低表达82例，MITF高表达55例。

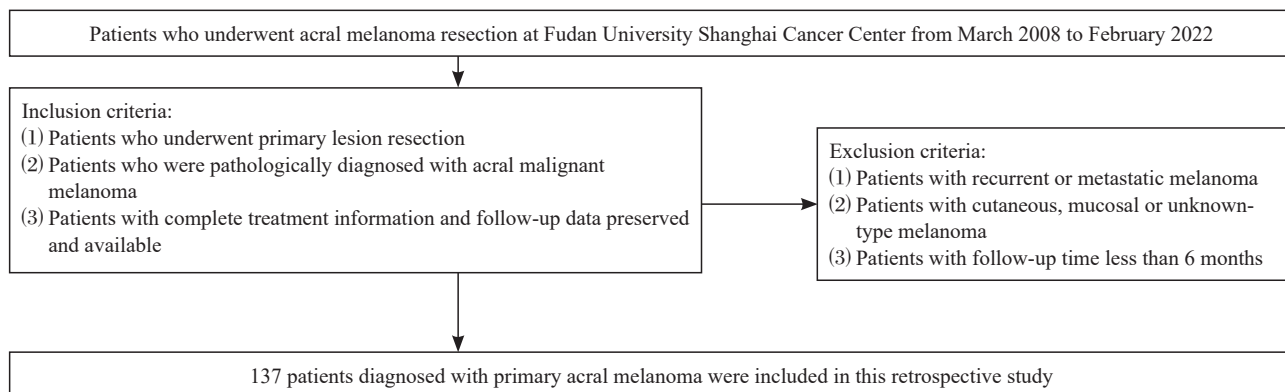


图1 患者纳入和排除标准流程图

Fig. 1 Flowchart of patient inclusion and exclusion criteria

表1 患者的基本信息、临床、病理学特征及辅助治疗情况

Tab. 1 Basic characteristics, clinical, pathological features and adjuvant therapeutic schedules of study participants stratified by MITF expression levels

					[n (%)]				
Characteristic	MITF-low (n=82)	MITF-high (n=55)	Pearson χ^2	P value	Characteristic	MITF-low (n=82)	MITF-high (n=55)	Pearson χ^2	P value
Gender			0.029	0.864	IV	52 (63.41)	27 (49.09)		
Male	45 (54.88)	31 (56.36)			V	13 (15.85)	21 (38.18)		
Female	37 (45.12)	24 (43.64)			Unknown	5 (6.10)	3 (5.45)		
Age at diagnosis/year			3.387	0.066	SLN			10.793	0.001
≤60	26 (31.71)	26 (47.27)			Positive	16 (19.51)	20 (36.36)		
>60	56 (68.29)	29 (52.73)			Negative	50 (60.98)	15 (27.27)		
T stage			9.459	0.024	Unknown	16 (19.51)	20 (36.36)		
T1	11 (13.41)	1 (1.82)			Ulceration			7.583	0.006
T2	14 (17.07)	5 (9.09)			Positive	34 (41.46)	36 (65.45)		
T3	27 (32.93)	18 (32.73)			Negative	48 (58.54)	19 (34.55)		
T4	30 (36.59)	31 (56.36)			Location			0.532	0.466
N stage			21.937	<0.001	Upper extremity	6 (7.32)	6 (10.91)		
N0	55 (67.07)	16 (29.09)			Lower extremity	76 (92.68)	49 (89.09)		
N1	13 (15.85)	14 (25.45)			Histology			2.198	0.532
N2	10 (12.20)	12 (21.82)			ALM	52 (63.41)	34 (61.82)		
N3	4 (4.88)	13 (23.64)			NM	3 (3.66)	4 (7.27)		
AJCC Stage			21.42	<0.001	SSM	2 (2.44)	0 (0.00)		
I	20 (24.39)	2 (3.64)			Unknown	25 (30.49)	17 (30.91)		
II	35 (42.68)	14 (25.45)			Adjuvant therapy			12.463	0.006
III	27 (32.93)	39 (70.91)			PD-1 inhibitors	22 (26.83)	27 (49.09)		
Clark level			12.531	0.006	Cytokines	29 (35.37)	6 (10.91)		
II	7 (8.54)	0 (0.00)			Observation	24 (29.27)	18 (32.73)		
III	5 (6.10)	4 (7.27)			Unknown	7 (8.54)	4 (7.27)		

表2 MITF表达水平的影响因素分析

Tab. 2 Univariate and multivariate analysis of MITF expression level

Characteristic	Univariate analysis			Multivariate analysis		
	OR	95% CI	P value	OR	95% CI	P value
Gender	1.062	0.534-2.113	0.864			
Age at diagnosis	0.518	0.256-1.048	0.067			
T stage	1.872	1.234-2.841	0.003	1.116	0.618-2.018	0.716
N stage	2.168	1.520-3.096	<0.001	1.893	1.281-2.795	0.001
AJCC Stage	4.183	2.040-6.746	<0.001			
Clark level	2.418	1.336-4.380	0.004	1.473	0.703-3.083	0.305
SLN	4.166	1.737-9.994	0.001			
Ulceration	2.901	1.420-5.930	0.003	2.907	1.239-6.814	0.014

OR: Odds ratio.

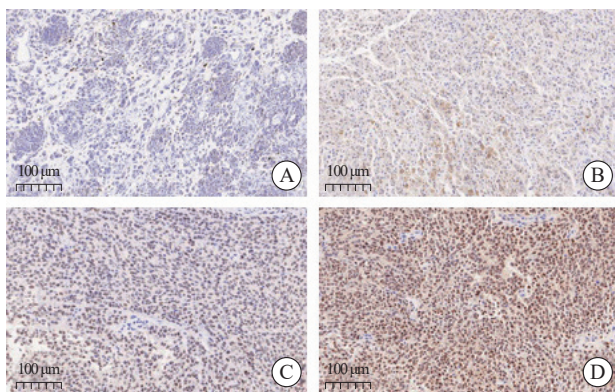


图2 MITF免疫组织化学染色结果

Fig. 2 MITF stained by immunohistochemistry in AM tissues

A: Negative; B: Low positive; C: Positive; D: High positive.

2.3 MITF表达水平与患者预后的关系

本研究的中位随访时间为25个月，中位DFS为41个月，发生复发、转移或死亡的事件数为

52例。中位OS未达到，发生死亡的事件数为28例。单因素COX回归分析结果显示，MITF表达水平、性别、T分期与DFS相关。多因素COX回归显示，MITF表达水平和T分期是疾病进展的独立危险因素。AM患者的预后影响因素分析详见表3和图3。

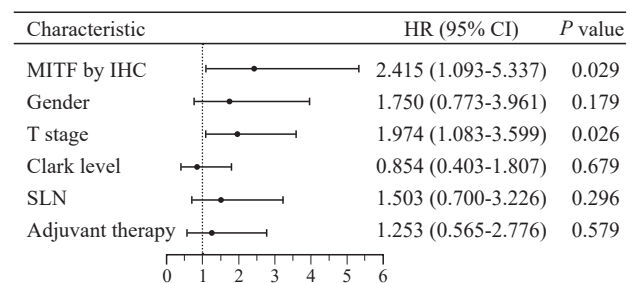


图3 AM患者预后影响因素分析的森林图

Fig. 3 Forest plot for analysis of prognostic factors in AM patients

表3 AM患者的预后影响因素分析

Tab. 3 Analysis of prognostic factors in AM patients

Characteristic	Univariate analysis			Multivariate analysis		
	HR	95% CI	P value	HR	95% CI	P value
MITF by IHC	1.844	1.048-3.246	0.034	2.415	1.093-5.337	0.029
Gender	1.991	1.120-3.539	0.019	1.750	0.773-3.961	0.179
Age at diagnosis	0.784	0.453-1.358	0.389			
T stage	1.777	1.237-2.553	0.002	1.974	1.083-3.599	0.026
N stage	1.195	0.930-1.534	0.163			
Clark level	1.416	0.886-2.264	0.146	0.854	0.403-1.807	0.679
SLN	1.390	0.713-2.710	0.333	1.503	0.700-3.226	0.296
Ulceration	0.630	0.663-1.972	0.630			
Adjuvant therapy	1.261	0.704-2.261	0.436	1.253	0.565-2.776	0.579

根据MITF表达水平的高低将患者分为两组, 以DFS为生存时间绘制Kaplan-Meier生存曲线并进行log-rank检验。其中MITF高表达组患者的中位DFS为35个月, MITF低表达组为49个月, 差异有统计学意义, 其中高表达MITF的患者总体预后较差(图4)。分析MITF表达水平对患者OS的影响并进行log-rank检验, 结果显示, 两组患者的OS差异无统计学意义(图5)。

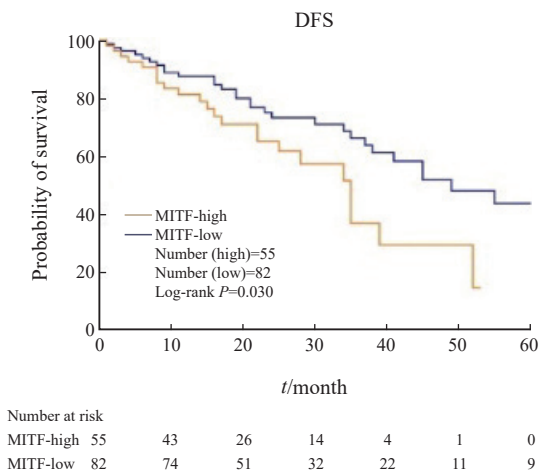


图4 MITF表达水平对AM患者DFS的影响

Fig. 4 DFS for patients with AM stratified based on MITF expression levels

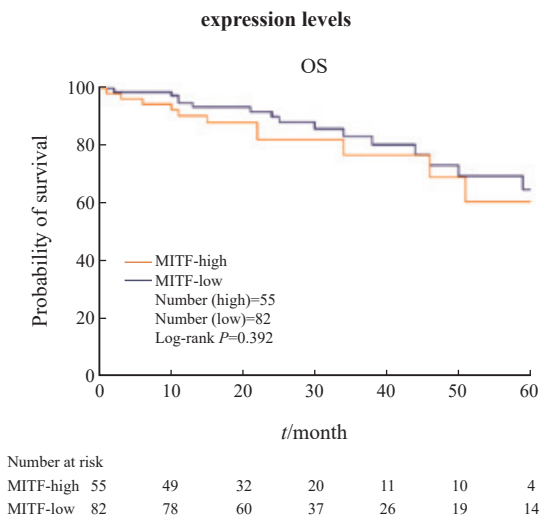


图5 MITF表达水平对AM患者OS的影响

Fig. 5 OS for patients with AM stratified based on MITF expression levels

2.4 MITF表达水平与ICI辅助治疗效果的关系

根据术后辅助治疗方案, 将患者分为ICI治疗组和对照组。ICI治疗组患者使用PD-1抑制剂, 对照组患者使用细胞因子治疗或观察。分析MITF高表达组患者术后辅助治疗方案对OS的影响, 结果显示, 使用ICI的患者与对照组在OS上

并无显著差异(图6), 而MITF低表达组术后辅助ICI治疗的患者OS显著优于对照组(图7)。

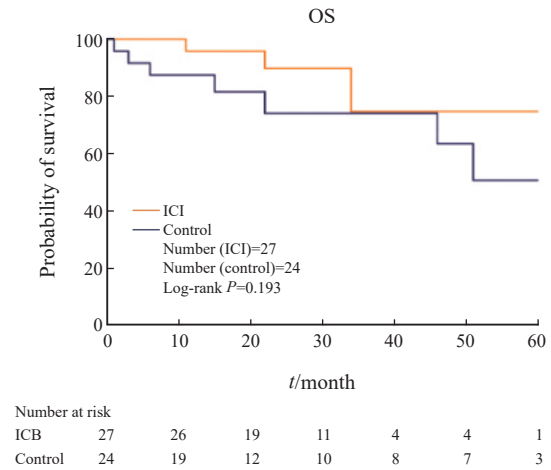


图6 辅助ICI治疗对MITF高表达患者OS的影响

Fig. 6 Effect of ICI on OS in patients with high MITF expression

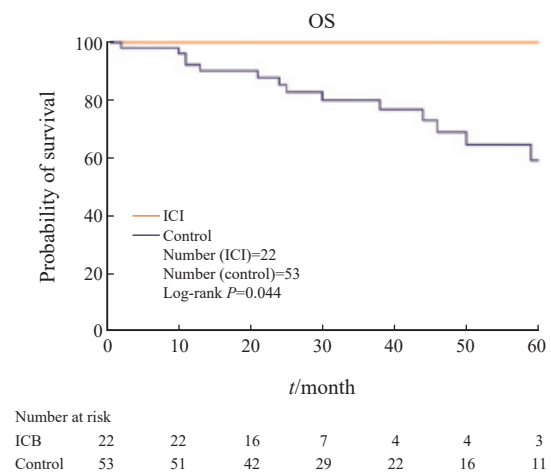


图7 辅助ICI治疗对MITF低表达患者OS的影响

Fig. 7 Effect of ICI on OS in patients with low MITF expression

3 讨 论

AM与CM除发生部位不同外, 还存在其他不同。CM与紫外线照射引起的驱动基因突变密切相关, 而肢端暴露于紫外线的机会较少, 肿瘤突变负荷(tumor mutational burden, TMB)较低。AM具有独特的驱动基因突变^[6], 但目前大多数药物是依据CM研发, AM患者使用后疗效并不理想^[7]。大多数AM患者就诊较迟^[8], 本研究数据也显示, III期AM患者占比高达48%。此外, 肢端比皮肤更容易受到较多的机械应力^[9]。

MITF参与从神经嵴细胞分化为黑色素细胞、黑色素细胞恶变为黑色素瘤细胞的整个过程。有研究^[10-11]显示, 黑色素细胞或神经嵴

祖细胞发生*BRAF V600E*突变，MITF将促进细胞的癌变过程。细胞恶变后，MITF通过调控众多基因的表达影响黑色素瘤细胞的异质性和可塑性，在黑色素瘤进展过程中发挥双重调节作用^[12]。MITF能够维持基因组稳定性，高水平表达可以抑制细胞衰老，维持肿瘤细胞的生长优势^[13]。MITF还能通过影响肿瘤细胞抗原的表达及呈递、免疫检查点配体的表达以及免疫微环境来影响免疫治疗效果。MITF通过转录调控DNA修复基因表达，维持基因组稳定性。MITF下调导致基因组不稳定，TMB升高^[13]。在免疫排斥型AM患者的肿瘤微环境中检测到MITF的表达显著上调^[14]。在免疫治疗耐药的转移性黑色素瘤患者中也发现，MITF阳性的黑色素瘤细胞亚群中T细胞低度浸润^[15]。这可能与MITF直接调节硬脂酰辅酶A去饱和酶（*stearoyl-CoA desaturase, SCD*）有关，SCD能够抑制炎症相关信号转导通路^[16]。免疫检查点B/T淋巴细胞衰减因子（*B and T lymphocyte attenuator, BTLA*）的配体疱疹病毒侵入介质（*herpes virus entry mediator, HVEM*）是MITF的靶基因，而干扰MITF的表达能够显著下调*HVEM*的转录^[17]。先前研究^[18]发现MITF的二聚体界面具有超动态性，一种小分子化合物TT-012能够特异性破坏MITF的二聚化。TT-012的发现改变了只能从上游通路抑制MITF的困境，具有重要的临床转化价值。

本研究表明，MITF高表达与肿瘤的不良临床、病理学特征及患者更短的DFS显著相关。通过 χ^2 检验发现，MITF表达水平与T分期、N分期、TNM分期、Clark水平分级、前哨淋巴结、溃疡均具有显著相关性，进一步的logistic回归分析提示N分期和溃疡是MITF高表达的独立危险因素。先前也有研究^[19]证实，MITF通过增强脂肪酸氧化促进AM的淋巴结转移。在DFS生存分析中，单因素COX回归分析显示，MITF表达水平、性别、T分期与DFS有显著关联性。在调整混杂因素后进行多因素COX回归分析，结果显示，MITF表达水平和T分期仍能独立预测DFS，其他因素的影响不再显著。在OS生存分析中，未发现MITF表达水平对患者的OS具有显著影响。

先前的一项Ⅲ期临床试验^[20]证实，早期CM患者辅助ICI治疗可显著降低复发和死亡的风

险。本研究发现与辅助细胞因子治疗或术后观察相比，MITF低表达患者辅助ICI治疗可显著提高OS，但MITF高表达患者两组的OS并无显著差异，提示MITF低表达的AM患者可以从术后早期ICI辅助治疗中获益。

本研究仍存在一定局限性。本研究中的患者均来自单中心，存在选择偏倚。样本量及随访时间相对有限，如ICI治疗组在随访期间未出现死亡事件，导致无法准确计算生存时间。此外，可能存在潜在的混杂因素，如肿瘤的分型等。

MITF高表达作为AM进展及不良预后的指标，能够为临床预后评估和个体化治疗方案的制订提供依据。由于目前对MITF的研究主要在CM中进行，而AM具有区别于CM的独特特征，因此需要继续深入开展AM的发病机制及防治研究。

第一作者：

王彤（ORCID: 0009-0005-0501-975X），硕士在读。

通信作者：

陈勇（ORCID: 0000-0002-7188-4566），主任医师，复旦大学附属肿瘤医院骨软组织外科副主任，E-mail: chen Yong@fudan.edu.cn。

作者贡献声明：

王彤：参与撰写论文；孙伟，徐宇，胡涂，刘琬琳，郑琼丹，邹孜斌，董子瑞，马文杰：参与论文修订；陈勇：提出研究方向，参与论文修订。

[参 考 文 献]

- [1] CHEN Y A, TEER J K, EROGLU Z, et al. Translational pathology, genomics and the development of systemic therapies for acral melanoma [J]. *Semin Cancer Biol*, 2020, 61: 149–157.
 - [2] 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(1): 85.
 - [3] HARTMAN M L, CZYZ M. MITF in melanoma: mechanisms behind its expression and activity [J]. *Cell Mol Life Sci*, 2015, 72(7): 1249–1260.
 - [4] HEALTH CHINA N. National guidelines for diagnosis and treatment of melanoma 2022 in China (English version) [J]. *Chin J Cancer Res*, 2022, 34(4): 335–342.
 - [5] 邹孜斌, 孙伟, 胡涂, 等. 前哨淋巴结活检在皮肤型和肢端型黑色素瘤临床诊疗中的价值 [J]. *中国癌症杂志*, 2022, 32(12): 1168–1177.
- ZOU Z J, SUN W, HU T, et al. Clinical value of sentinel lymph node biopsy in patients with cutaneous and acral melanoma

- [J] . *China Oncol*, 2022, 32(12): 1168–1177.
- [6] NEWELL F, WILMOTT J S, JOHANSSON P A, et al. Whole-genome sequencing of acral melanoma reveals genomic complexity and diversity [J] . *Nat Commun*, 2020, 11(1): 5259.
- [7] 陈柳含, 张洋洋, 李先安. 肢端恶性黑色素瘤临床特征及预后因素分析 [J] . *中国癌症杂志*, 2019, 29(5): 362–371.
CHEN L H, ZHANG Y Y, LI X A. Analysis of clinical characteristics and prognostic factors of acral melanoma [J] . *China Oncol*, 2019, 29(5): 362–371.
- [8] KLEMEN N D, WANG M, RUBINSTEIN J C, et al. Survival after checkpoint inhibitors for metastatic acral, mucosal and uveal melanoma [J] . *J Immunother Cancer*, 2020, 8(1): e000341.
- [9] CARVALHO L A D, AGUIAR F C, SMALLEY K S M, et al. Acral melanoma: new insights into the immune and genomic landscape [J] . *Neoplasia*, 2023, 46: 100947.
- [10] GARRAWAY L A, WIDLUND H R, RUBIN M A, et al. Integrative genomic analyses identify MITF as a lineage survival oncogene amplified in malignant melanoma [J] . *Nature*, 2005, 436(7047): 117–122.
- [11] KUMAR S M, DAI J, LI S, et al. Human skin neural crest progenitor cells are susceptible to *BRAF (V600E)*-induced transformation [J] . *Oncogene*, 2014, 33(7): 832–841.
- [12] RAMBOW F, MARINE J C, GODING C R. Melanoma plasticity and phenotypic diversity: therapeutic barriers and opportunities [J] . *Genes Dev*, 2019, 33(19/20): 1295–1318.
- [13] GIULIANO S, CHELI Y, OHANNA M, et al. Microphthalmia-associated transcription factor controls the DNA damage response and a lineage-specific senescence program in melanomas [J] . *Cancer Res*, 2010, 70(9): 3813–3822.
- [14] AUGUSTIN R C, NEWMAN S, LI A F, et al. Identification of tumor-intrinsic drivers of immune exclusion in acral melanoma [J] . *J Immunother Cancer*, 2023, 11(10): e007567.
- [15] QUEK C, PRATAPA A, BAI X Y, et al. Single-cell spatial multiomics reveals tumor microenvironment vulnerabilities in cancer resistance to immunotherapy [J] . *Cell Rep*, 2024, 43(7): 114392.
- [16] VIVAS-GARCÍA Y, FALLETTA P, LIEBING J, et al. Lineage-restricted regulation of SCD and fatty acid saturation by MITF controls melanoma phenotypic plasticity [J] . *Mol Cell*, 2020, 77(1): 120–137.e9.
- [17] MALISSEN N, MACAGNO N, GRANJEAUD S, et al. HVEM has a broader expression than PD-L1 and constitutes a negative prognostic marker and potential treatment target for melanoma [J] . *Oncoimmunology*, 2019, 8(12): e1665976.
- [18] 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.
- [19] WEI C Y, SUN W, SHEN K J, et al. Delineating the early dissemination mechanisms of acral melanoma by integrating single-cell and spatial transcriptomic analyses [J] . *Nat Commun*, 2023, 14(1): 8119.
- [20] LUKE J J, RUTKOWSKI P, QUEIROLO P, et al. Pembrolizumab versus placebo as adjuvant therapy in completely resected stage II B or II C melanoma (KEYNOTE-716): a randomised, double-blind, phase 3 trial [J] . *Lancet*, 2022, 399(10336): 1718–1729.

(收稿日期: 2025-05-21 修回日期: 2025-07-15)

(责任编辑: 李广涛)