

• 临床研究与应用 •

皮肤黑色素瘤基因突变类型及基因拷贝数变异分析

张强 杜俊伟 杨文鹏 江仁兵

摘要 目的:对比肢端黑色素瘤(acral melanoma, AM)与非肢端黑色素瘤(non-acral melanoma, NAM)的基因突变类型及基因拷贝数变异(copy number variation, CNV)的差异,讨论并分析其基因突变类型及拷贝数变异的意义。方法:收集2018年1月至2021年1月新疆医科大学附属肿瘤医院收治的73例皮肤黑色素瘤患者的资料,所有患者均采用二代测序技术对46个癌症相关基因进行了全面的基因组检测。根据解剖部位分为肢端组(AMs)和非肢端组(NAMs),比较并讨论两组患者的临床病理特征、基因突变类型及CNV的差异。结果:两组患者在性别、年龄、肿瘤厚度、溃疡、淋巴结状态和分期等方面无显著性差异($P>0.05$)。73例患者最常见的基因突变类型为BRAF突变(20.5%)、KRAS/NRAS突变(17.8%)、KIT突变(13.7%)。与AMs相比,NAMs的BRAF突变频率呈显著性差异($P<0.05$)。年龄 ≤ 65 岁的患者BRAF突变率与年龄 >65 岁的患者相比呈显著性差异($P<0.05$)。此外,无溃疡的黑色素瘤比有溃疡的黑色素瘤更易出现BRAF突变($P<0.05$)。两组患者中KRAS/NRAS和KIT突变率无显著性差异($P>0.05$)。影响细胞周期畸变基因(CDK4/6、CCND1/2、CDKN2A)、受体酪氨酸激酶基因(EGFR、MET、ERBB2、ERBB3、PDGFRA)及抗细胞凋亡基因(BIRC2/3/5)的CNV在AMs和NAMs之间呈显著性差异($P=0.019, 0.002, 0.027$)。结论:通过对AMs和NAMs基因突变类型及CNV的分析,能为深入了解皮肤恶性黑色素瘤致癌模式和临床病理特征提供帮助。

关键词 黑色素瘤 基因突变 二代测序 基因拷贝数变异

doi:10.12354/j.issn.1000-8179.2022.20220210

Analysis of gene mutation types and copy number variations of cutaneous melanoma

Qiang Zhang, Junwei Du, Wenpeng Yang, Renbing Jiang

Correspondence to: Renbing Jiang; E-mail: 1911452679@qq.com

Department of Bone and Soft Tissue Tumor and Melanoma, Affiliated Tumor Hospital of Xinjiang Medical University, Urumqi 830011, China

Abstract **Objective:** To discuss and analyze the significance of gene mutation types and gene copy number variations (CNV) by comparing their differences between acral melanoma (AM) and non-acral melanoma (NAM). **Methods:** This study included the data of 73 patients with cutaneous melanoma admitted to Affiliated Tumor Hospital of Xinjiang Medical University from January 2018 to January 2021. All patients underwent comprehensive genomic testing of 46 cancer-related genes using next-generation sequencing (NGS) technology. They were assigned into AM and NAM groups (AMs and NAMs) according to different tumor sites, and the clinicopathological characteristics, gene mutation types, and gene CNV between the two groups were compared. **Results:** There was no significant difference in gender, age, tumor thickness, ulcer, lymph node status, and tumor stage between the two groups ($P>0.05$). The most common mutation types in 73 patients were BRAF (20.5%), KRAS/NRAS (17.8%), and KIT mutations (13.7%). There was a significant difference in the frequency of BRAF mutations in NAMs compared with AMs ($P<0.05$). There was a significant difference in the BRAF mutation rate between patients ≤ 65 years and patients >65 years ($P<0.05$). In addition, melanomas without ulcers were more likely to have BRAF mutations than melanomas with ulcers ($P<0.05$). There was no significant difference in KRAS/NRAS and KIT mutation rates between the two groups ($P>0.05$). The CNV of cell cycle aberration (CDK4/6, CCND1/2, CDKN2A), receptor tyrosine kinase (EGFR, MET, ERBB2, ERBB3, PDGFRA), and anti-apoptosis genes (BIRC2/3/5) were significantly different between AMs and NAMs ($P = 0.019, 0.002, 0.027$). **Conclusions:** The analysis of AM and NAM gene mutation types and CNV provides a better understanding of the carcinogenic patterns and clinicopathological characteristics of cutaneous malignant melanoma.

Keywords: melanoma, gene mutation, next-generation sequencing (NGS), copy number variation (CNV)

恶性黑色素瘤(malignant melanoma, MM)是一种具有高度侵袭性、高转移性、预后非常差的皮肤恶性肿瘤^[1],其发病率在全球各个地区均呈持续增长的趋

势^[2]。据统计,美国每年约7万人被确诊为黑色素瘤,每年因黑色素瘤死亡的人数约9千人^[3]。尽管中国黑色素瘤的发病率低于欧美等西方国家,但依旧不容忽

作者单位:新疆医科大学附属肿瘤医院骨与软组织肿瘤及黑色素瘤科(乌鲁木齐市830011)

通信作者:江仁兵 1911452679@qq.com

视,每年新增黑色素瘤患者约 2 万例^[4]。根据其解剖部位可分为肢端黑色素瘤(acral melanoma, AM)和非肢端黑色素瘤(non-acral melanoma, NAM)^[5]。AM 是指发生在非多毛的肢端皮肤(包括掌侧、指间、甲床),通常认为 AM 与慢性紫外线损伤无关^[6]。在以白种人为主的高加索人种中,AM 约占皮肤黑色素瘤病例的 10%^[7]。然而,在以黄种人为主的亚洲人群中,AM 约占皮肤黑色素瘤病例的 50%~70%^[8]。虽然国内对黑色素瘤基因组的研究已取得很大进展,但大多数研究主要围绕常见的热点突变基因 BRAF、NRAS 等^[9-10]。此外,国内对 AM 和 NAM 基因突变类型和基因拷贝数变异(copy number variation, CNV)的研究较少,且基因突变类型与临床病理特征之间的关系也尚不清楚。鉴于黑色素瘤基因突变类型及 CNV 的研究对于中国人群的治疗策略至关重要,本研究的目标是分析并讨论 AM 和 NAM 的临床病理特点、基因突变类型及 CNV 的差异。统计分析 AM 与 NAM 患者的影响细胞周期畸变相关基因:细胞周期蛋白依赖性激酶 4/6(cyclin-dependent kinases 4/6, CDK4/6),细胞周期素 D1/2(recombinant cyclin D1/2, CCND1/2),细胞周期依赖性激酶抑制基因 2A(cyclin-dependent kinase inhibitor 2A, CDKN2A);受体酪氨酸激酶相关基因:表皮生长因子受体(epidermal growth factor receptor, EGFR),肝细胞生长因子受体(hepatocyte growth factor receptor, MET),表皮生长因子受体 2/3(epidermal growth factor receptor 2/3, ERBB2/3),血小板源性生长因子受体 α 多肽(platelet-derived growth factor receptor α , PDGFRA);抗细胞凋亡相关基因:杆状病毒 IAP 重复序列 2/3/5(baculoviral IAP repeat-containing 2/3/5, BIRC2/3/5)的 CNV 情况,旨在深入了解 AM 和 NAM 的致癌模式和临床病理特征。

1 材料与方法

1.1 临床资料

分析 2018 年 1 月至 2021 年 1 月在新疆医科大学附属肿瘤医院骨与软组织肿瘤及黑色素瘤科收治并行二代测序(next-generation sequencing, NGS)技术进行基因检测的 73 例皮肤黑色素瘤患者资料。治疗方案经医院伦理委员会批准并经患者知情同意。纳入标准:经病理明确诊断为原发性皮肤黑色素瘤;采用 NGS 进行基因检测者;临床病理资料及随访资料完整可靠。排除标准:继发转移的皮肤黑色素瘤患者;未进行 NGS 基因检测者;随访资料不完整者;合并其他恶性肿瘤或严重疾病者。

1.2 方法

回顾性收集 73 例皮肤恶性黑色素瘤患者的性别、年龄、肿瘤部位、肿瘤厚度、肿瘤有无溃疡、肿瘤分期、

前哨淋巴结状态等临床病理资料。为了全面地描述黑色素瘤的基因突变情况,采用了 NGS 技术,涵盖了黑色素瘤相关的 46 个基因,包含 12 个基因的热点突变及 34 个基因的拷贝数变异。根据黑色素瘤的解剖部位分为肢端组(AMs)和非肢端组(NAMs),对比两组患者的临床病理特征、基因突变类型及 CNV 的差异。73 例患者均由同一名高年资医师行手术切除,术后经本院病理科明确诊断为原发性皮肤黑色素瘤。

1.3 统计学分析

采用 SPSS 22.0 软件进行统计学分析。计数资料以率(%)表示,采用 χ^2 检验及 Fisher's 确切概率法进行统计学分析。以 $P<0.05$ 为差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 两组患者的基本信息

NAMs 中男性 17 例,女性 18 例;AMs 中男性 18 例,女性 20 例。NAMs 年龄 29~81 岁,平均年龄(55.03 $\pm$ 13.68)岁;AMs 年龄 26~82 岁,平均年龄(51.89 $\pm$ 15.37)岁。NAMs 肿瘤厚度 0.40~5.20 mm,平均厚度(2.66 $\pm$ 1.59)mm,中位厚度 2.30 mm;AMs 肿瘤厚度 0.30~5.30 mm,平均厚度(2.70 $\pm$ 1.63)mm,中位厚度 2.45mm。NAMs 肿瘤表面伴有溃疡 21 例,肿瘤表面不伴有溃疡 14 例;AMs 肿瘤表面伴有溃疡 17 例,肿瘤表面不伴有溃疡 21 例。NAMs 肿瘤原发解剖部位分别为躯干 9 例、头/颈部 4 例、四肢 22 例。NAMs 前哨淋巴结阳性有 7 例,阴性 28 例;AMs 前哨淋巴结阳性有 9 例,阴性有 29 例。NAMs 肿瘤分期:Ⅰ期有 8 例,Ⅱ期有 15 例,Ⅲ期有 10 例,Ⅳ期 2 例;AMs 肿瘤分期:Ⅰ期有 9 例,Ⅱ期有 14 例,Ⅲ期有 12 例,Ⅳ期 3 例。两组患者的性别、年龄、溃疡、肿瘤厚度、前哨淋巴结状态、AJCC 肿瘤分期均无统计学意义($P>0.05$,表 1)。

2.2 AMs 和 NAMs 的基因突变情况

本研究中最常见的基因组亚型为野生型(wild type, WT) (44.9%),其次是 BRAF 突变(20.5%)、NRAS/KRAS 突变(17.8%)、KIT 突变(13.7%),其余罕见的突变类型约占 3.1%。在 BRAF 突变病例中,86.7%(13/15)为 V600E 突变,2 例为非 V600E 突变。BRAF 突变肿瘤部位最常见于四肢,约 53.3%(8/15);其次是肢端,约 26.7%(4/15)。在以 65 岁为界限进行分组时发现,两组患者之间 BRAF 突变有显著性差异($P=0.029$)。此外,在以肿瘤是否伴有溃疡进行分组时,伴有溃疡与无溃疡两组患者之间 BRAF 突变具有显著性差异($P=0.027$)(表 2)。NRAS 和 KRAS 基因突变约 53.8%(7/13)位于第 3 外显子、约 30.8%(4/13)位于第 2 外显子、约 15.4%(2/13)位于外显子 4。10 例 KIT 突变中,7 例位于第 11 外显子(包括 V560D、

D572G 和 L576P 突变), 3 例位于第 13/14/17 外显子(包括 K642E、D820Y、N822K 突变)。45 例 BRAF/KRAS/NRAS 野生型中发现 9 例存在 KIT 基因突变; 28 例存在 BRAF/KRAS/NRAS 突变中仅 1 例合并 KIT 基因突变; KIT 基因在 BRAF/KRAS/NRAS 野生型中的突变频率显著高于突变型($P=0.043$)。在 NAMs 中最常见的突变类型为 BRAF 突变, BRAF 突变率约为 31.4%(11/35)、KIT 突变率约为 11.4%(4/35)、KRAS/NRAS 突变率约为 11.4%(4/35)。AMs 中最常见的突变类型为 KRAS/NRAS 突变, KRAS/NRAS 突变率约为 23.7%(9/38)、KIT 突变率约为 15.8%(6/38)、BRAF 突变率约为 10.5%(4/38)。AMs 和 NAMs 两组患者之间 BRAF 突变差异具有统计学差异($P=0.027$)。AMs 和 NAMs 两组患者之间 KRAS/NRAS 突变差异并无统计学意义($P=0.172$)。AMs 和 NAMs 两组患者之间 KIT 突变差异并无统计学意义($P=0.738$)。

表1 两组患者的基本临床病理特征

临床特征	例数	NAMs	AMs	P
性别				0.918 ^a
男	35	17	18	
女	38	18	20	
年龄(岁)				0.817 ^a
<65	51	24	27	
≥65	22	11	11	
肿瘤溃疡				0.192 ^a
有	38	21	17	
无	35	14	21	
肿瘤部位				<0.001 ^b
躯干	9	9	0	
头/颈	4	4	0	
四肢	22	22	0	
肢端	38	0	38	
肿瘤厚度(mm)				0.997 ^a
≤1.0	13	6	7	
1.01~2.00	18	9	9	
2.01~4.00	17	8	9	
>4.0	25	12	13	
前哨淋巴结				0.933 ^a
阴性	57	28	29	
阳性	16	7	9	
AJCC肿瘤分期(期)				0.997 ^b
I	17	8	9	
II	29	15	14	
III	22	10	12	
IV	5	2	3	

^a: 采用 χ^2 检验; ^b: 采用Fisher's确切概率法

表2 BRAF 突变与年龄及肿瘤溃疡之间的相关性

临床特征	例数	BRAF突变型	BRAF野生型	P
年龄(岁)				0.029 ^b
≤65	51	14	37	
>65	22	1	21	
肿瘤溃疡				0.027 ^a
有	38	4	34	
无	35	11	24	

^a: 采用 χ^2 检验; ^b: 采用Fisher's确切概率法

2.3 AMs 和 NAMs 的基因拷贝数变异情况

AMs 中基因拷贝数增多的高频基因分别是 CCND1, 约 39.5%(15/38); 其次是 CDK4, 约 28.9%(11/38); BIRC5, 约 26.3%(10/38)。AMs 中基因拷贝数缺失的高频基因分别是 CDKN2A, 约 18.4%(7/38); 其次是 PTEN, 约 13.2%(5/38)。NAMs 中基因拷贝数增多的高频基因为 CCND1, 约 14.3%(5/35)、其次是 CDK4, 约 8.6%(3/35); BIRC5 约 8.6%(3/35)。NAMs 中基因拷贝数缺失的高频基因为 PTEN, 约 11.4%(4/35); 其次是 CDKN2A, 约 5.7%(2/35)。将 CNV 按基因组区域进一步分为 3 个亚组, 包括: 影响细胞周期畸变相关基因(CDK4/6、CCND1/2 和 CDKN2A); 影响受体酪氨酸激酶相关基因(EGFR、MET、ERBB2、ERBB3、PDGFRA); 抗细胞凋亡相关基因(BIRC2/3/5)。本研究结果显示, AMs 中影响细胞周期畸变相关基因(CDK4/6、CCND1/2 和 CDKN2A)、影响受体酪氨酸激酶相关基因(EGFR、MET、ERBB2、ERBB3、PDGFRA)和抗细胞凋亡相关基因(BIRC2/3/5)的 CNV 均高于 NAMs, 差异具有统计学意义($P=0.019, 0.002, 0.027$) (表 3)。

2.4 AMs 患者的组内比较

根据解剖部位将 AM 进一步细分为掌侧黑色素瘤、指间黑色素瘤、甲下黑色素瘤。38 例肢端黑色素瘤患者中 13 例为手足掌侧黑色素瘤, 11 例为甲下黑色素瘤, 14 例为指间黑色素瘤。进一步比较了掌侧黑色素瘤、指间黑色素瘤和甲下黑色素瘤的基因突变类型。其中 BRAF 基因突变仅出现在掌侧黑色素瘤, 且突变均为 V600E。指间黑色素瘤中 KRAS/NRAS 突变约占 1/3, 而甲下均未发现 BRAF/KRAS/NRAS 突变。掌侧和指间黑色素瘤的 BRAF/KRAS/NRAS 突变显著高于甲下黑色素瘤($P=0.038$)。此外, 在 2 例甲下、1 例指间和 3 例掌侧黑色素瘤中发现了 KIT 突变。38.5%(5/13)掌侧、72.7%(8/11)甲床和 78.6%(11/14)的指间黑色素瘤中发现了 CNV 事件, 但并无统计学差异($P>0.05$)。

表3 AM 与 NAM 患者基因突变及 CNV 情况

基因类型	基因状态	亚型		χ^2	P
		NAMs	AMs		
BRAF	突变	11	4	4.876	0.027 ^a
	野生型	24	34		
KRAS/NRAS	突变	4	9	1.870	0.172 ^a
	野生型	31	29		
KIT	突变	4	6	F	0.738 ^b
	野生型	31	32		
细胞周期畸变基因 (CDK4/6, CCND1/2, CDKN2A)	有CNV	9	20	5.513	0.019 ^a
	无CNV	26	18		
受体酪氨酸激酶基因 (EGFR, MET, ERBB2, ERBB3, PDGFRA)	有CNV	5	18	9.240	0.002 ^a
	无CNV	30	20		
抗细胞凋亡基因 (BIRC2, BIRC3, BIRC5)	有CNV	3	11	4.880	0.027 ^a
	无CNV	32	27		

F: Fisher's确切概率法; ^a: 采用 χ^2 检验; ^b: 采用Fisher's确切概率法

3 讨论

随着国内学者对黑色素瘤研究的深入,对 MM 的基因检测现已成为必不可少的常规操作^[11]。目前已有研究报道,黑色素瘤驱动基因突变在不同黑色素瘤亚型之间具有显著性差异^[12]。本研究 73 例患者中最常见的基因亚型为野生型(WT) (44.9%),其次是 BRAF 突变(20.5%)、NRAS/KRAS 突变(17.8%)、KIT 突变(13.7%),其余罕见的突变类型约占 3.1%。虽然在 TCGA 黑色素瘤队列中,BRAF 亚型为最常见的基因组亚型^[13],但在本研究中,最常见的是 WT 亚型。

在本研究中 BRAF 突变是 NAMs 中最常见的突变类型,在 35 例 NAMs 中有 11 例检测到 BRAF 基因突变,突变率约为 31.4%,其中 9 例为 V600E 突变,2 例为非 V600E 突变。在 AMs 中,NRAS/KRAS 突变是最常见的突变类型,在 38 例 AMs 中有 9 例检测到 NRAS/KRAS 突变,突变率约为 23.7%。这也许能解释大量的肢端黑色素瘤患者并不能从 BRAF 抑制剂中获益^[14]。此外,在以 65 岁为界限进行年龄分组时,发现 65 岁以上的患者仅 1 例检测到 BRAF 基因突变,65 岁以下患者有 14 例检测到 BRAF 基因突变,其差异具有统计学意义($P=0.029$)。这与之前的研究结果一致,BRAF 基因突变可能更易发生在年轻患者中^[15-16]。在以肿瘤是否伴有溃疡进行分组时发现,不伴有溃疡的 35 例患者中有 11 例检测到 BRAF 突变,伴有溃疡的 38 例患者中仅 4 例检测到 BRAF 突变,两者的差异具有统计学意义($P=0.027$),这也许意味着不伴有溃疡的黑色瘤比伴有溃疡的黑色瘤更易出现 BRAF 突变。本研究发现 NRAS/KRAS 是 AMs 中最常见的突变类型,在 38 例 AMs 中 9 例检测到 NRAS/KRAS 突变,突变率约为 23.7%,但在 AM 和 NAM 之间 NRAS/KRAS 突变的差异并无统计学意

义($P=0.172$)。

本研究 73 例患者中检测到 10 例具有 KIT 基因突变,突变率约为 13.7%,与之前的研究报道(13%)基本一致^[17]。KIT 基因在 BRAF/KRAS/NRAS 野生型和突变型之间突变频率的差异具有统计学意义($P=0.043$)。与此前关于亚洲黑色素瘤研究的报道相比,本研究 AM 中 BRAF 突变频率低于先前的报道^[18];KRAS/NRAS 突变率与先前的研究相似^[19]。除了潜在的地区种族因素外,这些差异可能是由于本研究中的 AMs 大多为雀斑型黑色素瘤,结节状和浅表扩散型在 AM 队列中很少见。

CNV 是由基因组发生重排而导致的,一般指长度为 1 kb 以上的基因组大片的拷贝数增加或者减少,主要表现为亚显微水平的缺失和重复,CNV 是基因组结构变异(structural variation, SV)的重要组成部分。本研究中 AMs 的 CNV 发生频率显著高于 NAMs,这可能是在临床治疗中 AMs 预后较差的原因之一。细胞周期畸变是黑色素瘤发生和发展过程中的常见事件^[20],本研究表明,影响细胞周期畸变的 CNV 事件在 AMs 中更常见。在 35 例 NAMs 中检测到 9 例细胞周期畸变相关基因(CDK4/6、CCND1/2、CDKN2A)的 CNV 事件,38 例 AMs 中检测到 20 例细胞周期畸变相关基因(CDK4/6、CCND1/2、CDKN2A)的 CNV 事件,差异具有统计学意义($P>0.05$)。此外,有文献指出细胞周期畸变与恶性黑色素瘤患者的不良预后显著相关。因此,这或许能为应用细胞周期抑制剂靶向治疗 AM 患者提供证据。

受体酪氨酸激酶(receptor protein tyrosine kinase, RTK)途径被确定为黑色素瘤发展的驱动因素之一^[21]。本研究数据表明,在 38 例 AMs 中,有 18 例患者的 CNV 事件与 RTK 相关(EGFR、MET、ERBB2、ERB-

B3、PDGFRA);而在 NAMs 中仅检测到 5 例,差异具有统计学意义($P=0.002$)。本研究的结果证实了 AMs 中 RTK 改变的异质性,这也许能为治疗 AMs 提供一个合理的假设,即具有识别特殊组合的酪氨酸激酶抑制剂,或许能为 AMs 患者提供一个新的治疗方案^[21]。

抗凋亡分子可以保护黑色素瘤细胞免于凋亡,从而增强其侵袭性。BIRC2/3/5 基因编码细胞凋亡抑制蛋白 1/2^[22]。在本结果中,BIRC5 的基因拷贝数增加在 AMs 和 NAMs 中均被检测到,但 BIRC2/3 的拷贝数增加仅在 AMs 中检测到。在 35 例 NAMs 中仅检测到 3 例具有 BIRC5 的拷贝数增加;而在 AMs 中检测到 11 例具有 BIRC2/3/5 的拷贝数增加,AMs 与 NAMs 的 BIRC2/3/5 拷贝数变异频率具有统计学差异($P=0.027$)。因此,检测 BIRC2/3/5 基因表达可作为原发 AM 新的预后指标。

掌侧、指间和甲床黑色素瘤之间的基因组差异也有报道^[23]。在本研究中,38 例 AM 患者中 13 例位于掌侧,11 例位于甲下,14 例位于指间。进一步比较掌侧、指间和甲床的基因突变频率。BRAF 基因突变仅出现在掌侧,且均为 V600E 突变。指间中 KRAS/NRAS 突变约占 1/3,而甲下均未发现 BRAF/KRAS/NRAS 突变。在之前的报道中,掌侧黑色素瘤约 11% 存在 CNV^[23],但在本文研究中,掌侧部位的黑色素瘤约有 38.5%(5/13)检测到至少存在一种 CNV 事件,有报道在 AMs 中 CNV 发生的频率高达 75%^[24]。同时,在本研究结果中,掌侧、甲下、指间黑色素瘤的 CNV 事件并无显著差异。

综上所述,本研究存在一定局限性,首先,未分析来自匹配正常组织的任何基因组,考虑到这是一项回顾性研究,未收集成对的正常组织进行 NGS 测定。因此,不能区分其突变是否来自生殖系或体细胞组织。此外,分析中只包括致病性或可能致病性突变,不包括意义未知的突变,亟需更大样本进一步验证。

参考文献

- [1] Agbai ON, Buster K, Sanchez M, et al. Skin cancer and photoprotection in people of color: a review and recommendations for physicians and the public[J]. *J Am Acad Dermatol*, 2014, 70(4):748-762.
- [2] Frauchiger AL, Mangana J, Recsteniner M, et al. Prognostic relevance of lactate dehydrogenase and serum S100 levels in stage IV melanoma with known BRAF mutation status[J]. *Br J Dermatol*, 2016, 174(4):823-830.
- [3] Prado G, Svoboda RM, Rigel DS. What's new in melanoma[J]. *Dermatol Clin*, 2019, 37(2):159-168.
- [4] Moncayo VM, Aarsvold JN, Alazraki NP. Lymphoscintigraphy and sentinel nodes[J]. *Nucl Med*, 2015, 56(6):901-907.
- [5] Sheen YS, Liao YH, Liao JY, et al. Prevalence of BRAF and NRAS mutations in cutaneous melanoma patients in Taiwan[J]. *J Formos Med Assoc*, 2016, 115(2):121-127.
- [6] Haugh AM, Zhang B, Quan VL, et al. Distinct patterns of acral melanoma based on site and relative sun exposure[J]. *J Invest Dermatol*, 2018, 138(2):384-393.
- [7] Carrera C, Gual A, Díaz A, et al. Prognostic role of the histological subtype of melanoma on the hands and feet in Caucasians[J]. *Melanoma Res*, 2017, 27(4):315-320.
- [8] Yi-Shuan S, Liao YH, Lin MH, et al. Insulin-like growth factor II mRNA-binding protein 3 expression correlates with poor prognosis in acral lentiginous melanoma[J]. *PloS One*, 2016, 11(1):e0147431.
- [9] Shim JH, Shin H, Park J, et al. Mutational profiling of acral melanomas in Korean populations[J]. *Exp Dermatol*, 2017, 26(10):883-888.
- [10] Siroy AE, Boland GM, Milton DR, et al. Beyond BRAF(V600): clinical mutation panel testing by next-generation sequencing in advanced melanoma[J]. *J Invest Dermatol*, 2015, 135(2):508-515.
- [11] Fried L, Tan A, Bajaj S, et al. Technological advances for the detection of melanoma: Advances in molecular techniques[J]. *J Am Acad Dermatol*, 2020, 83(04):996-1004.
- [12] Hayward NK, Wilmott JS, Waddell N, et al. Whole-genome landscapes of major melanoma subtypes[J]. *Nature*, 2017, 545(7653):175-180.
- [13] Atlas N. Genomic classification of cutaneous melanoma[J]. *Cell*, 2015, 161(7):1681-1696.
- [14] Fujisawa Y, Yoshikawa S, Minagawa A, et al. Clinical and histopathological characteristics and survival analysis of 4,594 Japanese patients with melanoma[J]. *Cancer Med*, 2018, 8(5):2146-2156.
- [15] Berrino E, Balsamo A, Pisacane A, et al. High BRAF variant allele frequencies are associated with distinct pathological features and responsiveness to target therapy in melanoma patients[J]. *ESMO Open*, 2021, 6(3):100-133.
- [16] Fatnassi-Mersni G, Arfaoui AT, Cherni M, et al. Molecular and immunohistochemical analysis of BRAF gene in primary cutaneous melanoma: discovery of novel mutations[J]. *J Cutan Pathol*, 2020, 47(9):794-799.
- [17] Sheen YS, Tan KT, Tse KP, et al. Genetic alterations in primary melanoma in Taiwan[J]. *Br J Dermatol*, 2020, 182(5):1205-1213.
- [18] Huang WK, Kuo TT, Wu CE, et al. A comparison of immunohistochemical and molecular methods used for analyzing the BRAF V600E gene mutation in malignant melanoma in Taiwan[J]. *Asia Pac J Clin Oncol*, 2016, 12(1):403-408.
- [19] Ren M, Zhang J, Kong YY, et al. BRAF and mutations correlated with different clinicopathological features: an analysis of 691 melanoma patients from a single center[J]. *Ann Transl Med*, 2022, 10(2):31.
- [20] Kong Y, Sheng X, Wu X et al. Frequent genetic aberrations in the CDK4 pathway in acral melanoma indicate the potential for CDK4/6 inhibitors in targeted therapy[J]. *Clin Cancer Res*, 2017, 23(22):6946-6957.
- [21] Easty DJ, Gray SG, O'Byrne KJ, et al. Receptor tyrosine kinases and their activation in melanoma[J]. *Pigment Cell Melanoma Res*, 2011, 24(3):446-461.

[22] Hartman ML, Czyz M. Anti-apoptotic proteins on guard of melanoma cell survival[J]. *Cancer Lett*, 2013, 331(1):24-34.

[23] Nguyen JT, Bakri K, Nguyen EC, et al. Surgical management of sub-ungual melanoma: mayo clinic experience of 124 cases[J]. *Ann Plast Surg*, 2013, 23(1):346-354.

[24] Moon KR, Choi YD, Kim JM, et al. Genetic alterations in primary acral melanoma and acral melanocytic nevus in Korea: common mutated genes show distinct cytological features[J]. *J In-*

vest Dermatol, 2018, 138(4):933-945.

(2022-02-15 收稿)

(编辑: 周晓颖 校对: 孙喜佳)



作者简介

张强 专业方向为骨肿瘤与软组织肿瘤及黑色素瘤、骨结核的临床与基础研究。

E-mail: 1178125880@qq.com

· 读者 · 作者 · 编者 ·

致谢审稿专家

《中国肿瘤临床》秉承“引导创新、关注前沿、突出临床、讲求实用”的办刊宗旨，以为读者提供高质量的学术内容为己任，邀请肿瘤学学科带头人及优秀学者作为审稿专家对每篇稿件进行把关与指导。在此，《中国肿瘤临床》编辑部全体人员对于承担 2022 年第 49 卷第 17 期文章审稿工作的专家致以诚挚感谢，其公平、客观、准确、详实的审稿意见使文章质量得到了有效提高。专家名单列示如下（按姓氏笔画顺序）：

- | | | |
|-----|-------|-------------------|
| 于 新 | 主任医师 | 人民解放军总医院 |
| 王 昆 | 主任医师 | 天津医科大学肿瘤医院 |
| 王美林 | 教授 | 南京医科大学 |
| 毛峥嵘 | 教授 | 浙江大学医学院 |
| 叶韵斌 | 教授 | 福建省肿瘤医院 |
| 田道法 | 主任医师 | 湖南中医药大学第一附属医院 |
| 任国欣 | 主任医师 | 上海交通大学医学院附属第九人民医院 |
| 李忠武 | 主任医师 | 北京大学肿瘤医院 |
| 李晓明 | 主任医师 | 中国人民解放军白求恩国际和平医院 |
| 杨 黎 | 副主任医师 | 郑州大学第一附属医院 |
| 张永侠 | 副主任医师 | 中国人民解放军总医院 |
| 陈燕坪 | 副教授 | 福建省肿瘤医院 |
| 周 旋 | 副主任医师 | 天津医科大学肿瘤医院 |
| 潘 源 | 主任医师 | 天津医科大学肿瘤医院 |