

网络出版时间: 2022-04-01 10:01 网络出版地址: <https://kns.cnki.net/kcms/detail/34.1065.R.20220330.1420.023.html>

宫颈癌术后预后分析及列线图建立

冯逸凡, 伍曙薇, 李雨洋, 李 敏

摘要 目的 探讨宫颈癌患者预后高危因素并建立列线图以预测宫颈癌患者的生存。方法 收集 513 例宫颈癌患者的年龄、病理特征及放化疗资料,采用 Log-rank 检验及 COX 比例风险模型进行宫颈癌患者预后分析。基于多因素分析结果建立列线图,并采用一致性指数(C 指数)、校准图、受试者工作特征曲线评估列线图的预测能力及精准度。结果 共随访到 456 例患者结局,失访 57 例,失访率 11.00%。经单因素及多因素分析结果显示,腺癌、差分化、肿块大小 ≥ 4 cm、高分期、无放疗均为宫颈癌总生存的独立危险因素。基于多因素结果建立的列线图经过验证,其 C 指数为 0.83。校准曲线中预后模型 1、3、5 年校准曲线与实际观测结果拟合性较好。此外,预后模型的 1、3、5 年的 AUC 值分别为 0.836、0.847、0.824。结论 基于多因素分析结果得到的 5 个宫颈癌预后因素包括组织学类型、细胞分化、肿块大小、分期、放疗建立了具有较好的预测能力及预测精准性的列线图。宫颈癌预后总生存列线图的建立有助于妇科肿瘤医师对患者预后作出更准确的评估,并指导临床个体化治疗。

关键词 宫颈癌; 预后; 列线图

中图分类号 R 711.74

文献标志码 A **文章编号** 1000-1492(2022)04-0631-05

doi: 10.19405/j.cnki.issn1000-1492.2022.04.023

宫颈癌是女性恶性肿瘤发病率排名第四的癌症,仅次于乳腺癌、结直肠癌及肺癌,同时也是最常见的女性生殖系统恶性肿瘤^[1]。据统计,2018 年全球新增病例 570 000 例,死亡 311 000 例^[2]。尽管人乳头瘤病毒(HPV, human papillomavirus)疫苗的问世可有效阻断宫颈疾病的发生及进展,但在部分国家,宫颈癌的发病率还在缓慢上升^[3]。我国近些年来宫颈癌的发病率和死亡率还在逐年升高,尤其在年轻女性中^[4]。据统计,2015 年我国宫颈癌发病人数共计约 11 万,死亡病例高达 3 万^[5]。这可能与 HPV 疫苗较高的经济负担及低普及性有关。国际

妇产科协会(FIGO)分期系统是目前最常用的基于临床检查制定的分期系统^[6]。但是,FIGO 并不涉及年龄、病理参数及治疗等。该研究旨在探讨宫颈癌预后高危因素,并建立列线图以预测宫颈癌患者的生存情况。

1 材料与方法

1.1 病例的来源与选择标准 收集 2010 年 1 月至 2020 年 7 月在安徽医科大学第一附属医院住院宫颈癌患者的资料。纳入标准:① 术后病理证实宫颈癌;② 年龄、病理特征(组织学类型、浸润深度、细胞分化、颈管累及、脉管浸润、分期)及放化疗资料完整;③ 所有患者均行全子宫切除及盆腔淋巴结清扫术式。排除标准:① 合并其他肿瘤病史;② 术前行辅助治疗。

1.2 分组方法 年龄以 50 岁为界限, ≥ 50 岁为一组, < 50 岁为一组;颈管累及、脉管浸润各分成两组,包括阳性组和阴性组;组织学类型包括鳞癌、腺癌及其他类型;细胞分化程度以低分化为一组,中/高分化为一组;肿块 < 4 cm 为一组, ≥ 4 cm 为一组;宫颈间质浸润深度则以浸润深度 $< 1/2$ 全层为一组, $\geq 1/2$ 全层为一组;分期包括 I 期、II 期、III C1 期;放疗包括放疗组和无放疗组;化疗组包括化疗组和无化疗组。

1.3 随访 本研究针对纳入研究的患者进行随访,随访方式包括门诊随访、电话回访等,记录患者的生存状态(是否存活)。对每个病例的随访开始日期即确诊日期,截至日期至 2020 年 12 月 31 日,失访患者不纳入本次研究。

1.4 统计学处理 分类变量采用频数和百分比计数。分类变量的组间比较使用 χ^2 检验。采用 Log-rank 检验对病例的总生存(overall survival, OS)进行单因素分析并绘制生存曲线。再采用 COX 比例风险模型进行多因素预后分析。基于多因素结果建立列线图。通过一致性指数(C 指数)和受试者工作特征曲线(receiver operating characteristic curve, ROC)及受试者工作特征曲线下面积(area under curve, AUC)来评估列线图预测生存性能。C 指数

2022-01-21 接收

基金项目: 安徽高校自然科学基金项目(编号: KJ2019ZD25)

作者单位: 安徽医科大学第一附属医院妇产科,合肥 230022

作者简介: 冯逸凡,男,硕士研究生;

李 敏,男,主任医师,硕士生导师,责任作者,E-mail lim-inzhi@ahmu.edu.cn

的最大值为 1.0,表示模型是完美的,而 0.5 表示模型正确预测结果的概率是随机的,即 C 指数越接近 1.0,模型的预测能力越高。AUC 值为 0.5 表示列线图无预测作用,AUC 值为 1 表示列线图可以完全区分不同生存率的患者。AUC 数值在 0.5 ~ 1 之间越高,列线图的分辨率越高。此外,使用 1 年、3 年和 5 年 OS 的列线图校准曲线来评估预测生存期和观察生存期之间的一致性,当校正曲线应用于完全校正的模型时,将落在图的 45° 对角线上。所有的统计分析及做图均使用 Graphpad Prism 8.0 和 R version 3.6.2 (http://www.R-project.org/)。以 $P < 0.05$ 为检验标准。

2 结果

2.1 随访结果及患者参数 本研究共随访到 456 例患者结局,失访 57 例,失访率 11.00%。456 例患者中年龄最小 22 岁,最大 74 岁,其中以年龄 < 50 岁病例为主,共 281 例。组织学类型中,鳞癌占比最大(83.33%)。浸润深度多超过 1/2 全层。组织分化以中/高分化为主、肿块大小以 < 4 cm 占比较多。颈管累及和淋巴脉管间隙浸润的病例数相对较少,分别占比 8.55% 及 35.09%。I 期、II 期、III C1 期患者分别有 341、27、88 例。治疗方式中,多数患者接受了放疗(65.57%)及化疗(54.39%)。见表 1。

2.2 宫颈癌患者预后因素分析 单因素分析结果如表 1 所示,组织学类型、浸润深度、细胞分化、肿块大小、分期、放疗均为宫颈癌患者的总生存的相关因素,生存曲线见图 1。经 COX 比例风险模型多因素分析结果显示,腺癌、低分化、肿块大小 ≥ 4 cm、高分期、无放疗均为宫颈癌总生存的独立危险因素。见表 2。

2.3 宫颈癌总生存列线图 如图 2 所示,基于 COX 比例风险模型多因素分析结果,纳入放疗、分期、细胞分化、肿块大小、组织学类型 5 个危险因素建立宫颈癌总生存列线图。放疗对列线图的贡献最大,其次为肿块大小、分期、细胞分化和组织学类型。宫颈癌总生存列线图 C 指数为 0.83。此外,图 3 显示预后模型 1、3、5 年校准曲线与实际观测结果拟合性较好,平均误差分别为 0.011、0.021、0.040。ROC 曲线见图 3,预后模型的 1、3、5 年的 AUC 值分别为 0.836 (95% CI: 0.688 ~ 0.987)、0.847 (95% CI: 0.772 ~ 0.929)、0.824 (95% CI: 0.720 ~ 0.912),均超过 0.8,进一步确认了模型的可靠性。

表 1 宫颈癌各参数分布及预后单因素分析结果 [n (%)]

变量	OS		χ^2 值	P 值
	存活	死亡		
年龄(岁)			0.527	
<50	260(61.20)	21(67.70)		—
≥ 50	165(38.80)	10(32.30)		0.909
组织学类型			3.668	
鳞癌	358(84.20)	22(71.00)		—
腺癌	60(14.10)	8(25.80)		0.042
其他	7(1.60)	1(3.20)		0.576
浸润深度			5.258	
<1/2 全层	122(28.70)	3(9.70)		—
$\geq 1/2$ 全层	303(71.30)	28(90.30)		0.023
细胞分化			6.130	
中/高分化	330(77.60)	18(58.10)		—
低分化	95(22.40)	13(41.90)		0.004
肿块大小(cm)			18.668	
<4	275(64.70)	8(25.80)		—
≥ 4	150(35.30)	23(74.20)		<0.001
颈管累及			0.805	
阳性	35(8.20)	4(12.90)		—
阴性	390(91.80)	27(87.10)		0.580
脉管浸润			0.002	
阳性	149(35.10)	11(35.50)		—
阴性	276(64.90)	20(64.50)		0.711
分期			15.473	
I 期	327(76.90)	14(45.20)		—
II 期	23(5.40)	4(12.90)		0.008
III C1 期	75(17.60)	13(41.90)		<0.001
放疗			10.630	
是	287(67.50)	12(38.70)		—
否	138(32.50)	19(61.30)		0.001
化疗			3.295	
是	236(55.50)	12(38.70)		—
否	189(44.50)	19(61.30)		0.184

表 2 子宫颈癌预后多因素分析

因素	B	SE	Wald	P	HR	95% CI
组织学类型						
鳞癌	—					
腺癌	1.033	0.453	4.899	0.027	2.725	1.122 ~ 6.621
其他	0.431	1.045	0.170	0.680	1.539	0.198 ~ 11.934
浸润深度						
<1/2 全层	—					
$\geq 1/2$ 全肌层	1.177	0.637	3.417	0.065	3.244	0.931 ~ 11.299
细胞分化						
中/高分化	—					
低分化	1.542	0.404	14.559	<0.001	4.676	2.117 ~ 10.328
肿块大小(cm)						
<4	—					
≥ 4	1.620	0.445	13.279	<0.001	5.054	2.114 ~ 12.081
分期						
I 期	—					
II 期	1.477	0.615	5.765	0.016	4.379	1.312 ~ 14.622
III C1 期	1.048	0.417	6.304	0.012	2.852	1.259 ~ 6.44
放疗						
是	—					
否	1.975	0.395	24.941	<0.001	7.207	3.320 ~ 15.644

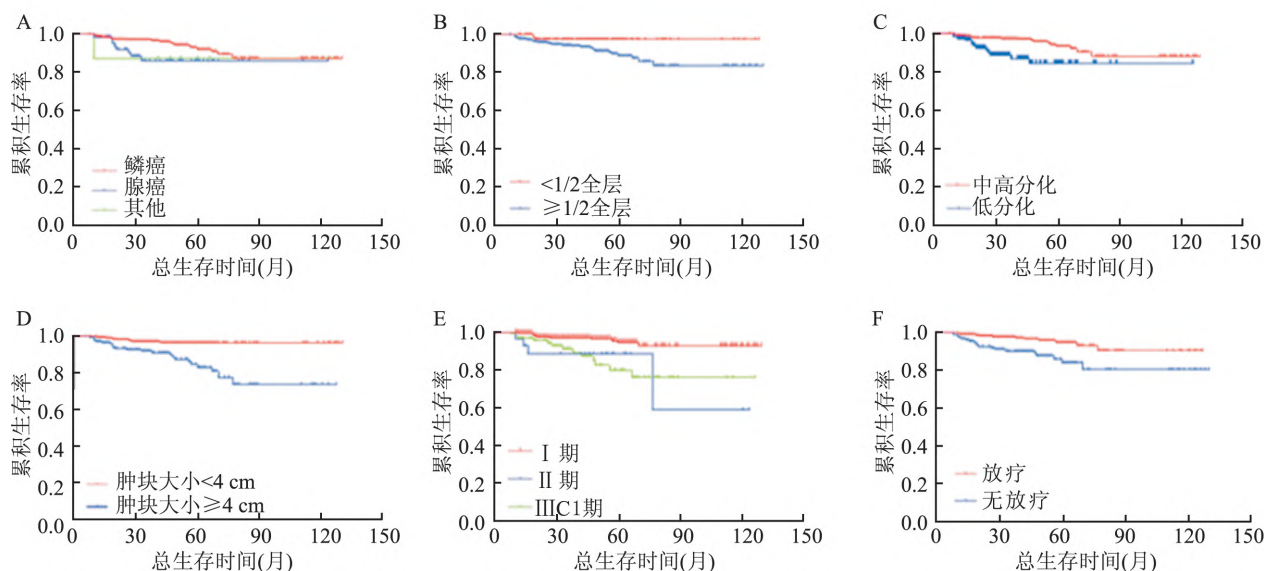


图1 宫颈癌患者 Kaplan-Meier 生存曲线

A: 组织学类型; B: 浸润深度; C: 细胞分化; D: 肿块大小; E: 分期; F: 放疗

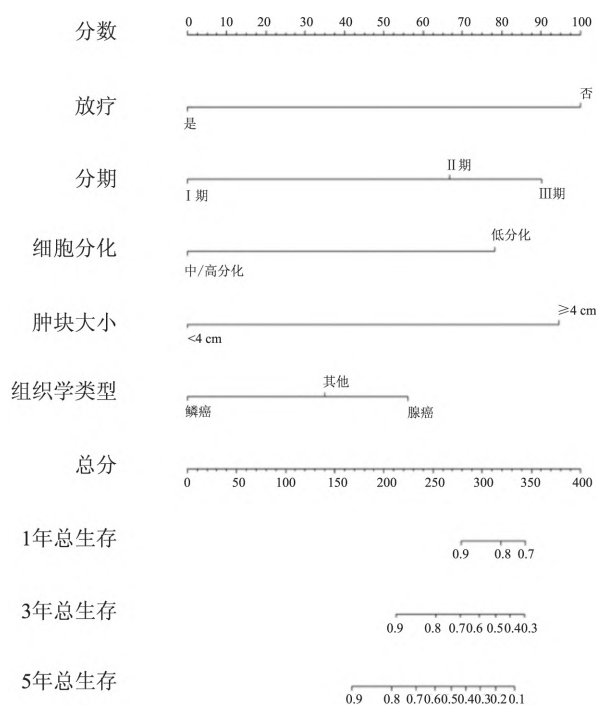


图2 宫颈癌总生存预后列线图

3 讨论

在宫颈癌中,腺癌发病率与鳞癌发病率相比较低,但近些年,腺癌的发病率在中国呈逐渐上升的趋势^[6-7]。目前关于腺癌患者与鳞癌患者生存结局存在差异仍有争议,尽管多数学者认为腺癌患者的预后较差,但也有研究^[8]表明腺癌与鳞癌患者的生存结局无明显差异。尽管本研究结果已初步表明腺

癌患者的死亡风险为鳞癌患者的 2.725 倍。但值得注意的是,本研究对象仅包括 I 期、II 期及盆腔淋巴结转移的 III C1 期,这导致结果可能存在一定的局限性。一项大规模的回溯性分析研究显示,局部转移的宫颈癌腺癌患者预后较差,而在远处转移的宫颈癌患者中鳞癌与腺癌未发现显著的生存差异^[9]。所以笔者认为,早期宫颈癌患者腺癌预后更差,而这与手术、放疗及化疗等人工干预方式及卵巢转移、血管侵犯等危险因素有关^[9]。但在 III A、III B 及 IV 期宫颈癌患者中,腺癌与鳞癌的预后是否存在差异仍值得关注。

目前,FIGO 分期是评价宫颈癌预后的金标准。但 FIGO 分期在应用过程中也存在一定的局限性,一是 FIGO 分期依据解剖学上的进展将患者纳入分期中,对于年龄、种族等人口流行病学因素及人工干预如手术、放化疗等资料均无涉及,导致其预测不够准确。2018 年,宫颈癌 FIGO 分期将盆腔或腹主动脉旁淋巴结转移的患者归类为 III C1/2 期^[5]。本研究多因素分析结果显示 III C1 期患者的死亡风险是 I 期患者的 2.852 倍,但相比于 II 期患者与 I 期患者的 HR 值(4.379),III C1 期患者未体现出更差的预后。因此,当考虑到手术、放疗等因素后,淋巴结转移的预后是否较 I 期及 II 期患者更差有待进一步研究。二是具有相同解剖扩散但生存结局不同的患者被纳入同一分期,导致同一分期的患者生存结局存在异质性,即 FIGO 分期不具备精准的个体化预测能力^[10]。

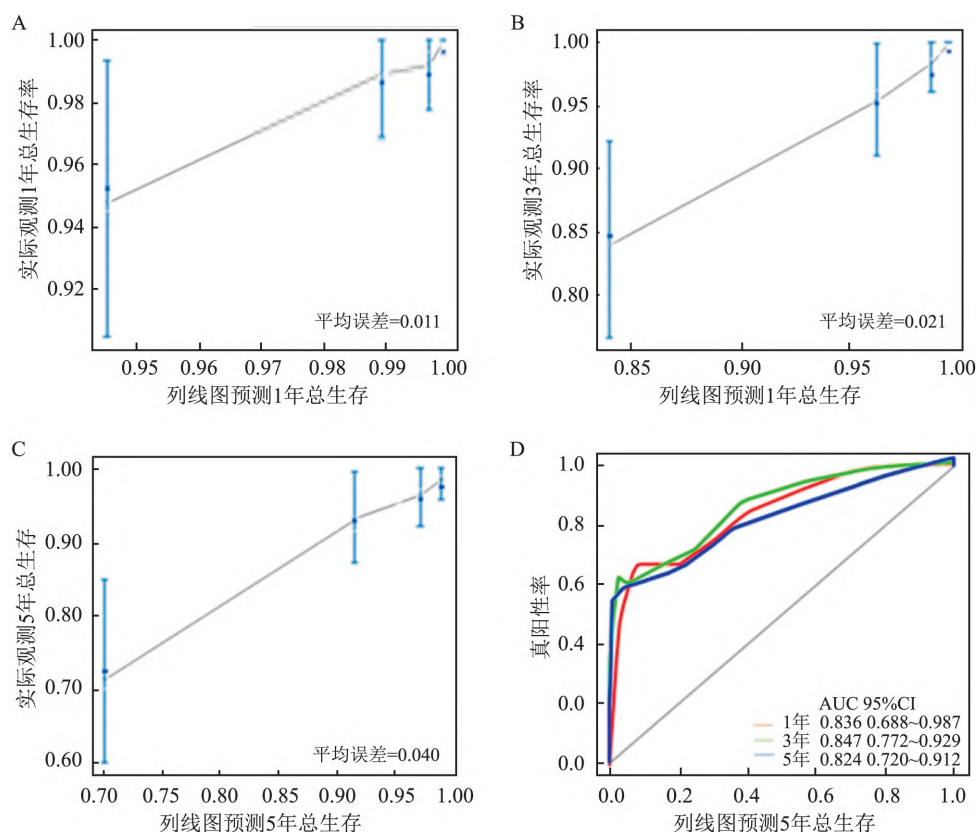


图3 列线图校准曲线及 ROC 曲线

A: 列线图 1 年总生存校准曲线; B: 列线图 3 年总生存校准曲线; C: 列线图 5 年总生存校准曲线; D: 列线图 1、3、5 年总生存 ROC 曲线

近年来,利用列线图建立癌症预测模型得到了广泛的接受,因为列线图可将大量复杂的因素简化成简单的数字预测模型来预测事件发生的可能性并且能较好地预测不同个体间的生存差异^[1]。例如使用列线图预测结肠癌患者的生存结局或是预测直肠癌患者术后发生吻合口瘘的风险等^[12-13]。在本研究中,组织学类型、分化程度、肿块大小、分期、放疗均为宫颈癌总生存的独立预测因素并被纳入列线图的建立。有研究者认为列线图的 C 指数在 0.65~0.75 之间是可接受的^[14],而本研究列线图的 C 指数明显高于这个区间,这表明本研究的列线图的预测能力较高。此外,通过校准曲线可判断列线图是否存在预测失误或过度拟合,当曲线与 45° 线有较好的拟合时,则认为预测模型具有较好的校准能力^[15]。而本研究的列线图的校准曲线与 45° 线的有较好的拟合性并且较高的 AUC 值反映出模型较好的预测精准性。

综上所述,基于多因素分析结果得到的 5 个宫颈癌预后因素,包括组织学类型、细胞分化、肿块大小、分期、放疗。并基于多因素分析结果建立了具有较好的预测能力及预测精准性的列线图。宫颈癌预

后总生存列线图的建立有助于妇科肿瘤医师对患者预后作出更准确的评估,并指导临床个体化治疗。

参考文献

- Arbyn M, Weiderpass E, Bruni L, et al. Estimates of incidence and mortality of cervical cancer in 2018: a worldwide analysis [J]. Lancet Glob Health, 2020, 8(2): e191-203.
- Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I, et al. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries [J]. CA Cancer J Clin, 2018, 68(6): 394-424.
- Hu Z, Ma D. The precision prevention and therapy of HPV-related cervical cancer: new concepts and clinical implications [J]. Cancer Med, 2018, 7(10): 5217-36.
- 李超, 姚莉, 宗玲, 等. 晚期宫颈癌治疗进展 [J]. 安徽医科大学学报, 2021, 56(3): 501-4.
- Bhatla N, Aoki D, Sharma D N, et al. Cancer of the cervix uteri [J]. Int J Gynaecol Obstet, 2018, 143 Suppl 2: 22-36.
- Yan W X, Qiu S, Ding Y M, et al. Prognostic value of lymphovascular space invasion in patients with early stage cervical cancer in Jilin, China: A retrospective study [J]. Medicine (Baltimore), 2019, 98(40): e17301.
- Li H, Duan D H, Xu J Y, et al. The incidence and mortality of cervical cancer in Ningbo during 2006-2014, China [J]. Iran J

- Public Health, 2017, 46(10): 1324–31.
- [8] Xie X Z, Song K, Cui B X, et al. A comparison of the prognosis between adenocarcinoma and squamous cell carcinoma in stage IB–IIA cervical cancer [J]. *Int J Clin Oncol*, 2018, 23(3): 522–31.
- [9] Pan X X, Yang W, Wen Z Y, et al. Does adenocarcinoma have a worse prognosis than squamous cell carcinoma in patients with cervical cancer? A real-world study with a propensity score matching analysis [J]. *J Gynecol Oncol*, 2020, 31(6): e80.
- [10] Matsuo K, Machida H, Mandelbaum R S, et al. Validation of the 2018 FIGO cervical cancer staging system [J]. *Gynecol Oncol*, 2019, 152(1): 87–93.
- [11] Wan G, Gao F Y, Chen J L, et al. Nomogram prediction of individual prognosis of patients with hepatocellular carcinoma [J]. *BMC Cancer*, 2017, 17(1): 91.
- [12] 黄凯, 张长乐, 吴文涌, 等. 结肠癌列线图预后风险模型构建基于 SEER 数据库的回顾性研究 [J]. *安徽医科大学学报*, 2021, 56(2): 299–305.
- [13] 周波, 鲁明典, 邓跃华, 等. 直肠癌前切除术术后吻合口漏危险因素分析及列线图预测模型构建 [J]. *安徽医科大学学报*, 2020, 55(11): 1773–7.
- [14] Jiang S J, Zhao R J, Li Y R, et al. Prognosis and nomogram for predicting postoperative survival of duodenal adenocarcinoma: A retrospective study in China and the SEER database [J]. *Sci Rep*, 2018, 8(1): 7940.
- [15] Van Calster B, Nieboer D, Vergouwe Y, et al. A calibration hierarchy for risk models was defined: from utopia to empirical data [J]. *J Clin Epidemiol*, 2016, 74: 167–76.

Prognostic analysis and establishment of a nomogram of postoperative cervical cancer

Feng Yifan, Wu Shuwei, Li Yuyang, Li Min

(Dept of Obstetrics and Gynecology, The First Affiliated Hospital of Anhui Medical University, Hefei 230022)

Abstract **Objective** To explore the prognostic factors of patients with cervical cancer and establish a nomogram to predict overall survival of patients with cervical cancer. **Methods** The information of age, pathological features, radiotherapy and chemotherapy of 513 patients with cervical cancer were collected. The Log-rank test and Cox regression models were used for analyzing overall survival of patients with cervical cancer. A nomogram was established based on the results of multivariate analysis. The C-index, calibration plots and receiver operating characteristic curves were used to evaluate the predictive ability and accuracy of the nomogram. **Results** A total of 456 patients were followed up in this study, 57 cases were lost to follow-up, the loss rate was 11.11%. As the results of univariate and multivariate analysis showed that the adenocarcinoma, poor differentiation, tumor size ≥ 4 cm, advanced stage, and no radiotherapy were independent risk factors for overall survival of cervical cancer. A nomogram for overall survival of cervical cancer was established based on multivariate analysis, and after validated, the C-index of the nomogram was 0.83. Meanwhile, the 1-, 3-, 5-year calibration plots of the nomogram matched the 45-degree line well. In addition, the 1-, 3-, 5-year AUC values of the nomogram were 0.836, 0.847 and 0.824, respectively. **Conclusion** Based on the results of multivariate analysis, the five prognostic factors of cervical cancer, including histological type, cell differentiation, tumor size, stage, and radiotherapy were used to establish a nomogram with good predictive ability and accuracy. The establishment of the overall survival nomogram of cervical cancer was useful for gynecological oncologists to make a more accurate assessment of the prognosis of patients with cervical cancer and guide the clinical individualized treatment.

Key words cervical cancer; prognosis; nomogram