

## 医工结合研究专题

## 卵巢癌肺转移患者预后危险因素识别及列线图建立

易亚男<sup>1</sup>, 韩崇旭<sup>1</sup>, 梁成通<sup>1</sup>, 杨明瑜<sup>2</sup>, 王孟婷<sup>3</sup>

(1. 扬州大学附属苏北人民医院 医学检验科, 江苏 扬州, 225001;

2. 大连医科大学 研究生院, 辽宁 大连, 116044;

3. 扬州大学附属医院 妇产科, 江苏 扬州, 225001)

**摘要:**目的 基于美国监测、流行病学和最终结果数据库(SEER)探讨卵巢癌肺转移患者预后的独立影响因素并建立生存率预测模型。方法 收集2010—2015年1 804例卵巢癌肺转移患者的临床数据,按2:1比例分为建模集(1 203例)和验证集(601例),通过Cox回归分析评估卵巢癌肺转移患者预后的独立影响因素并建立生存率列线图(Nomogram)预测模型,采用C指数、受试者工作特征(ROC)曲线和校正曲线对模型准确性进行评价。结果 多因素Cox回归分析结果显示,年龄>80岁( $HR=1.42$ , 95%  $CI$ : 1.15~1.76)、肿瘤分化程度为中分化或低分化或未分化( $HR=3.96$ , 4.24、3.03, 95%  $CI$ : 1.21~12.98、1.34~13.43、0.95~9.70)、N分期为Nx期( $HR=1.25$ , 95%  $CI$ : 1.06~1.47)、阳性淋巴结检出数量 $\geq 10$ 个( $HR=1.44$ , 95%  $CI$ : 1.01~2.10)、骨转移( $HR=1.42$ , 95%  $CI$ : 1.10~1.83)、肝转移( $HR=1.28$ , 95%  $CI$ : 1.12~1.47)、糖类抗原125(CA125)升高( $HR=1.89$ , 95%  $CI$ : 1.18~3.05)是患者总生存率的独立危险因素( $P<0.05$ ),病理组织类型为II型上皮性( $HR=0.70$ , 95%  $CI$ : 0.52~0.92)、手术R0切除或其他手术方式( $HR=0.40$ , 0.54, 95%  $CI$ : 0.31~0.51、0.45~0.66)、化疗( $HR=0.31$ , 95%  $CI$ : 0.26~0.36)、已婚状态( $HR=0.86$ , 95%  $CI$ : 0.75~0.99)是患者总生存率的独立保护因素( $P<0.05$ );年龄>80岁、未手术、未化疗、肝转移、骨转移、CA125升高是患者癌症特异性生存率的独立危险因素( $P<0.05$ )。针对总生存率和癌症特异性生存率分别建立Nomogram预测模型,2种预测模型内部、外部验证的C指数分别为0.767、0.761和0.750、0.742,曲线下面积分别为0.775、0.783和0.749、0.764。结论 识别卵巢癌肺转移患者预后的独立影响因素并建立可以量化的可视化Nomogram预测模型,有助于临床医师更加准确地评估患者预后。

**关键词:** 卵巢癌; 肺转移; 预后; 监测、流行病学和最终结果数据库; 列线图; 危险因素

中图分类号: R 737.31; R 73-37 文献标志码: A 文章编号: 1672-2353(2023)01-001-08 DOI: 10.7619/jcmp.20223123

## Risk factors identification for prognosis of ovarian cancer patients with lung metastasis and establishment of nomogram

YI Yanan<sup>1</sup>, HAN Chongxu<sup>1</sup>, LIANG Chengtong<sup>1</sup>, YANG Mingyu<sup>2</sup>, WANG Mengting<sup>3</sup>

(1. Department of Laboratory Medicine, Northern Jiangsu People's Hospital Affiliated to Yangzhou University, Yangzhou, Jiangsu, 225001; 2. School of Postgraduate of Dalian Medical University, Dalian, Liaoning, 116044; 3. Department of Obstetrics and Gynecology, Affiliated Hospital of Yangzhou University, Yangzhou, Jiangsu, 225001)

**Abstract: Objective** To investigate the independent prognostic factors for ovarian cancer patients with lung metastases based on the Surveillance, Epidemiology and End Results Database (SEER) of the United States and to establish a survival prediction model. **Methods** Clinical data of 1 804 ovarian cancer patients diagnosed with lung metastases from 2010 to 2015 were collected, and they were divided into modeling set (1 203 cases) and validation set (601 cases) in a 2:1 ratio. Independent prognostic factors of ovarian cancer patients with lung metastasis were evaluated by Cox regression analysis and Nomogram prediction model was established. C index, receiver operating characteristic (ROC) curve and correction curve were used to evaluate the accuracy of the model. **Results** Multivariate Cox regression analysis showed that age >80 years old ( $HR=1.42$ ; 95%  $CI$ , 1.15 to 1.76), moderately

or poorly differentiated or undifferentiated tumor ( $HR = 3.96, 4.24, 3.03$ ; 95%  $CI, 1.21$  to  $12.98, 1.34$  to  $13.43, 0.95$  to  $9.70$ ), Nx stage of N stage ( $HR = 1.25$ ; 95%  $CI, 1.06$  to  $1.47$ ), ten positive lymph nodes or more ( $HR = 1.44$ , 95%  $CI, 1.01$  to  $2.10$ ), bone metastasis ( $HR = 1.42$ ; 95%  $CI, 1.10$  to  $1.83$ ), liver metastasis ( $HR = 1.28$ ; 95%  $CI, 1.12$  to  $1.47$ ), elevated CA125 ( $HR = 1.89$ ; 95%  $CI, 1.18$  to  $3.05$ ) were independent risk factors for overall survival ( $P < 0.05$ ). The epithelial type II of histological type ( $HR = 0.70$ ; 95%  $CI, 0.52$  to  $0.92$ ), surgical R0 resection or other surgical methods ( $HR = 0.40, 0.54$ , 95%  $CI, 0.31$  to  $0.51, 0.45$  to  $0.66$ ), chemotherapy ( $HR = 0.31$ , 95%  $CI, 0.26$  to  $0.36$ ) and married status ( $HR = 0.86$ , 95%  $CI, 0.75$  to  $0.99$ ) were independent protective factors for overall survival ( $P < 0.05$ ). Age  $> 80$  years old, no surgery, no chemotherapy, liver metastasis, bone metastasis, and elevated cancer antigen-125 (CA125) were independent risk factors for cancer-specific survival ( $P < 0.05$ ). Nomogram prediction models were established for the overall survival rate and cancer-specific survival rate, and the C index of internal and external verification were  $0.767, 0.761$  and  $0.750, 0.742$ , and the areas under the curve were  $0.775, 0.783$  and  $0.749, 0.764$ , respectively. **Conclusion** Identifying the independent prognostic factors of patients with ovarian cancer with lung metastasis and establishing a quantitative Nomogram prediction model will help clinicians evaluate the prognosis more accurately.

**Key words:** ovarian cancer; lung metastases; prognosis; Surveillance, Epidemiology and End Results Database; Nomogram; risk factors

卵巢癌是妇科最常见的恶性肿瘤之一,也是导致女性癌症相关死亡的第 5 大原因<sup>[1]</sup>。尽管近年来手术技术(如腹腔镜技术和达芬奇机器人系统)和化疗技术进步巨大,但是卵巢癌患者的生存结局并无明显改善。相关研究<sup>[2]</sup>称,近 70% 患者确诊时已进入晚期并伴有远处转移,5 年总生存率仅 29%。另有研究<sup>[3]</sup>显示,仅 19% 卵巢癌患者可被早期诊断(I ~ II 期),53% 卵巢癌患者于 III 期时确诊,而此时可能已经发生腹腔转移。易转移、症状隐匿、缺乏有效筛查和治疗是造成晚期卵巢癌患者高病死率和不良预后的主要原因,而腹腔途径、淋巴途径和血液途径是卵巢癌发生转移的主要途径。肺转移是卵巢癌最常见的远处转移之一,能够扰乱正常肺功能,引发胸痛、咳嗽、呼吸困难、肺部感染甚至咯血,并最终导致死亡<sup>[4-5]</sup>。目前,卵巢癌肺转移患者预后的危险因素在人群水平上尚未得到很好的评估。与美国癌症联合委员会(AJCC)提出的传统 TNM 分期相比,列线图(Nomogram)能够充分结合多个预后影响因素(例如患者年龄、种族、组织病理类型、分化程度、是否手术治疗或放化疗等)而更好地量化个体生存风险,在癌症患者生存率评估方面具有重要价值<sup>[6-7]</sup>。尽管已有研究评估了卵巢癌肺转移的预后因素,但目前尚无公认的可以量化卵巢癌肺转移患者死亡风险的 Nomogram 模型。本

研究基于美国监测、流行病学和最终结果数据库(SEER)收集大量卵巢癌肺转移患者的临床特征数据,评估患者预后相关流行病学特征和影响因素,建立 Nomogram 预测模型并加以验证,以期提高卵巢癌肺转移的临床诊治水平。

## 1 资料与方法

### 1.1 一般资料

从 SEER 数据库中挑选 2010—2015 年符合世界卫生组织(WHO)国际疾病分类肿瘤学专辑第 3 版(ICD-O-3)中“ovary”定义的患者,排除年龄  $< 20$  岁、通过尸检或死亡证明得到诊断、生存时间/转移状态未知的患者,本研究最终共纳入 1 804 例卵巢癌肺转移患者。根据年龄、诊断年份、种族、原发肿瘤部位、病理类型、肿瘤分化程度分级、T 分期、N 分期、是否手术、是否化疗、是否放疗、糖类抗原 125(CA125)水平、区域淋巴结阳性数目、其他远处转移部位(脑、肝、骨)、肿瘤直径、婚姻状态等特征将队列进行分层,按 2:1 比例分为建模集(1 203 例)和验证集(601 例)。

### 1.2 方法

采用多因素 Cox 回归分析评估卵巢癌肺转移患者预后的独立影响因素,并建立 Nomogram 预测模型。采用 Fine-Gray 竞争风险模型评估卵巢癌肺转移患者癌症特异性生存率相关因素,以累

积发生率表示癌症相关死亡率和竞争风险死亡概率,并生成 Kaplan-Meier 生存曲线。使用 SPSS 20.0 软件(美国 IBM 公司)进行统计学分析,使用 R 软件(4.1.0 版本)建立卵巢癌肺转移患者生存预测模型,并通过 C 指数、受试者工作特征(ROC)曲线和校正曲线验证模型的稳定性和可靠性。

## 2 结果

### 2.1 研究人群的临床特征

SEER 数据库中,2010—2015 年共确诊 41 387 例卵巢癌患者,其中伴有肺转移者 1 956 例(4.73%),按照排除标准剔除 152 例不符合要求的患者后,最终共纳入 1 804 例患者,并按照 2:1 比例分为建模集(1 203 例)和验证集(601 例)。建模集与验证集卵巢癌肺转移患者的临床特征比较,差异均无统计学意义( $P > 0.05$ ),见表 1。

### 2.2 卵巢癌肺转移患者总生存率的影响因素分析

多因素 Cox 回归分析结果显示,年龄  $> 80$  岁(与  $< 60$  岁相比,  $HR = 1.42$ ,  $95\% CI: 1.15 \sim 1.76$ ,  $P < 0.01$ )、肿瘤分化程度为中分化(与高分化相比,  $HR = 3.96$ ,  $95\% CI: 1.21 \sim 12.98$ ,  $P = 0.02$ )、肿瘤分化程度为低分化(与高分化相比,  $HR = 4.24$ ,  $95\% CI: 1.34 \sim 13.43$ ,  $P = 0.01$ )、肿瘤分化程度为未分化(与高分化相比,  $HR = 3.03$ ,  $95\% CI: 0.95 \sim 9.70$ ,  $P = 0.06$ )、N 分期为  $N_x$  期(与  $N_0$  期相比,  $HR = 1.25$ ,  $95\% CI: 1.06 \sim 1.47$ ,  $P = 0.01$ )、阳性淋巴结检出数量  $\geq 10$  个(与  $< 10$  个相比,  $HR = 1.44$ ,  $95\% CI: 1.01 \sim 2.10$ ,  $P = 0.04$ )、骨转移(与无骨转移相比,  $HR = 1.42$ ,  $95\% CI: 1.10 \sim 1.83$ ,  $P = 0.01$ )、肝转移(与无肝转移相比,  $HR = 1.28$ ,  $95\% CI: 1.12 \sim 1.47$ ,  $P < 0.01$ )、CA125 升高(与正常相比,  $HR = 1.89$ ,  $95\% CI: 1.18 \sim 3.05$ ,  $P = 0.01$ )是卵巢癌肺转移患者总生存率的独立危险因素,病理组织类型为 II 型上皮性(与 I 型上皮性相比,  $HR = 0.70$ ,  $95\% CI: 0.52 \sim 0.92$ ,  $P = 0.01$ )、手术 R0 切除(与未手术相比,  $HR = 0.40$ ,  $95\% CI: 0.31 \sim 0.51$ ,  $P < 0.01$ )、其他手术方式(与未手术相比,  $HR = 0.54$ ,  $95\% CI: 0.45 \sim 0.66$ ,  $P < 0.01$ )、化疗(与未化疗相比,  $HR = 0.31$ ,  $95\% CI: 0.26 \sim 0.36$ ,  $P < 0.01$ )、已婚状态(与未婚状态相比,  $HR = 0.86$ ,  $95\% CI: 0.75 \sim 0.99$ ,  $P = 0.04$ )是卵巢癌肺转移患者总生存率的独立保护因素,见表 2。

表 1 建模集与验证集卵巢癌肺转移患者的临床特征比较例

变量	分类	建模集 (n=1 203)	验证集 (n=601)	$\chi^2$	P
年龄	<60 岁	350	167	0.41	0.82
	60~80 岁	633	319		
	>80 岁	220	115		
诊断年份	2010 年	210	102	3.89	0.57
	2011 年	178	93		
	2012 年	226	100		
	2013 年	172	103		
	2014 年	193	100		
	2015 年	224	103		
种族	白种人	970	470	1.58	0.46
	黑种人	141	77		
	其他	92	54		
原发肿瘤部位	左侧	204	100	4.62	0.20
	右侧	189	112		
	双侧	378	164		
	不详	432	225		
分化程度	I 级高分化	10	5	2.07	0.56
	II 级中分化	43	17		
	III 级低分化	260	108		
	IV 级未分化	176	92		
T 分期	T <sub>0</sub> ~T <sub>1</sub> 期	89	44	3.56	0.31
	T <sub>1</sub> 期	127	54		
	T <sub>2</sub> 期	700	337		
	T <sub>x</sub> 期	287	166		
N 分期	N <sub>0</sub> 期	598	279	1.93	0.38
	N <sub>1</sub> 期	346	189		
	N <sub>x</sub> 期	259	133		
组织类型	I 型上皮性	73	43	1.27	0.53
	II 型上皮性	1 061	519		
	非上皮性	69	39		
手术	未手术	654	351	4.31	0.23
	非 R0 切除	34	17		
	R0 切除	155	81		
	其他	360	152		
化疗	否/未知	353	187	0.60	0.44
	是	850	414		
放疗	否/未知	1 173	585	0.05	0.83
	是	30	16		
阳性淋巴结检出数量	<10 个	197	87	1.09	0.58
	$\geq 10$ 个	39	20		
	未知	967	494		
骨转移	否	1 129	559	0.46	0.49
	是	74	42		
脑转移	否	1 182	589	0.11	0.74
	是	21	12		
肝转移	否	850	436	0.70	0.40
	是	353	165		
肿瘤直径	<6 cm	210	92	3.02	0.39
	6~12 cm	241	127		
	>12 cm	162	95		
婚姻状态	未知	590	287	1.45	0.84
	未婚	237	126		
	已婚	518	266		
	离异/分居	146	71		
	丧偶	253	118		
CA125	未知	49	20	0.72	0.70
	正常	23	10		
	升高	916	450		
	未知	264	141		

CA125: 糖类抗原 125。分化程度中,建模集有 714 例患者分化程度未知,未列出;验证集有 379 例患者分化程度未知,未列出。

根据手术、化疗、组织类型、CA125 水平绘制生存曲线,见图 1。

其他原因引起的死亡可能会使预后评估结果

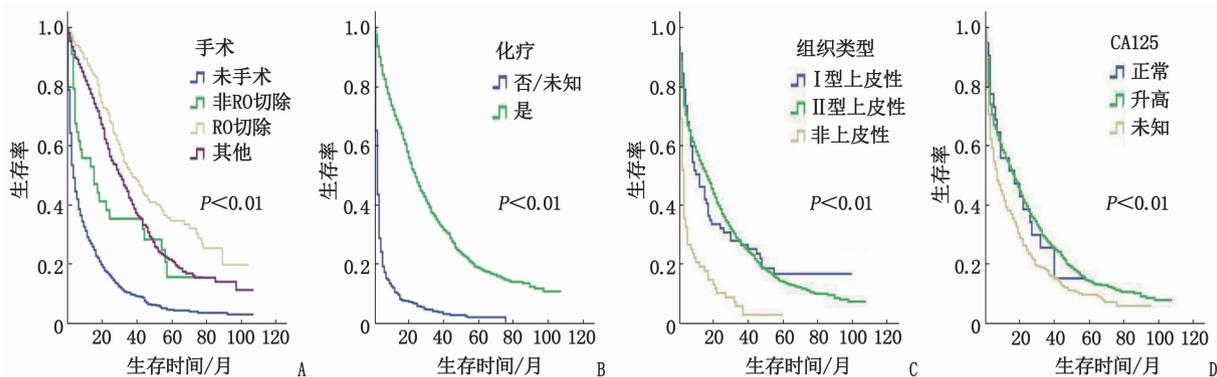
出现偏差,故本研究采用 Fine-Gray 竞争风险模型对卵巢癌肺转移患者癌症特异性生存率的影响因素进行分析,见图 2。逐步筛选后进行多因素 Cox

回归分析,结果显示,年龄 > 80 岁、未手术、未化疗、肝转移、骨转移、CA125 升高为卵巢癌肺转移患者癌症特异性生存率的独立危险因素,见表 3。

表 2 卵巢癌肺转移患者总生存率影响因素的 Cox 回归分析

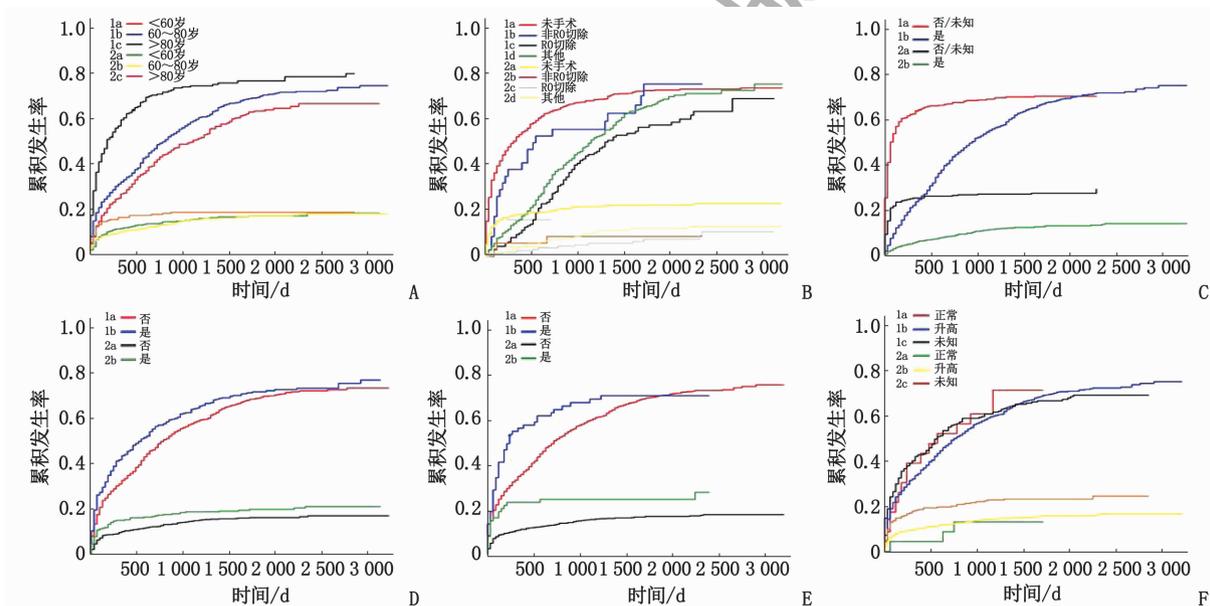
因素	分类	单因素分析		多因素分析	
		HR(95% CI)	P	HR(95% CI)	P
年龄	< 60 岁	1.00	—	1.00	—
	60 ~ 80 岁	1.22(1.06 ~ 1.41)	0.01	1.07(0.92 ~ 1.24)	0.41
	> 80 岁	2.53(2.11 ~ 3.04)	< 0.01	1.42(1.15 ~ 1.76)	< 0.01
种族	白种人	1.00	—	—	—
	黑种人	1.25(1.04 ~ 1.52)	0.02	—	—
	其他	0.79(0.62 ~ 1.01)	0.06	—	—
原发肿瘤部位	左侧	1.00	—	—	—
	右侧	0.97(0.78 ~ 1.21)	0.80	1.00	—
	双侧	1.19(1.01 ~ 1.41)	0.04	—	—
	未知	2.14(1.46 ~ 3.14)	< 0.01	—	—
分化程度	I 级高分化	1.00	—	1.00	—
	II 级中分化	3.48(1.07 ~ 11.34)	0.04	3.96(1.21 ~ 12.98)	0.02
	III 级低分化	3.63(1.16 ~ 11.36)	0.03	4.24(1.34 ~ 13.43)	0.01
	IV 级未分化	2.70(0.86 ~ 8.48)	0.09	3.03(0.95 ~ 9.70)	0.06
T 分期	T <sub>0</sub> ~ T <sub>1</sub> 期	1.00	—	1.00	—
	T <sub>2</sub> 期	0.83(0.62 ~ 1.12)	0.22	—	—
	T <sub>3</sub> 期	0.71(0.56 ~ 1.01)	0.06	—	—
	T <sub>x</sub> 期	1.30(1.01 ~ 1.68)	0.04	—	—
N 分期	N <sub>0</sub> 期	1.00	—	1.00	—
	N <sub>1</sub> 期	1.10(0.96 ~ 1.27)	0.18	1.14(0.97 ~ 1.33)	0.11
	N <sub>x</sub> 期	1.90(1.63 ~ 2.23)	< 0.01	1.25(1.06 ~ 1.47)	0.01
组织类型	I 型上皮性	1.00	—	1.00	—
	II 型上皮性	1.02(0.78 ~ 1.32)	0.90	0.70(0.52 ~ 0.92)	0.01
	非上皮性	2.46(1.73 ~ 3.49)	< 0.01	1.01(0.68 ~ 1.45)	0.99
手术	未手术	1.00	—	1.00	—
	非 R0 切除	0.45(0.31 ~ 0.66)	< 0.01	0.73(0.49 ~ 1.10)	0.13
	R0 切除	0.26(0.21 ~ 0.32)	< 0.01	0.40(0.31 ~ 0.51)	< 0.01
	其他	0.35(0.31 ~ 0.41)	< 0.01	0.54(0.45 ~ 0.66)	< 0.01
化疗	否/未知	1.00	—	1.00	—
	是	0.22(0.19 ~ 0.25)	< 0.01	0.31(0.26 ~ 0.36)	< 0.01
放疗	否/未知	1.00	—	1.00	—
	是	1.51(1.04 ~ 2.18)	0.05	—	—
阳性淋巴结检出数量	< 10 个	1.00	—	1.00	—
	≥ 10 个	1.82(1.26 ~ 2.63)	0.001	1.44(1.01 ~ 2.10)	0.04
骨转移	否	1.00	—	1.00	—
	是	1.95(1.53 ~ 2.50)	< 0.01	1.42(1.10 ~ 1.83)	0.01
肝转移	否	1.00	—	1.00	—
	是	1.38(1.21 ~ 1.57)	< 0.01	1.28(1.12 ~ 1.47)	< 0.01
肿瘤直径	< 6 cm	1.00	—	1.00	—
	6 ~ 12 cm	1.04(0.85 ~ 1.27)	0.73	—	—
	> 12 cm	1.10(0.88 ~ 1.38)	0.40	—	—
婚姻状态	未婚	1.00	—	1.00	—
	已婚	0.77(0.65 ~ 0.92)	< 0.01	0.86(0.75 ~ 0.99)	0.04
	离异/分居	1.18(0.95 ~ 1.47)	0.14	1.14(0.95 ~ 1.37)	0.15
	丧偶	1.45(1.20 ~ 1.75)	< 0.01	1.09(1.01 ~ 1.21)	0.09
CA125	正常	1.00	—	1.00	—
	升高	0.97(0.61 ~ 1.53)	0.89	1.89(1.18 ~ 3.05)	0.01
	未知	1.36(0.85 ~ 2.16)	0.20	1.74(1.06 ~ 2.83)	0.03

单因素 Cox 回归分析中仅列出结果有意义( $P < 0.05$ )的因素。



A: 手术; B: 化疗; C: 组织类型; D: CA125。

图 1 不同影响因素下卵巢癌肺转移患者的生存曲线



A: 年龄; B: 手术; C: 化疗; D: 骨转移; E: 肝转移; F: CA125。各图中, 1 表示肿瘤导致的死亡,

2 表示其他因素导致的死亡, a、b、c、d 分别对应各因素不同亚项。

图 2 卵巢癌肺转移患者死亡事件 Fine-Gray 竞争风险分析

表 3 卵巢癌肺转移患者癌症特异性生存率的

多因素 Cox 回归分析

因素	分类	HR	95% CI	P
年龄	<60 岁	1.00	—	—
	60~80 岁	1.09	0.93~1.29	0.30
	>80 岁	1.52	1.22~1.89	<0.01
手术	未手术	1.00	—	—
	非 RO 切除	0.73	0.48~1.11	0.14
	RO 切除	0.43	0.34~0.56	<0.01
	其他	0.56	0.47~0.68	<0.01
化疗	否/未知	1.00	—	—
	是	0.35	0.29~0.41	<0.01
骨转移	否	1.00	—	—
	是	1.37	1.03~1.83	0.03
肝转移	否	1.00	—	—
	是	1.31	1.13~1.52	<0.01
CA125	正常	1.00	—	—
	升高	1.78	1.15~2.75	0.01
	未知	1.57	1.01~2.46	0.04

### 2.3 卵巢癌肺转移患者生存率预测模型的建立

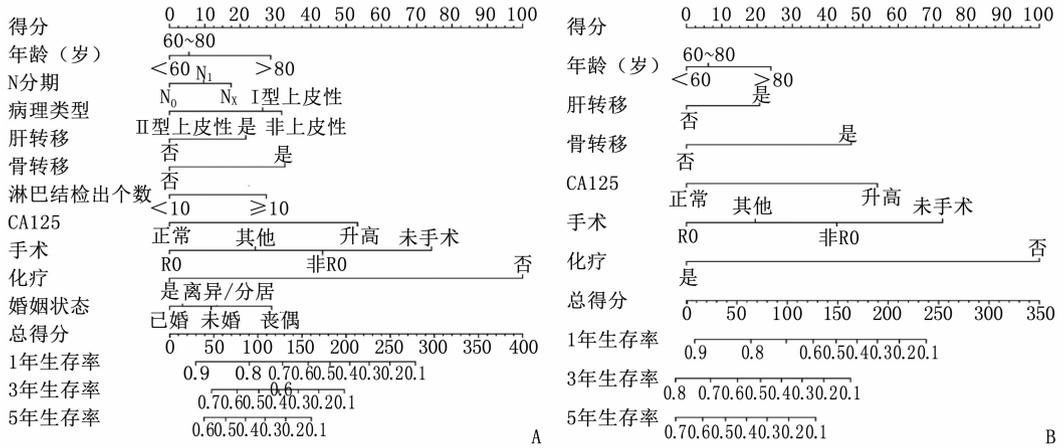
根据建模集多因素 Cox 回归分析结果,将差异有统计学意义的 10 个因素纳入总生存率 Nomogram 预测模型,用于预测患者 1、3、5 年生存率,见图 3A。根据建模集多因素 Cox 回归分析结果和 Fine-Gray 竞争风险模型分析结果,将差异有统计学意义的 6 个因素纳入癌症特异性生存率 Nomogram 预测模型,用于预测患者 1、3、5 年生存率,见图 3B。

### 2.4 卵巢癌肺转移患者生存率预测模型的评价

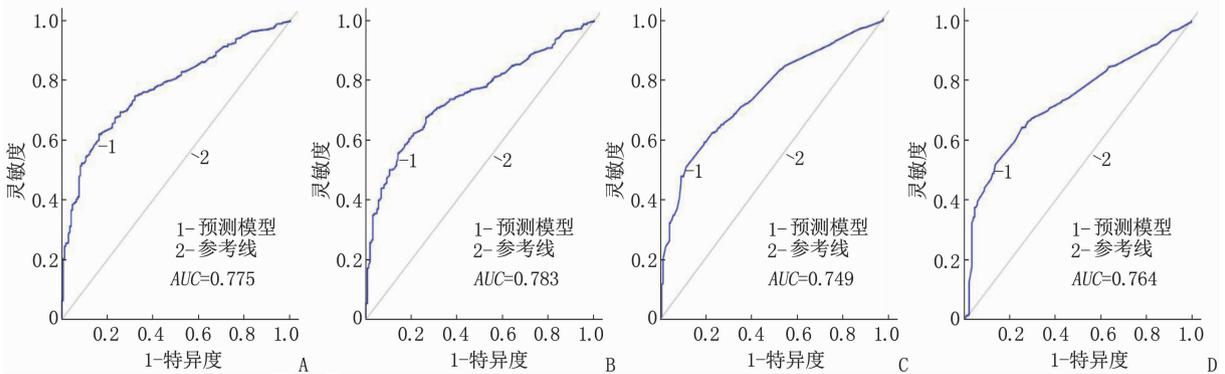
总生存率 Nomogram 预测模型和癌症特异性生存率 Nomogram 预测模型的内部、外部验证的 C 指数分别为 0.767 (95% CI: 0.754~0.780)、0.761 (95% CI: 0.748~0.774) 和 0.750 (95% CI: 0.737~0.764)、0.742 (95% CI: 0.729~0.756); 总生存率 Nomogram 预测模型和癌症特异性生存率 Nomogram 预测模型内部、外部验证的曲线下面

积(AUC)分别为 0.775、0.783 和 0.749、0.764, 见图 4。无论是内部验证还是外部验证,1、3、5 年 矫正曲线均显示预测生存率与实际生存率具有高

度一致性,说明本研究建立的 2 个预测模型具有 高度的辨别能力和准确性,见图 5、图 6。

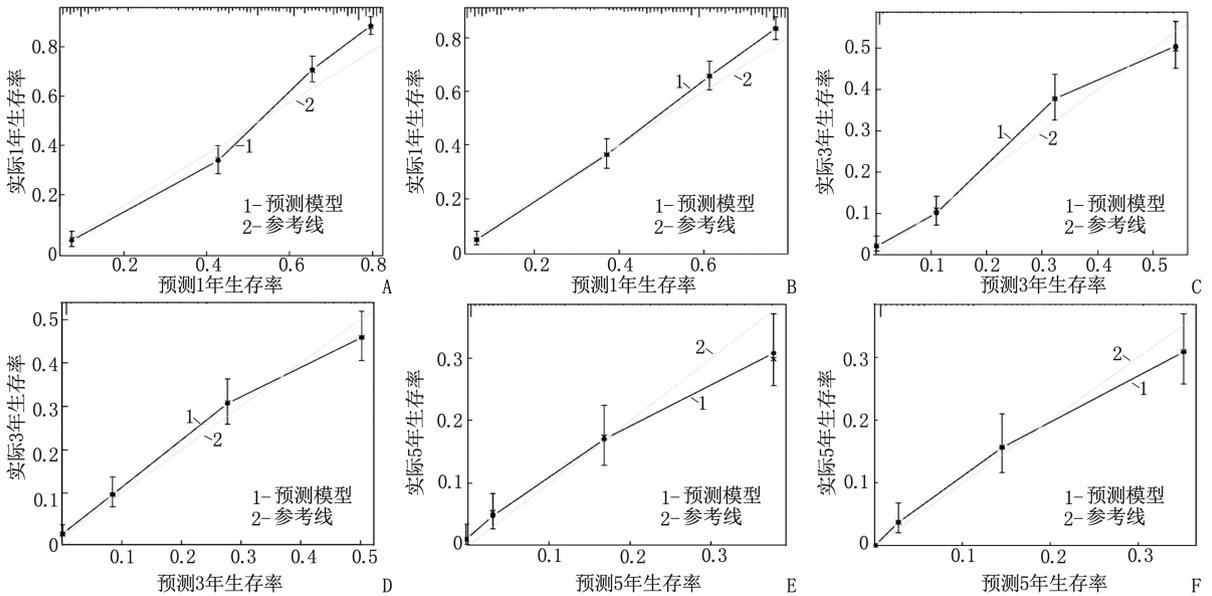


A: 总生存率预测模型; B: 癌症特异性生存率预测模型。  
图 3 卵巢癌肺转移患者预后的 Nomogram 预测模型



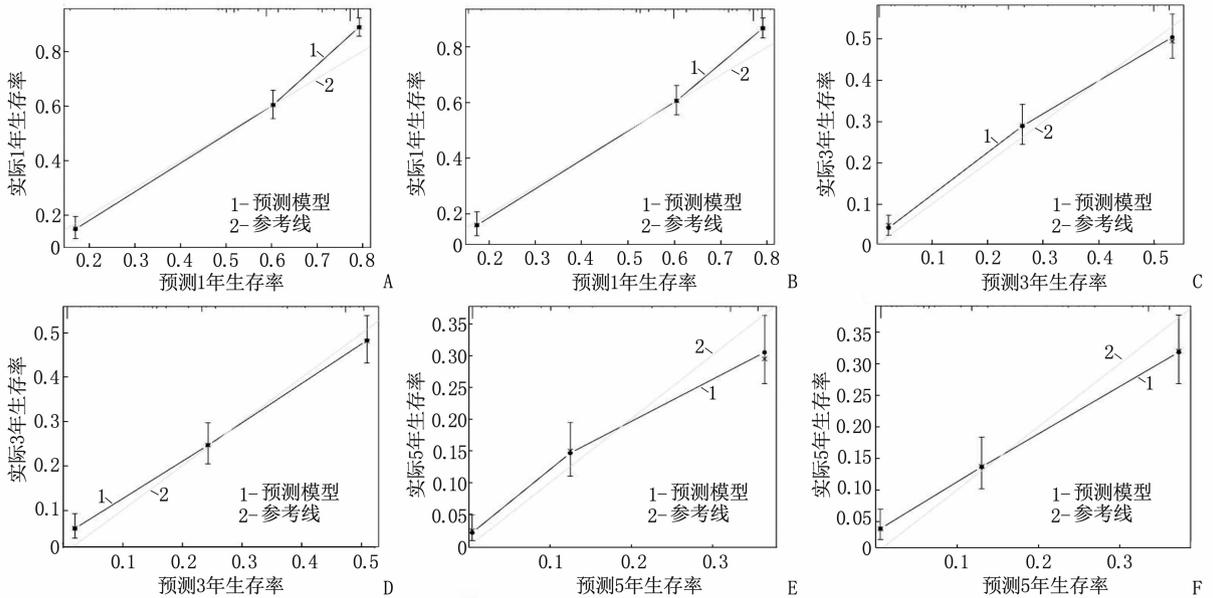
A: 总生存率预测模型的内部验证; B: 总生存率预测模型的外部验证; C: 癌症特异性生存率预测模型的内部验证; D: 癌症特异性生存率预测模型的外部验证。

图 4 Nomogram 预测模型内部、外部验证的 ROC 曲线



A: 1 年总生存率预测模型的内部验证; B: 1 年总生存率预测模型的外部验证; C: 3 年总生存率预测模型的内部验证; D: 3 年总生存率预测模型的外部验证; E: 5 年总生存率预测模型的内部验证; F: 5 年总生存率预测模型的外部验证。

图 5 总生存率 Nomogram 预测模型的矫正曲线



A: 1 年生存率预测模型的内部验证; B: 1 年生存率预测模型的外部验证; C: 3 年生存率预测模型的内部验证; D: 3 年生存率预测模型的外部验证; E: 5 年生存率预测模型的内部验证; F: 5 年生存率预测模型的外部验证。

图 6 癌症特异性生存率 Nomogram 预测模型的矫正曲线

### 3 讨论

既往研究<sup>[7-8]</sup>报道了上皮性卵巢癌肺转移患者预后的独立危险因素,本研究则基于卵巢癌全部病理类型进行回顾性研究,并量化分析卵巢癌肺转移患者癌症特异性死亡的独立危险因素。本研究建立 Nomogram 模型对 SEER 数据库中与卵巢癌肺转移患者预后相关的独立危险因素进行可视化分析,并探讨竞争风险事件存在情况下关键的预后危险因素,该模型在预测患者生存率方面显示出良好的准确性和一致性,可为预后判断提供关键信息,有利于个体化治疗方案的选择。本研究结果显示,年龄、组织类型、N 分期、化疗、手术、骨转移、肝转移、CA125、婚姻状态和区域淋巴结阳性数量均与卵巢癌肺转移患者预后相关。由于突变的积累和免疫系统的受损,衰老被认为是癌症的最大风险因素,老年卵巢癌患者的总生存期较短,不受分期和组织学亚型的影响。本研究发现,随着年龄的增长,患者预后越来越差,进一步证明年龄是宫颈癌预后的独立影响因素。根据不同的分子生物学特点和病理学形态,上皮性卵巢癌可分为 I 型和 II 型上皮性肿瘤,其中 I 型上皮性肿瘤包括内膜样癌、透明细胞癌、浆液性癌、黏液性癌和移行细胞癌,II 型上皮性肿瘤主要包括未分化癌、高级别浆液性癌和癌肉瘤<sup>[9-10]</sup>。虽然 II 型上皮性肿瘤通常表现出更强的侵袭性和更

差的预后<sup>[10-11]</sup>,但另一项基于 SEER 数据库的涉及 10 383 名研究对象的研究<sup>[12]</sup>称,多因素 Cox 回归分析显示 II 型上皮细胞性肿瘤与卵巢癌患者的良好预后相关(与 I 型上皮细胞性肿瘤相比, $HR = 0.78$ ,  $95\% CI: 0.70 \sim 0.86$ ,  $P < 0.001$ )。本研究亦发现,在卵巢癌肺转移患者中,II 型上皮性肿瘤的预后更好(与 I 型上皮性相比, $HR = 0.70$ ,  $95\% CI: 0.52 \sim 0.92$ ,  $P = 0.01$ ),但其生物学机制尚需进一步研究。

目前,CA125 在肿瘤发生、转移和靶向治疗中的作用已得到广泛关注,CA125 可分别与间皮素、 $\beta$ -catenin 表达和 p120 连环蛋白(p120ctn)易位之间发生相互作用而促进转移过程,E-cadherin 表达的减少也参与了肿瘤细胞的形态变化和肿瘤的发生。此外,CA125 可诱导自然杀伤细胞功能衰减和 Treg 细胞富集,促进癌细胞的免疫逃逸<sup>[3]</sup>。美国食品药品监督管理局(FDA)建议应用 CA125 水平反映治疗效果,或监测一线治疗后的病灶残留或复发风险。血清 CA125 水平已被证实与临床分期及生存率相关<sup>[13]</sup>,还有研究<sup>[14-15]</sup>称术后或化疗后 CA125 水平过高与预后不良相关。本研究结果亦显示,CA125 水平正常的患者预后较好,生存率更高。值得注意的是,CA125 水平并不能充分反映肿瘤状态,因为非肿瘤细胞(如间皮细胞)也会在促炎环境(如腹水)中分泌 CA125<sup>[14]</sup>。

尽管近年来卵巢癌的内科和外科治疗策略不断发展,但细胞毒性化疗和手术治疗仍然是当前治疗卵巢癌的主要手段,且是否化疗和是否手术对患者预后影响较大。DU BOIS A 等<sup>[16]</sup>回顾 AGO 研究数据发现,与 R0 切除相比,肿瘤残留 1~10 mm 患者总生存率下降了 2.7 倍,与肿瘤残留超过 1 cm 的患者相比,肿瘤残留 1~10 mm 的患者有近 7 个月的生存优势,表明患者可从最大程度肿瘤切除中获益。KEYVER-PAIK M D 等<sup>[17]</sup>对来自 3 个中心的 1 000 多例卵巢癌进行评估,结果显示,晚期卵巢癌(FIGO 分期 II~IV 期)的 R0 切除率超过了 60%。有研究<sup>[18]</sup>指出,晚期卵巢癌的标准化疗包括 6 个周期的卡铂 AUC5 和紫杉醇 175 mg/m<sup>2</sup>,每 3 周为 1 个周期。然而,顺铂类药物和紫杉醇类药物易发生耐药反应(耐药机制主要包括凋亡途径、多耐药基因、肿瘤微环境和非编码 RNA 等生物进程),因此,目前常用的卵巢癌治疗手段(手术联合化疗为主)效果并不理想,肿瘤复发率较高。SOLO1 试验将奥拉帕尼作为一线维持疗法单用药物,可使 BRCA 基因突变的卵巢癌患者的疾病进展风险降低 70%<sup>[18]</sup>。

关于婚姻对疾病的益处现已有许多解释,且其也适用于癌症患者。对于患者而言,确诊癌症可能带来比确诊其他疾病更多的痛苦<sup>[19]</sup>,婚姻的存在则可在一定程度上给予患者社会支持,不仅能改善患者的预后,而且能平缓患者确诊后的负面情绪(如痛苦、抑郁和焦虑等),其重要原因之一是伴侣可以分担负担且提供一定的社会、经济支持。SIN N L 等<sup>[20]</sup>证实抑郁症与非依从性存在相关性,而提升患者对治疗方案和医嘱的依从性可改善患者预后<sup>[21]</sup>。另外,已婚女性定期接受癌症筛查,可大大提高早期癌症检出率,从而积极寻求医疗救助。AIZER A A 等<sup>[22]</sup>研究表明,虽然调整了一些已知的复杂因素,但是未婚癌症患者仍然存在较高的转移和死亡风险。丧偶患者预后最差可能与以下因素有关:首先,丧偶患者确诊癌症后,更复杂的精神因素和心理压力可能使其更容易发生抑郁症<sup>[23]</sup>,加之其获得的照顾较少,故而病死率升高<sup>[24]</sup>;其次,丧偶患者可能不会关注自身健康状况<sup>[25]</sup>,使得卵巢癌患病风险增加;再次,老年人免疫力较低<sup>[26]</sup>,而心理支持的减少会改变人体免疫功能,削弱机体抑制肿瘤进展的作用,导致丧偶患者生存期缩短<sup>[27]</sup>;最后,丧偶患者很可能超过 60 岁,而年龄会影响治疗方案的选择<sup>[28]</sup>,老年患者通常倾向于选择保守治疗。因此,政策制定者应该努力改善处于不良婚姻状态(包括丧偶、未婚、离婚/分居)的卵巢癌患者各方面的社会支持状况。

Nomogram 模型可帮助医生进行临床决策,而基于临床特征的预后评估可能在精准医疗时代发挥关键作用。但本研究存在一些局限性:①部分患者的死亡很难确定是否与宫颈癌有关,这会对癌症特异性死亡分析造成不良影响;②SEER 数据库主要收录美国癌症患者的详细信息,难免存在种族偏差;③SEER 数据库未记录详细治疗方案、是否复发、并发症等显著影响预后的因素信息,这可能在很大程度上影响本研究建立模型在实际病例中的适用性,故分析结果时应谨慎解读。

综上所述,筛选出卵巢癌肺转移患者预后的独立影响因素并建立可以量化的可视化 Nomogram 预测模型,有助于临床医师更加准确地预测患者的生存率。

参考文献

#### 参考文献

- [1] FERLAY J, STELIAROVA-FOUCHER E, LORTET-TIEULENT J, *et al.* Cancer incidence and mortality patterns in Europe: estimates for 40 countries in 2012 [J]. *Eur J Cancer*, 2013, 49(6): 1374-1403.
- [2] SIEGEL R L, MILLER K D, JEMAL A. Cancer statistics, 2019 [J]. *CA A Cancer J Clin*, 2019, 69(1): 7-34.
- [3] ZHANG M H, CHENG S S, JIN Y, *et al.* Roles of CA125 in diagnosis, prediction, and oncogenesis of ovarian cancer [J]. *Biochim Biophys Acta BBA Rev Cancer*, 2021, 1875(2): 188503.
- [4] PROCACCIO L, BERGAMO F, MANAI C, *et al.* An overview on clinical, pathological and molecular features of lung metastases from colorectal cancer [J]. *Expert Rev Respir Med*, 2019, 13(7): 635-644.
- [5] LUTZ S, NORRELL R, BERTUCIO C, *et al.* Symptom frequency and severity in patients with metastatic or locally recurrent lung cancer: a prospective study using the Lung Cancer Symptom Scale in a community hospital [J]. *J Palliat Med*, 2001, 4(2): 157-165.
- [6] BALACHANDRAN V P, GONEN M, SMITH J J, *et al.* Nomograms in oncology: more than meets the eye [J]. *Lancet Oncol*, 2015, 16(4): e173-e180.
- [7] XU J Q, HUSSAIN I, WANG L Y, *et al.* Incidence of and risk factors associated with lung metastases in newly diagnosed epithelial ovarian cancer with a look on prognosis after diagnosis: a population-based cohort study of the SEER database [J]. *Arch Gynecol Obstet*, 2021, 304(4): 1007-1020.

- 系统评价的再评价[J]. 中国循证医学杂志, 2019, 19(3): 361-367.
- [19] 葛龙, 曹晓, 张迁, 等. 推拿治疗儿童急性腹泻循证临床指南[J]. 中国循证医学杂志, 2021, 21(7): 745-753.
- [20] SEO B R, PAYNE C J, MCNAMARA S L, *et al.* Skeletal muscle regeneration with robotic actuation-mediated clearance of neutrophils [J]. *Sci Transl Med*, 2021, 13(614): eabe8868.
- [21] 于钦明, 王琪, 王启帆. 新形势下中医药防治慢性病的 SWOT 分析[J]. 时珍国医国药, 2021, 32(9): 2236-2239.
- [22] 宋清扬, 许研杰, 刘京晶, 等. 北京市东城区老年人失能状况评估分析[J]. 实用临床医药杂志, 2021, 25(5): 61-64, 73.
- [23] 肖文, 杨旭. 中国大健康面临的关键问题: 能量摄入过剩和氧化炎症[J]. 中国中药杂志, 2022, 47(4): 853-861.
- [24] 刘迪, 刘志凤, 于天源, 等. 国家自然科学基金按摩推拿学科近 20 年立项情况及趋势分析[J]. 中医药导报, 2021, 27(10): 222-225.
- [25] 王晓宇, 李华南, 张玮, 等. 推拿国际化的关键因素: 手法标准化建设[J]. 中华中医药杂志, 2020, 35(4): 1658-1662.

(本文编辑: 周冬梅)

## (上接第 8 面)

- [8] YUAN Y F, GUO F F, WANG R R, *et al.* Development and validation of a nomogram to predict synchronous lung metastases in patients with ovarian cancer: a large cohort study[J]. *Biosci Rep*, 2020, 40(11): BSR20203089.
- [9] PERES L C, CUSHING-HAUGEN K L, KÖBEL M, *et al.* Invasive epithelial ovarian cancer survival by histotype and disease stage[J]. *J Natl Cancer Inst*, 2019, 111(1): 60-68.
- [10] MATZ M, COLEMAN M P, SANT M, *et al.* The histology of ovarian cancer: worldwide distribution and implications for international survival comparisons (CONCORD-2) [J]. *Gynecol Oncol*, 2017, 144(2): 405-413.
- [11] KURMAN R J, SHIH I M. The dualistic model of ovarian carcinogenesis: revisited, revised, and expanded[J]. *Am J Pathol*, 2016, 186(4): 733-747.
- [12] 符伶俐, 韩江龙, 付振明. 年轻卵巢癌患者的临床特征及影响生存结局的因素: 一项人群队列回顾性研究[J]. 临床与病理杂志, 2021, 41(10): 2274-2284.
- [13] COOPER B C, SOOD A K, DAVIS C S, *et al.* Preoperative CA 125 levels: an independent prognostic factor for epithelial ovarian cancer[J]. *Obstet Gynecol*, 2002, 100(1): 59-64.
- [14] MATTE I, GARDE-GRANGER P, BESSETTE P, *et al.* Ascites from ovarian cancer patients stimulates MUC16 mucin expression and secretion in human peritoneal mesothelial cells through an Akt-dependent pathway[J]. *BMC Cancer*, 2019, 19(1): 406.
- [15] LEE M, CHANG M Y, YOO H, *et al.* Clinical significance of CA125 level after the first cycle of chemotherapy on survival of patients with advanced ovarian cancer[J]. *Yonsei Med J*, 2016, 57(3): 580-587.
- [16] DU BOIS A, REUSS A, PUJADE-LAURAIN E, *et al.* Role of surgical outcome as prognostic factor in advanced epithelial ovarian cancer: a combined exploratory analysis of 3 prospectively randomized phase 3 multicenter trials; by the Arbeitsgemeinschaft Gynaekologische Onkologie Studiengruppe Ovarialkarzinom (AGO-OVAR) and the Groupe d'Investigateurs Nationaux Pour les Etudes des Cancers de l'Ovaire (GINECO) [J]. *Cancer*, 2009, 115(6): 1234-1244.
- [17] KEYVER-PAIK M D, ABRAMIAN A, DOMRÖSE C, *et al.* Integrated care in ovarian cancer "IgV Ovar": results of a German pilot for higher quality in treatment of ovarian cancer [J]. *J Cancer Res Clin Oncol*, 2016, 142(2): 481-487.
- [18] FRIEDRICH M, FRIEDRICH D, KRAFT C, *et al.* Multimodal treatment of primary advanced ovarian cancer [J]. *Anti-cancer Res*, 2021, 41(7): 3253-3260.
- [19] KAISER N C, HARTOONIAN N, OWEN J E. Toward a cancer-specific model of psychological distress: population data from the 2003-2005 National Health Interview Surveys [J]. *J Cancer Surviv*, 2010, 4(4): 291-302.
- [20] SIN N L, DIMATTEO M R. Depression treatment enhances adherence to antiretroviral therapy: a meta-analysis [J]. *Ann Behav Med*, 2014, 47(3): 259-269.
- [21] COHEN S D, SHARMA T, ACQUAVIVA K, *et al.* Social support and chronic kidney disease: an update [J]. *Adv Chronic Kidney Dis*, 2007, 14(4): 335-344.
- [22] AIZER A A, CHEN M H, MCCARTHY E P, *et al.* Marital status and survival in patients with cancer [J]. *J Clin Oncol*, 2013, 31(31): 3869-3876.
- [23] SATIN J R, LINDEN W, PHILLIPS M J. Depression as a predictor of disease progression and mortality in cancer patients: a meta-analysis [J]. *Cancer*, 2009, 115(22): 5349-5361.
- [24] GE L X, MORDIFFI S Z. Factors associated with higher caregiver burden among family caregivers of elderly cancer patients: a systematic review [J]. *Cancer Nurs*, 2017, 40(6): 471-478.
- [25] KIM A, LEE J A, PARK H S. Health behaviors and illness according to marital status in middle-aged Koreans [J]. *J Public Health (Oxf)*, 2018, 40(2): e99-e106.
- [26] FRANCESCHI C, CAPRI M, MONTI D, *et al.* Inflammaging and anti-inflammaging: a systemic perspective on aging and longevity emerged from studies in humans [J]. *Mech Ageing Dev*, 2007, 128(1): 92-105.
- [27] GARSEN B, GOODKIN K. On the role of immunological factors as mediators between psychosocial factors and cancer progression [J]. *Psychiatry Res*, 1999, 85(1): 51-61.
- [28] SERRA-REXACH J A, JIMENEZ A B, GARCÍA-ALHAMBRA M A, *et al.* Differences in the therapeutic approach to colorectal cancer in young and elderly patients [J]. *Oncologist*, 2012, 17(10): 1277-1285.

(本文编辑: 陆文娟)