· 原 著 ·

基于SEER数据库建立预测卵巢浆液性囊腺癌术后患者生存时间列线图

陈小斌, 郭婷婷

浙江大学医学院附属妇产科医院妇科, 浙江 杭州 310006

[摘要] **目的:**建立卵巢浆液性囊腺癌患者术后生存时间预测模型并绘制列线图。**方法:**回顾性分析监测、流行病学和结果(SEER)数据库2010至2015年5906例诊断为卵巢浆液性囊腺癌手术后患者的资料,通过多因素Cox比例风险回归模型得到其远期存活的独立危险因素。采用R语言绘制患者术后3年和5年存活率的列线图,用受试者操作特征曲线及C指数检验模型的区分度,校准图检验其校准度,并对其独立危险因素进行生存分析。**结果:**Cox比例风险回归模型分析结果显示,年龄、种族、组织学分级(低分化和未分化)、T分期(T2a、T2b、T2c、T3a、T3b、T3c)、M分期(M1)是卵巢浆液性囊腺癌手术后患者预后的独立危险因素(均 $P<0.01$)。建立的列线图能迅速通过年龄、种族、组织学分级、T分期、M分期预测患者术后3年和5年的存活率。列线图C指数为0.688,预测患者术后3年和5年存活率的列线图的曲线下面积分别为0.708、0.716。校准图显示患者术后3年和5年存活率的列线图模型与实际模型一致性尚可。具有高危因素的患者生存时间短于具有低危因素的患者($P<0.05$)。**结论:**本研究基于SEER数据库建立的预测卵巢浆液性囊腺癌术后患者生存时间的列线图有助于临床评估。

[关键词] 浆液性囊腺癌;SEER数据库;预测模型;列线图;生存分析

[中图分类号] R71 **[文献标志码]** A

Development of a nomogram for predicting survival of patients with ovarian serous cystadenocarcinoma after surgery based on SEER database

CHEN Xiaobin, GUO Tingting (Department of Obstetrics and Gynecology, Women's Hospital, Zhejiang University School of Medicine, Hangzhou 310006, China)

Corresponding author: CHEN Xiaobin, E-mail: chenxb2019@zju.edu.cn, <https://orcid.org/0000-0002-1833-4418>

[Abstract] **Objective:** To develop a survival time prediction model for patients with ovarian serous cystadenocarcinoma after surgery. **Methods:** A retrospective analysis of 5906 postoperative patients with ovarian serous cystadenocarcinoma in the surveillance,

收稿日期:2020-12-15 接受日期:2021-05-24

作者简介:陈小斌,住院医师,主要从事妇产科常见疾病的诊断和治疗研究;E-mail:chenxb2019@zju.edu.cn;<https://orcid.org/0000-0002-1833-4418>

epidemiology, and end results (SEER) database from 2010 to 2015 was performed. The independent risk factors for long-term survival were analyzed with multivariate Cox proportional hazard regression model. The nomogram of 3-year and 5-year survival was developed by using R language. The receiver operator characteristic (ROC) curve and C-index were used to test the discrimination of the model and the calibration diagram was used to evaluate the degree of calibration of the prediction model. The survival curves was conducted by the risk factors. **Results:** Cox proportional hazard regression model showed that age, race, histological grade (poorly differentiated and undifferentiated), stage T (T2a, T2b, T2c, T3a, T3b and T3c), and stage M (M1) were independent factors for the prognosis of patients with ovarian serous cystadenocarcinoma after surgery. A nomogram was developed by the R language tool for predicting the 3-year and 5-year survival of patients through age, race, histological classification, stage T and stage M. The C-index was 0.688 and the areas under ROC curve of the nomogram for predicting 3-year and 5-year survival were 0.708 and 0.716, respectively. The results of the calibration indicated that the predicted values were consistent with the actual values in the prediction models. The survival time of patients with high-risk factors was shorter than that of patients with low-risk factors ($P<0.05$). **Conclusion:** The developed nomogram in this study can be used to predict 3-year and 5-year survival of postoperative patients with ovarian serous cystadenocarcinoma, and it may be beneficial to guide clinical treatment.

[**Key words**] Serous cystadenocarcinoma; SEER database; Forecasting model; Nomogram; Survival analysis

[J Zhejiang Univ (Med Sci), 2021, 50(3): 369-374.]

[**缩略语**] 监测、流行病学和结果(surveillance, epidemiology, and end results, SEER);受试者操作特征(receiver operator characteristic, ROC);风险比(hazard ratio, HR);可信区间(credibility interval, CI)

卵巢癌是最常见的妇科恶性肿瘤之一,其中卵巢浆液性囊腺癌属于卵巢上皮性恶性肿瘤。由于缺乏典型临床表现及特异性的诊断方法,卵巢浆液性囊腺癌易误诊和漏诊,发现时多为晚期,患者预后较差^[1-2]。卵巢浆液性囊腺癌临床以手术治疗为主,辅以化疗、新辅助化疗等综合性治疗,患者术后预后评估缺少有效方法。SEER数据库是美国国家癌症研究所建立的公开数据库,其收集了美国部分州县上百万名恶性肿瘤患者发病情况、治疗情况、预后及死亡等信息,具有重要的临床价值。本研究采用SEER*Stat软件回顾性分析2010—2015年5906例诊断为卵巢浆液性囊腺癌术后患者的临床资料,探讨影响患者预后的相关因素,构建列线图,以期对卵巢浆液性囊腺癌术后患者预后分析提供依据。

1 资料与方法

1.1 资料来源

采用SEER*Stat软件回顾性分析SEER数据库病例5906例。纳入标准:①原发性卵巢肿瘤;②病理组织ICD-O-3分型为8441-3(浆液性囊腺癌);③在2010—2015年确诊;④行手术治疗。排除标准:①肿瘤分化程度及分期信息不完整;②随访信息不完整;③原位癌;④术后1个月内死亡。

1.2 分析指标

选取的卵巢浆液性囊腺癌的影响因素包括年龄、种族、组织学分级、T分期、N分期、M分期。其中,组织学分级包括高分化、中分化、低分化、未分化;采用美国癌症联合委员会第七版TNM分期。结局因素包括生存时间、生存状态。

1.3 统计学方法

采用Cox比例风险回归模型进行多因素分析,得出影响卵巢浆液性囊腺癌患者预后的独立危险因素。对独立危险因素进行赋值,以其中变化最大量(T分期)赋值为100分,再利用R语言软件绘制出患者3年存活率和5年存活率的列线图。每个患者根据单项指标所对应的分数,求和得到总分值,找到预后3年和5年的存活率。采用ROC曲线和C指数评估模型的区分度;绘制校准曲线评估列线图模型与实际模型之间的一致性。将独立危险因素进行风险评分,以风险评分中位数为切点,分为高危因素组和低危因素组,构建生存曲线进行预后分析。 $P<0.05$ 为有统计学意义。

2 结果

2.1 影响卵巢浆液性囊腺癌患者术后生存时间的相关因素

Cox比例风险回归分析结果显示,年龄、种族、组织学分级(低分化和未分化)、T分期(T2a、T2b、T2c、T3a、T3b和T3c)、M分期(M1)等差异有统计学意义(均 $P<0.01$,表1)。结果提示,年龄、种族、组织学分级(低分化和未分化)、T分期(T2a、T2b、T2c、T3a、T3b、T3c)、M分期(M1)是卵巢浆液性囊腺癌患者术后预后的独立危险因素。

2.2 卵巢浆液性囊腺癌患者术后生存时间预测模型列线图

通过R语言绘制的列线图可见,随着年龄的增加赋值分数增高;种族中,黑种人赋值分数最高;组织学分级中,未分化赋值分数最高;T分期中,T3c赋值分数最高;M分期中,M1赋值分数较高(图1)。如卵巢浆液性囊腺癌手术后患者年龄55岁(40分),黑种人(25分),肿瘤组织学分级为低分化(25分),T分期为T2b(65分),M分期为M0(0分),得总分155分,则预测该患者术后3年存活率为70%~80%,5年存活率为50%~60%。

2.3 卵巢浆液性囊腺癌患者术后生存时间预测模型列线图的区分度

采用C指数和ROC曲线检验该预测模型区分度,结果显示该预测模型C指数为0.688(95%CI: 0.676~0.700);预测3年存活率的曲线下面积为0.708,预测5年存活率的曲线下面积为0.716,说明该列线图模型的区分度较好(图2)。

采用校准曲线评估预测模型的校准度,以

表1 5906例卵巢浆液性囊腺癌患者术后生存时间的多因素分析结果

Table 1 Results of Cox regression analysis on the post-operative survival of 5906 patients with ovarian serous cystadenocarcinoma

因素	例数(%)	HR(95%CI)	P值
年龄			
<40岁	160(2.7)	参考值	—
40~<50岁	739(12.5)	1.956(1.234~3.100)	<0.01
50~<60岁	1593(27.0)	2.219(1.416~3.477)	<0.01
60~<70岁	1875(31.7)	2.765(1.769~4.320)	<0.01
70~<80岁	1132(19.2)	3.483(2.223~5.459)	<0.01
≥80岁	407(6.9)	6.961(4.397~11.021)	<0.01
种族			
黑种人	410(6.9)	参考值	—
白种人	4993(84.5)	0.645(0.553~0.752)	<0.01
其他	503(8.5)	0.611(0.492~0.759)	<0.01
组织学分级			
高分化	181(3.1)	参考值	—
中分化	453(7.7)	1.167(0.786~1.734)	>0.05
低分化	2540(43.0)	1.623(1.138~2.315)	<0.01
未分化	2732(46.3)	1.659(1.163~2.367)	<0.01
T分期			
T1a	291(4.9)	参考值	—
T1b	81(1.4)	0.514(0.217~1.220)	>0.05
T1c	409(6.9)	1.001(0.660~1.519)	>0.05
T2a	251(4.2)	1.705(1.122~2.591)	<0.05
T2b	304(5.1)	1.955(1.319~2.900)	<0.01
T2c	410(6.9)	2.078(1.427~3.028)	<0.01
T3a	274(4.6)	2.163(1.457~3.210)	<0.01
T3b	511(8.7)	2.601(1.816~3.725)	<0.01
T3c	3375(57.1)	4.006(2.877~5.577)	<0.01
N分期			
N0	4124(69.8)	参考值	—
N1	1782(30.2)	1.002(0.913~1.100)	>0.05
M分期			
M0	4726(80.0)	参考值	—
M1	1180(20.0)	1.609(1.460~1.774)	<0.01

“—”:无相关数据。

Bootstrap(B=100)进行重复抽样,获得3年存活率的预测模型和5年存活率的预测模型校准曲线,结果显示两校准曲线图中预测值概率与实际值概率均走形一致且相近,说明列线图模型与实际模型一致性尚可,故该列线图模型校准度较好(图3)。

采用风险评分进行生存分析,结果表明5906例患者风险评分的切点值为1.1261;其中风险评

图1 卵巢浆液性囊腺癌患者术后3年存活率和5年存活率预测模型的列线图

Figure 1 The nomogram of the 3-year and 5-year survival rate prediction model for patients with ovarian serous cystadenocarcinoma after surgery

AUC:曲线下面积。

图2 卵巢浆液性囊腺癌患者术后3年存活率和5年存活率预测模型列线图的受试者操作特征曲线

Figure 2 Receiver operator characteristic curves of 3-year and 5-year survival rate prediction model for patients with ovarian serous cystadenocarcinoma after surgery

分大于1.1261为高危因素组(2760/5906,46.7%),风险评分不超过1.1261为低危因素组(3146/5906,53.3%)。生存曲线分析结果表明,高危因素组存活时间短于低危因素组($P<0.05$,图4),提示高危因素组预后较差。

3 讨论

卵巢癌是女性生殖器官常见的恶性肿瘤之一,发病率逐年上升,因缺乏早期诊断方法、肿瘤

发病隐匿,患者生存预后较差。临床治疗目前以手术治疗为主,但对于不同的术后分期,其临床评估缺乏有效模型,未能给予临床术后患者可视化的指导。研究表明,卵巢上皮性肿瘤不同病理学分型患者预后无明显差异^[3],也有研究表明不同病理学分型患者预后不同^[4],其中浆液性肿瘤患者的总体存活率较好^[5]。本研究采用回顾性分析构建Cox回归模型,寻找卵巢浆液性囊腺癌患者预后的相关影响因素,建立列线图评估患者术后3年

A:患者3年存活率预测;B:患者5年存活率预测.

图 3 卵巢浆液性囊腺癌患者术后3年存活率和5年存活率预测模型列线图校准曲线

Figure 3 Calibration curves of 3-year and 5-year survival rate nomogram model for patients with ovarian serous cystadenocarcinoma after surgery

图 4 高危因素和低危因素卵巢浆液性囊腺癌患者术后生存曲线

Figure 4 The post-operative survival curves of ovarian serous cystadenocarcinoma patients with high-risk and low-risk factors

和5年存活率,为预测患者术后预后提供可靠的依据。

Cox模型是一种半参数回归模型,用来评价患者的生存结局和生存时间。患者的存活率与疾病临床分期、组织学类型和治疗等多种因素相关^[6]。Sardi等^[7]研究发现,卵巢癌发病率从20岁到80岁逐渐上升,其中上皮性卵巢癌患者发病的平均年龄为51岁^[8]。本文资料显示,随着年龄的增长,浆液性囊腺癌患者的不良结局风险增加,尤其是年龄超过70岁患者的风险明显增加;黑人更容易患浆液性囊腺癌。对于组织学分级,研究表明,上皮性卵巢癌组织学分化级别越差,患者生存时间越短,但无统计学意义,可能是由于纳入高

分化、中分化患者比例较少而致^[9]。本文资料显示,低分化和未分化卵巢浆液性囊腺癌患者的病死率增加,分化程度越低,患者3年存活率和5年存活率越低。TNM分期是目前临床上评估肿瘤手术及预后的分期方式,国外有多项研究表明,卵巢上皮性肿瘤临床分期越晚,患者5年存活率越低^[10-11]。本文资料显示,肿瘤大小、侵犯深度、是否远处转移是影响临床上患者预后的独立因素,其中T分期中在T3c以上的患者风险显著增加,而是否有淋巴结转移对预后无影响,提示卵巢浆液性囊腺癌患者手术过程中可不常规行淋巴结清扫。

本研究综合分析上述独立因素,绘制列线图,建立预测浆液性囊腺癌患者术后3年存活率和5年存活率模型。在列线图中,能快速通过年龄、种族、组织学分级、T分期和M分期信息得到患者术后的3年存活率和5年存活率,具有重要的临床价值。同时,本研究对两模型建立ROC曲线,发现其曲线下面积分别为0.708和0.716,说明两模型的区分度较好,诊断效果较好;通过绘制校准图,发现预测模型曲线图中的预测值与实际值基本一致,说明预测模型具有较好的校准能力。

综上所述,本研究建立的模型可对卵巢浆液性囊腺癌患者手术预后进行综合性评估,为实施精准的个体化治疗提供更有利的保障。但本研究仅从手术角度评估了患者预后,未对术后化疗及新辅助化疗情况进行分析,可能造成一定的误差,因此还需要更多的临床数据,以便为临床治疗提供更可靠的帮助。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] MELAMED A, MANNING-GEIST B, BREGAR A J, et al. Associations between residual disease and survival in epithelial ovarian cancer by histologic type[J]. *Gynecol Oncol*, 2017, 147(2): 250-256.
- [2] SINGH A, GUPTA S, SACHAN M. Epigenetic biomarkers in the management of ovarian cancer: current perspectives[J]. *Front Cell Dev Biol*, 2019, 7: 182.
- [3] FORTNER R T, OSE J, MERRITT M A, et al. Reproductive and hormone-related risk factors for epithelial ovarian cancer by histologic pathways, invasiveness and histologic subtypes: results from the EPIC cohort[J]. *Int J Cancer*, 2015, 137(5): 1196-1208.
- [4] KARIMI-ZARCHI M, MORTAZAVIZADEH S M, BASHARDUST N, et al. The clinicopathologic characteristics and 5-year survival rate of epithelial ovarian cancer in yazd, Iran[J]. *Electron Physician*, 2015, 7(6): 1399-1406.
- [5] KARABUK E, KOSE M F, HIZLI D, et al. Comparison of advanced stage mucinous epithelial ovarian cancer and serous epithelial ovarian cancer with regard to chemosensitivity and survival outcome: a matched case-control study[J]. *J Gynecol Oncol*, 2013, 24(2): 160.
- [6] KUMPULAINEN S, GRÉNMAN S, KYRÖNEN P, et al. Evidence of benefit from centralised treatment of ovarian cancer: a nationwide population-based survival analysis in Finland[J]. *Int J Cancer*, 2002, 102(5): 541-544.
- [7] SARDI J E, ANCHEZAR P, BERMUDEZ A. Favorable clinical behavior in young ovarian carcinoma patients: a rationale for conservative surgery?[J]. *Int J Gynecol Cancer*, 2005, 15(5): 762-769.
- [8] PECORELLI S, ZIGLIANI L, ODICINO F. Revised FIGO staging for carcinoma of the cervix[J]. *Int J Gynecol Obstet*, 2009, 105(2): 107-108.
- [9] 刘传忠, 李力, 赵冰冰. III C~IV期上皮性卵巢癌预后影响因素分析[J]. *国际妇产科学杂志*, 2018, 45(6): 648-651, 657.
- LIU Chuazhong, LI Li, ZHAO Bingbing. Analysis of prognostic factors for stage III C or IV epithelial ovarian cancer[J]. *Journal of International Obstetrics and Gynecology*, 2018, 45(6): 648-651, 657. (in Chinese)
- [10] KIRWAN J M J, TINCELLO D G, HEROD J J O, et al. Effect of delays in primary care referral on survival of women with epithelial ovarian cancer: retrospective audit[J]. *BMJ*, 2002, 324(7330): 148-151.
- [11] GRANN A F, THOMSEN R W, JACOBSEN J B, et al. Comorbidity and survival of Danish ovarian cancer patients from 2000-2011: a population-based cohort study[J]. *Clin Epidemiol*, 2013, 5: 57-63.

[本文编辑 沈敏余方]