

·信息研究·

可切除的肢端黑色素瘤预后影响因素分析及预测模型建立

王尧, 文习之, 丁娅, 李丹丹, 彭瑞清, 李婧婧, 张晓实

(中山大学肿瘤防治中心生物治疗中心, 广东 广州 510060)

摘要:【目的】探讨影响可切除的肢端黑色素瘤患者预后的危险因素, 建立预测模型并验证其预测价值。【方法】回顾性分析2001年1月至2011年8月在中山大学肿瘤防治中心接受根治性手术切除的232例肢端黑色素瘤患者的临床病理特征及术前炎症指标, 应用COX比例风险回归模型分析预后影响因素并在此基础上建立预测模型, 采用Kaplan-Meier法绘制生存曲线并对组间差异进行log-rank检验, 通过ROC曲线下面积(AUC)评价模型的预测准确度。【结果】通过COX比例风险回归模型分析显示年龄、LDH、肿瘤分期、球蛋白、CRP为影响患者预后的独立危险因素。根据回归系数 β 对以上五项因素赋值并计算每位患者的总评分, 按照不同评分进行危险分级: 低危组(0-2分)、中危组(3-5分)、高危组(6-9分), 三组的5年总生存率分别为42.9%、25.7%和3.7%, 各组的预后具有明显统计学差异($P < 0.001$), 预测模型ROC曲线下面积AUC: 0.664(95% CI: 0.599-0.724)。【结论】年龄、LDH、肿瘤分期及术前的球蛋白和CRP水平是影响可切除的肢端黑色素瘤患者预后的独立危险因素。新建立的预测模型能够较好的反应肢端黑色素瘤患者的预后, 并且可对不同分期的患者按照危险度加以区分, 是对TNM分期的有益补充, 为临床进行分层个体化治疗和预后预测提供参考。

关键词:肢端黑色素瘤; 炎症标志物; 预后影响因素; 预测模型

中图分类号: R73

文献标志码: A

文章编号: 1672-3554(2017)02-0301-06

Analysis of Prognostic Factors and Development of Prognostic Model for Resectable Acral Melanoma Patients

WANG Yao, WEN Xi-zhi, DING Ya, LI Dan-dan, PENG Rui-qing, LI Jing-jing, ZHANG Xiao-shi

(Biotherapy Center, Sun Yat-sen University Cancer Center, Guangzhou 510060, China)

Corresponding to: ZHANG Xiao-shi, E-mail: zhangxsh@sysucc.org.cn

Abstract: 【Objective】To analyze the prognostic factors of resectable acral melanoma patients, then develop a novel prognostic model and examined its prognostic value. 【Methods】The study retrospectively analyzed clinicopathological characteristics and inflammatory markers of 232 acral melanoma patients who underwent radical surgical resection between 2000 and 2011 at the Sun Yat-sen University Cancer Center. Kaplan-Meier curves were plotted to estimate overall survival. Significantly predictive factors were identified by multivariate Cox regression analyses and a prognostic model based on these variables was constructed to predict survival. 【Results】Cox regression analysis revealed that age, lactic dehydrogenase (LDH), stage, globulin (GLB) and C-reactive protein (CRP) were independently related to survival. After computing these scores, patients were classified into three risk groups. The new prognostic model identified three categories of patients with different prognoses ($P < 0.001$) and significantly stratify patient prognosis in different tumor stages. The 5-year survival rate was 42.9%, 25.7%, and 3.7% in groups 1, 2, and 3, respectively. The AUC of new prognostic model is 0.664 (95% CI: 0.599-0.724). 【Conclusion】Age, LDH, stage, GLB and CRP were independently related to survival in our study population, and the prognostic model is useful to stratify patients into different risk groups and it is a useful complement to AJCC staging for Asian patients with acral melanoma.

Key words: acral melanoma; inflammatory markers; prognostic factors; prognostic model

[J SUN Yat-sen Univ (Med Sci), 2017, 38(2): 301-306]

收稿日期: 2016-10-25

基金项目: 国家自然科学基金(81272341)。

作者简介: 王尧, 在读肿瘤学博士, 研究方向: 黑色素瘤的内科及免疫治疗, E-mail: wangyao1@sysucc.org.cn; 张晓实, 通信作者, 教授, 博士生导师, E-mail: zhangxsh@sysucc.org.cn

随着黑色素瘤发病率逐年上升,肢端黑色素瘤作为中国发病率最高的临床病理亚型亦越来越常见^[1]。肢端黑色素瘤的生长方式及预后与西方常见的黑色素瘤有所不同^[2-3],目前关于肢端黑色素瘤预后影响因素的报道较少且结论不一^[4-6]。近年来研究发现慢性炎症可通过改变肿瘤微环境而增加肿瘤细胞的增殖、迁移和免疫逃逸,在黑色素瘤的发生、发展中发挥着重要的作用^[7-9],然而炎症标志物对于肢端黑色素瘤的预后价值尚缺乏报道,因此本研究为分析可切除的肢端黑色素瘤患者各项临床病理特征及术前炎症标志物水平与预后的关系,并在此基础上建立预测模型对患者预后进行评价。

1 材料与方法

1.1 一般资料

本研究收集2001年1月至2011年8月在中山大学肿瘤防治中心行根治性手术切除的232例肢端黑色素瘤患者,所有病例均为初治且经病理组织学确诊为肢端恶性黑色素瘤且既往无癌症病史,临床分期采用2009版AJCC分期^[10],排除术前存在有炎症性疾病的患者。本研究已通过医院伦理委员会审批并严格遵守《赫尔辛基宣言》的相关原则。

1.2 数据提取

通过查阅病史获得患者的基线特征包括:年龄、性别、PS评分、体质量指数(BMI)、乳酸脱氢酶(LDH)、大剂量干扰素辅助治疗、病变的解剖部位、溃疡、肿瘤厚度和肿瘤分期。通过检测血清标本获得患者术前白蛋白、球蛋白、白球比、CRP的水平。通过门诊随访、电话询问及上门随访获得患者的生存数据。

1.3 统计分析

统计学处理采用SPSS 17.0软件,观察终点指标为总生存(overall survival, OS),其定义为从确诊开始至随访结束期间因任何原因引起死亡的时间。通过ROC曲线分析确定炎症标志物的Cut-off值。采用Kaplan-Meier法绘制生存曲线,组间差异采用log-rank检验。采用COX比例风险模型进行单因素及多因素生存分析,单因素分析中所有 $P < 0.05$ 的变量均纳入多因素分析,根据

独立预后因素建立预测模型。通过构建ROC曲线验证模型的预测准确度。 $P < 0.05$ (双侧)定义为有统计学差异。

2 结果

2.1 病例特征

本研究共纳入232例肢端黑色素瘤患者(表1),其中男性123例(53%),女性109例(47%),年龄18~84岁,中位年龄54.8岁;Ⅰ期18例,Ⅱ期110例,Ⅲ期104例。所有患者均采用根治性切除术,随访终止日期为2016年2月,共有89例(38.4%)患者死亡。术前测定白蛋白、球蛋白、白球比,CRP的水平,各项指标的诊断界点(Cut-off值)详见表2。

2.2 影响预后的单因素及多因素分析

通过对各项临床病理特征及炎症标志物进行单因素分析,获得对预后有影响的因素($P < 0.05$),包括年龄、LDH、溃疡、肿瘤厚度、肿瘤分期、球蛋白、白球比、CRP(表3),将以上影响因素纳入COX风险比例模型进行多因素分析,结果显示年龄、LDH、肿瘤分期、球蛋白、CRP是影响预后的独立危险因素(表4)。

2.3 预测模型的建立

根据上述独立预后因素建立预测模型,首先按照回归系数 β 对各项赋予具体分值(表4)并计算每位患者的总评分,通过计算可发现患者的总评分范围从0到9分。然后根据不同的分值将患者分为3组,低危组(Group 1:总分0~2分),中危组(Group 2:总分3~5分)和高危组(Group 3:总分6~9分),详见表5。通过绘制Kaplan-Meier生存曲线,三组间生存率差异具有统计学意义($P < 0.001$,图1)。三组患者的5年生存率分别为42.9%、25.7%和3.7%(表5)。

2.4 预测模型的验证

为了进一步探讨预测模型对于不同分期患者预后的判断价值,我们进行了亚组分析,在TNM分期Ⅱ期($P < 0.001$)和Ⅲ期($P = 0.012$)的患者当中,通过绘制Kaplan-Meier生存曲线,可发现该模型同样能够有效地将患者按照不同的预后加以区分(图2A、B)。预测模型ROC曲线下面积AUC:0.664(95% CI:0.599~0.724;图3)。

表1 病例特征

Table 1 Baseline characteristics of patients

Characteristic	<i>n</i>	%
Age at operation/years		
< 60	140	60.3
≥ 60	92	39.7
Gender		
Male	123	53.0
Female	109	47.0
PS		
0	171	73.7
≥ 1	61	26.3
BMI		
< 25	177	76.3
≥ 25	55	23.7
LDH		
< ULN	203	87.5
≥ ULN	29	12.5
Adjuvant therapy		
Yes	80	34.5
No	152	65.5
Anatomic Site		
Foot	196	84.5
Palm	12	5.2
Subungual sites	24	10.3
Ulceration positivity		
No	100	43.1
Yes	132	56.9
Tumor thickness		
T1	8	3.4
T2	38	16.4
T3	74	31.9
T4	112	48.3
Stage		
I	18	7.8
II	110	47.4
III	104	44.8

LDH, lactic dehydrogenase; ULN: upper limits of the normal range; PS: performance status; BMI: body mass index.

表2 各炎症标志物的 Cut-off 值

Table 2 Identification of optimal lipid profile cut-off points

Characteristic	Cut-off point	AUC	95% CI	<i>P</i>
CRP	5.02 mg/L	0.604	0.529~0.679	0.008
ALB	38.7 g/L	0.480	0.403~0.558	0.614
GLB	26.5 g/L	0.602	0.526~0.677	0.009
AGR	1.47	0.605	0.53~0.68	0.008

表3 影响患者预后的单因素分析

Table 3 Univariate analysis of parameters associated with overall survival

Parameter	Median OS/months	<i>P</i>
Age at operation/years		
< 60	Not reached	0.016
≥60	59	
Gender		
Male	84	0.362
Female	69	
PS		
0	83	0.078
≥1	53	
BMI		
< 25	83	0.841
≥ 25	70	
LDH		
≤ ULN	83	0.000
> ULN	27	
Adjuvant therapy		
Yes	84	0.34
No	81	
Anatomic Site		
Foot and Palm	83	0.601
Subungual sites	60	
Ulceration positivity		
No	Not reached	0.031
Yes	60	
Tumor thickness		
≤ 4 mm	Not reached	0.024
> 4 mm	59	
Stage		
I	Not reached	0.000
II	96	
III	35	
ALB/(g/L)		
≥ 38.7	53	0.06
< 38.7	83	
GLB/(g/L)		
< 26.5	Not reached	0.003
≥ 26.5	59	
AGR		
≥ 1.47	Not reached	0.001
< 1.47	57	
CRP/(mg/L)		
< 5.02	96	0.001
≥ 5.02	45	

表4 影响患者预后的多因素分析及赋值说明

Table 4 Independent prognostic factors and prognostic score of the risk model

Parameter	Categories	B	SE	Wald	P	Points of score
Age	< 60	0.465	0.218	4.558	0.033	0
	≥60					1
LDH	< ULN	1.206	0.312	14.967	< 0.001	0
	≥ULN					2
Stage	I	1.279	0.216	35.188	< 0.001	0
	II					2
	III					4
CRP	< 5.02 mg/L	0.588	0.233	6.378	0.012	0
	≥ 5.02 mg/L					1
GLB	< 26.5 g/L	0.536	0.231	5.371	0.020	0
	≥ 26.5 g/L					1

表5 不同危险组的生存率

Table 5 Overall survival based on risk group as defined by the new prognostic index

Characteristic	Score	n	5-years OS/%
Group 1	0 ~ 2	42	42.9
Group 2	3 ~ 5	136	25.7
Group 3	6 ~ 9	54	3.7

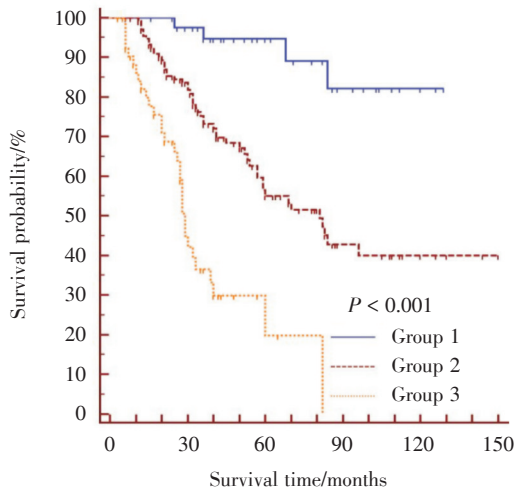


图1 预测模型的生存曲线

Fig.1 Kaplan-Meier analysis for OS according to the prognostic score

3 讨论

根治性手术切除是治疗早期肢端黑色素瘤患者的有效治疗措施,因此了解与患者术后生存率

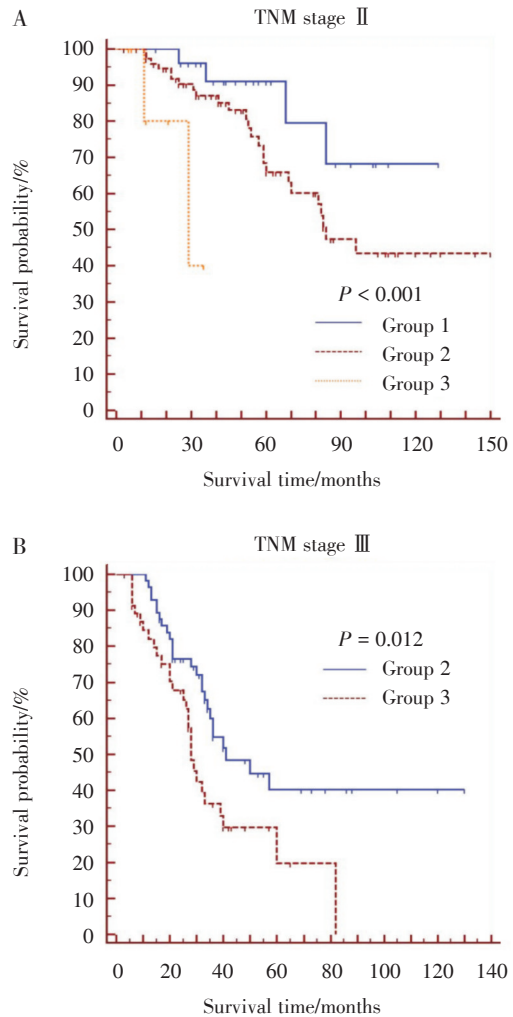


图2 在TNM II和III期患者中预测模型的生存曲线
Fig.2 Kaplan-Meier analysis for OS according to the prognostic score in TNM stage II and TNM stage III patients

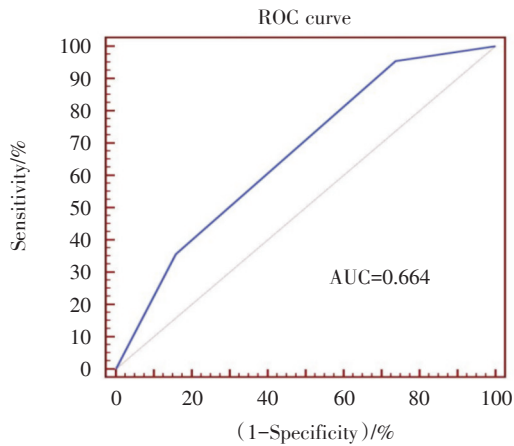


图3 预测模型拟合效果ROC曲线图

Fig.3 ROC curves for prediction of survival by the prognostic model

相关的预后因素显得极为重要。关于亚洲人群黑色素瘤预后因素的报道中,中国的研究表明,分期和溃疡是两个重要的预后因素,病理亚型、肿瘤厚度和疾病起源在多因素分析中无显著意义^[1]。韩国的研究表明,肿瘤厚度和分期是肢端黑色素瘤的重要预后因素^[6]。而日本的研究表明,肿瘤的厚度、性别和解剖部位是重要的预后因素,TNM分期并非独立预后因素^[11]。我们的研究发现年龄、肿瘤分期和LDH水平是可切除的肢端黑色素瘤患者的独立预后因素。溃疡,肿瘤厚度在单因素分析中与预后明显相关,但在多因素中无显著意义。

先前研究发现创伤和慢性炎症与肢端黑色素瘤发生发展密切相关^[12],两者能够导致细胞因子和活性氧的水平增加,从而激活与肿瘤发生相关的细胞信号通路以及诱导黑素细胞的遗传不稳定性^[13]。此外,升高的炎症指标,如中性粒细胞计数和淋巴细胞计数已被验证与黑色素瘤患者的不良预后有关^[14-15]。该研究分析了肢端黑色素瘤患者术前血清CRP、白蛋白、球蛋白、白球比水平的预后价值。与肺癌、淋巴瘤、肠癌等多种肿瘤的研究一致^[16-18],我们发现CRP和球蛋白在单因素及多因素分析中均与患者预后密切相关,是患者预后的独立危险因素。然而作为患者营养状况的重要指标,术前白蛋白水平与研究人群的预后无相关性。

流行病学调查研究表明,黑色素瘤的发病率及临床特点,如病理分型、组织来源、解剖部位和

预后在不同种族有显著不同^[19]。目前黑色素瘤的TNM分期标准主要是基于西方常见的黑色素瘤类型,如浅表扩散型和结节性生长型^[20],肢端黑色素瘤作为亚洲人群中最常见的亚型,其生长模式和预后与前者有所不同^[21-23],但仍采用同样的分期标准。在实际临床工作中,我们发现同一分期的患者预后也有所不同,因此对于肢端黑色素瘤的预后因素需要有更多的认知。该模型将患者分为三组,各组间的生存率比较具有明显的统计学差异($P < 0.001$),并且该预测模型在不同分期(TNM分期Ⅱ期和Ⅲ期)的患者当中同样适用,通过绘制Kaplan-Meier生存曲线,能够有效地将患者按照不同的预后加以区分,因此我们认为该预测模型能够有效的判断患者的预后并可作为肢端黑色素瘤患者TNM分期的有益补充。

患者的病史及实验室检查是临床工作中容易获得的资料,因此该预测模型的建立可以辅助临床医师在早期判断预后,为进一步制订治疗方案提供帮助。本研究是首个关于术前炎症标志物水平与可切除的肢端黑色素瘤预后的相关性研究,但由于研究设计为单中心回顾性,且研究样本量较少,能否有效的应用于临床仍有待于多中心大样本量的前瞻性研究加以验证。

综上所述,高龄、肿瘤分期、术前高水平的LDH、CRP和球蛋白是肢端黑色素瘤患者预后不良的危险因素,基于以上危险因素建立的预测模型可以早期、简单和准确地预测预后,为临床应用提供了方便。

参考文献:

- [1] Chi Z, Li S, Sheng X, 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.
- [2] Gillgren P, Brattstrom G, Frisell J, et al. Effect of primary site on prognosis in patients with cutaneous malignant melanoma. A study using a new model to analyze anatomical locations [J]. Melanoma Res, 2005, 15(2): 125-132.
- [3] Kuk D, Shoushtari AN, Barker CA, et al. Prognosis of mucosal, uveal, acral, nonacral cutaneous, and unknown primary melanoma from the time of first metastasis [J]. Oncologist, 2016, 21(7): 848-854.
- [4] Lv J, Dai B, Kong Y, et al. Acral Melanoma in Chi-

- nese: a clinicopathological and prognostic study of 142 cases[J]. *Sci Rep*, 2016, 6: 31432.
- [5] Paolino G, Bekkenk MW, Didona D, et al. Is the prognosis and course of acral melanoma related to site-specific clinic pathological features? [J]. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*, 2016, 20(5): 842-848.
- [6] Roh MR, Kim J, Chung KY. Treatment and outcomes of melanoma in acral location in Korean patients [J]. *Yonsei Med J*, 2010, 51(4): 562-568.
- [7] Gordon D, Gillgren P, Eloranta S, et al. Time trends in incidence of cutaneous melanoma by detailed anatomical location and patterns of ultraviolet radiation exposure: a retrospective population-based study [J]. *Melanoma Res*, 2015, 25(4): 348-356.
- [8] Juzeniene A, Baturaite Z, Moan J. Sun exposure and melanomas on sun-shielded and sun-exposed body areas [J]. *AdvExp Med Biol*, 2014, 810: 375-389.
- [9] Bristow I, Bower C. Melanoma of the Foot [J]. *Clin Podiatr Med Surg*, 2016, 33(3): 409-422.
- [10] Balch CM, Gershenwald JE, Soong SJ, et al. Final version of 2009 AJCC melanoma staging and classification [J]. *J Clin Oncol*, 2009, 27(36): 6199-6206.
- [11] Uehara S, Kamo R, Harada T, et al. Survival analysis of malignant melanoma in Japan--multivariate analysis of prognostic factors [J]. *Osaka City Med J*, 2009, 55(1): 35-52.
- [12] Lesage C, Journet-Tollhupp J, Bernard P, et al. Post-traumatic acral melanoma: an underestimated reality? [J]. *Ann DermatolVenerol*, 2012, 139(11): 727-731.
- [13] Ohnishi S, Ma N, Thanan R, et al. DNA damage in inflammation-related carcinogenesis and cancer stem cells [J]. *Oxid Med Cell Longev*, 2013, 2013: 387014.
- [14] Schmidt H, Suciú S, Punt CJ, et al. Pretreatment levels of peripheral neutrophils and leukocytes as independent predictors of overall survival in patients with American Joint Committee on cancer stage IV melanoma: results of the EORTC 18951 Biochemotherapy Trial [J]. *J Clin Oncol*, 2007, 25(12): 1562-1569.
- [15] Phan GQ, Attia P, Steinberg SM, et al. Factors associated with response to high-dose interleukin-2 in patients with metastatic melanoma [J]. *J Clin Oncol*, 2001, 19(15): 3477-3482.
- [16] Zhou T, Zhan J, Hong S, et al. Ratio of C-reactive protein/albumin is an inflammatory prognostic score for predicting overall survival of patients with small-cell lung cancer [J]. *Sci Rep*, 2015, 5: 10481.
- [17] Li YJ, Li ZM, Xia Y, et al. Serum C-reactive protein (CRP) as a simple and independent prognostic factor in extranodal natural killer/T-cell lymphoma, nasal type [J]. *PLoS One*, 2013, 8(5): e64158.
- [18] Li Q, Meng X, Liang L, et al. High preoperative serum globulin in rectal cancer treated with neoadjuvant chemoradiation therapy is a risk factor for poor outcome [J]. *Am J Cancer Res*, 2015, 5(9): 2856-2864.
- [19] Cormier JN, Xing Y, Ding M, et al. Ethnic differences among patients with cutaneous melanoma [J]. *Arch Intern Med*, 2006, 166(17): 1907-1914.
- [20] Balch CM, Buzaid AC, Soong SJ, et al. Final version of the American Joint Committee on cancer staging system for cutaneous melanoma [J]. *J Clin Oncol*, 2001, 19(16): 3635-3648.
- [21] Cascinelli N, Zurrada S, Galimberti V, et al. Acral lentiginous melanoma. A histological type without prognostic significance [J]. *J Dermatol Surg Oncol*, 1994, 20(12): 817-822.
- [22] Kuchelmeister C, Schaumburg-Lever G, Garbe C. Acral cutaneous melanoma in caucasians: clinical features, histopathology and prognosis in 112 patients [J]. *Br J Dermatol*, 2000, 143(2): 275-280.
- [23] Slingluff CJ, Vollmer R, Seigler HF. Acral melanoma: a review of 185 patients with identification of prognostic variables [J]. *J Surg Oncol*, 1990, 45(2): 91-98.

(编辑 刘清海)