



转移性黑色素瘤患者早期死亡风险的预测模型构建及验证

李思儒¹, 李静², 杨栖³, 尹存俐¹, 柳斌^{4△}

1. 电子科技大学医学院(成都610054); 2. 四川省肿瘤临床医学研究中心, 四川省肿瘤医院, 四川省肿瘤研究所, 四川省癌症防治中心, 电子科技大学附属肿瘤医院 普通内科(成都610042); 3. 成都中医药大学医学与生命科学学院(成都610032); 4. 四川省肿瘤临床医学研究中心, 四川省肿瘤医院, 四川省肿瘤研究所, 四川省癌症防治中心, 电子科技大学附属肿瘤医院 肿瘤内科(成都610042)

【摘要】目的 构建预测转移性黑色素瘤(metastatic melanoma, MM)患者早期死亡风险的列线图模型。**方法** 本研究纳入监测、流行病学和最终结果(Surveillance, Epidemiology, and End Results Program, SEER)数据库中(2010–2015年)2138例被诊断为MM的患者。使用logistic回归分析确定影响MM患者早期死亡的独立风险因素。并利用这些因素构建全因早死和癌症特异性早期死亡的列线图。通过受试者操作特征(receiver operating characteristic, ROC)曲线、校准曲线和决策曲线分析(decision curve analysis, DCA)评估该模型的效能, 并使用四川省肿瘤医院2015年1月–2020年1月被诊断为MM的105例患者的临床病理资料进行外部验证。**结果** logistic回归分析显示, 婚姻状况、原发部位、N分期、手术、化疗、骨转移、肝转移、肺转移和脑转移可以被确定为早期死亡的独立预测因素。基于这些因素开发了两个列线图分别预测全因早死和癌症特异性早死风险。在全因和癌症特异性早期死亡模型中, 训练组的曲线下面积(the area under the curve, AUC)分别为0.751[95%置信区间(confidence interval, CI): 0.726~0.776]和0.740(95%CI: 0.714~0.765)。内部验证组的AUC分别为0.759(95%CI: 0.722~0.797)和0.757(95%CI: 0.718~0.780), 外部验证组的AUC分别为0.750(95%CI: 0.649~0.850)和0.741(95%CI: 0.644~0.838)。校准曲线表明预测概率与观察概率的一致性高, DCA分析表明该模型的临床应用价值较高。**结论** 列线图模型预测MM患者的早期死亡表现出良好的预测能力, 能够帮助临床医师制定更个性化的治疗策略。

【关键词】 黑色素瘤 肿瘤转移 列线图模型 统计学早期死亡 SEER数据库

Construction and Validation of Prediction Models of Risk Factors for Early Death in Patients With Metastatic Melanoma LI Siru¹, LI Jing², YANG Qi³, YIN Cunli¹, LIU Bin^{4△}. 1. Medical School of University of Electronic Science and Technology of China, Chengdu 610054, China; 2. Sichuan Clinical Medical Research Center for Cancer, Sichuan Cancer Hospital & Institute, Sichuan Cancer Center, Department of General Internal Medicine, Affiliate Cancer Hospital of University of Electronic Science and Technology of China, Chengdu 610042, China; 3. School of Medical and Life Sciences, Chengdu University of Traditional Chinese Medicine, Chengdu 610032, China; 4. Sichuan Clinical Medical Research Center for Cancer, Sichuan Cancer Hospital & Institute, Sichuan Cancer Center, Department of Oncology, Affiliate Cancer Hospital of University of Electronic Science and Technology of China, Chengdu 610042, China

△ Corresponding author, E-mail: binliu202003@126.com

【Abstract】Objective To construct nomogram models to predict the risk factors for early death in patients with metastatic melanoma (MM). **Methods** The study covered 2138 cases from the Surveillance, Epidemiology, and End Results Program (SEER) database and all these patients were diagnosed with MM between 2010 and 2015. Logistic regression was performed to identify independent risk factors affecting early death in MM patients. These risk factors were then used to construct nomograms of all-cause early death and cancer-specific early death. The efficacy of the model was assessed with receiver operating characteristic (ROC) curves, calibration curves, and decision curve analysis (DCA). In addition, external validation of the model was performed with clinicopathologic data of 105 patients diagnosed with MM at Sichuan Cancer Hospital between January 2015 and January 2020. **Results** According to the results of logistic regression, marital status, the primary site, N staging, surgery, chemotherapy, bone metastases, liver metastases, lung metastases, and brain metastases could be defined as independent predictive factors for early death. Based on these factors, 2 nomograms were plotted to predict the risks of all-cause early death and cancer-specific early death, respectively. For the models for all-cause and cancer-specific early death, the areas under the curve (AUCs) for the training group were 0.751 (95% confidence interval [CI]: 0.726-0.776) and 0.740 (95% CI: 0.714-0.765), respectively. The AUCs for the internal validation group were 0.759 (95% CI: 0.722-0.797) and 0.757 (95% CI: 0.718-0.780), respectively, while the AUCs for the external validation group were 0.750 (95% CI: 0.649-0.850) and 0.741 (95% CI: 0.644-0.838), respectively. The calibration

△ 通信作者, E-mail: binliu202003@126.com

curves showed high agreement between the predicted and the observed probabilities. DCA analysis indicated high clinical application value of the models. **Conclusion** The nomogram models demonstrated good performance in predicting early death in MM patients and can be used to help clinical oncologists develop more individualized treatment strategies.

【Key words】 Melanoma Neoplasm metastasis Nomograms models Statistical early death SEER database

恶性黑色素瘤是皮肤肿瘤中最重要且最致命的肿瘤之一^[1]。在过去50年中,黑色素瘤是发病率增长最快的疾病,是迄今为止所研究的六种常见癌症中增幅最大的一种^[2]。虽然大多数黑色素瘤在早期阶段发现,但黑色素瘤在疾病发展的早期就有转移的倾向,一部分患者在初诊时就已经转移或在治疗后期发生转移^[3-4]。黑色素瘤最常见的转移部位是皮肤和皮下组织,其次是肺、肝、骨骼和脑^[5-6]。转移性黑色素瘤(metastatic melanoma, MM)预后极差,据估计其5年生存率仅为10%^[4]。

该疾病的诊断和治疗模式在过去几年中发生了巨大变化,目前临床医生评估黑色素瘤的预后主要依据美国癌症联合委员会(AJCC)第8版的TNM分期系统^[6]。长期以来,人们观察到尽管有此国际分期系统,但在黑色素瘤诊断方面得出的结论在不同观察者之间的差异极大,黑色素瘤的诊断仍然很难准确和一致^[6-8],因此黑色素瘤的预后亦难以预测。

列线图是将多个预测指标进行整合,按照一定的比例绘制在同一平面上,从而用以表达预测模型中各个变量之间的相互关系。已广泛应用于医学领域来预测肿瘤患者的生存率。与传统的TNM分期系统相比,它可以纳入更多可能的因素,使预测结果更加准确。

根据既往的研究,早期死亡定义为首次诊断后3个月内死亡^[9-10]。尽管近年来新兴治疗方法的重大进展大大改善了MM患者的预后,但早期死亡仍然是这些患者面临的一个主要问题。因此,必须认识到与MM患者早期死亡相关的风险因素,开发一个新的模型来准确评估患者早逝的可能性并尽早干预。本研究利用监测、流行病学和最终结果(Surveillance, Epidemiology, and End Results Program, SEER)数据库,提取MM患者的临床和病理特征,分析和识别早期死亡的预测因素。基于这些风险因素,本研究建立了预测MM患者早期死亡的列线图模型,并验证了该模型的准确性。

1 资料与方法

1.1 样本筛选与纳入

本研究为利用SEER数据库的数据进行的一项回顾性队列研究,包括患者的人口统计学、临床病理学和生存数据。本研究使用SEER*Stat软件(www.seer.cancer.gov,

软件版本8.4.0)从SEER数据库中提取2010-2015年被诊断为MM患者的临床资料:年龄、性别、婚姻状况、种族、TNM分期、病理学类型、骨转移、肺转移、肝转移、脑转移、手术信息、放化疗情况、生存时间等信息,其中TNM分期按照AJCC第7版标准整理,应用国际肿瘤疾病分类第3版(ICD-O-3)标准,根据主要部位(ICD-10/C43-C44)确定黑色素瘤患者。初步筛选后共纳入2 138例患者,按照7:3的比例随机分配到训练队列和验证队列中。SEER数据库是一个公共使用的数据库,因此SEER数据库公布的数据不需要患者知情同意。外部验证集数据回顾性分析了来自四川省肿瘤医院2015年1月-2020年1月被诊断为MM的105例患者,对其临床资料及生存情况进行分析与验证,研究方案和知情同意书由医院伦理委员会批准(伦理批号:SCCSMC-01-2024-039),该研究符合所有相关的伦理标准,包括1964年的《赫尔辛基宣言》。

排除标准如下:①未经明确组织学检查的患者;②年龄、种族、婚姻状况、分期不明;③肝、脑、肺、骨转移不明;④治疗方式不明;⑤随访资料缺失。流程图见图1。

1.2 统计学方法

早期死亡定义为初次确诊后3个月内死亡。除生存时间外,所有纳入变量均用例数和百分比描述。如上所述,这些患者被随机分配到训练组和验证组中。训练组用于建立列线图,验证组用于验证列线图。使用皮尔逊卡方检验来探索这两个队列之间的差异。采用单因素logistic回归分析发现的显著因素($P < 0.05$, 双尾)被纳入多因素逐步logistic回归分析中,并选择多因素logistic分析中与早期死亡显著相关的变量来绘制列线图。分别开发了全因早期死亡和癌症特异性早期死亡的预测列线图。为了评估列线图的可靠性,分别在训练组和验证组构建受试者工作特征(receiver operating characteristic, ROC)曲线,计算曲线下面积(area under the curve, AUC)预测模型效能,应用校准曲线评估模型与现实的一致性,最后,通过决策曲线分析(decision curve analysis, DCA)测试基于模型结果的干预措施的净收益,以评估临床应用价值。校准曲线代表了通过1 000次再抽样引导的观察和预测概率之间的一致性。使用R软件(4.2.2版)和SPSS统计软件(version 27, IBM Corp, Armonk, NY)进行统计分析,双侧 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

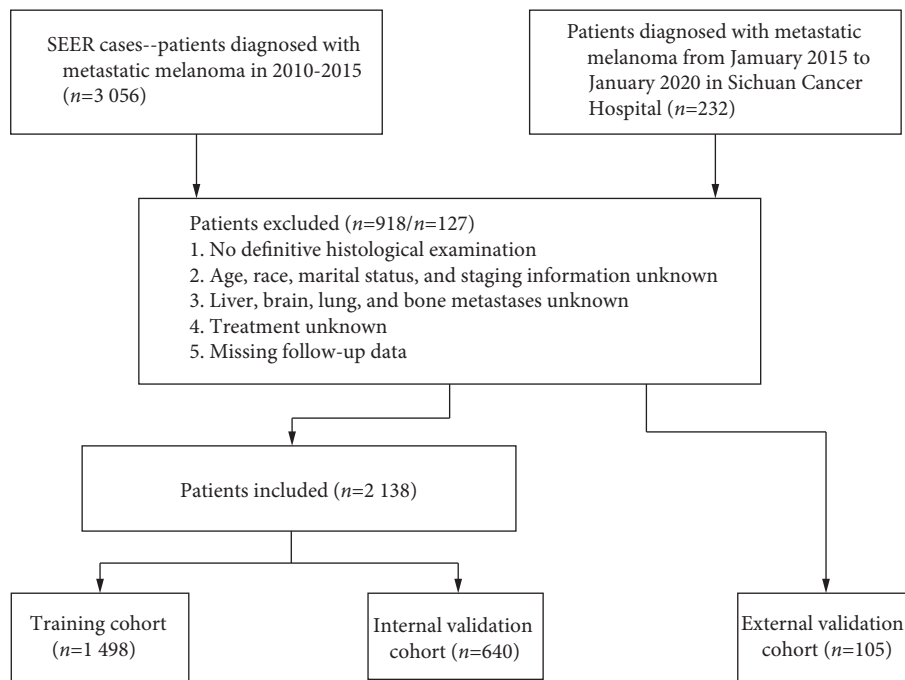


图1 本研究转移性黑色素瘤患者数据纳入流程图

Fig 1 Flow chart for data inclusion of patients with MM in this study

2 结果

2.1 MM患者的人口统计学和临床特征

根据纳入和排除标准,从SEER数据库中提取出2138例患者,训练队列($n=1498$)和内部验证队列($n=640$)以及外部验证队列($n=105$)中患者的人口学和临床病理学特征详见“资源附件”。在2138例MM患者中,811例(37.9%)在确诊后3个月内死亡。其中767例(35.9%)患者死于癌症特异性原因,占早期死亡患者的94.6%,44例(2.1%)患者死于非癌症特异性原因。外部验证队列中27例(25.7%)患者早期死亡,均死于癌症特异性原因。绝大多数早期死亡的患者没有接受手术(691例,85.2%)或化疗(668例,82.4%),这些数据在外部队列中也得到验证。已经转移至骨、脑、肝、肺患者的早期死亡率分别为:29.7%(241例)、50.9%(413例)、39.9%(324例)、58.7%(476例)。

2.2 MM患者早期死亡的危险因素分析

首先使用单因素logistic回归分析了训练队列中与早期死亡相关的风险因素。结果表明,年龄、婚姻状况、原发部位、病理类型、T分期、N分期、手术、化疗、骨转移、脑转移、肝转移和肺转移均是全因早期死亡的重要危险因素。然而,年龄与癌症特异性早期死亡没有关系。上述危险因素被纳入多因素logistic回归分析,结果显示,除年龄、病理类型和T分期外,其余危险因素均是预测MM患者全因早期死亡和癌症特异性早期死亡的独

立危险因素。见表1。

2.3 列线图构建和验证

根据多因素logistic回归分析确定的独立危险因素分别构建两个列线图来预测MM患者全因早期死亡(图2A)和癌症特异性早期死亡(图2B)的风险。根据每个因素对结果变量的贡献程度(回归系数的大小),对模型中的每个影响因素进行赋分,然后对个体得分相加,接着再将各个评分相加得到总分,最后通过总评分与结局事件发生概率之间的函数转换关系,从而计算出该个体结局事件的预测值。全因早期死亡和癌症特异性早期死亡的概率为0.10~0.90,大多数患者的总评分为150~350。从列线图中可以发现,化疗、N分期和原发部位均对预测早期死亡有良好的预测价值。用于评估全因早期死亡和癌症特异性早期死亡的列线图的ROC曲线如图3所示。训练组全因和癌症特异性早期死亡的AUC分别为0.751(95%CI: 0.726~0.776)和0.740(95%CI: 0.714~0.765),内部验证组全因和癌症特异性早期死亡的AUC分别为0.759(95%CI: 0.722~0.797)和0.757(95%CI: 0.718~0.780),外部验证组全因和癌症特异性早期死亡的AUC分别为0.750(95%CI: 0.649~0.850)和0.741(95%CI: 0.644~0.838),结果表明预测能力良好。模型的校准图显示,校准曲线与对角线拟合较好,黑色实线越接近45°表明预测效果越理想,预测结果与实际结果越相符,结果表明预测的早期死亡与实际结果高度一致(图4)。DCA曲线中灰色线表示所有样本都接受了干预,在不同

表 1 训练数据集的单因素和多因素 logistic 回归分析 (n=1498)
 Table 1 Univariate and multivariate logistic regression analysis of the training data sets (n=1498)

Variable	Univariate logistic regression analysis				Multivariate logistic regression analysis			
	All-cause early death		Cancer-specific early death		All-cause early death		Cancer-specific early death	
	OR (95% CI)	P	OR (95% CI)	P	OR (95% CI)	P	OR (95% CI)	P
Age/yr.								
<40	1.10 (0.69-1.75)	0.701	1.08 (0.67-1.73)	0.757	0.88 (0.51-1.50)	0.636		
40-65	1.70 (1.07-2.72)	0.026	1.55 (0.97-2.49)	0.067	1.41 (0.82-2.44)	0.212		
>65	1 (ref)		1 (ref)		1 (ref)			
Marital status								
Married	1 (ref)		1 (ref)		1 (ref)		1 (ref)	
Single	1.40 (1.14-1.72)	0.002	1.35 (1.09-1.66)	0.006	1.48 (1.16-1.88)	0.002	1.37 (1.08-1.73)	0.001
Primary site								
Skin (NOS)	1 (ref)		1 (ref)		1 (ref)		1 (ref)	
Unspecified parts on the face	0.50 (0.25-1.16)	0.115	0.53 (0.24-1.14)	0.103	1.42 (0.56-3.59)	0.461	1.23 (0.48-3.13)	0.665
Skin on the scalp and neck	0.27 (0.15-0.46)	<0.001	0.30 (0.17-0.52)	<0.001	0.47 (0.23-0.97)	0.040	0.53 (0.26-1.08)	0.078
Skin on the trunk	0.64 (0.46-0.89)	0.009	0.60 (0.43-0.85)	0.003	1.16 (0.68-1.98)	0.579	0.98 (0.58-1.66)	0.938
Skin on the upper limb and shoulder	0.59 (0.36-0.95)	0.029	0.59 (0.36-0.95)	0.031	1.24 (0.64-2.38)	0.522	1.15 (0.60-2.21)	0.667
Skin on the lower limb and hip	0.31 (0.19-0.52)	<0.001	0.35 (0.21-0.58)	<0.001	0.60 (0.31-1.18)	0.140	0.66 (0.34-1.28)	0.219
Choroid	0.08 (0.01-0.61)	0.014	0.09 (0.01-0.68)	0.019	0.09 (0.01-0.76)	0.027	0.10 (0.01-0.82)	0.032
External ear	0.27 (0.06-1.24)	0.091	0.30 (0.06-1.38)	0.121	0.59 (0.10-3.58)	0.567	0.67 (0.12-3.83)	0.648
Other rare sites	0.33 (0.14-0.78)	0.011	0.37 (0.16-0.87)	0.023	0.42 (0.15-1.13)	0.086	0.50 (0.19-1.34)	0.168
Melanoma type								
Malignant melanoma, NOS	1 (ref)		1 (ref)		1 (ref)		1 (ref)	
Nodular melanoma	0.46 (0.30-0.70)	<0.001	0.51 (0.34-0.78)	0.002	0.91 (0.51-1.62)	0.757	0.97 (0.55-1.71)	0.911
Superficial spreading melanoma	0.45 (0.19-1.06)	0.066	0.41 (0.17-1.02)	0.054	0.76 (0.28-2.09)	0.594	0.67 (0.24-1.88)	0.448
Spindle cell melanoma	0.47 (0.17-1.30)	0.145	0.52 (0.19-1.45)	0.214	0.54 (0.17-1.68)	0.286	0.66 (0.22-2.01)	0.468
Amelanotic melanoma	1.08 (0.47-2.49)	0.853	1.01 (0.43-2.36)	0.978	1.09 (0.44-2.66)	0.857	1.02 (0.41-2.54)	0.962
Other rare types	0.31 (0.14-0.68)	0.003	0.35 (0.16-0.76)	0.008	0.54 (0.23-1.30)	0.171	0.64 (0.27-1.51)	0.310
T stage								
T0	1 (ref)		1 (ref)		1 (ref)		1 (ref)	
T1-T2	0.34 (0.22-0.55)	<0.001	0.36 (0.22-0.57)	<0.001	1.08 (0.53-2.22)	0.824	1.09 (0.53-2.21)	0.820
T3-T4	0.51 (0.38-0.70)	<0.001	0.52 (0.38-0.71)	<0.001	1.46 (0.78-2.71)	0.236	1.44 (0.78-2.66)	0.249
TX	1.13 (0.89-1.44)	0.319	1.06 (0.83-1.35)	0.654	1.22 (0.91-1.63)	0.190	1.16 (0.87-1.55)	0.317
N stage								
N0	1 (ref)		1 (ref)		1 (ref)		1 (ref)	
N1	1.06 (0.78-1.43)	0.718	1.09 (0.80-1.47)	0.580	1.29 (0.91-1.82)	0.147	1.27 (0.90-1.79)	0.168
N2	0.27 (0.13-0.58)	0.001	0.30 (0.14-0.64)	0.002	0.39 (0.17-0.90)	0.027	0.40 (0.18-0.91)	0.030
N3	0.68 (0.42-1.09)	0.108	0.60 (0.37-0.99)	0.045	1.16 (0.66-2.04)	0.613	0.95 (0.54-1.70)	0.874
NX	1.94 (1.51-2.48)	<0.001	1.87 (1.45-2.39)	<0.001	1.77 (1.33-2.35)	<0.001	1.67 (1.26-2.21)	<0.001
Surgery								
No	1 (ref)		1 (ref)		1 (ref)		1 (ref)	
Yes	0.34 (0.26-0.44)	<0.001	0.36 (0.28-0.48)	<0.001	0.42 (0.27-0.66)	<0.001	0.48 (0.31-0.75)	0.001
Chemotherapy								
No	1 (ref)		1 (ref)		1 (ref)		1 (ref)	
Yes	0.32 (0.25-0.41)	<0.001	0.35 (0.27-0.45)	<0.001	0.27 (0.20-0.36)	<0.001	0.29 (0.22-0.38)	<0.001
Bone metastasis								
No	1 (ref)		1 (ref)		1 (ref)		1 (ref)	
Yes	1.48 (1.16-1.87)	0.001	1.42 (1.11-1.80)	0.005	1.50 (1.13-2.00)	0.005	1.33 (1.00-1.77)	0.047
Brain metastasis								
No	1 (ref)		1 (ref)		1 (ref)		1 (ref)	
Yes	1.89 (1.53-2.34)	<0.001	1.90 (1.53-2.35)	<0.001	2.00 (1.56-2.55)	<0.001	1.91 (1.50-2.43)	<0.001
Liver metastasis								
No	1 (ref)		1 (ref)		1 (ref)		1 (ref)	
Yes	1.94 (1.55-2.42)	<0.001	1.98 (1.58-2.48)	<0.001	2.23 (1.70-2.92)	<0.001	2.21 (1.69-2.88)	<0.001
Lung metastasis								
No	1 (ref)		1 (ref)		1 (ref)		1 (ref)	
Yes	1.76 (1.43-2.17)	<0.001	1.74 (1.40-2.15)	<0.001	1.45 (1.14-1.84)	0.003	1.46 (1.15-1.86)	0.002

NOS: not otherwise specified; OR: odds ratio; CI: confidence interval.

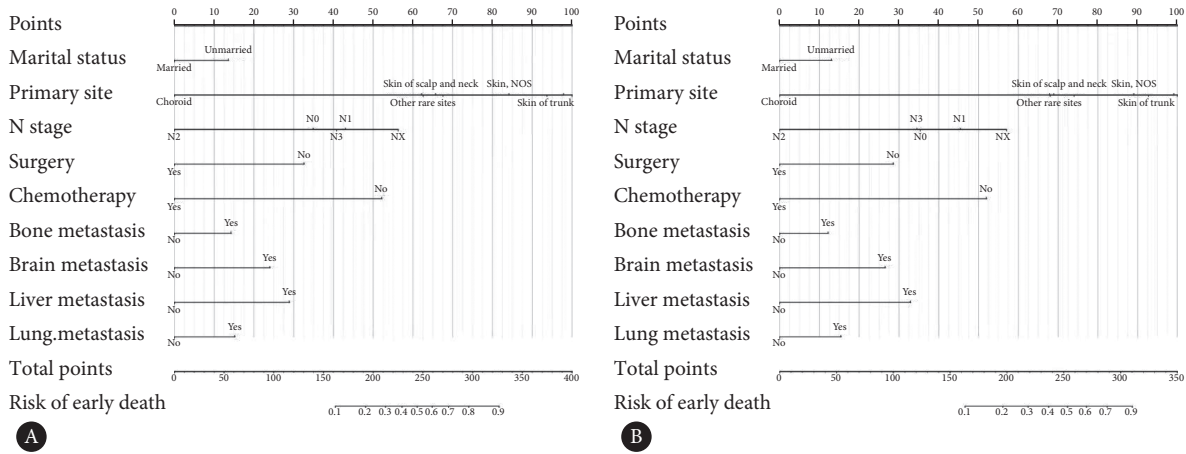


图 2 预测MM患者全因早期死亡 (A) 及癌症特异性早期死亡 (B) 的列线图模型

Fig 2 Nomogram models for predicting all-cause early death (A) and cancer-specific early death (B) in MM patients

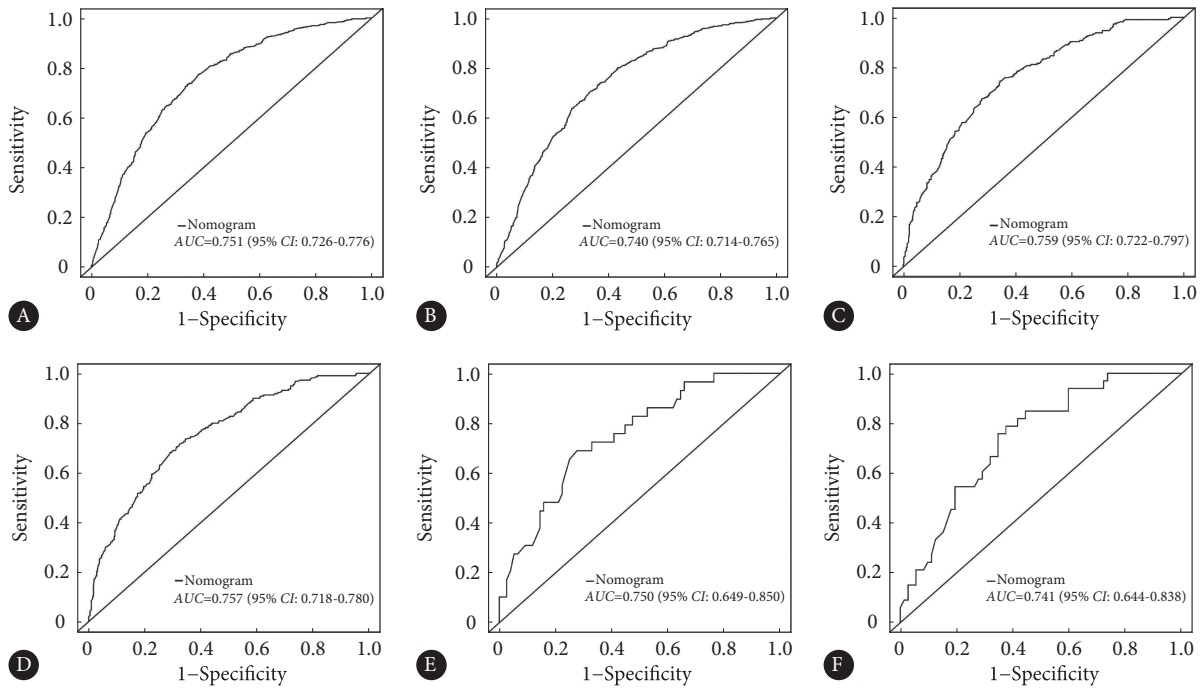


图 3 在训练队列 (A、B)、内部验证组 (C、D) 和外部验证组 (E、F) 中, 列线图预测全因和癌症特异性早期死亡的ROC曲线

Fig 3 In the training cohort (A and B), the internal validation group (C and D), and the external validation group (E and F), the ROC curves of the nomograms were plotted to predict all-cause and cancer-specific early deaths

阈值下该批样本在该模型下的净收益, 红色线表示每个风险阈值下的净收益。图中可以看出, 在一个很大的阈值区间内, 模型的获益都比极端曲线高, 所以它们可选的阈值范围都比较大, 表明该模型具有较高的临床应用价值(图5)。

3 讨论

MM的预后极差, 5年生存率低于10%^[4,11]。随着针对MM患者的靶向疗法和免疫疗法的成功开发, 患者的生活质量和总体生存率有了显著提高^[12-14]。但MM患者的

死亡率仍然很高, 本研究中内部验证组有超过三分之一的患者在确诊后3个月内死亡, 外部验证组早期死亡比例约25%。然而, 很少有研究对MM患者的早期死亡风险进行评估, 因此有必要探索导致早期死亡的风险因素, 及时干预, 以尽可能延长患者的生存时间。

黑色素瘤的预后通常通过AJCC制定的TNM分期进行预测, 一项关于AJCC分期系统第8版的预后准确性的研究(共纳入1462例患者)报告的AUC为0.74^[15], 但黑色素瘤的诊断结论由于观察者不同而呈现较大的差异性^[6], LI等^[16]开发了MM患者癌症特异性死亡的预测列线图, 并

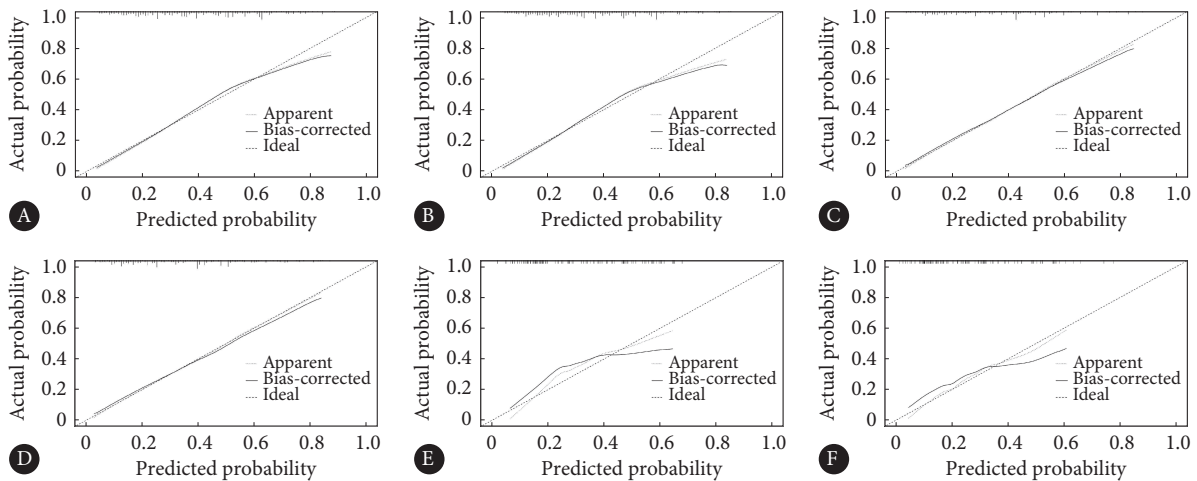


图 4 在训练队列 (A、B)、内部验证组 (C、D) 和外部验证组 (E、F) 中, 对预测全因和癌症特异性早期死亡的列线图的校准曲线

Fig 4 The calibration curves of the nomograms for predicting all-cause and cancer-specific early deaths in the training cohort (A and B), the internal validation group (C and D), and the external validation group (E and F) were plotted

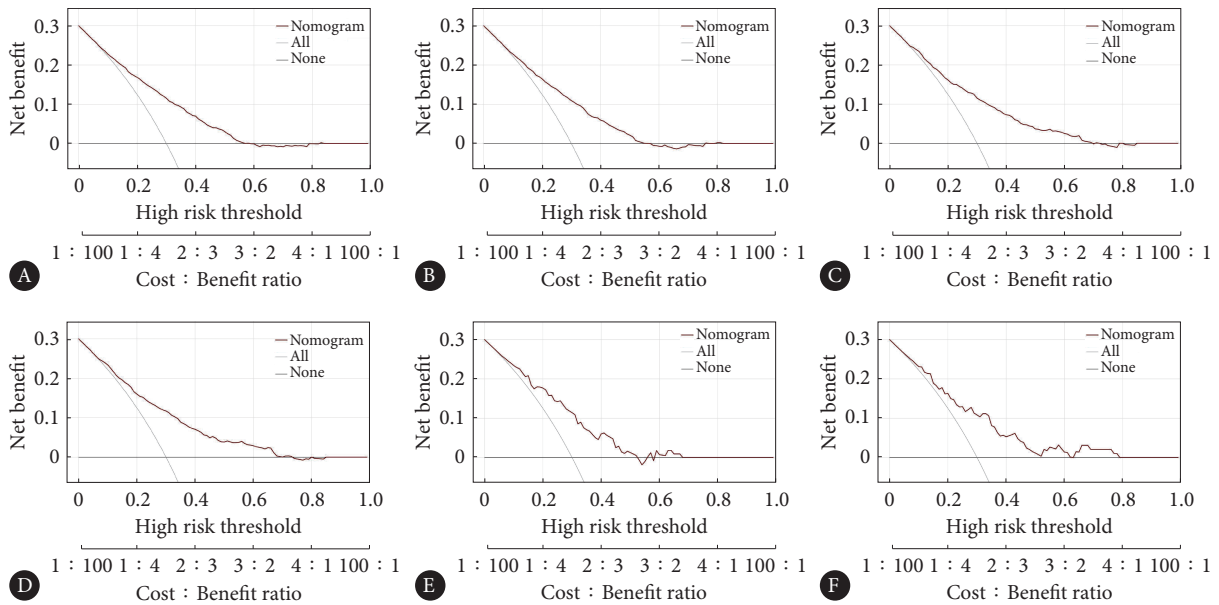


图 5 训练队列 (A、B)、内部验证组 (C、D) 和外部验证组 (E、F) 对预测全因和癌症特异性早期死亡的DCA曲线分析

Fig 5 DCA curve analysis of the training cohort (A and B), the internal validation group (C and D), and the external validation group (E and F) for predicting all-cause and cancer-specific early deaths

开发了相应的风险分类系统,其训练队列的6、12和18个月AUC值分别为0.706、0.700和0.706,验证队列分别为0.702、0.670和0.656。本研究训练组全因和癌症特异性早期死亡的AUC分别为0.751和0.740,内部验证组AUC分别为0.759和0.757,外部验证组AUC分别为0.750和0.741,AUC均> 0.7,表明列线图具有良好的预测精度。本研究构建的列线图的早期死亡预测准确性优于临床常用的TNM分期及既往相关研究。

本研究数据表明,婚姻状况、原发部位、N分期、手术、化疗、骨转移、肝转移、肺转移和脑转移与全因早期死亡和癌症特异性早期死亡的风险相关。多种研究已提

示,婚姻、N2和远处转移部位均对MM早期死亡有显著的预测意义。但目前T分期与MM预后之间的关系尚不明确,本研究模型未纳入T分期,这可能由于初始诊断时绝大部分病例为T分期不明,SEER数据库中30.2%的病例分期不明,外部验证组中该比例占42.9%,这提示黑色素瘤的初始诊断困难,T分期是重要的相关因素而非独立预后因素。一些研究也提示在淋巴结受累的T1~T3肿瘤中,死亡率没有差异,但外部和独立的验证研究是必要的^[17]。

原发部位是早期死亡的一个独立预测因素,本研究列线图表明肢端型黑色素瘤患者更易早期死亡,一些研究也表明,与TNM分期相同的皮肤黑色素瘤患者相比,

肢端黑色素瘤患者的预后更差,这可能是因为肢端黑色素瘤肿瘤更具侵袭性^[18-19]。

对于晚期患者,积极治疗是减少早期死亡的重要手段。手术和化疗都能降低早期死亡的风险。适当的手术治疗对于黑色素瘤的诊断、分期和治疗至关重要。首先,活检手术可以明确黑色素瘤的诊断和分期,也有助于防止手术部位的错误^[14]。其次,对原发黑色素瘤部位进行扩大切除,可以减少局部复发的风险^[20-21]。但在黏膜黑色素瘤患者中,即使采用积极的手术治疗,局部复发也很常见,大多数患者死于远处病灶,而不是死于无法控制的局部病灶^[18,22]。

远处转移使早期死亡的风险大大提高,95%以上的早期死亡是MM导致的。肺部黑色素瘤最常见的远处转移部位,在四期疾病中占比高达40%,外部验证数据也证明了这一观点,肺转移占比51.7%,更易导致早期死亡。肺部转移病灶切除术在某些情况下可提高生存率^[23],但是在当今靶向和免疫检查点阻断治疗的年代,选择肺部转移切除术也应考虑到患者的全身治疗效果^[24-25]。脑转移也是区域性晚期和MM患者的常见并发症,并且是导致并发症和死亡的重要原因。目前已经开发了各种工具来确定黑色素瘤脑转移患者的预后^[26]。肝脏是眼部黑色素瘤患者的主要转移部位,但肝转移也常见于转移性皮肤黑色素瘤患者,目前以手术治疗和全身治疗为主。骨转移在黑色素瘤患者中并不常见,通常考虑放疗减轻疼痛。

值得一提的是,婚姻似乎是对抗癌症的良药,本研究结果显示,已婚状态可以降低早期死亡的风险。GOMEZ等^[27]的研究也表明,已婚人士似乎有着显著的生存优势,与已婚男性癌症患者相比,单身男性癌症患者的死亡率高出27%,而单身女性患者的死亡率比已婚女性患者高出19%。但这项研究只发现婚姻状况和癌症预后之间的一种关系,但它没有证明两者之间有因果关系。

本研究尚存局限性,如模型没有纳入一些已知的危险因素,如PS评分、基因突变信息、分子病理指标等,这些因素可能大大改善现有模型的疗效。外部验证组的模型验证结果略低于内部验证组,其校准曲线也表明预测结果不如内部验证组准确。这是由于本院黑色素瘤数据较少,且绝大部分病例因初始诊断不明确,需丰富病例进一步进行外部验证。其次本研究是回顾性研究,且外部验证病例数较少,潜在的选择偏倚可能对结论产生不利影响。最后,SEER数据库中存在不一致的登记分期^[28],这可能影响了模型对预后的分析。

总之,本研究通过分析SEER数据库中的数据,发现了MM患者的全因和癌症特异性早期死亡相关的独立风

险因素。基于这些因素,本研究开发并验证了分别预测全因早期死亡和癌症特异性早期死亡风险的列线图。列线图的良好表现表明,这些模型可以帮助临床医生识别高风险的早期死亡的MM患者,并为他们提供个性化的治疗,从而提高其生存效益。

* * *

作者贡献声明 李思儒负责论文构思、数据审编、正式分析、研究方法、提供资源、验证和初稿写作,李静负责数据审编、正式分析、调查研究和软件,杨栖负责调查研究、研究项目管理、软件和可视化,尹存俐负责调查研究、验证和可视化,柳斌负责论文构思、经费获取、研究项目管理、监督指导、可视化和审读与编辑写作。所有作者已经同意将文章提交给本刊,且对将要发表的本进行最终定稿,并同意对工作的所有方面负责。

Author Contribution LI Siru is responsible for conceptualization, data curation, formal analysis, methodology, resources, validation, and writing--original draft. LI Jing is responsible for data curation, formal analysis, investigation, and software. YANG Qi is responsible for investigation, project administration, software, and visualization. YIN Cunli is responsible for investigation, validation, and visualization. LIU Bin is responsible for conceptualization, funding acquisition, project administration, supervision, visualization, and writing--review and editing. All authors consented to the submission of the article to the Journal. All authors approved the final version to be published and agreed to take responsibility for all aspects of the work.

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

Declaration of Conflicting Interests All authors declare no competing interests.

参 考 文 献

- [1] AHMED B, QADIR M I, GHAFOR S. Malignant melanoma: skin cancer-diagnosis, prevention, and treatment. *Crit Rev Eukaryot Gene Expr*, 2020, 30(4): 291-297. doi: 10.1615/CritRevEukaryotGeneExpr.2020028454.
- [2] SIEGEL R L, MILLER K D, WAGLE N S, *et al.* Cancer statistics, 2023. *CA Cancer J Clin*, 2023, 73(1): 17-48. doi: 10.3322/caac.21763.
- [3] SINCLAIR R, WONG X L, SHUMACK S, *et al.* The role of micrometastasis in high-risk skin cancers. *Australas J Dermatol*, 2024, 65(2): 143-152. doi: 10.1111/ajd.14206.
- [4] SRISUNDARARAJAN S, THIDA A M, YADLAPATI S, *et al.* Metastatic melanoma. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing, 2022.
- [5] SHERMAN W J, ROMITI E, MICHAELIDES L, *et al.* Systemic therapy for melanoma brain and leptomeningeal metastases. *Curr Treat Options Oncol*, 2023, 24(12): 1962-1977. doi: 10.1007/s11864-023-01155-3.
- [6] LONG G V, SWETTER S M, MENZIES A M, *et al.* Cutaneous melanoma. *Lancet*, 2023, 2(10400): 485-502. doi: 10.1016/S0140-6736(23)00821-8.
- [7] SEEDOR R S, ORLOFF M. Treatment of metastatic melanoma in the elderly. *Curr Oncol Rep*, 2022, 24(7): 825-833. doi: 10.1007/s11912-022-01257-5.

- [8] DAVIS L E, SHALIN S C, TACKETT A J. Current state of melanoma diagnosis and treatment. *Cancer Biol Ther*, 2019, 20(11): 1366–1379. doi: 10.1080/15384047.2019.1640032.
- [9] YANG W, FANG Y, NIU Y, *et al*. A predictive model for early death in elderly patients with gastric cancer: a population-based study. *Front Oncol*, 2022, 12: 972639. doi: 10.3389/fonc.2022.972639.
- [10] SHEN H, DENG G, CHEN Q, *et al*. The incidence, risk factors and predictive nomograms for early death of lung cancer with synchronous brain metastasis: a retrospective study in the SEER database. *BMC Cancer*, 2021, 21(1): 825. doi: 10.1186/s12885-021-08490-4.
- [11] SWITZER B, PUZANOV I, SKITZKI J J, *et al*. Managing metastatic melanoma in 2022: a clinical review. *JCO Oncol Pract*, 2022, 18(5): 335–351. doi: 10.1200/OP.21.00686.
- [12] FATEEVA A, EDDY K, CHEN S. Overview of current melanoma therapies. *Pigment Cell Melanoma Res*, 2023. doi: 10.1111/pcmr.13154.
- [13] ROBERT C, GROB J J, STROYAKOVSKIY D, *et al*. Five-year outcomes with dabrafenib plus trametinib in metastatic melanoma. *N Engl J Med*, 2019, 381(7): 626–636. doi: 10.1056/NEJMoa1904059.
- [14] SWETTER S M, TSAO H, BICHAKJIAN C K, *et al*. Guidelines of care for the management of primary cutaneous melanoma. *J Am Acad Dermatol*, 2019, 80(1): 208–250. doi: 10.1016/j.jaad.2018.08.055.
- [15] KANAKI T, STANG A, GUTZMER R, *et al*. Impact of American Joint Committee on Cancer 8th edition classification on staging and survival of patients with melanoma. *Eur J Cancer*, 2019, 119: 18–29. doi: 10.1016/j.ejca.2019.06.011.
- [16] LI W, XIAO Y, XU X, *et al*. A novel nomogram and risk classification system predicting the cancer-specific mortality of patients with initially diagnosed metastatic cutaneous melanoma. *Ann Surg Oncol*, 2021, 28(7): 3490–3500. doi: 10.1245/s10434-020-09341-5.
- [17] WEI X, CHEN Y, YAO H, *et al*. Prognostic impact of Breslow thickness in acral melanoma: a retrospective analysis. *J Am Acad Dermatol*, 2022, 87(6): 1287–1294. doi: 10.1016/j.jaad.2022.08.052.
- [18] ZHANG J, TIAN H, MAO L, *et al*. Treatment of acral and mucosal melanoma: current and emerging targeted therapies. *Crit Rev Oncol Hematol*, 2023, 193: 104221. doi: 10.1016/j.critrevonc.2023.104221.
- [19] MEJBEL H A, TORRES-CABALA C A, MILTON D R, *et al*. Prognostic significance of acral lentiginous histologic type in T1 melanoma. *Mod Pathol*, 2021, 34(3): 572–583. doi: 10.1038/s41379-020-0641-x.
- [20] HANNA S, LO S N, SAW R P. Surgical excision margins in primary cutaneous melanoma: a systematic review and meta-analysis. *Eur J Surg Oncol*, 2021, 47(7): 1558–1574. doi: 10.1016/j.ejso.2021.02.025.
- [21] UTJÉS D, MALMSTEDT J, TERAS J, *et al*. 2-cm versus 4-cm surgical excision margins for primary cutaneous melanoma thicker than 2 mm: long-term follow-up of a multicentre, randomised trial. *Lancet*, 2019, 394(10197): 471–477. doi: 10.1016/S0140-6736(19)31132-8.
- [22] SERGI M C, FILONI E, TRIGGIANO G, *et al*. Mucosal melanoma: epidemiology, clinical features, and treatment. *Curr Oncol Rep*, 2023, 25(11): 1247–1258. doi: 10.1007/s11912-023-01453-x.
- [23] BONG C Y, SMITHERS B M, CHUA T C. Pulmonary metastasectomy in the era of targeted therapy and immunotherapy. *J Thorac Dis*, 2021, 13(4): 2618–2627. doi: 10.21037/jtd.2020.03.120.
- [24] BELLO D M, PANAGEAS K S, HOLLMANN T, *et al*. Survival outcomes after metastasectomy in melanoma patients categorized by response to checkpoint blockade. *Ann Surg Oncol*, 2020, 27(4): 1180–1188. doi: 10.1245/s10434-019-08099-9.
- [25] KLEMEN N D, SHINDORF M L, SHERRY R M. Role of surgery in combination with immunotherapy. *Surg Oncol Clin N Am*, 2019, 28(3): 481–487. doi: 10.1016/j.soc.2019.02.011.
- [26] WU Q, ZHANG X, LI H, *et al*. A modified melanoma-molGPA scoring model: assessment of survival after and efficacy of different radiotherapy modalities in patients with melanoma brain metastases. *Discov Oncol*, 2023, 14(1): 116. doi: 10.1007/s12672-023-00722-2.
- [27] GOMEZ S L, HURLEY S, CANCHOLA A J, *et al*. Effects of marital status and economic resources on survival after cancer: a population-based study. *Cancer*, 2016, 122(10): 1618–1625. doi: 10.1002/cncr.29885.
- [28] CULLISON C R, ZHENG D X, LEVOSKA M A, *et al*. Inconsistencies in cutaneous melanoma staging within SEER registries. *JAMA Dermatol*, 2021, 157(6): 727–729. doi: 10.1001/jamadermatol.2021.1098.

(2023-09-04收稿, 2024-01-03修回)

编辑 余琳



开放获取 本文使用遵循知识共享署名—非商业性使用 4.0国际许可协议(CC BY-NC 4.0), 详细信息请访问

<https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>。

OPEN ACCESS This article is licensed for use under Creative Commons Attribution-NonCommercial 4.0 International license (CC BY-NC 4.0). For more information, visit <https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>.

© 2024 《四川大学学报(医学版)》编辑部 版权所有

Editorial Office of *Journal of Sichuan University (Medical Science)*