

• 临床研究 •

早期宫颈鳞癌盆腔淋巴结转移的预测模型构建

李俊玫¹, 王露¹, 毛熙光^{2*}, 廖思静³

¹西南医科大学附属医院妇科, 四川 泸州 646000; ²西南医科大学附属医院中医医院妇科, 四川 泸州 646000; ³西南医科大学附属天府医院妇产科, 四川 眉山 620000

[摘要] 目的: 构建早期宫颈鳞癌盆腔淋巴结转移的预测模型。方法: 收集2019年1月—2023年10月西南医科大学附属医院妇科早期宫颈鳞癌患者的临床资料。以盆腔淋巴结病理检查结果为结局指标, 进行单因素 Logistic 分析, 向前和向后逐步回归分析得到2个模型。应用赤池信息量准则(Akaike information criterion, AIC)、连续净重新分类改进指数(net reclassification improvement, NRI)和综合判别改善指数(integrated discriminant improvement, IDI)确定最优模型, 并将最优模型转换为列线图。使用受试者工作特征曲线下面积(area under the curve, AUC)、Hosmer-Lemeshow 检验、校准曲线、临床决策曲线(decision curve analysis, DCA)对模型进行评价。使用 Bootstrap 自助法对模型进行内部验证。结果: 本研究共纳入221例患者, 建立模型1和模型2。根据 AIC、连续 NRI 与 IDI 结果对模型进行评价, 确定模型2为最优模型[纳入指标: 年龄、鳞状上皮细胞癌抗原(squamous cell carcinoma antigen, SCCA)、糖类抗原(carbohydrate antigen, CA)125、磁共振成像淋巴结状态]。模型 AUC 为 0.818; Hosmer-Lemeshow 检验, $\chi^2=0.942, P=0.332$; 校正后 AUC 为 0.800; DCA 显示阈值概率在 0.03~0.50 时, 临床净受益值较高; Bootstrap 内部验证的 AUC 为 0.784。结论: 基于年龄、SCCA、CA125 以及磁共振成像淋巴结状态构建的模型有助于术前预测早期宫颈鳞癌盆腔淋巴结状态。

[关键词] 宫颈鳞癌; 淋巴结转移; 磁共振成像; 生物标志物; 列线图

[中图分类号] R737.33

[文献标志码] A

[文章编号] 1007-4368(2025)10-1467-09

doi: 10.7655/NYDXBNSN241453

Construction of a prediction model for pelvic lymph node metastasis in early - stage cervical squamous cell carcinoma

LI Junmei¹, WANG Lu¹, MAO Xiguang^{2*}, LIAO Sijing³

¹Department of Gynecology, the Affiliated Hospital of Southwest Medical University, Luzhou 646000; ²Department of Gynecology, the Affiliated Traditional Chinese Medicine Hospital of Southwest Medical University, Luzhou 646000; ³Department of Obstetrics and Gynecology, the Affiliated Tianfu Hospital of Southwest Medical University, Meishan 620000, China

[Abstract] **Objective:** To construct a model for predicting pelvic lymph node metastasis in early - stage cervical squamous cell carcinoma. **Methods:** The clinical data of patients in the department of gynecology, Affiliated Hospital of Southwest Medical University from January 2019 to October 2023 were retrospectively analyzed. A univariate logistic analysis was performed based on the pathological examination results of pelvic lymph nodes as the outcome indicator. Two models were developed by univariate logistic analysis as well as forward and backward stepwise regression analysis. The Akaike information criterion (AIC), continuous net reclassification improvement index (NRI), and integrated discriminant improvement index (IDI) were used to determine the optimal model. The optimal model was then converted into a nomogram, and its efficacy was evaluated by the area under the receiver operating characteristic curve (AUC), Hosmer-Lemeshow test, calibration curve and decision curve analysis (DCA). Bootstrap method was used for internal validation. **Results:** A total of 221 patients were enrolled. Forward and backward stepwise regression methods were used to establish model 1 and model 2, respectively. According to the results of AIC, serial NRI and IDI, model 2 was the optimal model

[基金项目] 四川省中医药管理局科学技术研究专项课题(2023MS524)

*通信作者(Corresponding author), E-mail: mxg33366@163.com (ORCID: 0009-0005-3881-4020)

[indicators: age, squamous cell carcinoma antigen (SCCA), carbohydrate antigen (CA) 125 and lymph node status on magnetic resonance imaging]. The AUC was 0.818; the Hosmer-Lemeshow test results were $\chi^2=0.942$ and $P=0.332$, and the adjusted AUC was 0.800. DCA results showed that when the threshold probability was 0.03–0.50, the clinical net benefit was relatively high. The AUC of the internal verification of Bootstrap was 0.784. **Conclusion:** Models based on age, SCCA, CA125, and lymph node status in magnetic resonance imaging can help predict pelvic lymph node status for cervical cancer before surgery.

[Key words] cervical squamous cell carcinoma; lymph node metastasis; magnetic resonance imaging; biomarker; nomogram

[J Nanjing Med Univ, 2025, 45(10): 1467-1475]

宫颈癌是妇科最常见的恶性肿瘤之一,最常见为宫颈鳞癌。手术是早期宫颈癌的首选方案^[1]。研究发现根治性手术和放化疗对宫颈癌预后差异无统计学意义^[2]。因此,对有淋巴结转移的患者推荐同步放化疗。若能早期明确淋巴结状态,可避免因盲目清扫淋巴结引起的血管神经损伤、盆腔淋巴囊肿、下肢淋巴水肿等并发症^[3],也可避免手术及放化疗引起的联合损伤。

术前淋巴结评估主要依赖影像学检查。正电子发射计算机断层显像(positron emission tomography/computed tomography, PET/CT)对淋巴结的评估效果较好,但氟脱氧葡萄糖(fluorodeoxyglucose, FDG)摄取增多并非肿瘤特异性表现,一些炎症或反应性增生淋巴结也可表现为FDG聚集,产生假阳性结果^[4]。此外,PET/CT成本高、设备可及性有限,限制了其普遍使用。磁共振成像(magnetic resonance imaging, MRI)是最常用的术前评估淋巴结的影像学方法。但常规MRI的评估能力受形态学指标和医生阅片经验影响,特异度虽达90%以上,但灵敏度受限,在29%~86%波动^[5],存在过度治疗或治疗不足的风险。

因此,需要寻找经济、简便的指标来校正PET/CT和MRI的结果。肿瘤标志物能反映肿瘤在体内生长及状态,常用于监测肿瘤的发生发展。研究发现鳞状上皮细胞癌抗原(squamous cell carcinoma antigen, SCCA)、糖类抗原(carbohydrate antigen, CA)125、癌胚抗原(carcinoembryonic antigen, CEA)、人副睾蛋白4(human epididymal protein 4, HE4)^[6-7]、CA19-9^[8]、CA153^[9]在宫颈癌中升高,与宫颈癌的病理特征存在一定联系。尽管上述肿瘤标志物与宫颈癌有一定相关性,但其不具特异性且受多种因素影响,其能否预测淋巴结状态仍需继续探究。此外,炎症在肿瘤的发生发展中起着核心作用。研究发现中性粒细胞-淋巴细胞比值(neutrophil lymphocyte ratio, NLR)、血小板-淋巴细胞比值(platelet lymphocyte

ratio, PLR)^[10]、纤维蛋白原-白蛋白比值(fibrinogen albumin ratio, FAR)^[11]、系统性炎症指数(systemic inflammatory index, SII)^[12]等与宫颈癌预后有关。目前的研究主要集中于血清炎症复合指标与宫颈癌预后的关系,而与淋巴结状态的研究较少,两者是否有相关性仍需继续探索。

近年来,尽管影像学在预测宫颈癌淋巴结转移方面有所进展,但准确率尚不足以替代病理检查。因此,本研究将回顾性分析患者的一般资料、MRI结果以及生物标志物(妇科肿瘤标志物、血清炎症复合指标)与盆腔淋巴结状态的关系,构建早期宫颈鳞癌盆腔淋巴结转移的预测模型。

1 对象和方法

1.1 对象

本研究回顾性分析2019年1月—2023年10月在西南医科大学附属医院妇产科进行诊治的宫颈鳞癌患者。

纳入标准:①首次发病且于西南医科大学附属医院进行初始治疗,经病理检查确诊为宫颈鳞癌;②FIGO 2009临床分期为I B~II A期的患者(选择FIGO 2009分期标准的目的是为了消除MRI提示的淋巴结转移对临床分期的影响);③术中行系统性盆腔淋巴结切除术联合或不联合腹主动脉旁淋巴结切除;④初始治疗前1周内的血清肿瘤标志物、血常规、肝功能、凝血功能等检验结果完整;⑤初始治疗前1个月内的盆腔增强MRI、全腹部增强CT和胸部平扫CT结果完整;⑥检查前1个月内未服用抗血小板药物或接受抗凝治疗。

排除标准:①术后病理检查提示腹主动脉旁淋巴结转移或宫旁转移;②复发性或转移性宫颈癌患者;③合并感染性疾病、血液系统疾病,或严重心、脑、肺部等疾病;④合并其他可能影响妇科肿瘤标志物的疾病;⑤接受术前辅助治疗;⑥孕妇、哺乳期妇女;⑦临床病例资料不完整者。

依据术后盆腔淋巴结病理检查结果,将患者分为淋巴结阳性组和淋巴结阴性组。本研究已通过西南医科大学附属医院伦理委员会批准(受理号:KY202346)。

1.2 方法

通过医院电子病历系统,检索临床资料如下:

①一般资料:年龄、体重指数(body mass index, BMI)、绝经状态、孕产次、人乳头瘤病毒(human papilloma virus, HPV)感染情况、临床分期;②实验室检查指标:SCCA、CA125、CEA、CA153、CA19-9、HE4;白细胞计数(white blood cell count, WBC)、中性粒细胞计数(neutrophil count, NEUT)、淋巴细胞计数(lymphocyte count, LYMP)、血红蛋白含量(hemoglobin content, HGB)、血小板计数(platelet count, PLT)、纤维蛋白原含量(fibrinogen content, FIB)、白蛋白含量(albumin content, ALB);③血清炎症复合指标:SII(= PLT×NEUT/LYMP)、PLR、NLR、FAR;④影像学指标:MRI检查提示的肿瘤大小以及淋巴结、阴道、宫旁、子宫下段状态、宫颈纤维基质层受侵深度。MRI淋巴转移标准:①淋巴结短径≥1 cm;②淋巴结存在密度不均匀、内部有坏死区、环形强化、轮廓呈尖刺或分叶轮廓。

1.3 统计学方法

在SPSS 27.0和R 4.3.2软件中进行统计学分析。计量资料符合正态分布时,用均数±标准差($\bar{x} \pm s$)表示,组间比较采用独立样本 t 检验;不符合正态分布时,用中位数(四分位数)[$M(P_{25}, P_{75})$]表示,组间比较采用Mann-Whitney U 秩和检验。为了使计量资料的结果更加直观且更易于临床解读,计

算出妇科肿瘤标志物和血清炎症复合指标中差异有统计学意义的计量资料的cutoff值,并以cutoff值作为分组依据,将计量资料转化为计数资料。计数资料用例数和构成比表示,组间比较采用卡方检验。向前、向后逐步回归法(进入和停留于模型的 P 值设为0.05和0.10)最终得到2个模型。根据赤池信息准则(Akaike information criterion, AIC)、连续净重新分类改进指数(net reclassification improvement, NRI)和综合判别改善指数(integrated discriminant improvement, IDI)确定最优模型,绘制列线图。绘制模型的受试者工作特征(receiver operating characteristic, ROC)曲线、曲线下面积(area under the curve, AUC)、Hosmer-Lemeshow检验、校准曲线、临床决策曲线(decision curve analysis, DCA)用于评价模型。Bootstrap自取抽样1 000次进行内部验证。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 纳入病例资料情况

本研究共纳入221例病例,FIGO 2009 I B期147例(66.5%),II A期74例(33.5%),盆腔淋巴结阳性共31例(14.0%)。

淋巴结阳性组的SCCA、CA125、SII、PLT水平高于阴性组,年龄低于淋巴结阴性组(P 均 < 0.05)。淋巴结阳性组中MRI提示肿瘤大小 > 2 cm、淋巴结受累、阴道受累的发生率均高于淋巴结阴性组(P 均 < 0.05 ,表1)。

2.2 计量资料与计数资料的转换

对表1中差异有统计学意义且能评估炎症反应和免疫系统状态的计量资料(年龄、SCCA、CA125、

表1 早期宫颈鳞癌患者的临床资料比较

Table 1 Comparison of clinical data of patients with early-stage cervical squamous cell carcinoma

Indicator	Lymph node negative group($n=190$)	Lymph node positive group($n=31$)	$t/z/\chi^2$	P
Age(years, $\bar{x} \pm s$)	51.33 ± 8.47	47.61 ± 7.64	2.292*	0.023
BMI(kg/m^2 , $\bar{x} \pm s$)	24.64 ± 3.29	25.87 ± 4.28	-1.835*	0.068
Menopause[$n(\%)$]			1.902#	0.168
No	85(44.7)	18(58.1)		
Yes	105(55.3)	13(41.9)		
HPV[$n(\%)$]			3.830#	0.147
Negative	10(5.3)	3(9.7)		
Single positive	145(76.3)	26(83.9)		
Multiple positive	35(18.4)	2(6.5)		
Gravidity[$n(\%)$]			0.590#	0.442
≤2 times	49(25.8)	6(19.4)		
>2 times	141(74.2)	25(80.6)		

(续表1)

Indicator	Lymph node negative group(n=190)	Lymph node positive group(n=31)	t/z/ χ^2	P
Parity[n(%)]			0.226 [#]	0.635
≤2 times	133(70.0)	23(74.2)		
>2 times	57(30.0)	8(25.8)		
Clinical stage[n(%)]			3.596 [#]	0.058
I	131(68.9)	16(51.6)		
II	59(31.1)	15(48.4)		
MRI lymph node [n(%)]			21.291 [#]	<0.001
No	178(93.7)	20(64.5)		
Yes	12(6.3)	11(35.5)		
MRI tumor size[n(%)]			14.424 [#]	<0.001
≤2 cm	65(34.2)	3(9.7)		
2-4 cm	112(58.9)	20(64.5)		
>4 cm	13(6.8)	8(25.8)		
MRI vaginal invasion[n(%)]			4.128 [#]	0.042
No	86(45.3)	8(25.8)		
Yes	104(54.7)	23(74.2)		
MRI parametrial invasion[n(%)]			0.657 [#]	0.417
No	177(93.2)	27(87.1)		
Yes	13(6.8)	4(12.9)		
MRI lower uterine segment invasion[n(%)]			0.000 [#]	0.988
No	153(80.5)	25(80.6)		
Yes	37(19.5)	6(19.4)		
MRI depth of invasion of fibrous stromal layer of cervix[n(%)]			2.597 [#]	0.107
≤1/2	50(26.3)	4(12.9)		
>1/2	140(73.7)	27(87.1)		
SCCA[ng/mL, M(P ₂₅ , P ₇₅)]	2.45(1.59, 4.32)	4.27(2.22, 18.86)	-2.531 ^{**}	0.011
CA125[U/mL, M(P ₂₅ , P ₇₅)]	11.39(7.60, 16.66)	15.06(9.28, 30.18)	-2.113 ^{**}	0.035
CA153[U/mL, M(P ₂₅ , P ₇₅)]	12.03(9.19, 15.26)	12.25(9.35, 18.06)	-0.362 ^{**}	0.717
CA19-9[U/mL, M(P ₂₅ , P ₇₅)]	14.90(8.98, 20.91)	14.42(9.95, 17.63)	-0.053 ^{**}	0.958
CEA[ng/mL, M(P ₂₅ , P ₇₅)]	2.38(1.81, 3.80)	2.95(1.99, 4.50)	-1.171 ^{**}	0.242
HE4[pmol/L, M(P ₂₅ , P ₇₅)]	49.89(42.19, 59.36)	47.64(41.37, 60.49)	-0.189 ^{**}	0.850
WBC(×10 ⁹ /L, $\bar{x} \pm s$)	6.32 ± 1.64	6.55 ± 1.84	-0.730 [*]	0.466
NEUT(×10 ⁹ /L, $\bar{x} \pm s$)	4.03 ± 1.34	4.35 ± 1.48	-1.237 [*]	0.217
LYMP(×10 ⁹ /L, $\bar{x} \pm s$)	1.77 ± 0.52	1.72 ± 0.61	0.386 [*]	0.702
PLT(×10 ⁹ /L, $\bar{x} \pm s$)	243.44 ± 68.22	270.13 ± 70.54	-2.010 [*]	0.046
ALB(g/L, $\bar{x} \pm s$)	44.52 ± 2.66	44.55 ± 2.66	-0.060 [*]	0.952
HGB[g/L, M(P ₂₅ , P ₇₅)]	131(124, 138)	128(123, 141)	-0.579 ^{**}	0.563
FIB[g/L, M(P ₂₅ , P ₇₅)]	2.98(2.58, 3.48)	3.21(2.79, 3.79)	-1.557 ^{**}	0.119
PLR[M(P ₂₅ , P ₇₅)]	139.26(112.26, 172.48)	145.45(120.69, 219.55)	-1.869 ^{**}	0.062
SII[M(P ₂₅ , P ₇₅)]	505.56(392.93, 695.84)	623.57(473.47, 834.79)	-2.377 ^{**}	0.017
NLR[M(P ₂₅ , P ₇₅)]	2.22(1.72, 2.92)	2.47(1.92, 3.42)	-1.444 ^{**}	0.149
FAR[M(P ₂₅ , P ₇₅)]	0.067(0.058, 0.077)	0.072(0.059, 0.085)	-1.306 ^{**}	0.192

*: Labeling normally distributed quantitative data using the independent samples t-test; **: Labeled non-normally distributed quantitative data using the Mann-Whitney U rank-sum test; #: Labeled counting data using the Chi-square test.

SII)与计数资料(MRI淋巴结状态、MRI肿瘤大小、MRI阴道状态)进行共线性检验(表2)。MRI淋巴结

状态、MRI肿瘤大小、MRI阴道状态、年龄、SCCA、CA125、SII等指标的方差膨胀因子均接近1,说明各

个自变量间几乎不存在多重相关性,它们对模型的估计和解释没有受到其他变量的显著影响。

根据表1中差异有统计学意义的计量资料(年龄、SCCA、CA125、SII)绘制ROC曲线,并计算cutoff值。最终得出年龄的cutoff值为52岁(AUC=0.631, 95%CI: 0.534~0.728, $P=0.019$); SCCA的cutoff值为4.26 ng/mL (AUC=0.642, 95%CI: 0.527~0.757, $P=0.011$); CA125的cutoff值为19.53 U/mL(AUC=0.618, 95%CI: 0.500~0.737, $P=0.035$); SII的cutoff值为584.78(AUC=0.633, 95%CI: 0.530~0.736, $P=0.017$)。

以cutoff值作为分组依据,将上述计量资料转换为计数资料,≤cutoff值者为低水平组,>cutoff值者为高水平组(表3)。

2.3 多因素逻辑回归分析

将表1和表3筛选出来的差异有统计学意义的一般资料、MRI指标、肿瘤标志物以及血清炎症复合指标(MRI淋巴结状态、MRI肿瘤大小、MRI阴道状态以及转化为计数资料的年龄、SCCA、CA125、SII)进行向前、向后逐步回归分析,得到模型1和模型2(模型1纳入的指标为SCCA、CA125、MRI淋巴结状

表2 共线性检验
Table 2 Collinearity test

Indicator	B	SE	β	t	P	Tolerance	VIF
Constant	-0.302	0.186	-	-1.621	0.107	-	-
MRI lymph node	0.296	0.075	0.261	3.957	<0.001	0.887	1.128
MRI vaginal invasion	0.037	0.048	0.052	0.769	0.443	0.834	1.199
MRI tumor size	0.027	0.021	0.092	1.304	0.194	0.767	1.304
Age	-0.002	0.003	-0.048	-0.736	0.463	0.920	1.087
SCCA	0.003	0.003	0.084	1.237	0.217	0.842	1.187
CA125	0.002	0.001	0.136	2.066	0.040	0.884	1.131
SII	0.000	0.000	0.061	0.915	0.361	0.878	1.139

表3 早期宫颈鳞癌年龄、SCCA、CA125、SII计量资料向计数资料的转化及比较

Table 3 Conversion and comparison of age, SCCA, CA125 and SII from quantitative data to categorical data in early cervical squamous cell carcinoma [n(%)]

Indicator	Lymph node	Lymph node	χ^2	P
	negative group (n=190)	positive group (n=31)		
Age			7.926	0.005
≤52 years	102(53.7)	25(80.6)		
>52 years	88(46.3)	6(19.4)		
SCCA			8.995	0.003
≤4.26 ng/mL	142(74.7)	15(48.4)		
>4.26 ng/mL	48(25.3)	16(51.6)		
CA125			10.349	0.001
≤19.53 U/mL	158(83.2)	18(58.1)		
>19.53 U/mL	32(16.8)	13(41.9)		
SII			7.773	0.005
≤584.78	118(62.1)	11(35.5)		
>584.78	72(37.9)	20(64.5)		

态,见表4;模型2纳入的指标为年龄、SCCA、CA125、MRI淋巴结状态,见表5)。按照AIC最小原

则,模型2的AIC(151.06)小于模型1的AIC(152.59),说明模型2在拟合数据和保持简洁性方面优于模型1。模型2 vs.模型1的NRI为0.431(95%CI: 0.090~0.771),IDI为0.020(95%CI: 0.001~0.040),均说明模型2较模型1的预测能力好,差异有统计学意义,最终确定模型2为最优模型(纳入指标:年龄、SCCA、CA125、MRI淋巴结状态),并将其转换为列线图(图1)。

2.4 模型评价

绘制模型2的ROC曲线(图2),计算AUC为0.818(95%CI: 0.734~0.902),特异度72.11%,灵敏度80.65%,准确率73.30%,阳性预测值32.05%,阴性预测值95.80%。AUC值0.7~0.9,说明模型区分宫颈癌患者有无盆腔淋巴结转移的能力良好。进行Hosmer-Lemeshow检验, $\chi^2=0.942, P=0.332$,说明模型预测宫颈癌盆腔淋巴结转移的风险与实际情况吻合程度较高,模型校准度良好。绘制模型的校准曲线(图3),可见模型的校准曲线和理想曲线走行基本一致,并且计算模型校正后的AUC为0.800(95%CI: 0.736~0.900),再次说明本研究建立的模型有较好的校准度。需要注意的是,当校准曲线高于理想曲线时,说明该预测模型预测的宫颈鳞癌盆腔

表4 早期宫颈鳞癌盆腔淋巴结转移的向前逐步回归分析结果

Table 4 Results of forward stepwise regression analysis of pelvic lymph node metastasis in early-stage cervical squamous cell carcinoma

Indicator	β	SE	Wald	<i>P</i>	OR	95%CI
SCCA	1.361	0.450	9.149	0.002	3.899	1.614–9.415
CA125	1.215	0.460	6.977	0.008	3.369	1.368–8.297
MRI lymph node	2.298	0.538	18.261	<0.001	9.954	3.469–28.558
Constant	-7.953	1.268	39.352	<0.001	0.000	

表5 早期宫颈鳞癌盆腔淋巴结转移的向后逐步回归分析结果

Table 5 Results of backward stepwise regression analysis of pelvic lymph node metastasis in early-stage cervical squamous cell carcinoma

Indicator	β	SE	Wald	<i>P</i>	OR	95%CI
Age	-0.963	0.535	3.243	0.072	0.382	0.134–1.089
MRI lymph node	2.141	0.537	15.882	<0.001	8.511	2.969–24.396
SCCA	1.430	0.456	9.822	0.002	4.177	1.708–10.214
CA125	0.992	0.471	4.444	0.035	2.697	1.072–6.782
Constant	-2.724	0.412	43.762	<0.001	0.066	

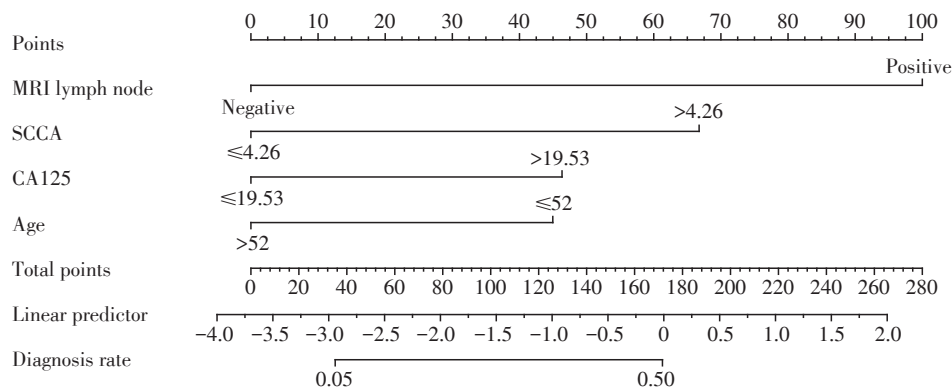


图1 早期宫颈鳞癌盆腔淋巴结转移的列线图

Figure 1 Nomogram of pelvic lymph node metastasis in early-stage cervical squamous cell carcinoma

淋巴结转移概率高于实际发生概率,有过度治疗的可能;而当校准曲线低于理想曲线时,则说明该模型的预测概率低于实际概率,有漏诊和治疗不足的可能。DCA分析显示(图4),阈值概率在0.03~0.50时使用本研究构建的预测模型进行评估的宫颈鳞癌患者净受益值为正值,模型具有较好的临床实用性。本研究通过 Bootstrap 重抽样技术(1 000次迭代)对模型进行内部验证,计算出AUC为0.784。与原AUC相比,内部验证后的AUC有所下降,但仍在0.7~0.9,表明该模型在不同数据集下均能较可靠地区分目标事件,可见模型总体表现稳定。

3 讨论

世界卫生组织癌症研究机构公布的最新数据

显示,2022年全球宫颈癌共有66.1万新发病例和34.8万死亡病例,为全球女性第4大常见癌症及癌症死因^[13]。2022年估计中国宫颈癌新增病例数为15.07万,位于女性恶性肿瘤第5位;新增死亡病例数为5.57万,位于女性恶性肿瘤的第6位^[14]。淋巴结转移是宫颈癌的主要转移方式之一,淋巴结阳性发生率随着分期的增加而增加,且伴有淋巴结转移的患者预后较差^[15]。Hosaka等^[16]发现伴有淋巴结转移的患者5年总生存(overall survival, OS)率从94.8%降至62.0%,5年OS率随着淋巴结数量增加而下降^[16]。鉴于淋巴结转移影响患者的治疗策略及预后,术前准确评估淋巴结状态对宫颈癌患者有重要意义。

MRI具有多序列、多参数、多方向成像等特点,

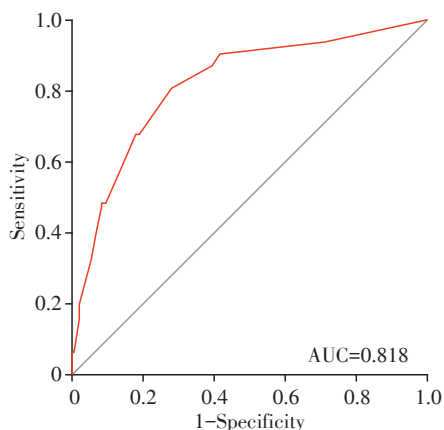


图2 模型2的ROC曲线

Figure 2 ROC curve of the model 2

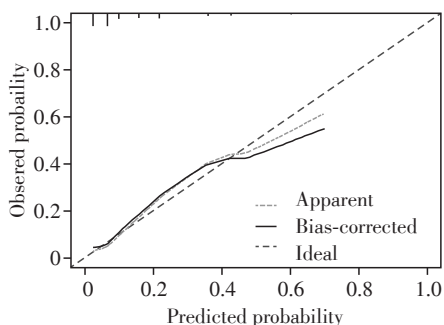


图3 模型2的校准曲线

Figure 3 Calibration curve of the model 2

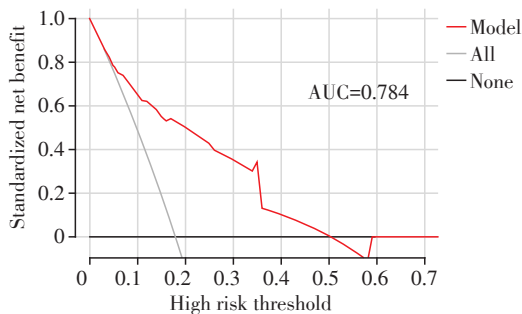


图4 模型2的DCA分析

Figure 4 DCA analysis of the model 2

主要依靠淋巴结的大小和形态学信息来判断淋巴结状态^[17]。尽管MRI对宫颈癌淋巴结转移的诊断有较好的特异性,但其灵敏度却有限。Selman等^[18]进行Meta分析已指出常规MRI在所有宫颈癌分期中检测淋巴结转移的灵敏度为55.5%(95%CI:0.49~0.62),特异度93.2%(95%CI:0.91~0.94)。MRI的灵敏度相对较低,这可能与多种因素有关。首先,普通MRI主要通过淋巴结的大小对淋巴结状态进行判断,但不同部位正常淋巴结的大小差异较大,并且感染、肉芽肿疾病和反应性增生等良性病变也会

导致淋巴结增大。此外,癌症早期转移过程中由于癌细胞浸润少,淋巴结大小也可能仍正常,因此难以被识别。MRI在宫颈癌盆腔淋巴结转移诊断中虽然具有重要价值,但其灵敏度受限的问题不容忽视。所以,为了提高诊断的准确性,需要将更多能够反映淋巴结状态的参数和指标与MRI相结合进行综合评估。

肿瘤标志物是肿瘤细胞或宿主细胞在肿瘤发生、发展过程中产生的蛋白质或酶,可随着肿瘤负荷增大、癌细胞的扩散而升高。SCCA和CA125是宫颈癌诊断和监测中常用的肿瘤标志物。28%~88%宫颈鳞癌患者SCCA升高,20%~75%的宫颈腺癌患者CA125升高^[19]。近年来,多项研究发现SCCA和CA125表达与宫颈癌淋巴结转移具有相关性^[20-21]。Takeshima等^[22]对148例IB期宫颈鳞癌分析后发现4 μg/L作为临界值时,SCCA诊断盆腔淋巴结转移的灵敏度为59%,特异度为94%。Ran等^[23]对200例宫颈癌患者进行分析,发现3.46 ng/mL作为临界值时,SCCA诊断淋巴结转移的灵敏度为58.1%,特异度为84.2%,AUC为0.864。谢玉珍等^[24]对170例宫颈鳞癌患者分析后发现CA125为28.15 U/mL是盆腔淋巴结转移的最佳临界值,灵敏度为66.67%,特异度为63.09%。本研究发现SCCA和CA125均是宫颈鳞癌盆腔淋巴结转移的独立危险因素,最佳截断值分别为4.26 ng/mL、19.53 U/mL。尽管单独应用SCCA、CA125对宫颈癌盆腔淋巴结状态有一定的诊断价值,但诊断的灵敏度和特异度均有限。为了提高诊断效能,需要将肿瘤标志物与MRI指标结合,以更全面地评估宫颈癌的淋巴结状态。此外,不同研究中SCCA、CA125的最佳截断值也存在差异,可能是由于各研究纳入病例的病理类型、临床分期的差异,因此关于SCCA、CA125阈值的设定还需更多研究来进一步明确。

有学者尝试构建宫颈癌淋巴结转移的预测模型。由于研究采用的纳入指标和分析方法存在差异,导致建立的模型预测结果不一致或预测精度不理想。Deng等^[25]分析了SEER数据库中1988—2015年7349例早期宫颈癌患者,将年龄、组织学亚型、肿瘤分级、肿瘤大小、FIGO分期作为预测因子,模型内部验证AUC为0.745,外部验证AUC为0.747。该研究为大样本多中心回顾性分析,但主要基于术前活检病理资料构建的模型诊断效能有限。单纯根据术前病理资料以及MRI对淋巴结状态的诊断效能均不能令人满意。本研究将术前生物指标纳入预测

模型中以提高诊断效能,基于MRI简化参数和生物标志物构建的模型AUC为0.818,灵敏度为80.65%,特异度为72.11%,模型诊断效能较前有所提升,具有中等的诊断价值。近年越来越多的研究利用影像组学特征构建预测模型。Xia等^[26]基于MRI的T2WI序列提取的影像组学特征开发宫颈癌淋巴结预测模型的内部验证AUC为0.975,外部验证AUC为0.852。MRI影像组学诊断效能良好,这为进一步提高MRI对淋巴结转移的预测能力提供了方向。

综上所述,本模型纳入了易于检测、经济简便、具有良好重复性的生物标志物来补充和校正影像学检查结果。这种联合诊断方式较单一指标具有更高的准确性,可以帮助医生制定更个性化的治疗方案,如手术范围的选择、放疗或化疗的应用等,从而提高治疗效果,改善患者的生存质量。但本研究仍存在一定的不足之处。首先,这是一个单中心回顾性研究,收集的病例来源有限,样本量和阳性病例数相对较少,可能存在选择偏倚,对模型的预测性能和稳定性有一定影响;其次,通过电子病历系统可获取的临床资料有限,部分临床资料(如患者初始性生活年龄、性伴侣个数等资料)由于记录不完整,未纳入分析。最后,本研究的预测模型仅经过内部验证,缺乏外部验证。未来,需要在大量样本量、多中心、前瞻性的研究中进一步验证该模型的可靠性和适用性。同时可以纳入更加敏感的影像学方法如PET/CT、PET/MRI等,来探索生物标志物联合影像学检查对宫颈癌淋巴结转移的预测价值,提高其诊断的准确性和可靠性,以满足临床实践的需求。

综上所述,基于年龄、SCCA、CA125、MRI淋巴结状态构建的列线图模型提升了对宫颈鳞癌盆腔淋巴结转移的诊断效能,有助于为宫颈鳞癌患者制定更加个性化的治疗方案。

利益冲突声明:

所有作者声明无利益冲突。

Conflict of Interests:

All authors declare no conflict of interests.

作者贡献声明:

李俊玫负责研究设计、数据整理与分析、论文撰写。王露负责数据收集、数据分析。毛熙光负责研究设计、数据分析、论文修改。廖思静负责数据收集、数据整理。

Author's Contributions:

LI Junmei was responsible for research, data collation and analysis, and paper writing. WANG Lu was responsible for data collection and data analysis. MAO Xiguang was responsible for the research design, data analysis, and paper revision. LIAO Si-

jing was responsible for data collection and collation.

[参考文献]

- [1] REED N, BALEGA J, BARWICK T, et al. British Gynaecological Cancer Society (BGCS) cervical cancer guidelines: recommendations for practice[J]. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*, 2021, 256: 433-465
- [2] CIBULA D, DOSTALEK L, HILLEMANN S, et al. Completion of radical hysterectomy does not improve survival of patients with cervical cancer and intraoperatively detected lymph node involvement: ABRAX international retrospective cohort study[J]. *Eur J Cancer*, 2021, 143: 88-100
- [3] HUANG J, WU X H, YU Y, et al. Complications of radical hysterectomy with pelvic lymph node dissection for cervical cancer: a 10-year single-centre clinical observational study[J]. *BMC Cancer*, 2022, 22(1): 1286
- [4] 张恒, 曲海波. 宫颈癌淋巴结转移的影像学诊断[J]. *中华妇幼临床医学杂志(电子版)*, 2021, 17(5): 503-509
ZHANG H, QU H B. Imaging diagnosis of lymph node metastasis in cervical cancer[J]. *Chinese Journal of Clinical Myneology and Child Medicine (Electronic Edition)*, 2021, 17(5): 503-509
- [5] CHEN X L, CHEN G W, XU G H, et al. Tumor size at magnetic resonance imaging association with lymph node metastasis and lymphovascular space invasion in resectable cervical cancer: a multicenter evaluation of surgical specimens[J]. *Int J Gynecol Cancer*, 2018, 28(8): 1545-1552
- [6] 陈丹. 宫颈癌患者血清鳞状细胞癌抗原人附睾分泌蛋白糖类抗原125及癌胚抗原检测的临床意义[J]. *中国妇幼保健*, 2021, 36(23): 5421-5423
CHEN D. Clinical significance of serum squamous cell carcinoma antigen, human epididymis secreted protein carbohydrate antigen 125 and carcinoembryonic antigen in patients with cervical cancer[J]. *China Maternal and Child Health*, 2021, 36(23): 5421-5423
- [7] HWANG W Y, SUH D H, KIM K, et al. Serum human epididymis protein 4 as a prognostic marker in cervical cancer[J]. *Cancer Control*, 2022, 29: 10732748221097778
- [8] 付琳, 唐西怀. SCCA、CEA、CA199与宫颈癌的高危因素相关性分析[J]. *贵州医药*, 2023, 47(2): 193-195
FU L, TANG X H. Correlation analysis between SCCA, CEA and CA199 and high-risk factors of cervical cancer[J]. *Guizhou Medicine*, 2023, 47(2): 193-195
- [9] LI M L, MEN X J, ZHANG X J. Diagnostic value of carbohydrate antigen 72-4 combined with carbohydrate antigen 15.3 in ovarian cancer, cervical cancer and endometrial

- cancer[J]. *J BUON*, 2020, 25(4): 1918-1927
- [10] SANTOS-THULER L C, REIS W B, NOGUEIRA A, et al. The utility of pretreatment systemic inflammatory response biomarkers on overall survival of cervical cancer patients stratified by clinical staging[J]. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*, 2021, 264: 281-288
- [11] AN Q, LIU W, YANG Y J, et al. Preoperative fibrinogen-to-albumin ratio, a potential prognostic factor for patients with stage I B- II A cervical cancer[J]. *BMC Cancer*, 2020, 20(1): 691
- [12] FULLERTON R, MARTELL K, KHANOLKAR R, et al. Impact of immune, inflammatory and nutritional indices on outcome in patients with locally advanced cervical cancer treated with definitive (chemo) radiotherapy[J]. *Gynecol Oncol*, 2024, 190: 291-297
- [13] ANON. Global cancer burden growing, amidst mounting need for services[J]. *Saudi Med J*, 2024, 45(3): 326-327
- [14] HAN B F, ZHENG R S, ZENG H M, et al. Cancer incidence and mortality in China, 2022 [J]. *J Natl Cancer Cent*, 2024, 4(1): 47-53
- [15] CHEN B X, WANG L M, REN C, et al. The effect of neoadjuvant chemotherapy on lymph node metastasis of FIGO stage I B1- II B cervical cancer: a systematic review and meta-analysis[J]. *Front Oncol*, 2020, 10: 570258
- [16] HOSAKA M, WATARI H, MITAMURA T, et al. Survival and prognosticators of node-positive cervical cancer patients treated with radical hysterectomy and systematic lymphadenectomy[J]. *Int J Clin Oncol*, 2011, 16(1): 33-38
- [17] DEZEN T, ROSSINI R R, SPADIN M D, et al. Accuracy of MRI for diagnosing pelvic and para-aortic lymph node metastasis in cervical cancer [J]. *Oncol Rep*, 2021, 45(6): 100
- [18] SELMAN T J, MANN C, ZAMORA J, et al. Diagnostic accuracy of tests for lymph node status in primary cervical cancer: a systematic review and meta-analysis [J]. *Can Med Assoc J*, 2008, 178(7): 855-862
- [19] GADDUCCI A, TANA R, FANUCCHI A, et al. Biochemical prognostic factors and risk of relapses in patients with cervical cancer [J]. *Gynecol Oncol*, 2007, 107 (1 Suppl 1): S23-S26
- [20] 林美英,黄江山,唐熟能. 血清Fa、CA125及SCCA在宫颈癌患者中的表达及与临床病理、预后的相关性分析[J]. *医学理论与实践*, 2023, 36(14): 2458-2460
- LIN M Y, HUANG J S, TANG S N. Expression of serum Fa, CA125 and SCCA in cervical cancer patients and their correlation with clinicopathology and prognosis [J]. *Medical Theory and Practice*, 2023, 36(14): 2458-2460
- [21] KIM N, PARK W, CHO W K, et al. Significance of serum CA125 level in surgically resected cervical adenocarcinoma with adverse features [J]. *J Gynecol Oncol*, 2021, 32(5): e72
- [22] TAKESHIMA N, HIRAI Y, KATASE K, et al. The value of squamous cell carcinoma antigen as a predictor of nodal metastasis in cervical cancer [J]. *Gynecol Oncol*, 1998, 68(3): 263-266
- [23] RAN C, SUN J, QU Y H, et al. Clinical value of MRI, serum SCCA, and CA125 levels in the diagnosis of lymph node metastasis and para-uterine infiltration in cervical cancer [J]. *World J Surg Oncol*, 2021, 19(1): 343
- [24] 谢玉珍,戴仕芬,彭敏玉. 血清SCC、CEA及CA125水平联合检测在诊断宫颈鳞癌淋巴结转移的应用价值[J]. *哈尔滨医药*, 2020, 40(3): 227-229
- XIE Y Z, DAI S F, PENG M Y. Combined detection of serum SCC, CEA and CA125 levels is used in the diagnosis of lymph node metastasis of cervical squamous cell carcinoma application value [J]. *Harbin Medicine*, 2020, 40(3): 227-229
- [25] DENG Y R, CHEN X J, XU C Q, et al. A preoperative nomogram predicting risk of lymph node metastasis for early-stage cervical cancer [J]. *BMC Womens Health*, 2023, 23(1): 568
- [26] XIA X M, LI D D, DU W, et al. Radiomics based on nomogram predict pelvic lymphnode metastasis in early-stage cervical cancer [J]. *Diagnostics (Basel)*, 2022, 12(10): 2446

[收稿日期] 2024-12-23

(本文编辑: 陈汐敏)