

基于宫颈癌预后数学模型的宫颈癌的临床病理因素研究

克热曼·牙库甫 玛丽亚木古丽·克依木

(新疆维吾尔自治区人民医院妇科(新疆宫颈癌防治临床医学研究中心) 新疆乌鲁木齐 830000)

【摘要】目的:研究基于宫颈癌预后数学模型的宫颈癌的临床病理因素。方法:选择2015年1月至2020年12月新疆某三甲医院妇科180名患者作为研究对象,随访截止至2022年12月,得到所有患者3、5年总生存情况。应用Kaplan-Meier和Cox Regression方法对患者资料进行单因素和多因素的分析。结果:多因素分析表明,病理类型、FIGO分期、阳性淋巴结、肿瘤分化程度和HPV E6/E7表达与预后密切相关。结论:基于宫颈癌预后数学模型的分析宫颈癌临床病理因素具有临床治疗指导作用,应用价值高,值得在临床中推广。

【关键词】宫颈癌;预后;数学模型;临床病理因素

Clinicopathological factors of cervical cancer based on the mathematical model of cervical cancer prognosis

Kereman Yakufu Maria Muguri Kayim

(Department of Gynecology, People's Hospital of Xinjiang Uygur Autonomous Region (Clinical Research Center of Cervical Cancer Prevention and Treatment in Xinjiang) Urumqi, Xinjiang 830000)

[Abstract] Objective: To study the clinicopathological factors of cervical cancer based on the mathematical model of cervical cancer prognosis. Methods: 180 gynecological patients from a Grade A hospital in Xinjiang from January 2015 to December 2020 were selected as the study subjects. The follow-up overall survival of all patients reached December 2022. Patients' data underwent univariate and multivariate analysis using the Kaplan-Meier and Cox Regression methods. Results: Multivariate analysis showed that pathological type, FIGO stage, positive lymph nodes, degree of tumor differentiation and HPV E6/E7 expression were closely related with prognosis. Conclusion: The analysis of clinicopathological factors of cervical cancer has the guiding effect of clinical treatment and is promotion in clinical practice.

[Key words] Cervical cancer; prognosis; mathematical model; clinicopathological factors

宫颈癌是女性疾病中仅次于乳腺癌的第二常见恶性肿瘤,严重危害女性健康。中国每年新增宫颈癌病例13万例,占世界新增病例总数的28%^[1]。癌症是唯一一被证实由病毒直接引起的癌症^[2]。如今,尽管大多数宫颈癌可以通过手术或放疗等局部治疗治愈,但约有20%至25%的病例在治疗后因复发和远处转移而失败^[3]。因此,如何利用癌症患者的临床病理和实验室指标来评估癌症患者的预后,综合评估癌症患者的预后因素对癌症患者预后的影响,建立宫颈癌患者的预后模型,有利于计算患者复发和转移的风险程度,指导临床治疗。本次研究中选择2015年1月至2020年12月新疆某三甲医院妇科180名患者作为研究对象,随访截止至2022年12月,得到所有患者3、5年总生存情况。研究基于宫颈癌预后数学模型的宫颈癌的临床病理因素。现报告如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选择2015年1月至2020年12月新疆某三甲医院妇科180名患者作为研究对象,随访截止至2022年12月,得到所有患者3、5年总生存情况。手术前其他部位无恶性肿瘤病史。分期依据FIGO分期标准,病理学依据术后病理学检查结果。所有患者均接受了广泛的全子宫切除术加盆腔淋巴结清扫术。术后放化疗的适应症为非鳞状细胞癌、窦旁浸润和血管内癌栓子等。年龄21—89岁,中位年龄52岁;病理续页组织分型:鳞状细胞癌104例(57.78%),腺癌65

例(36.11%),其他11例(6.11%);FIGO分期:I期为73例(40.56%),II期52例(28.89%),III期45例(25%),IV为10例(5.55%);肿瘤分化程度:高分化64例(35.56%),中分化38例(21.11%),低分化69例(38.33%),其他9例(5%);所有病例均行盆腔淋巴结切除术,其中55例(30.56%)术后病理证实有转移,125例(69.44%)无转移;144例(80%)患者术后病理提示有深肌层浸润;36例(20%)脉管浸润阳性;肿瘤直径 ≤ 2 cm的共有109例(60.56%), $2-4$ cm有57例(31.67%), ≥ 4 cm的为14例(7.77%);180例测定了HPV E6/E7的表达,阳性153例(85%)。

1.2 方法

从手术之日到患者去世,随访由我院工作人员以门诊、电话询问患者病情、信访等形式完成。整个后续工作已于2022年12月暂停。本研究的客观结果时间为死亡。死亡原因包括手术死亡、术后复发和转移或非宫颈癌死亡。以累积无瘤生存率作为预后结果指标,采用Kaplan-Meier方法对宫颈癌的预后因素进行单因素分析。基于Kaplan-Meier单变量分析结果,对所有对总生存率有显著影响的单一因素进行COX回归分析。然后代入COX的第二步多元回归分析,根据结果建立模型并进行验证。

1.3 统计学处理

采用SPSS22.0统计软件。分析方法主要为单因素Kaplan-Meier和Cox Regression多因素分析, $P < 0.05$ 具有统计学意义。

2 结果

2.1 Kaplan-Meier 单因素分析结果

所有病例均采用 Kaplan-Meier 方法进行单变量分析, 组间比较采用 log-rank 检验。影响总生存率的因素分析结果显示: 年龄、血管浸润、FIGO 分期、肿瘤大小、分化程度、深层肌肉浸润、阳性淋巴结、病理类型和 HPV E6/E7 表达对生存率有显著影响。详细情况见下表 1

表 1 Kaplan-Meier 单因素分析结果

变量	分层类型	n	总生存率			P 值
			平均值	3 年	5 年	
年龄		180				0.129
FIGO 分期	1	49	61.442	93.4	66.4	0.003
	2	21	88.153	90.7	85.7	
	3	33	62.149	84.6	0	
	4	19	67.364	64.8	59.6	
	5	34	45.732	53.9		
	6	17	50.317	79.4	68.1	
	7	6	12.048			
	8	1	5.013			
肿瘤大小	1	86	61.446	87.4	74.6	0.012
	2	72	77.013	78.9		
	3	22	53.432	71.3		
分化程度	1	23	54.139	68.4		
	2	57	59.102	77.8		
	3	61	85.197	88.6	83.4	
	4	9	46.571	77.8		
	5	30	62.483	85.4	73.2	
深肌层浸润	0	119	80.217	85.6	76.4	0.036
	1	61	77.895	75.9	74.6	
脉管浸润	0	123	78.956	78.5	75.3	0.890
	1	57	58.947	84.3	77.6	
淋巴结阳性	0	142	83.442	85.9	80.3	0.000
	1	38	54.138	65.8	58.6	
病理类型	1	103	80.269	84.6	78.9	0.000
	2	64	62.049	69.7	44.5	
	3	13	30.218	39.5		
HPV E6/E7 表达	0	54	78.198	77.8	74.6	0.000
	1	113	59.641	83.2	77.6	

2.2 COX 多因素回归分析

对所有预后因素进行 COX 回归分析, 以获得影响生存率的独立因素。其中, FIGO 分期、分化程度、阳性淋巴结、不同病理类型和 HPV E6/E7 表达对宫颈癌患者的预后具有统计学意义。详细情况见下表 2。

表 2 COX 多因素回归分析

变量	回归系数 β	标准误	Wald	df	P 值	相对危险度
FIGO 分期	0.649	0.072	45.916	1	0.000	1.409
分化程度	-0.742	0.089	4.915	1	0.032	0.657

淋巴结阳性	0.548	0.244	5.867	1	0.017	1.316
病理类型	0.463	0.416	16.442	1	0.000	1.132
HPV E6/E7 表达	0.375	0.581	11.037	1	0.001	2.198

2.3 数学模型检验

为了检验拟合效果, 所有样本根据预后指数 (PI) 的大小分为两组, 即低风险组和高风险组。根据各组的平均预后指标, 采用两步回归法计算各组的生存函数作为模型预测生存函数, 然后采用 Kaplan-Meier 法计算各组生存函数作为实际的生存函数。通过比较实际生存曲线和模型预测生存曲线来判断模型的拟合效果。结果表明: 低风险组和高风险组均与原始数据集拟合良好, 详细情况见下图 1 和图 2。

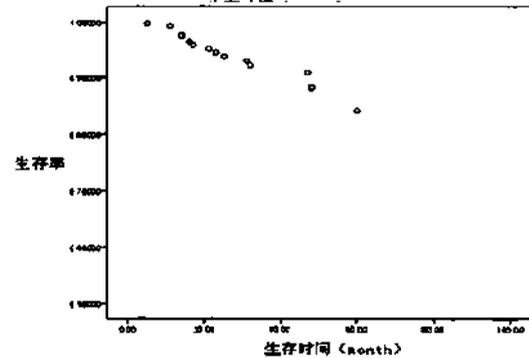
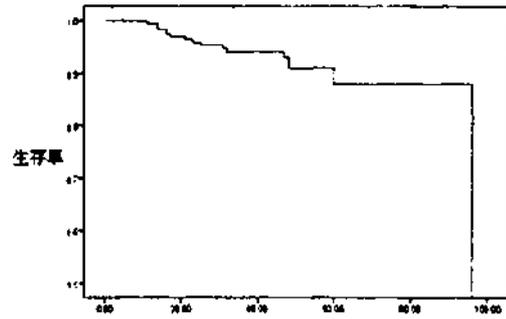


图 1 低危组两步回归生存率拟合情况

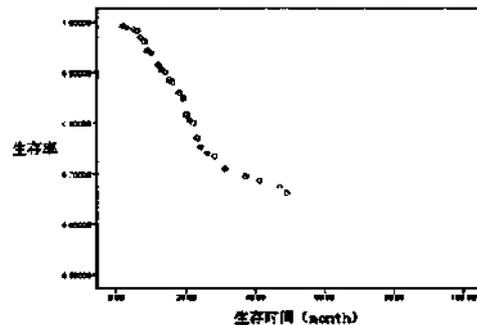
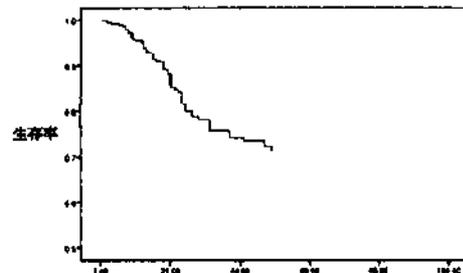


图 2 高危组两步回归生存率拟合情况

3 讨论

每种疾病的预后分析可以通过一方面的结果和另一方面的治疗时间来衡量。例如,某一疾病的治愈时间、癌症患者手术后的生存时间,这些与时间相关的数据统称为生存数据,结果所经历的时间称为生存时间。处理这些数据的统计分析方法称为生存分析^[4-5]。这是一种既考虑结果又考虑随访时间的统计方法,可以充分利用从研究结果中获得的信息,更准确地评估和比较包含最终检查数据的随访数据^[6-7]。生存分析中常用的方法有三种:参数法、非参数法和半参数法。参数法的特点是预先假设生存时间服从特定的参数分布,然后根据已知的分布特征分析影响生存的时间。包括:威布尔分布法、指数分布法、fogisti。回归分析方法等。非参数方法的特点是仅根据样本提供的序列统计数据估计存活率,而不考虑数据的分布。半参数方法是一种同时具有参数和非参数特征的方法。主要用于分析影响存活时间和存活率的因素,属于多因素分析方法^[8-9]。我们采用 COX 回归模型分析,也称为比例风险模型,通过回归来表达 ST 段与各种因素之间的关系,使两者之间的关系以数量表示,主要解决了多种因素对寿命的影响。宫颈癌的预后与许多因素有关。许多文献报道,FIGO 分期、病理类型、分化程度、肿瘤大小、阳性脉管系统、深层肌层浸润、术后辅助治疗、种族、年龄、淋巴管间隙浸润、多性伴和妊娠都是影响预后的相关因素。对于有高危因素的患者,手术后经常进行放疗或化疗。盆腔

淋巴结转移是否与转移的数量是影响癌症预后的重要因素之一,且呈正相关^[10-11]。影响淋巴结转移的因素有肿瘤浸润深度、肿瘤大小和血管浸润。在本研究中,104 名鳞状细胞癌患者被认为是影响淋巴结状态的高危因素,包括浸润深度、血管浸润、半浸润状态和肿瘤分化程度。对于淋巴结阳性的患者,建议术后进行放射治疗。然而,关于放射治疗是否能提高患者的生存率的报道很少。总之,影响癌症预后的因素很多,而且这些因素往往相互影响。至于哪些因素的影响更大,我们需要进一步分析。

在这项研究中,受试者包括所有阶段的宫颈癌和病理类型,包括鳞状细胞癌、腺癌和其他罕见类型的宫颈癌。Kaplan-Meier 单变量分析,这些结果表明,病理类型、FIGO 分期、肿瘤大小、阳性淋巴结、肿瘤分化程度、深肌层浸润和术后定期放疗都是影响患者预后的独立因素,而年龄和血管浸润与预后无关,是次要因素。同时对这些因素进行 COX 多元回归分析,得出病理类型、FIGO 分期、淋巴结转移和肿瘤分化程度与宫颈癌预后关系更密切,与文献基本一致。综上所述,我们认为病理类型、肿瘤大小、淋巴结阳性、血管浸润、窦旁阳性等是影响生存率的独立因素,尤其是 FIGO 分期、淋巴结转移、腺癌或其他罕见癌症的病理类型以及肿瘤细胞分化程度与癌症的预后密切相关。将临床问题与数学模型相结合,采用 COX 比例风险率模型预测每个宫颈癌患者的 3 年和 5 年生存概率,便于临床医生应用和与患者沟通。

参考文献:

- [1]陈燕红,顾明宏,谢芳. 宫颈癌患者血清相关指标与临床病理特征及预后的相关性分析[J]. 中国妇幼保健,2022,37(20):3707-3711.
- [2]路玲,张媛媛,徐瑶,等. 宫颈癌组织中 HPV16 E6、E7 蛋白水平与患者临床病理特征及预后的关系[J]. 河北医科大学学报,2022,43(8):931-934,955.
- [3]叶文蔚,郭丙静,应柳青. 宫颈癌预后相关长链非编码 RNA 筛选及其临床意义研究[J]. 中国卫生检验杂志,2023,33(3):5.
- [4]胡丁月. 不同年龄宫颈癌患者临床特征、病理特点与预后分析[J]. 中国现代药物应用,2023,17(2):73-75.
- [5]刘婷,李玲,盛修贵,等. 系统性免疫炎症指数与中晚期宫颈癌患者预后的关联性分析[J]. 中华肿瘤防治杂志,2022,29(15):1131-1135.
- [6]刘毅,梁欢,倪荣. 宫颈癌患者组织中 lncRNA KCNQ10T1 的表达水平及其临床意义[J]. 中国妇幼健康研究,2023,34(4):122-126.
- [7]矫亮,曹阳,高玉华. miRNA-21 对晚期宫颈癌放疗化疗敏感性的影响及其意义[J]. 临床和实验医学杂志,2022,21(18):1953-1957.
- [8]王秋梅,刘晓庆,孙姗姗,等. 血清 HMGB1 和 SAA 对宫颈癌术后发生预后不良的诊断价值[J]. 检验医学与临床,2023,20(6):797-800,804.
- [9]马金波,王亦雄. 宫颈癌患者血清 MMP-1、MMP-2 水平与预后的关系[J]. 临床医学研究与实践,2023,8(8):13-16.
- [10]徐曼,包孟,刘月,等. 联合检测血清 SCC、CEA、CA125、CA199 对宫颈癌患者诊断灵敏度分析[J]. 罕少疾病杂志,2023,30(3):56-58.
- [11]郭凤,黄伟,王佩红,等. miR-944 在 HPV16 阳性宫颈癌患者组织表达及临床意义[J]. 中国妇幼健康研究,2023,34(3):94-98.