

下咽癌预后差异及 Nomogram 预测模型的建立和验证

方 兴,李 鑫,吴 平,唐瑶云,赵素萍

(中南大学湘雅医院 耳鼻咽喉头颈外科 耳鼻咽喉科重大疾病研究湖南省重点实验室 湖南省咽喉嗓音疾病临床医学研究中心,湖南 长沙 410008)

摘 要: **目的** 应用 surveillance, epidemiology and end results (SEER) 数据库中下咽癌患者的公共数据,比较不同转移类型和治疗方式的预后差异,并建立和验证下咽癌 Nomogram 预测模型。**方法** Windows 系统计算机下载 SEER 官方统计软件,检索第一原发部位为下咽部的癌症患者资料,诊断年份为 2007—2016 年。采用 Kaplan-Meier 生存曲线法比较不同转移类型和治疗方式分组患者的预后情况,采用单因素 Cox 和多因素 Cox 回归模型筛选出与预后相关的影响因素。将下咽癌患者数据按 7:3 随机分为训练集和验证集,将筛选出的影响因素应用训练集建立 Nomogram 模型并计算 C 指数、分析校准曲线;应用验证集评估模型预测效能。**结果** 最终纳入下咽癌患者 1 008 例生存率分析结果显示,下咽癌患者 1、3 年和 5 年生存率分别为 70.1%、47.6% 和 40.4%,中位生存时间为 28 个月。不同治疗方式比较发现,临床早期(I、II)患者中,非手术放(化)疗组与手术+术后放疗组患者的预后比较无统计学意义($P>0.05$);而临床中晚期(III、IV)患者中,手术+术后放疗组的预后优于非手术放(化)疗组($P<0.0001$)。Cox 回归模型分析发现年龄、临床分期、T 分期、M 分期及治疗方案是下咽癌预后的影响因素,基于此 5 项影响因素成功构建了下咽癌的 Nomogram 模型,效能分析表明预测模型训练集 C 指数为 0.749,验证集 C 指数为 0.711。**结论** 手术+术后放疗对中晚期下咽癌具有更好的远期生存疗效,依据下咽癌多项临床参数建立的 Nomogram 肿瘤模型有望成为一种下咽癌治疗效果的预测工具。

关 键 词: 下咽癌;SEER 数据库;总生存率;Nomogram 模型
中图分类号:R739. 63

Establishment and validation of nomogram prediction model of hypopharyngeal carcinoma related to prognostic clinical features

FANG Xing, LI Xin, WU Ping, TANG Yaoyun, ZHAO Suping

(Department of Otorhinolaryngology Head and Neck Surgery, Hunan Province Key Laboratory of Otolaryngology Critical Diseases, Hunan Province Clinical Research Center of Laryngopharyngeal and Voice Diseases, Xiangya Hospital, Central South University, Changsha 410008, China)

Abstract: **Objective** To compare the prognosis of hypopharyngeal carcinoma (HPC) of different metastatic types and treatment methods, and to establish and verify the HPC prognosis Nomogram predicting model by applying public data of HPC patients in surveillance, epidemiology and end results (SEER) database. **Methods** SEER official statistical software was downloaded on a Windows system computer, and the data of patients with primary HPC were retrieved. The diagnosis date ranged from 2007 to 2016. Kaplan-Meier survival curve method was used to compare the prognosis of HPC patients with different metastasis or treatment subgroups, and single-factor Cox regression model and multi-factor Cox regression model were used to screen clinical factors with prognostic significance. The HPC patient data were randomly divided into a training set and a verification set as a ratio of seven to three. Based on the multi-factor Cox regression results, the training set was applied to establish the Nomogram model, the C index and the calibration curve were analyzed. The verification set was utilized to evaluate the model prediction efficiency. **Results** A total of 1 008 HPC patients were recruited. Survival analysis showed that the 1-year, 3-year and 5-year survival rates of patients with HPC were 70.1%,

基金项目:国家自然科学基金(81302355)。
第一作者简介:方 兴,男,博士,主治医师。
通信作者:吴平,Email:wupingsu@hotmail.com

47.6% and 40.4% respectively, and the median survival time was 28 months. Comparison of different treatment methods showed an equivalent survival outcome between surgical treatment followed by irradiation and chemoradiation management for the early stage patients ($P>0.05$), while better five-year overall survival was found in surgical treatment followed by irradiation group for advanced stage patients ($P<0.0001$). Cox regression model analysis demonstrated that age, clinical stage, T stage, M stage and treatment method were the influencing factors for the prognosis of HPC. Based on these five influencing factors, the Nomogram model of HPC was successfully constructed. The effectiveness analysis of this model showed that the C index for training set was 0.749 and that for verification set was 0.711. **Conclusions** Surgical treatment followed by irradiation has a better overall survival for advanced HPC. The Nomogram tumor model based on multiple clinical parameters of HPC is expected to become an accurate predictive tool for the treatment of this tumor.

Keywords: Hypopharyngeal carcinoma; SEER database; Overall survival rate; Nomogram model

下咽癌(hypopharyngeal carcinoma)是一种恶性侵袭性肿瘤,约占所有头颈癌的3%~5%^[1]。由于下咽癌隐蔽的解剖结构,在疾病发展的早期阶段通常无任何体征或症状,容易被患者忽视,在临床上多数患者确诊时已是中晚期(Ⅲ、Ⅳ期)。然而,中晚期患者治疗比较棘手并且预后较差,据报道其5年总生存率仅为20%~30%^[1-2]。另一方面,由于下咽癌发病率较低,很难收集足够的病例数来评估其治疗和预后方面的循证数据,因此,未见有基于多中心大样本临床数据的预后模型报道。

Nomogram 是一种列线图模型,可以用于多指标联合诊断或预测疾病发病或进展,近些年来被广泛应用于各种肿瘤研究以预测患者的预后及生存率^[3]。Nomogram 将复杂的回归方程,转变为了简单且可视化的图形,使预测模型的结果更具有可读性,具有更高的使用价值^[4]。本研究拟基于美国 surveillance, epidemiology and end results (SEER)数据库的大样本数据,分析不同人口学、临床病理及治疗方式等参数对下咽癌患者的预后的影响,并利用有影响的参数建立 Nomogram 模型,再对模型进行验证,以期开发出能准确预测下咽癌患者生存预后的肿瘤风险模型。

1 材料和方法

1.1 数据获取

本研究患者的临床资料来自于 SEER 数据库(<https://seer.cancer.gov/data/>, 1975—2017 年)。SEER 数据库从基于人口的癌症登记处收集癌症发病率数据,覆盖美国约 34.6% 的人口,全球肿瘤研究者均通过申请获取部分数据,这为缺少临床科研数据的临床研究者提供了很好的数据来源。在进行调取和使用患者资料前需先向官方工作人员以电子

邮件方式进行注册和申请,待工作人员将使用者的密码以邮件方式回复后方可在数据库的官方客户端软件(SEER * Stat Version 8.3.6.1)上调用患者资料。纳入标准:①原发部位为下咽部的患者;②诊断年份为 2007—2016 年的患者。排除标准:①缺失随访资料的肿瘤患者;②缺失转移情况的肿瘤患者;③缺失治疗方式的肿瘤患者。纳入研究的临床参数:年龄、性别、种族、临床分期、TNM 分期、治疗方式、诊断年份、生存状态和生存时间。

1.2 生存分析

用 SEER * Stat 客户端的 Survival Session 模块统计不同转移情况(无转移、颈部转移或远处转移)的下咽癌患者的 1、3、5 年生存率及中位生存时间。用 Graphpad prism 8 进行绘制下咽癌不同治疗方式亚组的 Kaplan-Merier 生存曲线,采用 Log-rank 检验两组或不同亚组间的统计学差异。对多种参数进行单因素和多因素 Cox 回归分析,将多因素 Cox 回归模型模型中 $P<0.01$ 的变量纳入后续构建 Nomogram 预测模型,用来预测下咽癌患者 1、3 年和 5 年生存率。基于 R 软件“rms”包将下咽癌患者按 7:3 随机分为训练集和验证集。训练集的样本用来构建 Nomogram 预测模型,验证集的样本对预测模型进行校验。应用 C 指数及校准曲线分别内部验证和外部验证 Nomogram 预测模型。

1.3 统计学分析

用 R3.6.2 软件和“Tableone”包进行统计分析。所有计量资料先进行正态分布检验。符合正态分布的资料采用 $\bar{x} \pm s$ 进行统计描述,采用两独立样本 t 检验进行组间比较;不满足正态分布的计量资料采用中位数(四分位数间距)进行统计描述,采用非参数检验(Mann-Whitney 检验)进行组间比较。分类变量采用例数(百分比)进行统计描述,采用 χ^2 检验进行组间比较。 $P<0.05$ 为差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 不同转移类型下咽癌患者生存预后比较

本研究的分析工作流程见图 1。通过 SEER 数据库检索,共收集 2007—2016 年确诊的下咽癌患者 1 008 例。所有患者的 1、3、5 年总生存率分别为 70.1%、47.6%、40.4%,中位生存时间为 28 个月。根据有无转移情况分为 3 个亚组,结果显示无转移组总生存率高于颈部转移,而颈部转移组总生存率高于远处转移组,各亚组人群的预后情况见表 1。

2.2 不同治疗方式下咽癌患者生存预后比较

为比较不同治疗方式对下咽癌生存预后的影响,对 1 008 例患者进行 Kaplan-Meier 生存曲线分析。结果表明治疗方式为未手术+放(化)疗组的生存时间要显著低于手术+术后放疗组和手术+术后放(化)疗组的下咽癌患者($P<0.000\ 1$)(图 2A)。此外,我们基于两种主要的治疗方式,对不同临床分期的肿瘤患者进行了生存分析比较,结果显示在早期(I、II 期)患者中,未手术+放(化)疗组与手术+术后放疗组并无显著性差异($P>0.05$)(图 2B);而在中晚期(III、IV 期)的患者中,手术+术后放疗组的预后显著优于未手术+放(化)疗组($P<0.000\ 1$,图 2C)。

2.3 Cox 回归分析下咽癌预后的影响因素

为了进一步研究下咽癌患者预后的影响因素,我们对纳入研究的临床参数进行了 Cox 风险比例回归分析(表 2),并将多因素 Cox 回归分析中具有统计学差异($P<0.01$)的变量纳入 Nomogram 预测模型的建立。多因素 Cox 回归分析显示:年龄[$HR=1.420$, 95% $CI(1.187,1.700)$, $P<0.000\ 1$]、临床分期[$HR=1.044$, 95% $CI(0.797,1.369)$, $P<0.000\ 1$]、T 分期[$HR=1.841$, 95% $CI(1.366,2.481)$, $P<0.000\ 1$]和治疗方式[$HR=0.627$, 95% $CI(0.446,0.881)$, $P=0.007$]均为下咽癌预后相关的影响因素。

2.4 Nomogram 模型建立和验证

将下咽癌患者按 7:3 随机分为训练集和验证集,两组患者的临床特征均无明显统计学差异($P>0.05$),说明分组成功。根据得到的 Cox 回归分析结果,使用总共 5 个变量构建了 Nomogram 预测模型(图 3)。如图 3 所示,其中是否手术对预测模型的构建效能最大,N 分期对应的构建效能最小。各变量对应的分数相加后得到总分可用来预测 1、3 年和 5 年生存率,总分越高对应的预后越差。进一步对 Nomogram 模型进行了内部验证(C 指数 = 0.749)和外部验证(C 指数 = 0.711)。此外,校准曲线表明该 Nomogram 模型预测的 1、3、5 年生存率与实际生存率具有较高一致性(图 4)。

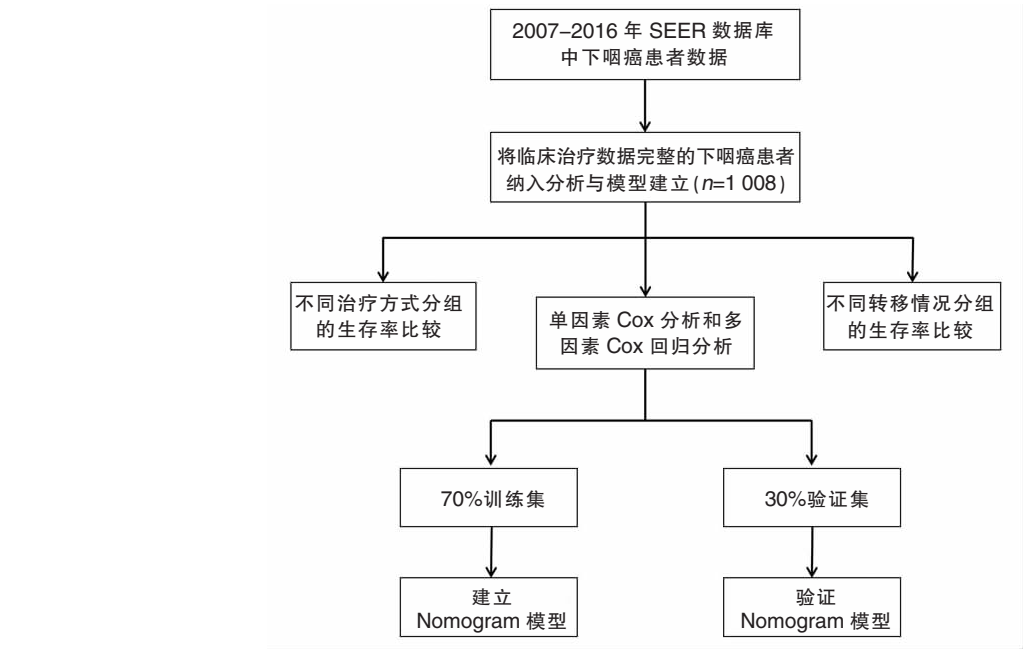


图 1 本研究分析流程图

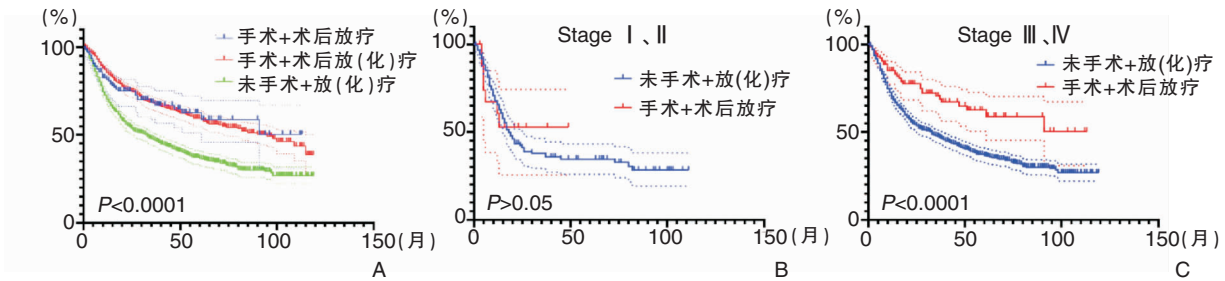


图 2 不同治疗方式 Kaplan-Meier 生存曲线比较 A:下咽癌患者不同治疗方式组间的预后比较; B:早期下咽癌患者(Stage I、II)未手术+放(化)疗组与手术+术后放疗组的预后比较; C:中晚期下咽癌患者(Stage III、IV)未手术+放(化)疗组与手术+术后放疗组的预后比较

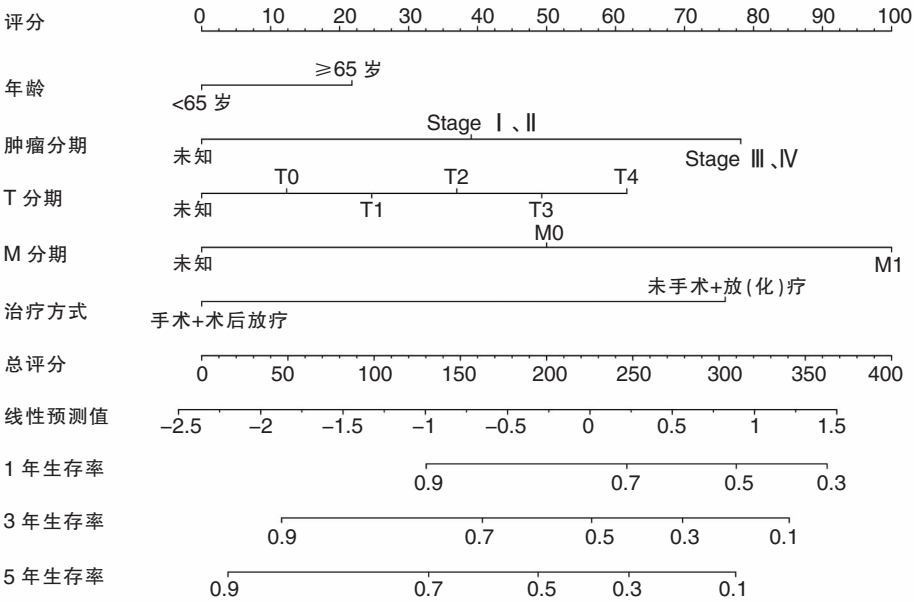


图 3 下咽癌 Nomogram 预测模型

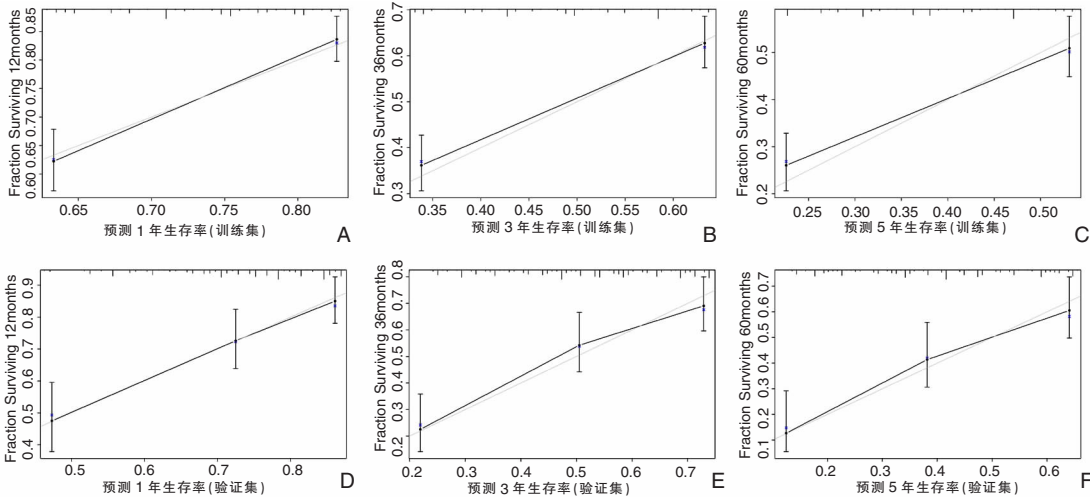


图 4 Nomogram 的验证及校准曲线 A:训练集中预测 1 年生存率的校准曲线; B:训练集中预测 3 年生存率的校准曲线; C:训练集中预测 5 年生存率的校准曲线; D:验证集中预测 1 年生存率的校准曲线; E:验证集中预测 3 年生存率的校准曲线; F:验证集中预测 5 年生存率的校准曲线

表 1 不同肿瘤转移类型对下咽癌预后的影响

类别	样本量(例)	死亡例数	总生存率(%)			中位生存时间(月)
			1 年	3 年	5 年	
总人群	1008	592	70.1	47.6	40.4	28
无转移	178	71	89.8	73.5	59.2	34
颈部转移	332	193	69.4	49.3	41.1	32
远处转移	498	328	62.5	36.0	30.4	18

表 2 下咽癌临床参数 Cox 回归分析

亚组	单因素 Cox 回归		多因素 Cox 回归	
	HR(95% CI)	P	HR(95% CI)	P
年龄	1.416[1.185,1.692]	0.000 130	1.420[1.187,1.700]	0.000 125
性别	1.200[0.976,1.474]	0.083 007	1.050[0.851,1.296]	0.642 963
种族	1.169[1.015,1.347]	0.029 678	1.081[0.934,1.251]	0.293 231
临床分期	1.590[1.521,1.668]	<0.000 1	1.044[0.797,1.369]	<0.000 1
T 分期	1.071[1.011,0.934]	0.000 131	1.841[1.366,2.481]	0.000 140
N 分期	1.097[0.901,1.102]	0.957 069	1.054[0.947,1.173]	0.327 087
M 分期	1.732[1.568,1.944]	0.016 196	1.971[1.618,2.401]	0.067 708
治疗方式	0.503[0.360,0.703]	<0.000 1	0.627[0.446,0.881]	0.007 182

3 讨论

由于下咽癌仅占全部头颈恶性肿瘤的 3% ~ 5%^[1,5],相对少见,病例数不足导致许多研究很难准确地评估患者临床预后及其影响因素。目前,我国大多数研究报道都是基于单中心的临床资料,尚缺乏多中心大样本的下咽癌病例资料和预后的统计数据。本研究基于美国 SEER 数据库,总共纳入 1 008 例下咽癌患者,全面分析了人口统计学、临床病理参数及不同治疗方式对预后的影响,并建立和验证了下咽癌患者的 Nomogram 肿瘤预测模型,为临床医生对此类疾病的认识和治疗方案的选择提供参考和帮助。

我们首先分析了所有下咽癌患者的总生存率,其中位生存时间为 28 个月,5 年总生存率为 40.4%,该生存率结果略低于国内单中心的研究报道。唐平章等^[6]报道了 303 例下咽癌患者的 5 年总生存率情况,其中需要组织移植重建患者为 36.4%,不需要组织重建患者为 47.7%;路铁等^[7]报道了 321 例下咽癌患者,所有患者 5 年总生存率为 41.38%。虽然这些报道的结果高于 SEER 数据,但由于国内多数研究的数据均来自于医疗水平相对较高的大型医院,中小型医院的病例鲜有报道,因此很难完全反应出我国下咽癌的整体生存现状。另外,我们比较了未发生转移、颈部或远处转移患者的生存情况,结果表明未发生转移组明显好于转移组,而颈部转移组好于远处转移组,这提示积极做到早期发现和在治疗中尽

可能控制远处转移能够改善下咽癌的生存预后。

下咽癌的治疗方式主要有单纯手术治疗、手术 + 术后放疗或放(化)疗、同步放(化)疗以及根据诱导化疗的效果,后面可行手术 + 术后放疗或单纯放疗^[8]。对于早期下咽癌(I、II 期),大多数研究认为选择单纯手术治疗或放射治疗患者生存时间基本相当,因此可以根据喉功能的保留以及患者的意愿做出灵活选择^[9-10]。而对于中晚期肿瘤,治疗方式的选择仍然存在争议。一项来自欧洲癌症研究和治疗组织(EORTC)的前瞻性研究表明,诱导化疗 + 放疗与手术 + 术后放疗远期疗效相当,而前者在喉功能的保留方面更具有优势^[11]。部分其他研究结果也表明,同步放(化)疗与手术 + 术后放疗治疗中晚期下咽癌生存预后相近^[12-13]。而另一些研究结果则认为,手术 + 术后放疗对局部晚期肿瘤,尤其是 T4 期肿瘤有更好的治疗效果^[14-15]。本研究总体比较了手术 + 术后放(化)疗组与非手术同步放(化)疗组的疗效,发现手术 + 术后放(化)疗组有更好的生存预后。进一步比较发现,两种治疗方式在早期下咽癌中疗效相当,而在中晚期下咽癌中,手术 + 术后放(化)疗组有更好的远期生存率。虽然本研究表明手术 + 术后放(化)疗方案优于非手术方案,但在临床实际中,治疗方案的选择仍需根据患者的年龄、心理状态、喉功能保留的意愿、手术对吞咽功能的影响及全身情况等来做出综合判断。

Nomogram 是一种基于多因素回归分析将各变量对结局贡献程度可视化的统计学模型。与其他预测模型相比,列线图的结果更具有可读性,易于理

解,方便研究人员对患者的预后风险进行评估。目前为止,应用 Nomogram 模型预测肿瘤患者的研究逐年增多^[16-18],现已在临床医学研究包括多种预测疾病,尤其是头颈肿瘤的诊断和预后得到越来越多的关注和应用。Fakhry 等^[18]应用年龄、体力状况、吸烟量等变量构建了 Nomogram 模型来预测接受放射治疗的口咽癌患者的总生存率和无进展生存期。本研究首次尝试基于 SEER 数据库下咽癌患者数据,应用数个独立预测参数包括年龄、性别、种族、临床分期,TNM 分期及治疗方案,通过单因素和多因素 Cox 回归分析,筛选出 5 个与下咽癌预后相关的影响因素,再使用这 5 个影响因素构建出 Nomogram 预后模型,并进一步通过验证集病例数来进行效价验证,结果显示有较高的一致性。

由于数据获取条件的限制,患者生活饮食习惯(吸烟,饮酒)、病理分子诊断结果等数据无法获得;另外,本研究结果是基于不同国家地区的病例数进行的生物信息学分析,因此对中国人群而言,由于生活习惯、人种、治疗方式等因素的不同可能导致偏倚。本研究通过利用 SEER 数据库资料,全面分析了不同影响因素对下咽癌患者的预后的影响,并成功构建和验证了下咽癌 Nomogram 模型,该模型有望成为一种能准确预测下咽癌患者死亡风险及生存时间的预测工具。

参考文献:

[1] Cooper JS, Porter K, Mallin K, et al. National Cancer Database report on cancer of the head and neck: 10-year update[J]. Head Neck, 2009,31(6):748-758.

[2] Chen YY, Tsai YT, Tsai MS, et al. Treatment outcomes of locally advanced hypopharyngeal squamous cell carcinoma[J]. Ther Radiol Oncol, 2018, 2(4):7.

[3] Iasonos A, Schrag D, Raj GV, et al. How to build and interpret a nomogram for cancer prognosis[J]. J Clin Oncol, 2008, 26(8):1364-1370.

[4] Balachandran VP, Gonen M, Smith JJ, et al. Nomograms in oncology: more than meets the eye[J]. Lancet Oncol, 2015,16(4):e173-e180.

[5] Hall SF, Groome PA, Irish J, et al. The natural history of patients with squamous cell carcinoma of the hypopharynx[J]. Laryngoscope, 2008,118(8):1362-1371.

[6] 唐平章,张宗敏,祁永发,等. 303 例下咽癌的外科治疗及组织移植修复重建术的临床分析[J]. 中华耳鼻咽喉科杂志, 2004,39(3):166-170.

[7] 路铁,李振东,李树春,等. 321 例下咽癌患者临床特征及两种治疗方式疗效分析[J]. 临床耳鼻咽喉头颈外科杂志,

2019,33(3):275-279.

[8] 中华耳鼻咽喉头颈外科杂志编辑委员会头颈外科组,中华医学会耳鼻咽喉头颈外科学分会头颈外科学组. 下咽癌外科手术及综合治疗专家共识[J]. 中华耳鼻咽喉头颈外科杂志 2017,52(1):16-24.

[9] Martin A, Jäckel MC, Christiansen H, et al. Organ preserving transoral laser microsurgery for cancer of the hypopharynx[J]. Laryngoscope, 2008, 118(3):398-402.

[10] Eckel HE, Staar S, Volling P, et al. Surgical treatment for hypopharynx carcinoma: feasibility, mortality, and results[J]. Otolaryngol—Head Neck Surg, 2001,124(5):561-569.

[11] Lefebvre JL, Andry G, Chevalier D, et al. Laryngeal preservation with induction chemotherapy for hypopharyngeal squamous cell carcinoma: 10-year results of EORTC trial 24891[J]. Ann Oncol, 2012,23(10):2708-2714.

[12] Harris BN, Biron VL, Donald P, et al. Primary surgery vs chemoradiation treatment of advanced-stage hypopharyngeal squamous cell carcinoma[J]. JAMA Otolaryngol Head Neck Surg, 2015, 141(7):636-640.

[13] Lee MS, Ho HC, Hsiao SH, et al. Treatment results and prognostic factors in locally advanced hypopharyngeal cancer[J]. Acta Otolaryngol, 2008,128(1):103-109.

[14] Thomas TV, Nittala MR, Bhanat E, et al. Management of advanced-stage hypopharyngeal carcinoma: 25-year experience from a tertiary care medical center[J]. Cureus, 2020,12(1):e6679.

[15] Petersen JF, Timmermans AJ, van Dijk BAC, et al. Trends in treatment, incidence and survival of hypopharynx cancer: a 20-year population-based study in the Netherlands[J]. Eur Arch Otorhinolaryngol, 2018,275(1):181-189.

[16] Heng Y, Zhu X, Zhou L, et al. A prognostic nomogram for predicting the long-term survival outcome of hypopharyngeal squamous cell carcinoma patients after tumour resection to assist the decision-making of postoperative adjuvant treatment[J]. Eur J Surg Oncol, 2020,46(2):245-251.

[17] Zhang ZL, Zhao LJ, Chai L, et al. Seven LncRNA-mRNA based risk score predicts the survival of head and neck squamous cell carcinoma[J]. Sci Rep, 2017,7(1):309.

[18] Fakhry C, Zhang Q, Nguyen-Tan PF, et al. Development and validation of nomograms predictive of overall and progression-free survival in patients with oropharyngeal cancer[J]. J Clin Oncol, 2017, 35(36):4057-4065.

(收稿日期:2020-07-07)

本文引用格式:方 兴,李 鑫,吴 平,等. 下咽癌预后差异及 Nomogram 预测模型的建立和验证[J]. 中华耳鼻咽喉头颈外科杂志,2020,26(4):410-415. DOI:10.11798/j.issn.1007-1520.202004013

Cite this article as:FANG Xing, LI Xin, WU Ping, et al. Establishment and validation of nomogram prediction model of hypopharyngeal carcinoma related to prognostic clinical features[J]. Chin J Otorhinolaryngol Skull Base Surg, 2020,26(4):410-415. DOI:10.11798/j.issn.1007-1520.202004013