

围绝经期卵巢型子宫内膜异位症恶变 风险预测模型的建立及评估

王媛媛¹,李颖颖¹,常丰华¹,高雅¹,李艳芹²,李梦梦³,封全灵¹

(1.郑州大学第三附属医院,河南 郑州 450000;2.河南省人民医院,河南 郑州 450000;3.河南省肿瘤医院,河南 郑州 450000)

[摘要]目的 构建围绝经期卵巢型子宫内膜异位症(OE)恶变风险的预测模型。方法 回顾性分析2013年1月至2021年12月就诊于郑州大学第三附属医院、河南省人民医院、河南省肿瘤医院,处于围绝经期并经病理确诊的236例OE患者及41例子宫内膜异位症相关性卵巢癌(EAOC)患者的临床资料。采用多因素Logistic回归分析确定围绝经期OE患者发生恶变的危险因素,运用R软件绘制列线图模型并进行模型的评估。结果 建模集OE组与建模集EAOC组的绝经状态、既往巧囊剥除史、合并自身癌症、直系亲属癌症、痛经时间5年及以上、进行性痛经、月经紊乱、术前疾病管理3年以上、不孕、包块压痛触痛、OE分型、重型内异症、超声下病变侧别、超声下包块呈现血流信号、磁共振成像下乳头状结构、磁共振成像下结合带完整的分布,以及初次性生活年龄、孕次、初次妊娠年龄、初次分娩年龄,经比较差异均有统计学意义(χ^2 值分别为17.527、16.255、1.634、7.609、20.822、15.313、5.140、4.751、13.303、5.264、8.448、8.920、5.248、8.385、7.029、4.223, t 值分别为2.228、2.052、3.863、3.046, $P<0.1$)。验证集OE组与验证集EAOC组的绝经状态、既往巧囊剥除史、月经量多、伴发痛经、痛经时间5年及以上、进行性痛经、术前疾病管理3年以上、不孕、包块固定不动、OE分型、重型内异症、超声下包块呈现血流信号、磁共振成像下囊壁增厚、磁共振成像下乳头状结构的分布比较差异均有统计学意义(χ^2 值分别为3.558、20.707、5.004、5.920、10.616、2.325、6.727、4.964、4.234、5.384、1.251、2.325、7.892、6.950, $P<0.1$)。多因素Logistic回归分析结果显示:绝经状态($OR=5.007$,95% $CI:1.363\sim18.394$)、进行性痛经($OR=3.583$,95% $CI:0.909\sim14.122$)、不孕($OR=22.489$,95% $CI:3.552\sim42.382$)、重型内异症($OR=3.800$,95% $CI:0.894\sim16.147$)、超声下包块呈现血流信号($OR=3.431$,95% $CI:1.044\sim11.280$)均是围绝经期OE恶变发生的独立危险因素($P<0.1$)。ROC曲线分析结果显示,建模集曲线下面积(AUC)为0.848(95% $CI:0.769\sim0.928$),验证集AUC为0.880(95% $CI:0.725\sim0.941$)。建模集和验证集的校正曲线与理想曲线均拟合良好,Hosmer-Lemeshow拟合优度检验结果分别为 $\chi^2=3.691$, $P=0.884$; $\chi^2=4.166$, $P=0.842$ 。结论 绝经状态、进行性痛经、不孕、重型内异症、超声下包块呈现血流信号均是围绝经期OE恶变发生的独立危险因素,基于上述指标建立的列线图模型具有良好的区分度,预测值与实际值之间具有较好的准确性和一致性,对高危人群有较高地筛选能力。

[关键词]卵巢型子宫内膜异位症;恶变;围绝经期;列线图

Doi:10.3969/j.issn.1673-5293.2024.02.007

[中图分类号]R173

[文献标识码]A

[文章编号]1673-5293(2024)02-0044-08

Establishment and evaluation of a malignant transformation risk prediction model for perimenopausal ovarian endometriosis

WANG Yuanyuan¹,LI Yingying¹,CHANG Fenghua¹,GAO ya¹,LI Yanqin²,LI Mengmeng³,FENG Quanling¹

(1.The Third Affiliated Hospital of Zhengzhou University,Henan Zhengzhou 450000,China;2.Henan Provincial People's Hospital,Henan Zhengzhou 450000,China;3.Henan Cancer Hospital,Henan Zhengzhou 450000,China)

[Abstract] **Objective** To construct a predictive model for the malignant risk of perimenopausal ovarian endometriosis (OE). **Methods** Clinical data of 236 patients with OE and 41 patients with endometriosis-associated ovarian cancer (EAOC) who were in perimenopause and diagnosed pathologically from January 2013 to December 2021 attending the Third Affiliated Hospital of Zhengzhou University, Henan Provincial People's Hospital and Henan Provincial Cancer Hospital were retrospectively analysed. Multivariate logistic regression was used to determine the risk factors for malignant transformation in perimenopausal OE patients. R software was used to draw and evaluate nomogram models. **Results** The modeling OE set and modeling EAOC set exhibited statistically significant differences in menopausal status, previous cyst removal history, self-merging cancer, direct family history of

[收稿日期]2023-02-07

[基金项目]河南省高等学校重点科研项目计划(20B320055)

[作者简介]王媛媛(1994—),女,住院医师,硕士,主要从事妇产科临床工作。

[通讯作者]封全灵,主任医师/硕士生导师。

cancer, dysmenorrhea duration of 5 years or more, progressive dysmenorrhea, menstrual disorders, preoperative disease management of 3 years or more, infertility, mass tenderness, OE type, severe internal endometriosis, lesion side under ultrasound, blood flow signals in ultrasound-detected masses, nipple-like structures under magnetic resonance imaging, and distribution of combined bands under magnetic resonance imaging, as well as age at first sex, parity, age at first pregnancy and age at first delivery ($\chi^2=17.527$, 16.255, 1.634, 7.609, 20.822, 15.313, 5.140, 4.751, 13.303, 5.264, 8.448, 8.920, 5.248, 8.385, 7.029 and 4.223; $t=2.228, 2.052, 3.863$ and 3.046, $P<0.1$). The validation OE set and validation EAO set also exhibited statistically significant differences in menopausal status, previous cyst removal history, increased menstrual volume, concomitant dysmenorrhea, dysmenorrhea duration of 5 years or more, progressive dysmenorrhea, preoperative disease management of 3 years or more, infertility, immobile masses, OE type, severe internal endometriosis, blood flow signals in ultrasound-detected masses, thickening of cyst walls under magnetic resonance imaging, and distribution of nipple-like structures under magnetic resonance imaging ($\chi^2=3.558, 20.707, 5.004, 5.920, 10.616, 2.325, 6.727, 4.964, 4.234, 5.384, 1.251, 2.325, 7.892$ and 6.950, $P<0.1$). Multivariate logistic regression analysis showed that menopausal status ($OR=5.007, 95\%CI:1.363-18.394$), progressive dysmenorrhea ($OR=3.583, 95\%CI:0.909-14.122$), infertility ($OR=22.489, 95\%CI:3.552-42.382$), severe endometriosis ($OR=3.800, 95\%CI:0.894-16.147$), and blood flow signal in ultrasound-detected masses ($OR=3.431, 95\%CI:1.044-11.280$) were independent risk factors for malignant transformation of ovarian endometriosis during perimenopause ($P<0.1$). The area under the curve (AUC) of the modeling set was 0.848 ($95\%CI:0.769-0.928$), and the AUC of the validation set was 0.880 ($95\%CI:0.725-0.941$). The calibration curves of the modeling set and the validation set fitted well with the ideal curve. The Hosmer-Lemeshow goodness-of-fit test results were $\chi^2=3.691, P=0.884$ and $\chi^2=4.166, P=0.842$, respectively. **Conclusions** Menopausal status, progressive dysmenorrhea, infertility, severe endometriosis and blood flow signal in ultrasound-detected masses are independent risk factors for malignant transformation in perimenopausal patients with ovarian endometriosis. The nomogram model established based on these indicators has a good discriminatory degree, with high accuracy and consistency between predicted and actual values. It has good screening ability for high-risk groups of malignant transformation.

[Key words] ovarian endometriosis; malignant transformation; perimenopausal period; nomogram

子宫内膜异位症(内异症)后期发生恶变的概率可达 1%,恶变部位多发生在卵巢,被称为子宫内膜异位症相关性卵巢癌(endometriosis-associated ovarian cancer, EAO)[1]。据 Murakami 等[2]研究显示,卵巢型内异症(ovarian endometriosis, OE)被认为是 EAO 的起源。另有研究发现,虽然 EAO 较上皮性卵巢癌的预后好,但患者的 5 年生存率仍明显降低[3]。近年来,有研究者在临床上发现,围绝经期 OE 患者受年龄、体内激素水平变化、药物使用等因素的影响,往往恶变概率更高[4-5],确诊时多处于晚期,病情很快发生进展[6]。因此,尽早识别该阶段 OE 患者的恶变情况、及时干预高危人群具有重要的临床意义。本研究致力于构建一个筛选围绝经期 OE 患者发生恶变的高危人群的列线图模型,旨在协助临床上对高危 OE 患者进行及早干预。

1 研究对象与方法

1.1 研究对象

选取 2013 年 1 月至 2021 年 12 月就诊于郑州大

学第三附属医院、河南省人民医院、河南省肿瘤医院,处于围绝经期并经病理确诊为 OE 患者 236 例及 EAO 患者 41 例为研究对象,将其分为建模集(2020 年 1 月前)与验证集(2020 年 1 月至 2021 年 12 月),建模集包括 OE 患者 165 例(建模 OE 组)及 EAO 患者 29 例(建模 EAO 组),验证集包括 OE 患者 71 例(验证 OE 组)及 EAO 患者 12 例(验证 EAO 组)。

本研究经郑州大学第三附属医院医学伦理委员会审批通过(编号:2022-208-01)。

1.2 方法

1.2.1 资料的收集

回顾性收集患者的临床资料,包括:①一般资料,如初潮年龄、是否处于绝经状态、初次性生活年龄、既往手术史及直系亲属癌症史等;②月经情况,如经量、痛经程度及痛经时间等;③疾病的管理情况,如术前疾病近 1 年和近 3 年的管理等;④生育情况,如孕产次和初次分娩年龄等;⑤妇科检查、影像学检查及术前肿瘤标记物 CA125 检查等。

1.2.2 相关指标的判定

EAOC 的诊断需满足以下条件之一,且排除其他组织来源的继发性卵巢癌:①内异症与卵巢恶性肿瘤发生于同侧,不考虑是否存在病理连续性;②内异症与卵巢恶性肿瘤发生于对侧,或是子宫、输卵管、肠道等性腺外器官。

围绝经期:40 岁以上女性在 10 个月内发生 2 次或以上相邻月经周期长度的变化 ≥ 7 天即为围绝经期开始,至绝经后 1 年。

采用视觉模拟评分法(visual analogue scale, VAS)^[7]评估患者的痛经程度,0 分为无、1~3 分为轻度、4~6 分为中度、7~10 分为重度。

月经失血图法^[8]评估经量:日用卫生巾血染面积 $\leq 1/3$ 记 1 分,面积占 $1/3 \sim 3/5$ 记 5 分,基本占整个日用卫生巾面积记 20 分;有血凝块面积 <1 元硬币加 1 分,有血凝块面积 ≥ 1 元硬币加 5 分;经期总评分 ≥ 100 分为月经过多。依据美国生殖医学学会对内异症病变严重程度的分期^[1],对内异症的部位、数目、大小、粘连程度等进行评估,总分 ≥ 40 分称为重型内异症。

不孕:夫妻双方未采取避孕措施,有规律性生活至少 1 年未能获得临床妊娠^[9]。

OE 分型:I 型,囊肿直径多 <2 cm,囊壁多有粘连、层次不清、手术不易剥离;II A 型,卵巢表面内异症病灶较小且合并生理性囊肿,如黄体囊肿,手术易剥离;II B 型,囊壁有轻度浸润,层次较清楚,手术较易剥离;II C 型,囊肿有明显浸润或多房,体积大,手术不易剥离^[1]。

1.3 统计学方法

应用 SPSS 26.0 和 R 4.2.1 统计学软件处理数据,正态分布定量资料以均数 $\pm$ 标准差($\bar{x} \pm s$)表示,采用 t 检验;定性资料以例数(百分率)[$n(\%)$]表示,采用 χ^2 检验;采用多因素 Logistic 回归分析围绝经期 OE 恶变的独立影响因素,并构建列线图模型;使用 500 次 Bootstrap 法做内部验证,绘制模型的受试者工作特征(receiver operator characteristic, ROC)曲线,并计算曲线下面积(area under the curve, AUC);采用 Hosmer-Lemeshow 拟合优度检验评价模型的准确性,采用校正曲线评估模型的校准度,采用决策曲线评价模型的临床实用性,以

$P < 0.1$ 为差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 建模集和验证集各组临床资料的对比

在建模集中,建模集 OE 组与建模集 EAOC 组的绝经状态、既往巧囊剥除史、合并自身癌症、直系亲属癌症、痛经时间 5 年及以上、进行性痛经、月经紊乱、术前疾病管理 3 年以上、不孕、包块压痛触痛、OE 分型、重型内异症、超声下病变侧别、超声下包块呈现血流信号、磁共振成像下乳头状结构、磁共振成像下结合带完整的分布,以及初次性生活年龄、孕次、初次妊娠年龄、初次分娩年龄比较差异均有统计学意义($P < 0.1$);在验证集中,验证集 OE 组与验证集 EAOC 组的绝经状态、既往巧囊剥除史、月经量多、伴发痛经、痛经时间 5 年及以上、进行性痛经、术前疾病管理 3 年以上、不孕、包块固定不动、OE 分型、重型内异症、超声下包块呈现血流信号、磁共振成像下囊壁增厚、磁共振成像下乳头状结构的分布比较差异均有统计学意义($P < 0.1$),见表 1。

建模集和验证集中 OE 组与 EAOC 组在绝经状态、既往巧囊剥除史、痛经时间 5 年及以上、进行性痛经、术前疾病管理 3 年以上、不孕、OE 分型、重型内异症、超声下包块呈现血流信号、磁共振成像下乳头状结构的分布方面比较差异均存在统计学意义($P < 0.1$),见表 1。

2.2 建模集的分析情况

基于建模集,以绝经状态、既往巧囊剥除史、痛经时间 5 年及以上、进行性痛经、术前疾病管理 3 年以上、不孕、OE 分型、重型内异症、超声下包块呈现血流信号、磁共振成像下乳头状结构为自变量,以 OE 恶变为因变量,进行多因素 Logistic 回归分析,结果显示:绝经状态、进行性痛经、不孕、重型内异症、超声下包块呈现血流信号均是围绝经期 OE 恶变发生的独立危险因素($P < 0.1$),见表 2。

根据围绝经期 OE 恶变的独立危险因素构建列线图模型,处于绝经状态赋值 61 分,不孕赋值 100 分,重度内异症赋值 46,进行性痛经赋值 55 分,超声下包块呈现血流信号赋值 35 分,总分为各赋值分数相加,总分对应风险值即为 OE 患者发生恶变的风险,见图 1。

表 1 建模集和验证集中的 OE 组与 EAO 组临床资料的比较 $[\bar{x} \pm s, n(\%)]$

Table 1 Comparison of clinical data between the OE group and the EAO group
in the modeling set and validation set $[\bar{x} \pm s, n(\%)]$

项目	建模集(n=194)				验证集(n=83)			
	建模 OE 组 (n=165)	建模 EAO 组 (n=29)	t/χ^2	P	验证 OE 组 (n=71)	验证 EAO 组 (n=12)	t/χ^2	P
一般资料								
初潮年龄(岁)	13.3±1.4	13.7±1.3	−1.376	0.171	13.4±1.4	13.2±1.1	0.124	0.577
绝经状态	23(13.9)	14(48.3)	17.527	<0.01	12(16.9)	6(50.0)	3.558	0.010
初次性生活年龄(岁)	24.6±3.7	23.0±2.5	2.228	0.005	24.6±3.7	23.6±2.2	1.480	0.346
既往输卵管结扎/切除	8(4.8)	2(6.9)	0.196	0.646	3(4.2)	0	0.687	1.000
既往巧囊剥除史	8(4.8)	9(31.0)	16.255	<0.01	3(4.2)	7(58.3)	20.707	<0.01
合并自身癌症	2(1.2)	2(6.9)	1.634	0.047	1(1.4)	0	0.223	1.000
直系亲属癌症	19(11.5)	9(31.0)	7.609	0.006	8(11.3)	1(8.3)	0.330	1.000
月经量多	31(18.8)	10(34.5)	3.658	0.190	14(19.7)	7(58.3)	5.004	0.016
伴发痛经			3.171	0.105			5.920	0.027
无	74(44.8)	8(27.6)			38(53.5)	5(41.7)		
轻度	35(21.2)	11(37.9)			13(18.3)	1(8.3)		
中度	34(20.6)	4(13.8)			16(22.5)	2(16.7)		
重度	22(13.3)	6(20.7)			4(5.6)	4(33.3)		
痛经时间			20.822	<0.01			10.616	0.001
5 年以下	75(45.5)	3(10.3)			26(36.6)	1(8.3)		
5 年及以上	16(9.7)	18(62.1)			7(9.9)	6(50.0)		
进行性痛经	33(20.0)	14(48.3)	15.313	0.001	14(19.7)	5(41.7)	2.325	0.034
月经紊乱	50(30.3)	21(72.4)	5.140	<0.01	22(31.0)	2(16.7)	1.523	0.504
术前疾病管理								
管理方式(1 年内)			2.434	0.657			2.424	0.699
无	64(38.8)	12(41.4)			31(43.7)	8(66.7)		
激素	68(41.2)	14(48.3)			29(40.8)	4(33.3)		
宫内节育器	23(13.9)	2(6.9)			6(8.5)	0		
GnRH-a* 针剂	10(6.1)	1(3.4)			5(7.0)	0		
疾病管理 3 年以上	67(40.6)	2(6.9)	4.751	<0.01	36(50.7)	0	6.727	0.001
生育								
不孕	7(4.2)	5(17.2)	13.303	0.020	3(4.2)	1(8.3)	4.964	0.031
孕次(次)	2.6±1.6	2.0±1.3	2.052	0.039	2.6±1.7	1.8±1.3	1.085	0.122
产次(次)	1.2±0.7	1.2±1.0	0.404	0.750	1.3±0.7	1.3±0.8	−0.637	0.767
初次妊娠年龄(岁)	26.5±3.8	23.4±2.2	3.863	<0.01	26.3±3.8	25.2±2.8	1.856	0.353
初次分娩年龄(岁)	27.0±3.9	24.4±2.8	3.046	<0.01	26.9±4.1	26.5±2.5	1.378	0.732
妇科检查								
包块固定不动	23(13.9)	8(27.6)	3.422	0.181	10(14.1)	5(41.7)	4.234	0.026
包块压痛触痛	40(24.2)	13(44.8)	5.264	0.022	27(38.0)	5(41.7)	0.211	1.000
OE 分型			8.448	0.038			5.384	0.043
I 型	1(0.6)	0			2(2.8)	1(8.3)		
II A 型	6(3.6)	2(6.9)			3(4.2)	1(8.3)		
II B 型	153(92.7)	22(75.9)			50(70.4)	8(66.7)		
II C 型	5(3.0)	5(17.2)			16(22.5)	2(16.7)		

(转下表)

(续上表)

项目	建模集(n=194)				验证集(n=83)			
	建模 OE 组 (n=165)	建模 EAOc 组 (n=29)	<i>t</i> / <i>χ</i> ²	<i>P</i>	验证 OE 组 (n=71)	验证 EAOc 组 (n=12)	<i>t</i> / <i>χ</i> ²	<i>P</i>
重型内异症	7(4.2)	9(31.0)	8.920	<0.01	15(21.1)	8(66.7)	1.251	0.003
影像学检查								
超声								
病变侧别			5.248	0.022			3.760	0.268
单侧	100(60.6)	24(82.8)			44(62.0)	10(83.3)		
双侧	65(39.4)	5(17.2)			27(38.0)	2(16.7)		
包块呈现血流信号	28(17.0)	26(89.7)	8.385	<0.01	10(14.1)	12(100.0)	2.325	<0.01
细密光点	141(85.5)	27(93.1)	0.672	0.412	61(85.9)	10(83.3)	0.019	0.683
磁共振成像								
包块分隔	95(57.6)	17(58.6)	0.011	0.916	41(57.7)	8(66.7)	0.043	0.792
囊壁增厚	24(14.5)	2(6.9)	1.243	0.265	9(12.7)	6(50.0)	7.892	0.007
乳头状结构	7(4.2)	4(13.8)	7.029	0.028	5(7.0)	4(33.3)	6.950	0.022
结合带完整	89(53.9)	6(20.7)	4.223	<0.01	38(53.5)	8(66.7)	1.597	0.225
肿瘤标记物								
CA125(U/mL)	63.9±56.3	94.5±130.5	-2.112	0.223	33.3±31.0	58.6±53.2	-1.516	0.115

注：* 促性腺激素释放激素激动剂(gonadotrophin-releasing hormone analogs,GnRH-a)。

表 2 EAOc 的多因素 Logistic 回归分析

Table 2 Multivariate logistic regression analysis of EAOc occurrence

变量	<i>B</i>	<i>P</i>	<i>OR</i>	95% <i>CI</i>
绝经状态	1.611	0.015	5.007	1.363~18.394
既往巧囊剥除史	1.147	0.185	3.150	0.578~17.177
痛经时间 5 年及以上	0.642	0.185	1.900	0.736~4.903
进行性痛经	1.276	0.068	3.583	0.909~14.122
术前疾病管理 3 年以上	-0.311	0.627	0.733	0.209~2.571
不孕	3.113	0.001	22.489	3.552~42.382
OE 分型	-0.687	0.374	0.503	0.111~2.287
重型内异症	1.335	0.070	3.800	0.894~16.147
超声下包块呈现血流信号	1.233	0.042	3.431	1.044~11.280
磁共振成像下乳头状结构	-0.118	0.897	0.889	0.149~5.297

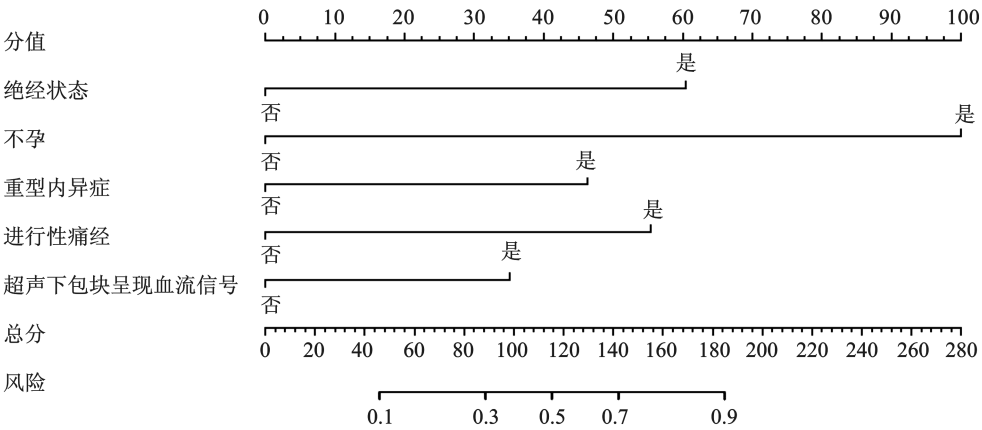


图 1 预测围绝经期 OE 恶变风险的列线图模型

Fig.1 Nomogram model for predicting the risk of malignant transformation of perimenopausal OE

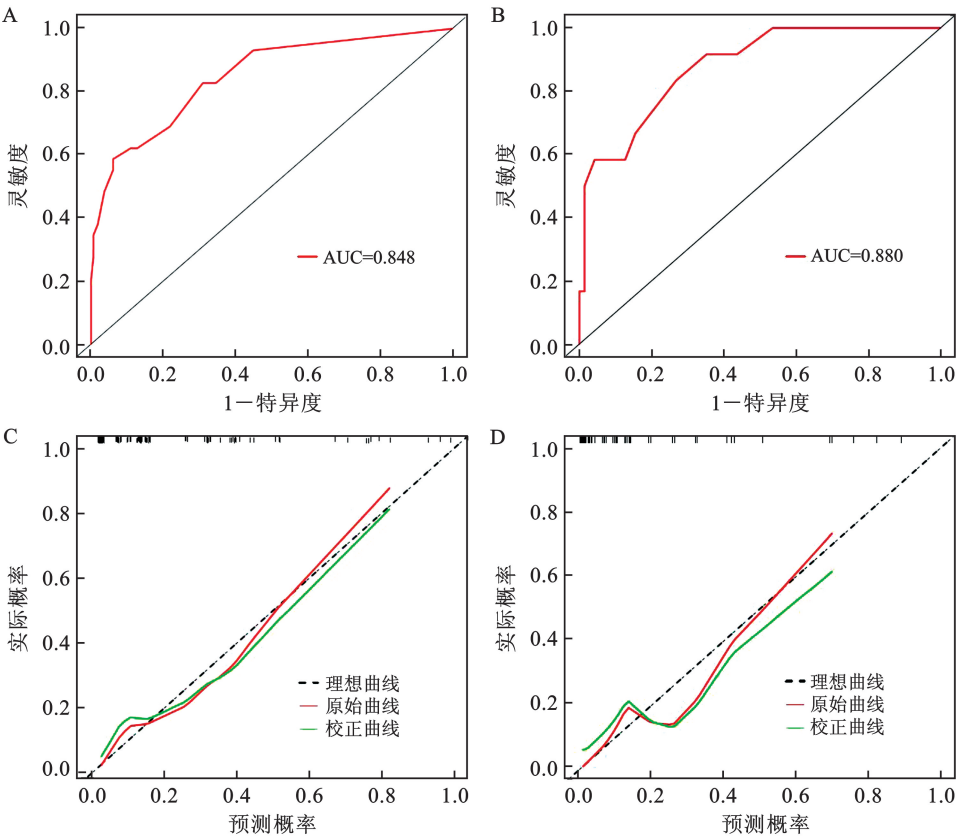
2.3 列线图模型的评价及验证

绘制列线图模型的 ROC 曲线,结果显示,建模集 AUC 为 0.848(95%CI:0.769~0.928),验证集 AUC 为 0.880(95%CI:0.725~0.941),见图 2A、2B;列线图具有很强的区分能力及辨别能力。

建模集的校正曲线与理想曲线拟合良好,Hosmer-Lemeshow 拟合优度检验结果显示, $\chi^2=3.691$, $P=0.884$,见图 2C;验证集的校正曲线与理想曲线

拟合良好,Hosmer-Lemeshow 拟合优度检验结果显示, $\chi^2=4.166$, $P=0.842$,见图 2D。

以高风险阈概率为横坐标,净获利率为纵坐标,基于建模集数据绘制临床决策曲线分析(decision curve analysis,DCA)评估列线图模型,当阈值率为 0.03~1.00 时,列线图预测的临床净获利率大于“全干预”和“不干预”,提示模型具有较好的适用性,见图 3。



注:A 为建模集 ROC 曲线;B 为验证集 ROC 曲线;C 为建模集校正曲线;D 为验证集校正曲线。

图 2 列线图模型的 ROC 曲线与校正曲线

Fig.2 ROC curves and calibration curves of nomogram model

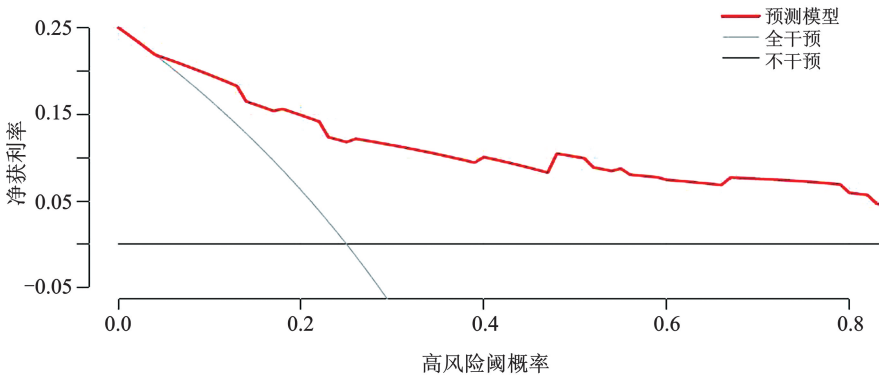


图 3 列线图模型的 DCA 曲线

Fig.3 The DCA curve of the nomogram model

3 讨论

3.1 内异症与卵巢癌前病变的分析

内异症是一类极具有侵袭性和复发性的良性疾病,临床上形象地将其称为“不死的癌症”。流行病学显示,随着宫腔操作^[10]、红肉饮食及饱和脂肪酸摄入增加^[11]等各种高危因素的影响,内异症发病率随之上升,而内异症恶变的问题也越发引起临床工作者及患者的关注^[12]。Veena 等^[13]和 Wang 等^[14]研究发现,内异症患者体内存在异常甲基化 DNA,引起表观遗传学表达异常,从而导致恶性肿瘤或加快癌症的进展。EAO 被认为独立于输卵管上皮起源,它是由内异症向非典型内异症过渡,最终转化为恶性肿瘤^[15];且近年来深入的分子生物学研究已验证内异症与卵巢癌之间的这种关联,认为内异症是卵巢子宫内膜样癌和卵巢透明细胞癌的癌前病变^[16-18]。

3.2 围绝经期 OE 恶变风险的分析

本研究对 277 名患者回访发现,OE 患者术前规范治疗持续 3 年以上者仅占 40.6%,提示在临床上围绝经期 OE 患者普遍存在对疾病治疗的忽视问题。郭红燕等^[4]和 He 等^[19]学者也强调,孕龄后自然过渡到绝经期的这部分内异症患者的治疗关注度较低、围绝经期内异症往往被忽视。近年来,为了区分内异症的恶性转化,探索了越来越多的鉴别方法,如使用磁共振松弛测量法^[20]、哥本哈根指数(Copenhagen index,CPH)、罗马指数(Roma index,ROMA)、磁共振成像 T2 倒数(reciprocal magnetic resonance imaging-T2,R2)预测指数评估 OE 的恶性转化^[21],利用囊肿液的铁相关化合物和胆红素水平区分 EAO^[22]。此外,矮小相关转录因子 3(runt-related transcription factor-3,RUNX3)、微小核糖核酸(micro ribonucleic acid,miR)-16、miR-21 和 miR-191 也可能代表了 EAO 的特征^[14,23]。然而,这些研究因受高成本及医疗水平的影响,临床实用性受限,因此仍需要探索更为实用的预测方法。

有专家共识提出,年龄、不孕、OE 是普通内异症群体患者发生恶变风险的高危特征^[24]。也有研究中心对 1 000 余名 45 岁以上患者进行 OE 恶变高危因素的初步探索,发现 OE 恶变风险因素包括绝经

状态、肿瘤直径 $>8\text{cm}$ 和并存的子宫内膜疾病^[19]。本研究通过收集临床常见无创指标建立预测模型,经多因素 Logistic 回归分析结果显示:处于绝经状态、进行性痛经、不孕、重型内异症、超声下包块呈现血流信号均是围绝经期 OE 恶变的独立危险因素。本研究构建了一个可以协助预测围绝经期 OE 患者最有可能出现恶性转化的列线图模型,并对该模型进行了良好的外部验证,其能够帮助医生识别及监测存在围绝经期 OE 恶变潜在风险的患者。

3.3 局限性

本研究不足之处在于所采用的回顾性研究和横断面分析方法中固有的偏差带来了额外的局限性。多数研究通常取检验水准 $\alpha=0.05$,本研究为纳入更多变量进入预测模型,取 $\alpha=0.1$,即以 $P<0.1$ 为差异具有统计学意义,可能造成假阳性错误的概率增加。该模型仍需通过多地域的、前瞻性的、更全面的数据来进一步补充及验证。

[参考文献]

- [1]中国医师协会妇产科医师分会,中华医学会妇产科学分会子宫内膜异位症协作组.子宫内膜异位症诊治指南(第三版)[J].中华妇产科杂志,2021,56(12):812-824.
- [2]Murakami K,Kotani Y,Nakai H,et al.Endometriosis-associated ovarian cancer:the origin and targeted therapy[J].Cancers(Basel),2020,12(6):1676.
- [3]Cai Y,Yin J,Jin Y,et al.Endometriosis-associated ovarian cancer is not a distinct clinical entity among young patients:a 12-year cohort study[J].Eur J Surg Oncol,2020,46(5):876-882.
- [4]郭红燕,刘露.围绝经期子宫内膜异位症及其恶变问题[J].中国实用妇科与产科杂志,2021,37(3):290-292.
- [5]Oral E,Sozen I,Uludag S,et al.The prevalence of endometrioma and associated malignant transformation in women over 40 years of age[J].J Gynecol Obstet Hum Reprod,2020,49(5):101725.
- [6]Giannella L,Marconi C,Di Giuseppe J,et al.Malignant transformation of postmenopausal endometriosis:a systematic review of the literature[J].Cancers(Basel),2021,13(16):4026.
- [7]Reed M D,Van Nostran W.Assessing pain intensity with the visual analog scale:a plea for uniformity[J].J Clin Pharmacol,2014,54(3):241-244.

[8]Hald K,Lieng M.Assessment of periodic blood loss:interindividual and intraindividual variations of pictorial blood loss assessment chart registrations[J].J Minim Invasive Gynecol,2014,21(4):662-668.

[9]陈子江,刘嘉茵,黄荷凤,等.不孕症诊断指南[J].中华妇产科杂志,2019,54(8):505-511.

[10]聂伟哲,李舒婷,Zondervan Krinat,等.中国和英国子宫内膜异位症患者的发病相关因素分析[J].南方医科大学学报,2022,42(1):137-142.

[11]Arab A,Karimi E,Vingrys K,et al.Food groups and nutrients consumption and risk of endometriosis:a systematic review and meta-analysis of observational studies [J].Nutr J,2022,21(1):58.

[12]Phung M T,Muthukumar A,Trabert B,et al.Effects of risk factors for ovarian cancer in women with and without endometriosis[J].Fertil Steril,2022,118(5):960-969.

[13]Veena K V,Siddamalla S,Deenadayal M,et al.DNMT1 and DNMT3B gene variants and their association with endometriosis in south Indian women[J].Mol Biol Rep,2022,49(1):321-329.

[14]Wang D,Guo C,Li Y,et al.Oestrogen up-regulates DNMT1 and leads to the hypermethylation of RUNX3 in the malignant transformation of ovarian endometriosis[J].Reprod Biomed Online,2022,44(1):27-37.

[15]Guidozzi F.Endometriosis-associated cancer[J].Climacteric,2021,24(6):587-592.

[16]Sun Y,Liu G.Endometriosis-associated ovarian clear cell carcinoma:a special entity? [J].J Cancer,2021,12(22):6773-6786.

[17]Su K M,Wang P H,Yu M H,et al.The recent progress and therapy in endometriosis-associated ovarian cancer [J].J Chin Med Assoc,2020,83(3):227-232.

[18]Păvăleanu I,Lozneanu L,Balan R A,et al.Insights into molecular pathways of endometri-osis and endometri-osis related ovarian carcinoma[J].Rom J Morphol Embryol,2020,61(3):739-749.

[19]He Z X,Shi H H,Fan Q B,et al.Predictive factors of ovarian carcinoma for women with ovarian endometri-oma aged 45 years and older in China[J].J Ovarian Res,2017,10(1):45.

[20]Kawahara N,Miyake R,Yamanaka S,et al.A novel predictive tool for discriminating endo-metriosi-s associ-ated ovarian cancer from ovarian endometrioma;the r2 predictive index[J].Cancers(Basel),2021,13(15):3829.

[21]Yamanaka S,Kawahara N,Kawaguchi R,et al.The comparison of three predictive indexes to discriminate malignant ovarian tumors from benign ovarian endo-metrioma;the characteristics and efficacy[J].Diagnostics(Basel),2022,12(5):1212.

[22]Shigetomi H,Imanaka S,Kobayashi H.Effects of iron-related compounds and bilirubin on redox homeostasis in endometriosis and its malignant transformations[J].Horm Mol Biol Clin Investig,2021,43(2):187-192.

[23]Chao X,Wang S,Lang J,et al.The application of risk models based on machine learning to predict endometri-osis-associated ovarian cancer in patients with endome-triosis[J].Acta Obstet Gynecol Scand,2022,101(12):1440-1449.

[24]山东省妇幼保健协会妇科肿瘤综合防治专业委员会,中国医师协会微无创医学专业委员会妇科肿瘤学组.子宫内膜异位症相关卵巢癌的诊断及治疗山东专家共识(2022)[J].山东医药,2022,62(18):1-6.

[专业责任编辑:高艳娥]

[中文编辑:王 懿;英文编辑:孙兰迪]