



扫码阅读电子版

· 综述 ·

黑色素瘤不同器官转移机制的研究进展及展望

费一鸣, 赵莲君, 任宇, 邹征云

南京大学医学院附属鼓楼医院肿瘤中心, 江苏 南京, 210009

[摘要] 黑色素瘤是一种高度侵袭性的皮肤肿瘤, 也是皮肤癌相关患者死亡的主要原因。它可以从相对较小的原发肿瘤转移到多个部位, 包括淋巴结、肝脏、肺、脑和骨骼等。当肿瘤细胞从原发病变分离, 随着血液循环迁移, 穿透细胞外基质并侵入血管和(或)淋巴管, 并在远处形成肿瘤时, 就会发生转移性黑色素瘤。黑色素瘤转移能力是影响该疾病治疗和患者预后的关键因素之一。近年来, 针对恶性黑色素瘤转移机制的研究取得了重要进展, 如信号转导通路的激活促进血管生成拟态进而促使转移灶的生长、基因突变致使代谢适应性驱动以及肿瘤微环境重编码等。本综述旨在综合近年来的相关研究, 探讨恶性黑色素瘤向不同器官转移的关键机制, 包括基因突变、上皮-间质转化、肿瘤微环境、信号转导通路等。通过深入了解这些机制, 我们可以更好地理解恶性黑色素瘤的转移过程, 并为确立新的治疗策略提供依据。

[关键词] 恶性黑色素瘤; 转移机制; 肿瘤微环境; 信号转导通路; 基因突变

中图分类号: R739.5 文献标志码: A

DOI: 10.19401/j.cnki.1007-3639.2026.02.009

基金项目: 国家自然科学基金(82073365, 81872484); 南京大学医学院附属南京鼓楼医院临床研究专项资金(2024-LCYJ-DBZ-01)。

利益冲突: 作者均声明无利益冲突。

伦理批件: 不需要。

知情同意: 不需要。

引用本文: 费一鸣, 赵莲君, 任宇, 等. 黑色素瘤不同器官转移机制的研究进展及展望[J]. 中国癌症杂志, 2026, 36(2): 174-179.

CC协议: CC BY-NC-ND 4.0.

Funding: National Natural Science Foundation of China (82073365, 81872484); Funding for Clinical Trials from Nanjing Drum Tower Hospital, Affiliated Hospital of Medical School, Nanjing University (2024-LCYJ-DBZ-01).

Conflicts of interest: authors all declare no conflicts of interest.

Ethical approval: not required.

Informed consent: not required.

Cite this article: FEI Y M, ZHAO L J, REN Y, et al. Progress and perspectives in the research on mechanisms of organ-specific metastasis in melanoma [J]. Chin Oncol, 2026, 36(2): 174-179.

CC license: CC BY-NC-ND 4.0.

Progress and perspectives in the research on mechanisms of organ-specific metastasis in melanoma FEI Yiming, ZHAO Lianjun, REN Yu, ZOU Zhengyun (Department of oncology, Nanjing Drum Tower Hospital, Affiliated Hospital of Medical School, Nanjing University, Nanjing 210009, Jiangsu Province, China)

Correspondence to: ZOU Zhengyun E-mail: zouzhengyun001@163.com

[Abstract] Melanoma is a highly aggressive skin tumor and the leading cause of skin cancer related death. It can spread from a relatively small primary tumor and metastasize to multiple sites, including lymph nodes, liver, lung, brain, and bone, among others. Metastatic melanoma occurs when tumor cells separate from the primary lesion, migrate with circulating blood flow, penetrate the extracellular matrix and invade blood vessels and/or lymphatics, and form tumors at a distance. The ability of melanoma to metastasize is one of the key factors in the treatment and prognosis of this disease. In recent years, important progress has been made in the study of the mechanism of malignant melanoma metastasis. For instance, activation of signaling pathways promotes the formation of vasculogenic mimicry, thereby inducing the growth of metastatic foci, while genetic mutations drive metabolic adaptation and reprogramming of the tumor microenvironment. This review aims to summarize the relevant literature in recent years and explore the key mechanisms of malignant melanoma metastasis to different organs, including gene mutation, epithelial-mesenchymal transition, tumor microenvironment, and signal transduction pathways. By gaining insight into these mechanisms, we can better understand the metastatic process of malignant melanoma and provide a theoretical basis for the development of new therapeutic strategies.

[Key words] Malignant melanoma; Metastasis mechanism; Tumor microenvironment; Signal transduction pathway; Gene mutation

黑色素瘤是一种源于黑色素细胞的高度侵袭性恶性肿瘤。虽然黑色素瘤的研究近年来取得了令人瞩目的进展, 但转移性黑色素瘤的发病率在过去10年中依旧有所增加^[1]。黑色素瘤的转移性导致了患者较差的预后, 转移灶在重要器官中的生长, 破坏了器官正常结构和功能, 可导致多

器官功能障碍综合征, 此外转移灶往往比原发肿瘤更具有侵袭性和耐药性, 是治疗失败和患者死亡的主要原因^[2]。肿瘤转移是一个多步骤的连续过程, 是肿瘤细胞与肿瘤微环境之间相互作用的结果, 受到多因素的影响。学者也对其转移机制提出了不同的学说, 包括循环肿瘤细胞

(circulating tumor cell, CTC) 学说、种子-土壤学说、上皮-间质转化 (epithelial-mesenchymal transition, EMT) 学说等。目前认为, 肿瘤转移主要分为以下7个步骤: EMT; 血管生成; 侵袭表型的获取; 内渗进入血管, CTC形成; 外渗和定植; 肿瘤微转移灶的形成 (静息或休眠期肿瘤细胞); 肿瘤巨转移灶^[3]。转移是影响患者预后的重要因素。因此, 了解控制肿瘤细胞转移行为的分子机制是成功治疗癌症的关键^[4]。

肿瘤转移的器官倾向性表现为特定的肿瘤细胞总是倾向于转移到特定的组织器官, 这便需要待转移器官营造一个适合肿瘤细胞在此处定植、生长, 并形成继发转移灶的环境, 即“转移前微环境” (pre-metastatic niche, PMN)。不同类型的肿瘤细胞可以分泌特定的细胞因子, 通过靶向性干预PMN, 使PMN发生分子和细胞水平的器质性改变, 从而为肿瘤细胞的定植提供适宜的环境, 促进肿瘤靶向性转移^[5]。黑色素瘤具有全面的转移潜力, 任何器官或组织都可以发生黑色素瘤转移^[6]。黑色素瘤患者最常见的转移部位包括淋巴结 (lymph node, LN)、肝脏、肺、脑和骨等。随着研究的不断深入, 接受各种治疗的黑色素瘤患者的生存率不断提高, 加上新的检测技术的出现, 使腹膜、胃肠道等一些罕见转移部位的检出率逐渐提升。转移部位功能细胞类型、免疫细胞群和血管通透性的组织特异性差异, 均影响CTC的进入和转移性黑色素瘤的发展, 尤其在肿瘤微环境与其相互作用方面, 包括一些常见的信号转导通路及伴随基因的异常激活等, 导致器官组织特异性转移。本综述旨在综合近年来文献探索恶性黑色素瘤发生LN、肝脏、肺、脑、骨转移的机制, 进一步为新的治疗策略提供理论依据。

1 黑色素瘤LN转移的研究进展

黑色素瘤具有较强的侵袭性和增殖能力, 转移速度相对较快, 短时间内即可出现远处转移, 但区域肿瘤引流或前哨淋巴结 (sentinel lymph node, SLN) 几乎总是最易发生转移和观察到转移的部位。因此, SLN活检对各亚型恶性黑色素瘤患者的预后预测至关重要。黑色素瘤转移的关键在于肿瘤细胞浸润上皮基膜并侵入下层的血管组织中进行增殖。肿瘤-血管界面可以通过肿瘤周围或肿瘤内血管生成和淋巴管生成建立^[7]。在黑色素瘤中, LN转移由黑色素瘤细胞分泌淋巴管生成因子引起^[8]。值得注意的是, SLN在癌转移前需要经历结构重塑, 这一过程由肿瘤衍生的

细胞外介质如可溶性因子和细胞外囊泡 (extracellular vesicle, EV) 介导^[9]。细胞外介质通过促进淋巴管生成、血管重塑以及免疫抑制性细胞因子或趋化因子的分泌来使LN发生变化, 有助于在肿瘤引流LN内形成PMN^[10]。EV、血管内皮生长因子 (vascular endothelial growth factor, VEGF)、转化生长因子- β (transforming growth factor- β , TGF- β)、碱性成纤维细胞生长因子 (basic fibroblast growth factor, bFGF)、辅助性T2 (T helper 2 cell, Th2) 细胞因子、白细胞介素 (interleukin, IL)、趋化因子等参与转移性LN改变, 如干细胞 (stem cell, SC) 增殖、淋巴管生成和细胞外基质 (extracellular matrix, ECM) 重塑等^[11]。Guetter等^[12]研究显示, 进入LN的早期播散性癌细胞 (disseminated cancer cell, DCC) 在CD8⁺T细胞产生的干扰素- γ (interferon- γ , IFN- γ) 作用下, 去分化为神经嵴样表型, 并分泌携带CD155、CD276的小细胞外囊泡 (small cell EV, sEV), 抑制CD8⁺T细胞增殖, 促进早期免疫逃逸和转移灶的形成。García-Silva等^[13]的研究发现, 来自黑色素瘤衍生EV的神经生长因子受体 (neurotrophic factor receptor, NGFR; p75NTR) 可通过淋巴系统扩散, 并触发淋巴管内皮细胞 (lymphatic endothelial cell, LEC) 中细胞外信号调节激酶 (extracellular signal-regulated kinase, ERK)、核因子- κ B (nuclear factor- κ B, NF- κ B) 激活以及细胞间细胞黏附分子-1 (intercellular cell adhesion molecule-1, ICAM-1) 过表达, 增强淋巴管生成和肿瘤细胞黏附, 从而促进LN转移微环境的形成及转移的发生。黑色素瘤细胞产生的EV还可以通过上调PD-L1将正常的髓系细胞转化为髓源性抑制细胞 (myeloid-derived suppressor cell, MDSC)^[14]; MDSC通过影响T细胞活化、募集免疫抑制调节性T细胞 (regulatory T cell, Treg)、与T细胞上的抑制性受体结合以及释放免疫抑制细胞因子和介质 (如活性氧和一氧化氮) 来抑制抗肿瘤免疫反应, 从而促进黑色素瘤LN的转移^[15]。此外, 肿瘤微环境中的炎症信号和生长因子可促使LEC连接得不稳定并增加淋巴管通透性, 从而促进黑色素瘤细胞进入淋巴管^[16]。Zhu等^[17]研究发现, AMPK介导的脂肪酸代谢以IFN- γ 信号依赖性方式影响LEC的淋巴屏障功能, 导致黑色素瘤细胞的跨淋巴内皮迁移及LN转移。以上研究揭示了黑色素瘤淋巴转移的调节机制, 可能为黑色素瘤转移的

防治提供潜在靶点。

2 黑色素瘤肝转移的研究进展

肝脏血供丰富, 具有门静脉和肝动脉的双重血供 (CTC 很容易被截留), 是黑色素瘤常见的转移脏器之一。尤其是对于葡萄膜黑色素瘤 (uveal melanoma, UM) 来说, 约 50% 的 UM 患者发生肝转移^[18]。而 UM 对肝脏的转移倾向, 不能仅靠解剖学上的联系来解释, 而更多的是依赖于肝脏的特点和免疫抑制微环境。葡萄膜黑色素瘤细胞中受体酪氨酸激酶 (receptor tyrosine kinase, RTK) 的高表达允许刺激下游信号级联反应, 包括丝裂原活化蛋白激酶 (mitogen-activated protein kinase, MAPK) 和磷脂酰肌醇 3-激酶 (phosphatidylinositol 3-kinase, PI3K) / 蛋白激酶 B (protein kinase B, AKT) 信号转导通路, 有助于肿瘤进展和转移能力的获得^[19]。UM 中一种称为细胞间质上皮转换因子 (cellular-mesenchymal epithelial transition factor, cMET) 的跨膜蛋白的表达增加, 该蛋白被称为肝细胞生长因子 (hepatocyte growth factor, HGF) 的唯一受体。HGF 对 cMET 的过度激活有助于 UM 的发育, 而肝脏是 HGF 的主要来源。HGF/MET 信号转导通路主要通过 UM 细胞系中的 PI3K/AKT 信号转导通路控制细胞迁移和细胞黏附^[20]。另外, 肝转移的另一个原因是存在于肝脏中的生长因子, 如胰岛素样生长因子-1 (insulin-like growth factor-1, IGF-1), 而其受体如 IGF-1R 和其他 RTK 在 20%~73% 的原发性葡萄膜黑色素瘤标本中表达, 其表达与肝转移风险增加相关^[21]。此外, Seitz 等^[22] 的研究发现, 肝星状细胞 (hepatic stellate cell, HSC) 作为转移性微环境的主要参与者也在 CTC 的定植和生长中发挥作用, HSC 分泌的可溶性因子促进了 UM 细胞的增殖, 并且 ERK 和 c-Jun 氨基末端激酶 (c-Jun N-terminal kinase, JNK) 信号转导通路的激活在其中发挥作用; 活化的 HSC 分泌的成纤维细胞生长因子 9 (fibroblast growth factor 9, FGF9), 通过激活 FGF/FGF 受体系统, 促进 UM 细胞的致瘤性, 从而促进肝转移。Ouyang 等^[23] 的研究发现, 一种分泌型神经肽前体, 神经生长因子诱导基因 (nerve growth factor inducible, VGF) 可能通过转化生长因子- β /Smad 信号转导通路 (transforming growth factor- β /smad signaling pathway, TGF- β /SMAD), 经自分泌和旁分泌环路触发 HSC 的活化, 活化的 HSC 进一步反馈增强 *Gag* 突变型 UM 细胞的侵袭能力, 从而促进

UM 的肝转移。

3 黑色素瘤肺转移的研究进展

首先在解剖学上, 肺组织的面积较大, 血管系统丰富, CTC 易停留、定植于此。与发生在其他器官的转移类似, 肺也有其独特的肿瘤免疫微环境来促进肿瘤细胞的转移。有研究^[24] 发现肿瘤细胞诱导的血小板聚集 (tumor cell-induced platelet aggregation, TCIPA) 在肿瘤转移级联反应中对于众多生长和促/抗血管生成因子起到不可或缺的作用, 当血小板与肿瘤细胞接触时, 肿瘤细胞吸引并诱导血小板聚集、释放颗粒并与周围环境相互作用, 或肿瘤细胞通过黏附分子、细胞因子或细胞外囊泡交换生物学信息。研究^[25] 表明, TCIPA 不直接促进肿瘤细胞迁移, 而是通过肿瘤细胞培养的血小板触发肿瘤相关巨噬细胞 (tumor-associated macrophage, TAM) 的募集, 参与诱导 TAM 极化为 M2 型, 来促进黑色素瘤肺转移。平足蛋白 (podoplanin, PDPN) 是一种黏蛋白型蛋白质, 具有包括调节血管发育、细胞运动、肿瘤发生和转移等多种作用, C 型凝集素样受体-2 (c-type lectin like receptor-2, CLEC-2) 是血小板表面表达的平足蛋白 PDPN 受体, 通过诱导血小板活化、聚集和生物活性分子的分泌来促进肿瘤细胞转移, 最终促进肿瘤细胞存活, 黏附到血管壁, 外渗到新的转移部位并生长。Sheng 等^[26] 研究发现, PDPN/CLEC-2 介导的肿瘤细胞诱导的血小板聚集是黑色素瘤肺转移的关键因素。Bao 等^[27] 研究发现, *PA2G4* 基因编码的 Ebp1 蛋白也参与黑色素瘤细胞的转移和增殖, Ebp1 蛋白通过激活 EMT 和 Wnt/ β -catenin 信号转导通路提高黑色素瘤细胞的侵袭与迁移能力, 促进黑色素瘤细胞的恶性进展和肺转移。Scortegagna 等^[28] 研究发现, 衰老通过年龄相关的巨噬细胞亚群 TREM2⁺ 的显著增加, 塑造免疫抑制性肿瘤微环境, 导致免疫治疗耐药, 进而促进肺转移。

4 黑色素瘤脑转移的研究进展

黑色素瘤患者易发生脑转移, 且此类患者的预后很差。除了遗传因素外, 脑转移瘤的形成还受到脑转移肿瘤细胞与脑微环境细胞成分相互作用的控制。大脑微环境由几种常驻细胞类型组成: 内皮细胞、星形胶质细胞、小胶质细胞和神经元。为了发生脑转移, 黑色素瘤细胞必须到达脑脉管系统, 附着于覆盖微血管壁的内皮细胞, 外渗脑内皮并侵入脑实质, 增殖并诱导血管生成^[29]。Izraely 等^[30] 的研究着手确定黑色素瘤-

小胶质细胞之间的相互作用,小胶质细胞中IL-6/STAT3/SOCS3信号转导通路的激活会增强黑色素瘤脑转移。STAT3激活被证明通过诱导血管生成、细胞侵袭、基质金属蛋白酶-2 (matrix metallo-proteinase-2, MMP-2) 分泌和细胞因子表达来促进黑色素瘤的脑转移 (melanoma brain metastases, MBM)^[31]。近期 Rodriguez-Baena 等^[32]发现,小胶质细胞中Rela/NF- κ B信号转导通路的激活与MBM生长有关。此外 Adir 等^[33]发现,小胶质细胞暴露于MBM细胞分泌的因子 [主要是白血病抑制因子 (leukemia inhibitory factor, LIF)] 会导致产生表达高或低水平JunB的小胶质细胞异质群体。高表达JunB的小胶质细胞群表现出促肿瘤表型,有助于形成免疫抑制微环境,其修饰的分泌组可促进黑色素瘤基因表达改变。另一方面,表达低水平JunB的小胶质细胞群表现出抗肿瘤表型,从而减缓黑色素瘤的进展。两种细胞类型的增殖、MMP-2活性增强和迁移能力的提高,这种效应可以进一步增强黑色素瘤和小胶质细胞之间的相互作用,通过正反馈营造一个支持转移的生态位^[34]。除了小胶质细胞在MBM转移中起到关键性的作用,星形胶质细胞在原发性和继发性神经恶性肿瘤的发展中也具有重要作用,Rigg 等^[35]的研究表明,星形胶质细胞通过从MBM细胞转移EV包装的miR-146a-5p进行重塑,从而增加Notch信号转导,随后激活与Notch信号转导通路相关的几种下游信号蛋白和转录因子。Notch信号转导通路的激活会对肿瘤的发展产生多种影响,这包括抑制细胞凋亡、促进血管生成、诱导EMT,最终导致脑转移的形成^[36]。上述分子机制可以促进新疗法的研发。更加有针对性地治疗黑色素瘤脑转移的患者,可提高患者的生活质量、延长生存时间。

5 黑色素瘤骨转移的研究进展

骨转移也是恶性黑色素瘤的常见转移途径,可以导致患者生活质量的下降和死亡率的升高。黑色素瘤骨转移在影像学检查中主要表现为溶骨性病变,通常存在于中轴骨骼,主要是颅骨、脊柱、骨盆和肋骨^[37]。Fornetti 等^[38]的研究表明,骨转移的进展需要肿瘤细胞与肿瘤微环境 (包括免疫细胞) 之间的相互作用。骨微环境为转移性癌细胞的生长和存活提供了肥沃的土壤,其特点是钙浓度高、氧水平低、血管形成程度高和酸中毒环境^[39]。Jia 等^[40]的研究表明,骨细胞在暴露于黑色素瘤细胞时会释放趋化因子CXCL5,

黑色素瘤细胞可以通过调节CXCL5的分泌将骨细胞转化为促肿瘤细胞,从而促进骨微环境中转移性黑色素瘤细胞的迁移和侵袭。此外,在体外和体内抑制CXCL5-CXCR2轴可显著减少由骨细胞衍生的CXCL5诱导的黑色素瘤骨转移的发生。有研究^[41]表明,RANK-RANKL-OPG信号转导通路 [核因子- κ B受体激活剂 (receptor activator of nuclear factor- κ B, RANK)、核因子- κ B配体受体激活剂 (receptor activator of nuclear factor- κ B ligand, RANKL) 和骨保护素 (osteoprotegerin, OPG)] 在骨转移中也起着重要作用。以RANKL信号转导通路为介质的肿瘤细胞、骨髓基质细胞和破骨细胞之间的恶性循环是溶骨转移的核心机制。骨转移性肿瘤产生各种细胞因子,如IL和TNF- α ,诱导RANKL的表达,导致破骨细胞活化、骨破坏和免疫抵抗,肿瘤细胞利用RANKL信号转导通路逃避免疫监视^[42]。此外 Deiana 等^[43]研究发现,成骨分化的主要转录因子RUNX2通过RUNT结构域来调节AKT和ERK信号转导通路参与甲状旁腺激素相关蛋白 (parathyroid hormone-related protein, PTHrP) 的表达,从而促进骨转移。此外,Wang 等^[44]研究发现骨髓脂肪细胞数量的增加促进黑色素瘤骨转移。骨髓脂肪细胞可为骨髓中癌细胞的定植和生长提供有利条件。

6 总结与展望

黑色素瘤向不同器官转移的趋向性十分复杂,涉及多条信号转导通路,各通路之间相互影响、相互作用,共同导致肿瘤免疫微环境等发生变化,最终促成黑色素瘤的转移。其分子机制正在从单个基因、单个通路向网络化、系统化方向发展。因此,发现调控黑色素瘤转移过程中肿瘤细胞与微环境的动态相互作用,也为临床治疗提供了新的思路。然而,目前仍缺乏针对不同器官易感性的研究,这就需要未来的研究和治疗策略充分考虑肿瘤细胞的内在特性、微环境的影响以及宿主因素的调节作用,通过多学科交叉和新技术应用,实现转移性黑色素瘤的精准防控,为未来黑色素瘤转移的治疗提供依据。

第一作者:

费一鸣 (ORCID: 0009-0001-0055-7613), 硕士研究生在读, 住院医师。

通信作者:

邹征云 (ORCID: 0000-0002-8719-6135), 博士研究生导师, 主任医师, E-mail: zouzhenyun001@163.com。

作者贡献声明:

费一鸣: 文献检索、论文初稿撰写和总结; 赵莲君、任宇: 文献检索、指导与修改; 邹征云: 论文指导、修订及审阅。

[参 考 文 献]

- [1] KERKOUR T, MEIJERS R W J, HOLLESTEIN L M, et al. Genetic concordance in melanoma: insights from primary tumors and their matched distant metastases [J]. *Melanoma Res*, 2025, 35(3): 162-169.
- [2] SHI X L, WANG X Y, YAO W T, et al. Mechanism insights and therapeutic intervention of tumor metastasis: latest developments and perspectives [J]. *Signal Transduct Target Ther*, 2024, 9(1): 192.
- [3] CASTANEDA M, DEN HOLLANDER P, KUBURICH N A, et al. Mechanisms of cancer metastasis [J]. *Semin Cancer Biol*, 2022, 87: 17-31.
- [4] KOROKNAI V, SZÁSZ I, BALÁZS M. Gene expression changes in cytokine and chemokine receptors in association with melanoma liver metastasis [J]. *Int J Mol Sci*, 2023, 24(10): 8901.
- [5] 邹伟, 张婷婷, 曹玉珠, 等. 肿瘤转移前微环境形成机制的研究进展 [J]. *中国药理学通报*, 2018, 34(10): 1348-1352.
ZOU W, ZHANG T T, CAO Y Z, et al. Research progress of mechanism of pre-metastatic niches formation [J]. *Chin Pharmacol Bull*, 2018, 34(10): 1348-1352.
- [6] NASCENTES MELO L M, KUMAR S, RIESS V, et al. Advancements in melanoma cancer metastasis models [J]. *Pigment Cell Melanoma Res*, 2023, 36(2): 206-223.
- [7] LUND A W. Standing watch: immune activation and failure in melanoma sentinel lymph nodes [J]. *Clin Cancer Res*, 2022, 28(10): 1996-1998.
- [8] WEN D, LIANG T, CHEN G J, et al. Adipocytes encapsulating telratolimod recruit and polarize tumor-associated macrophages for cancer immunotherapy [J]. *Adv Sci*, 2023, 10(5): 2206001.
- [9] SUMAN S, MARKOVIC S N. Melanoma-derived mediators can foster the premetastatic niche: crossroad to lymphatic metastasis [J]. *Trends Immunol*, 2023, 44(9): 724-743.
- [10] BENITO-MARTÍN A, JASIULIONIS M G, GARCÍA-SILVA S. Extracellular vesicles and melanoma: new perspectives on tumor microenvironment and metastasis [J]. *Front Cell Dev Biol*, 2023, 10: 1061982.
- [11] LEARY N, WALSER S, HE Y L, et al. Melanoma-derived extracellular vesicles mediate lymphatic remodelling and impair tumour immunity in draining lymph nodes [J]. *J Extracell Vesicles*, 2022, 11(2): e12197.
- [12] GUETTER S, KÖNIG C, KOERKEL-QU H, et al. MCSP(+) metastasis founder cells activate immunosuppression early in human melanoma metastatic colonization [J]. *Nat Cancer*, 2025, 6(6): 1017-1034.
- [13] GARCÍA-SILVA S, BENITO-MARTÍN A, NOGUÉS L, et al. Melanoma-derived small extracellular vesicles induce lymphangiogenesis and metastasis through an NGFR-dependent mechanism [J]. *Nat Cancer*, 2021, 2(12): 1387-1405.
- [14] HE H X, QIAO B J, GUO S P, et al. Induction of T helper 17 cell response by interleukin-7 in patients with primary cutaneous melanoma [J]. *Melanoma Res*, 2021, 31(4): 328-337.
- [15] DU Z M, FENG Y Y, ZHANG H, et al. Melanoma-derived small extracellular vesicles remodel the systemic onco-immunity via disrupting hematopoietic stem cell proliferation and differentiation [J]. *Cancer Lett*, 2022, 545: 215841.
- [16] YANG J, BERGDORF K, YAN C, et al. CXCR2 expression during melanoma tumorigenesis controls transcriptional programs that facilitate tumor growth [J]. *Mol Cancer*, 2023, 22(1): 92.
- [17] ZHU L Y, BAI Y Y, LI A Q, et al. IFN- γ -responsiveness of lymphatic endothelial cells inhibits melanoma lymphatic dissemination via AMPK-mediated metabolic control [J]. *Biochim Biophys Acta Mol Basis Dis*, 2024, 1870(7): 167314.
- [18] JIN B, YANG L, YE Q Y, et al. Ferroptosis induced by DCPS depletion diminishes hepatic metastasis in uveal melanoma [J]. *Biochem Pharmacol*, 2023, 213: 115625.
- [19] LUBRANO S, CERVANTES-VILLAGRANA R D, ARANG N, et al. Unraveling resistance mechanisms to G α q pathway inhibition in uveal melanoma: insights from signaling-activation library screening [J]. *Cancers*, 2025, 18(1): 74.
- [20] MACHIRAJU D, HASSEL J C. Targeting the cMET pathway to enhance immunotherapeutic approaches for mUM patients [J]. *Front Oncol*, 2023, 12: 1068029.
- [21] RAMOS R, CABRÉ E, VINYALS A, et al. Orthotopic murine xenograft model of uveal melanoma with spontaneous liver metastasis [J]. *Melanoma Res*, 2023, 33(1): 1-11.
- [22] SEITZ T, JOHN N, SOMMER J, et al. Role of fibroblast growth factors in the crosstalk of hepatic stellate cells and uveal melanoma cells in the liver metastatic niche [J]. *Int J Mol Sci*, 2022, 23(19): 11524.
- [23] OUYANG S M, SHI S, DING W, et al. Neuropeptide precursor VGF promotes liver metastatic colonization of G α q mutant uveal melanoma by facilitating tumor microenvironment via paracrine loops [J]. *Adv Sci*, 2024, 11(46): 2407967.
- [24] MITRUGNO A, TASSI YUNGA S, SYLMAN J L, et al. The role of coagulation and platelets in colon cancer-associated thrombosis [J]. *Am J Physiol Cell Physiol*, 2019, 316(2): C264-C273.
- [25] CHEN Y Y, ZHOU J, LIU Z S, et al. Tumor cell-induced platelet aggregation accelerates hematogenous metastasis of malignant melanoma by triggering macrophage recruitment [J]. *J Exp Clin Cancer Res*, 2023, 42(1): 277.
- [26] SHENG M J, SUN R, FU J X, et al. The podoplanin-CLEC-2 interaction promotes platelet-mediated melanoma pulmonary metastasis [J]. *BMC Cancer*, 2024, 24(1): 399.
- [27] BAO Y Q, CUI J S, YUE Y Y, et al. ERBB3 binding protein 1 promotes the progression of malignant melanoma through activation of the Wnt/ β -catenin signaling pathway [J]. *Cancer Cell Int*, 2022, 22(1): 44.
- [28] SCORTEGAGNA M, MURAD R, BINA P, et al. Age-associated modulation of TREM1/2-expressing macrophages promotes melanoma progression and metastasis [J]. *Cancer Res*, 2025, 85(12): 2218-2233.
- [29] STRICKLAND M R, ALVAREZ-BRECKENRIDGE C, GAINOR J F, et al. Tumor immune microenvironment of brain metastases: toward unlocking antitumor immunity [J]. *Cancer Discov*, 2022, 12(5): 1199-1216.
- [30] IZRAELY S, BEN-MENACHEM S, MALKA S, et al. The

- vicious cycle of melanoma-microglia crosstalk: inter-melanoma variations in the brain-metastasis-promoting IL-6/JAK/STAT3 signaling pathway[J]. *Cells*, 2023, 12(11): 1513.
- [31] HIDDING U, MIELKE K, WAETZIG V, et al. The c-Jun N-terminal kinases in cerebral microglia: immunological functions in the brain[J]. *Biochem Pharmacol*, 2002, 64(5/6): 781-788.
- [32] RODRIGUEZ-BAENA F J, MARQUEZ-GALERA A, BALLESTEROS-MARTINEZ P, et al. Microglial reprogramming enhances antitumor immunity and immunotherapy response in melanoma brain metastases[J]. *Cancer Cell*, 2025, 43(3): 413-427.e9.
- [33] ADIR O, SAGI-ASSIF O, MESHEL T, et al. Heterogeneity in the metastatic microenvironment: JunB-expressing microglia cells as potential drivers of melanoma brain metastasis progression[J]. *Cancers*, 2023, 15(20): 4979.
- [34] SU S C, LIU Q, CHEN J Q, et al. A positive feedback loop between mesenchymal-like cancer cells and macrophages is essential to breast cancer metastasis[J]. *Cancer Cell*, 2014, 25(5): 605-620.
- [35] RIGG E, WANG J W, XUE Z W, et al. Inhibition of extracellular vesicle-derived miR-146a-5p decreases progression of melanoma brain metastasis via Notch pathway dysregulation in astrocytes[J]. *J Extracell Vesicles*, 2023, 12(10): 12363.
- [36] XING F, KOBAYASHI A, OKUDA H, et al. Reactive astrocytes promote the metastatic growth of breast cancer stem-like cells by activating Notch signalling in brain[J]. *EMBO Mol Med*, 2013, 5(3): 384-396.
- [37] CHEN P T, MANVAR K, CHAUDHRY R, et al. Acral lentiginous melanoma with multiple bone metastasis: case report[J]. *Pan Afr Med J*, 2023, 45: 141.
- [38] FORNETTI J, WELM A L, STEWART S A. Understanding the bone in cancer metastasis[J]. *J Bone Miner Res*, 2018, 33(12): 2099-2113.
- [39] BEN-GHEDALIA-PELED N, VAGO R. Wnt signaling in the development of bone metastasis[J]. *Cells*, 2022, 11(23): 3934.
- [40] JIA Y W, ZHANG F L, MENG X Y, et al. Osteocytes support bone metastasis of melanoma cells by CXCL5[J]. *Cancer Lett*, 2024, 590: 216866.
- [41] ZHOU S J, LI J R, YING T T, et al. StemRegenin 1 attenuates the RANKL-induced osteoclastogenesis via inhibiting AhR-c-src-NF-κB/p-ERK MAPK-NFATc1 signaling pathway[J]. *iScience*, 2024, 27(5): 109682.
- [42] LIU C, WANG M, XU C L, et al. Immune checkpoint inhibitor therapy for bone metastases: specific microenvironment and current situation[J]. *J Immunol Res*, 2021, 2021: 8970173.
- [43] DEIANA M, DALLE CARBONARE L, SERENA M, et al. A potential role of RUNX2- RUNT domain in modulating the expression of genes involved in bone metastases: an *in vitro* study with melanoma cells[J]. *Cells*, 2020, 9(3): 751.
- [44] WANG J, CHEN G L, CAO S, et al. Adipogenic niches for melanoma cell colonization and growth in bone marrow[J]. *Lab Invest*, 2017, 97(6): 737-745.

(收稿日期: 2025-01-30 修回日期: 2025-12-18)

(责任编辑: 王琳辉)

新书发售通知——《学子之路——曹世龙教授从医执教的经历》

《学子之路——曹世龙教授从医执教的经历》由曹世龙教授著,复旦大学出版社贺琦编辑,于2026年1月出版。

该书为复旦大学附属肿瘤医院荣誉教授、原上海医科大学副校长、《中国癌症杂志》名誉主编曹世龙教授的自传体回忆录。作为从上海贫民窟走出的学子,他依靠勤奋与信念,从育才中学考入上海第一医学院,后被公派至瑞典皇家医学院攻读博士,成为改革开放后首批获得国外医学科学博士学位的学者之一。

书中以朴素的笔触,记录了作者从临床医生到医院院长、从学者到副校长的成长历程。他在回国后成功建立我国首例人鼻咽癌裸鼠移植瘤模型,主编《肿瘤学新理论与新技术》等学术著作,创办《中国癌症杂志》,并推动医院改革、设立每周5天的肿瘤专家门诊、开展科普抗癌与社会开放日等惠民举措。此外,他还三次援藏、支持新药研发、推动博士后制度建设。

全书不仅展现了一位医学专家求真务实、勇于担当的治学精神,更折射出新中国一代知识分子在时代变迁中坚守初心、服务人民的真实风貌。中国工程院院士汤钊猷、原上海医科大学校长姚泰、复旦大学上海医学院副院长朱同玉分别为该书作序推荐,既是对传主一生的高度肯定,也为后学树立了敬业的榜样。

征订方式:复旦大学出版社官方旗舰店(天猫店、微店)、复旦经世书局天猫店。

《中国癌症杂志》编辑部