

DOI: 10.3969/j.issn.1005-8982.2018.29.013
文章编号: 1005-8982(2018)29-0069-05

皮肤恶性黑色素瘤预后的影响因素分析*

刘清, 武峻申, 戴志兵, 籍素芝, 江仁兵

(新疆医科大学第三临床医学院, 新疆 乌鲁木齐 830011)

摘要: 目的 分析影响皮肤恶性黑色素瘤(CMM)预后的因素, 为临床治疗及预后预测提供依据。**方法** 回顾性分析2009年1月-2015年12月在新疆医科大学第三临床医学院治疗的153例CMM患者的临床资料及随访情况。以患者性别、年龄、肿瘤溃疡、肿瘤部位、肿瘤厚度、肿瘤分期、*BRAF V600E*突变、乳酸脱氢酶(LDH)、中性粒细胞与淋巴细胞比值(NLR)、放疗、干扰素治疗为影响因素。分析上述指标对患者预后的影响, 并进行生存分析。**结果** 单因素分析结果显示, 肿瘤溃疡、肿瘤部位、肿瘤厚度、肿瘤分期、LDH、*BRAF V600E*突变、NLR为影响CMM患者预后的因素($P < 0.05$)。多因素分析结果显示, 肿瘤溃疡、肿瘤厚度、肿瘤分期、NLR为影响CMM患者生存时间的独立预后危险因素($P < 0.05$)。依据独立预后危险因素综合分析患者的预后, 各危险组生存时间比较, 差异有统计学意义($P < 0.05$)。**结论** 肿瘤溃疡、肿瘤厚度、肿瘤分期、NLR为影响CMM患者预后的独立危险因素。

关键词: 黑色素瘤; 生存分析; 预后因素; 综合分析

中图分类号: R739.5

文献标识码: A

Analysis of prognostic factors for 153 cases of cutaneous malignant melanoma*

Qing Liu, Jun-shen Wu, Zhi-bing Dai, Su-zhi Ji, Ren-bing Jiang

(Third Clinical Medical College of Xinjiang Medical University, Urumqi, Xinjiang 830011, China)

Abstract: Objective To analyze the prognostic factors of cutaneous malignant melanoma (CMM) and to provide evidence for clinical treatment and prognosis prediction. **Methods** The study retrospectively analyzed the clinical data and follow-up data of 153 patients with CMM treated in the Third Clinical Medical College of Xinjiang Medical University between January 2009 and December 2015. The patients' gender, age, tumor ulcer, tumor site, tumor thickness, tumor stage, *BRAF V600E* mutation, lactate dehydrogenase (LDH), neutrophil to lymphocyte ratio (NLR), radiotherapy and interferon therapy were taken as the influencing factors. The effect of these indicators on prognosis was observed and statistically analyzed, and a prognostic model was constructed based on multivariate analysis. **Results** Univariate analysis showed that tumor ulceration, tumor site, tumor thickness, tumor stage, LDH, *BRAF V600E* mutation and NLR were the factors affecting the prognosis of the patients with CMM ($P < 0.05$). Multivariate analysis showed that tumor ulceration, tumor thickness, tumor stage and NLR were the independent risk factors affecting the survival time of the patients with CMM ($P < 0.05$). The prognosis of the patients was analyzed comprehensively based on the independent prognostic risk factors, and there were significant differences in the survival time among the various risk groups ($P < 0.05$). **Conclusions** Tumor ulceration, tumor thickness, tumor stage

收稿日期: 2018-03-14

* 基金项目: 新疆维吾尔自治区自然科学基金(No: 2016D01C357)

[通信作者] 江仁兵, E-mail: 1911452679@qq.com; Tel: 13999153829

and NLR are the important factors affecting the prognosis of the patients with CMM.

Keywords: melanoma; survival analysis; prognostic factor; comprehensive analysis

皮肤恶性黑色素瘤 (cutaneous malignant melanoma, CMM) 是指肿瘤发病位于皮肤的恶性黑色素瘤 (malignant melanoma, MM), 在皮肤恶性肿瘤中约占 3%^[1-2]。中国 MM 的发病率持续升高, 每年新增 MM 患者 >8 000 例^[3-5]。不同地区间 MM 的发病特点也存在差异, 在东方的黄种人中, MM 的发病部位多位于肢端, *BRAF* 基因突变率约为 24.3%^[6]; 而西方白种人多发于头面部^[7], *BRAF* 基因突变率达 50%^[8]。本研究从临床出发, 了解本地区 CMM 的患病特点, 以解决预后评估的难题。

1 资料与方法

1.1 研究对象

选取 2009 年 1 月 -2015 年 12 月新疆医科大学

第三临床医学院收治的 153 例 CMM 患者的临床资料。预后指标包括: 性别、年龄、肿瘤溃疡、肿瘤部位、肿瘤厚度、肿瘤分期、*BRAF V600E* 突变、乳酸脱氢酶 (lactate dehydrogenase, LDH)、中性粒细胞与淋巴细胞比值 (neutrophil to lymphocyte ratio, NLR)、放疗、干扰素治疗。153 例患者行手术切除, 所有患者经本院病理科确诊为 CMM。其中较完整的随访资料 153 例, 随访率达 83.2%。末次随访时间为 2017 年 4 月。

1.2 实验分组

153 例 CMM 患者按 11 项预后指标进行分组。见表 1。

1.3 统计学方法

数据分析采用 SPSS 17.0 统计软件, 用 Kaplan-Meier 法绘制生存曲线, 比较用 Log-rank χ^2 检验, 预

表 1 153 例 CMM 患者分组情况

因素	例数	死亡 / 例	中位生存时间 / 月	因素	例数	死亡 / 例	中位生存时间 / 月
性别				肿瘤分期			
男	77	48	25.0	I 期	16	9	55.0
女	76	50	27.5	II 期	63	31	33.0
年龄				III 期	42	28	26.0
<60 岁	83	52	26.0	IV 期	32	30	8.0
≥ 60 岁	70	46	25	LDH			
肿瘤溃疡				未升高	120	67	30.5
有	82	56	19.5	升高	33	31	11.0
无	71	42	43.0	NLR			
肿瘤部位				<3	94	48	25.0
肢端	86	53	30.5	≥ 3	59	50	26.0
非肢端	67	45	21	放疗			
肿瘤厚度				有	20	16	26.5
≤ 1 mm	34	20	55.5	无	133	82	25.0
<1 ~ 4 mm	67	34	22.0	干扰素治疗			
>4 mm	52	44	17.0	有	54	34	28.0
<i>BRAF V600E</i> 突变				无	99	64	22.0
阳性	39	31	20.0				
阴性	114	67	27.0				

后影响因素的多因素分析采用 Cox 回归模型, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 生存曲线

共纳入 153 例 CMM 患者, 发病年龄 7 ~ 91 岁, 中位年龄 58.0 岁。截止末次随访, 本组死亡 98 例, 死亡率为 64.1%。153 例 CMM 患者随访时间 1 ~ 115 个月, 中位生存时间 25 个月, 1、2、3、4 和 5 年的生存率分别为 81.7%、64.7%、49.9%、36.3% 和 23.2%。见图 1。

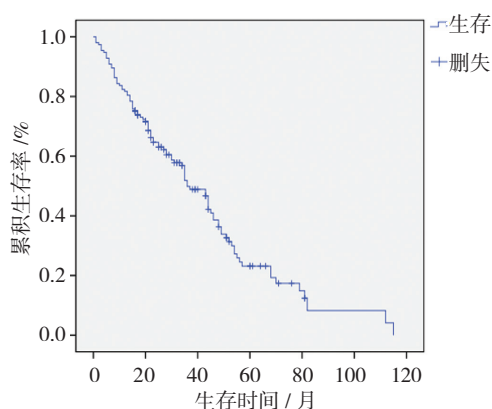


图 1 153 例 CMM 患者的生存曲线

2.2 CMM 患者的生存时间

2.2.1 单因素分析 采用 Log-rank χ^2 检验进行单因素分析, 发现 11 组预后指标中, 肿瘤溃疡、肿瘤部位、肿瘤厚度、肿瘤分期、*BRAF V600E* 突变、LDH、NLR 是 CMM 影响患者生存时间的预后因素

($\chi^2=29.870、7.252、58.048、136.788、5.049、33.453$ 和 $11.412, P=0.000、0.007、0.000、0.000、0.025、0.000$ 和 0.001)。

2.2.2 多因素分析 采用 Cox 回归模型对单因素分析的有统计学意义的 7 个预后指标进行多因素分析, 并且将肿瘤厚度中 < 1 mm 和肿瘤分期中 I 期设为哑变量。结果显示, 肿瘤分期、肿瘤厚度、肿瘤溃疡及 NLR 是影响 CMM 患者生存时间的独立预后危险因素 ($P < 0.05$)。见表 2。

2.3 预后综合分析

对影响 CMM 患者预后的独立危险因素进行综合分析, 根据 4 组独立预后危险因素的回归系数 b 赋予各组预后影响因素具体分值。根据国内外文献赋值方式, 以回归系数 b 接近 0.5 的指标赋值 1 分, 接近 1 的指标赋值 2 分, 以此类推分别计算患者的综合评分 (见表 3)^[9-10]。患者的综合评分为 0 ~ 15 分。根据综合评分将 153 例 CMM 患者分为 3 组: 低危组 (总分 0 ~ 4 分) 31 例, 中危组 (总分 5 ~ 9 分) 69 例, 高危组 (总分 10 ~ 15 分) 53 例。低危组、中危组及高危组的中位生存时间分别为 60、28 和 13 个月, 不同危险组 CMM 患者的生存时间比较, 差异有统计学意义 ($\chi^2=115.499; P=0.000$) (见图 2)。3 组 CMM 患者的 3 年生存率比较, 差异有统计学意义 ($\chi^2=73.911, P=0.000$) (见表 4)。II 期各危险组 CMM 患者的生存率比较, 差异有统计学意义 ($\chi^2=13.558, P=0.000$) (见图 3); III 期各危险组 CMM 患者的生存率比较, 差异有统计学意义 ($\chi^2=4.009; P=0.045$) (见图 4)。

表 2 CMM 患者预后影响因素的多因素 Cox 回归分析参数

变量	b	S_b	χ^2 值	P 值	HR	95%CI	
						下限	上限
肿瘤溃疡	1.412	0.262	18.997	0.000	3.134	0.191	0.533
肿瘤厚度			33.290	0.000			
($> 1 \sim 4$ mm vs ≤ 1 mm)	2.324	0.465	24.978	0.000	10.215	4.106	25.410
(> 4 mm vs ≤ 1 mm)	2.595	0.450	33.217	0.000	13.394	5.542	32.371
肿瘤分期			58.529	0.000			
II 期 vs I 期	0.398	0.425	0.876	0.349	1.489	0.647	3.428
III 期 vs I 期	1.515	0.459	10.905	0.001	4.547	1.851	11.172
IV 期 vs I 期	3.101	0.515	36.230	0.000	22.225	8.096	61.011
NLR	0.459	0.231	3.942	0.047	1.583	1.006	2.492

表 3 变量赋值表

变量	b	赋分
肿瘤溃疡		
有	1.412	3
无		0
肿瘤厚度		
≤ 1 mm		0
>1 ~ 4 mm	2.324	4
>4 mm	2.595	5
肿瘤分期		
I 期		0
II 期	0.398	1
III 期	1.515	3
IV 期	3.101	6
NLR		
≥ 3	0.459	1
<3		0

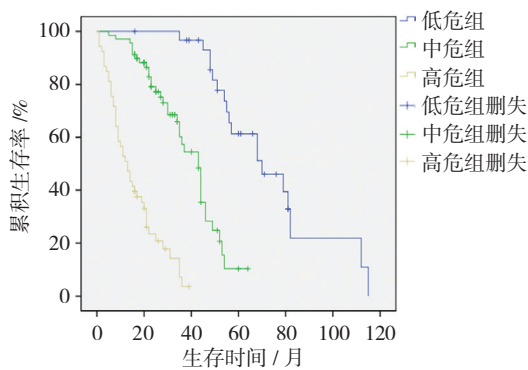


图 2 各危险组患者的生存曲线

表 4 各危险组患者的生存情况

组别	评分	例数	中位生存时间 / 月	3 年生存率 / %
低危组	0 ~ 4	31	60	96.7
中危组	5 ~ 9	69	28	57.3
高危组	10 ~ 15	53	13	3.6

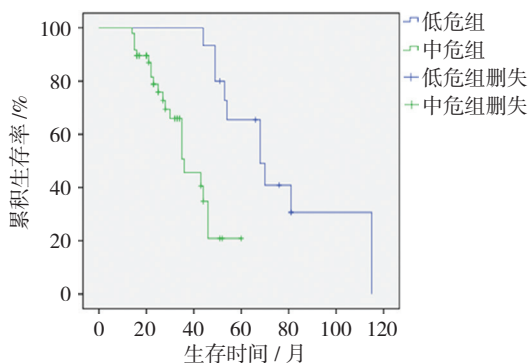


图 3 II 期各危险组患者的生存曲线

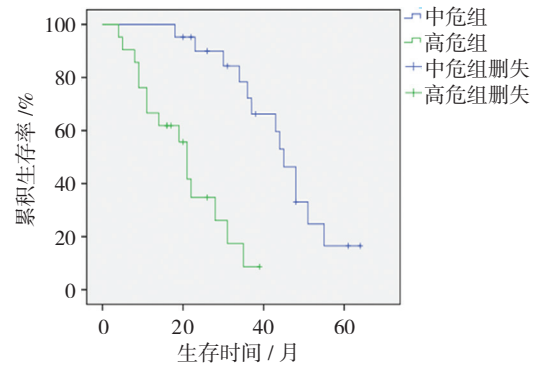


图 4 III 期各危险组患者的生存曲线

3 讨论

多数 CMM 患者就诊时已处于预后较差的晚期。本研究中 153 例 CMM 患者 ≥ III 期占 48.4% (III 期占 27.5%, IV 期占 20.9%), 高于欧美国家水平^[11]。因此提高人们对 CMM 的认知及早期治疗是改善我国 CMM 患者预后的关键。

目前肿瘤分期、有无溃疡、厚度是被报道最多的影响预后的因素^[11-13]。原发灶厚度、有无溃疡、有丝分裂率是 MM 患者预后的独立危险因素。因科研条件限制, 本研究未将有丝分裂率纳入预后分析, 这也是本研究的局限。虽然本研究中, *BRAF V600E* 突变不是 CMM 患者预后的独立危险因素, 但是有文献证实通过检测 *BRAF* 基因突变并采用靶向治疗可提高 MM 患者生存时间^[14]。TURK 等^[15]的研究指出, CMM 患者合并肿瘤溃疡预示其出现转移的风险更高。WU 等^[16]通过对 127 例 MM 患者的研究发现, 原发灶厚度 ≤ 2 mm 患者的生存时间较 >2 cm 患者延长。

本研究中, NLR < 3 与 NLR ≥ 3 患者的生存时间有较大差异, NLR 也是影响 CMM 患者预后的独立危险因素。有很多研究发现, 升高的炎症指标 NLR 与 MM 患者的不良预后有相关性, 并且 NLR ≥ 3 的 MM 患者的死亡风险将显著提高^[17-18]。本研究 153 例 CMM 患者中, 炎症指标 NLR ≥ 3 患者的生存时间较 NLR < 3 患者短, 这也说明升高的炎症指标 NLR 与 CMM 患者预后较差的相关。ZARAGOZA 等^[19]也指出, 在 Ipilimumab 治疗转移性黑色素瘤患者前, 较高的炎症指标 NLR (≥ 4) 是 MM 生存率低的独立预后指标。炎症指标 NLR 适合用于在临床上需要辅助治疗或不适合外科手术治疗的患者进行预后分析。

在 CMM 患者的诊疗过程中, 往往具有一个或多个影响预后的因子, 即使是同一分期的 CMM 患者预

后也有较大差异, 因此对于 CMM 患者预后的判断仍需要更加简单、综合的手段。国内外对影响 MM 患者预后的独立危险因素进行更深入的研究, 并根据各因素对 MM 患者预后的影响程度进行综合分析^[9-10]。KIM 等^[20]的研究结果显示, 年龄和肿瘤切除状态为黏膜 MM 的独立预后危险因素, 并根据患者危险因素的数目进行分组研究。

本研究将 II、III 期各危险组 CMM 患者的生存时间进行比较, 同一分期中不同危险组 CMM 患者的生存率有差异。结果表明, 本研究采用的分析方式可简单、综合地反映 CMM 患者的预后, 为临床 CMM 患者的个体化治疗和预后判断提供参考。

参 考 文 献:

- [1] NOVESKI L, ZHIVADINOVIC J, MATVEEVA N. Prognostic factors of primary cutaneous melanoma[J]. *Med Pregl*, 2014, 67(11/12): 392-398.
- [2] ERIKSSON H, FROHM-NILSSON M, JÄRÅS J, et al. Prognostic factors in localized invasive primary cutaneous malignant melanoma: results of a large population-based study[J]. *Br J Dermatol*, 2015, 172(1): 175-186.
- [3] GUO J, QIN S, LIANG J, et al. Chinese guidelines on the diagnosis and treatment of melanoma (2015 Edition)[J]. *Chin Clin Oncol*, 2016, 5(4): 57.
- [4] HUANG Y S, CHEN X X, YANG S X, et al. Preliminary exploration of the clinical features of Chinese patients with skin malignancies and premalignancies: a retrospective study of 1420 cases from peking university first hospital[J]. *J Eur Acad Dermatol Venereol*, 2013, 27(9): 1114-1119.
- [5] CHEN W, ZHENG R, BAADE P D, et al. Cancer statistics in China, 2015[J]. *CA Cancer J Clin*, 2016, 66(2): 115-132.
- [6] WU X, YAN J, DAI J, et al. Mutations in BRAF codons 594 and 596 predict good prognosis in melanoma[J]. *Oncol Lett*, 2017, 14(3): 3601-3605.
- [7] SLOMINSKI A T, BROŻYNA A A, ZMIJEWSKI M A, et al. Vitamin D signaling and melanoma: role of vitamin D and its receptors in melanoma progression and management[J]. *Lab Invest*, 2017, 97(6): 706-724.
- [8] DAVIES H, BIGNELL G R, COX C, et al. Mutations of the BRAF gene in human cancer[J]. *Nature*, 2002, 417(6892): 949-954.
- [9] 王尧, 文习之, 丁娅, 等. 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 [J]. *中山大学学报 (医学科学版)*, 2017, 38(2): 301-306.
- [10] SCHMIDT H, BASTHOLT L, GEERTSEN P, et al. Elevated neutrophil and monocyte counts in peripheral blood are associated with poor survival in patients with metastatic melanoma: a prognostic model[J]. *Br J Cancer*, 2005, 93(3): 273-278.
- [11] VOSS B, WILOP S, JONAS S, et al. Tumor volume as a prognostic factor in resectable malignant melanoma[J]. *Dermatology*, 2014, 228(1): 66-70.
- [12] INGKANINANDA P, VISESSIRI Y, RUTNIN S. Clinicopathological features and prognostic factors of malignant melanoma: a retrospective analysis of thai patients in ramathibodi hospital[J]. *J Med Assoc Thai*, 2015, 98(8): 820-827.
- [13] CORDEIRO E, GERVAIS M K, SHAH P S, et al. Sentinel lymph node biopsy in thin cutaneous melanoma: a systematic review and meta-analysis[J]. *Ann Surg Oncol*, 2016, 23(13): 4178-4188.
- [14] PONTI G, MANFREDINI M, GRECO S, et al. BRAF, NRAS and C-KIT advanced melanoma: clinico-pathological features, targeted-therapy strategies and survival[J]. *Anticancer Res*, 2017, 37(12): 7043-7048.
- [15] TURK B G, BOZKURT A, YAMAN B, et al. Melanoma arising in chronic ulceration associated with lymphoedema[J]. *J Wound Care*, 2013, 22(2): 74-75.
- [16] WU C E, HSIEH C H, CHANG C J, et al. Prognostic factors for Taiwanese patients with cutaneous melanoma undergoing sentinel lymph node biopsy[J]. *J Formos Med Assoc*, 2015, 114(5): 415-421.
- [17] FERRUCCI P F, GANDINI S, BATTAGLIA A, et al. Baseline neutrophil-to-lymphocyte ratio is associated with outcome of ipilimumab-treated metastatic melanoma patients[J]. *Br J Cancer*, 2015, 112(12): 1904-1910.
- [18] FERRUCCI P F, ASCIERTO P A, PIGOZZO J, et al. Baseline neutrophils and derived neutrophil-to-lymphocyte ratio: prognostic relevance in metastatic melanoma patients receiving ipilimumab[J]. *Ann Oncol*, 2016, 27(4): 732-738.
- [19] ZARAGOZA J, CAILLE A, BENETON N, et al. High neutrophil to lymphocyte ratio measured before starting ipilimumab treatment is associated with reduced overall survival in patients with melanoma[J]. *Br J Dermatol*, 2016, 174(1): 146-151.
- [20] KIM H S, KIM E K, JUN H J, et al. Noncutaneous malignant melanoma: a prognostic model from a retrospective multicenter study[J]. *Bmc Cancer*, 2010, 10(1): 167.

(童颖丹 编辑)