

骨肉瘤相关列线图的研究和临床进展

赵 贺, 陈江涛*

新疆医科大学第一附属医院骨肿瘤外科, 新疆 乌鲁木齐

收稿日期: 2023年9月27日; 录用日期: 2023年10月24日; 发布日期: 2023年10月31日

摘 要

骨肉瘤是最常见的恶性肿瘤, 对以往患者的患者资料回顾和分析有助于提高患者预后。列线图模型通过复杂的计算公式得出某一事件发生的概率, 可对患者进行更加细致的分层, 并早期识别高风险的患者。本文就近年来列线图在骨肉瘤疾病中的研究进展进行展望, 以期帮助临床医生评估临床事件的风险, 制定个性化的治疗计划, 并制定更合理的随访策略。

关键词

骨肉瘤, 预后, 转移, 化疗, 综述

Research and Clinical Progress of Osteosarcoma Related Nomogram

He Zhao, Jiangtao Chen*

Department of Bone Tumor Surgery, The First Affiliated Hospital of Xinjiang Medical University, Urumqi
Xinjiang

Received: Sep. 27th, 2023; accepted: Oct. 24th, 2023; published: Oct. 31st, 2023

Abstract

Osteosarcoma is the most common malignant tumor, and reviewing and analyzing patient data from previous patients can help improve patient prognosis. The column chart model uses complex calculation formulas to determine the probability of an event occurring, allowing for more detailed stratification of patients and early identification of high-risk patients. This article provides an outlook on the research progress of column charts in osteosarcoma diseases in recent years, in order to help clinical doctors evaluate the risk of clinical events, develop personalized treatment

*通讯作者。

plans, and develop more reasonable follow-up strategies.

Keywords

Osteosarcoma, Prognosis, Metastasis, Chemotherapy, Review

Copyright © 2023 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

1. 引言

骨肉瘤是最常见的骨恶性肿瘤,全球年发病率为5例/百万人,主要发生在儿童和青少年中,占全球儿童和青少年癌症的2.4% [1]。骨肉瘤的发病高峰有2个,一个出现在10~14岁之间,第二个高峰出现在老年人群中[2]。骨肉瘤最常见于股骨远端干骺端,包括股骨远端(43%),胫骨近端(23%),但也可能发生在其他骨骼中,包括上肢、骨盆或头颈部骨骼。患者骨肉瘤倾向于扩散至肺部或“跳跃性的”转移至其他骨骼,通过现代放射学检测手段,能够从大约25%的新诊断的骨肉瘤患者中识别出转移性肿瘤[3]。局部病例骨肉瘤患者需接受化疗和局部切除手术,手术后通常需要植入内置假体或截肢,由甲氨蝶呤(methotrexate)、阿霉素(adriamycin)、顺铂(cisplatin)和异环磷酰胺(Isophosphamide)组成的新辅助化疗方案,缩写为MAPI,于1970年代开始,作为减小原发性骨肉瘤体积、降低手术率和治疗远端微转移的主要手段[4]。从那时起,局部骨肉瘤患者的5年总生存率(overall survival (OS) rates)能够接近70%~80%。然而,初诊时即有转移灶的患者、缓解后复发的患者或对MAPI方案无反应的患者,其5年生存率极差,仅约为20% [4] [5]。因此,在诊断时评估高风险患者的预后并进行早期干预非常重要[6]。美国癌症联合委员会(American Joint Committee On Cancer, AJCC)分期和肌肉骨骼系统协会(MSTS/Enneking)分期是目前最广泛使用的分期系统,其基于初诊时的临床特征,如肿瘤大小、组织学分级、肿瘤与间室的关系,有无跳跃灶或转移,对骨肉瘤患者治疗指导及术后生存预测等方面有着十分重要的意义[7] [8]。但除了上述纳入的预后因子外,其他因子也被报告与临床预后相关如年龄、肿瘤大小、位置、组织学类型、部位、肿瘤坏死率、碱性磷酸酶水平、病理性骨折、p53基因的表达等[9] [10] [11] [12] [13]。列线图作为一种预测风险的工具可对个体患者的信息进行整合,并提供精细化的治疗策略,相较于传统分期可以对患者更加细致的分层,在提倡肿瘤个体化治疗的今天,越来越多的列线图被开发出来,本文旨在介绍近些年发表的列线图工具,以帮助临床医师选择最合适的治疗方案。

2. 列线图(Nomograms)简介

2.1. 列线图

又称诺模图,由法国数学家莫里斯·奥卡涅(Maurice d'Ocagne)最早于1880年提出,最早应用于工程学,其目的是为了将复杂的工程力学等公式以图形的方式准确、直观的展现出来。此后,在科学、工程、军事、临床研究和流行病学等方面,均有广泛的应用[14] [15]。列线图是建立在多因素回归分析的基础上,根据纳入模型的各个变量对结局变量的影响程度进行量化并赋值,最后将各个危险因素的值总和成最终分值,可视化最终分值对应的结局概率。列线图的表现形式是图形化的,根据回归方程的结果,按照特定比例的画出多个线段,通过作图的方式能够便捷的推算出某个个体在特定时间发生某事件的概率[16]。自

1997年 Puppo 和 Perachino 首次应用列线图模型预测前列腺癌淋巴结转移以来, 现已被广泛应用于临床预测和决策[17]。

2.2. 列线图的构建

2.2.1. 确定研究人群和预测结局

来自多中心或基于人群队列的模型更具有普遍适用性; 结局变量一般是疾病的复发、转移或死亡, 结局变量的特点是定义明确和容易重复测量。

2.2.2. 纳入选择变量

纳入变量需根据先前的研究或合理的临床推理, 选择与结果密切相关的变量, 以便消除因缺失数据而排除的变量, 并保持数据收集的一致性。常用的变量包括年龄、性别、肿瘤大小、组织分级、淋巴结受累情况、远处转移、肿瘤大小、病理性骨折、肿瘤坏死率、碱性磷酸酶水平等。

2.2.3. 选择模型

列线图可以表示各种统计模型的结果。最常见的是采用多因素回归分析以确定因变量和结局之间的关系并建立模型, Cox 比例风险模型通常用于生存分析, logistic 回归通常用于预测肿瘤发生风险的概率。

2.2.4. 列线图的验证与评价

列线图需要在不同人群进行测试和验证来评估预测能力。验证分为内部验证和外部验证, 内部验证则是原始数据集中按比例随机获取的子数据集进行交叉验证, 因此难以避免偏差, 使得验证结果的准确度具有一定的局限性。列线图的评价指标包括区分度和校准度, 区分度是指结局事件是否发生的能力, 主要通过一致性指数(the concordance index, C 指数)或者受试者工作特征曲线的曲线下面积(area under curve, AUC)表示。C 指数越接近 1, 该模型的区分度越好, 而当 C 指数等于 0.5, 则模型没有预测能力。当结局事件为二分类变量时, C 指数还等于 ROC 曲线下的面积, $AUC < 0.65$ 代表模型区分能力较差, $0.65\sim 0.75$ 表示模型有一定的区分能力, >0.75 则表示模型区分能力较好。模型的校准度(calibration)用于评估模型中预测概率和实际发生概率的一致程度。最常用的方法是绘制校准曲线, 拟合曲线和标准曲线的拟合程度越高, 预测准确性越高。另外, 临床决策曲线(decision curve analysis, DCA)可用于评价模型的临床效用, 即风险人群或患者因模型的获益率[16]。

3. 列线图在临床中的应用

3.1. 预测患者化疗疗效及并发症

造血系统毒性是骨肉瘤患者化疗的并发症之一。目前, 含甲氨喋呤(MTX)的多药联合化疗已成为国际上治疗 OS 指南推荐的化疗方案, 白细胞减少症(LP)是 MTX 治疗最常见的并发症之一, 大约 16.8% 的患者在 MTX 治疗后出现 IV 级 LP, 发生 III 级和 IV 级 LP 的患者通常需要床旁隔离治疗, 并需使用抗生素和抗真菌药物, 以防止感染的发生, 这延缓了化疗过程的进展, 增加了用药风险。2022 年吴海晓等人纳入 2017~2021 年天津医科大学肿瘤医院共收集 35 例 OS 患者(构建队列)。另外 12 名 2019 年至 2021 年期间在 p.a.h hertsen 莫斯科肿瘤研究中心的 OS 患者也参加了研究(外部验证队列), 分别将患者分为 LP 组和非 LP 组, 在绘制 MTX 给药后 0 h、6 h、24 h、48 h、72 h 的 C_{MTX} 曲线后得出, 当 C_{MTX} 浓度在 6 h 和 24 h 分别大于 $112\ \mu\text{mol/L}$ 和 $1\ \mu\text{mol/L}$ 时, LP 的发生率显著增加, 并根据 Logistic 回归分析结果建立列线图预测模型[18]。该模型预测 LP 风险的准确度较高, C 指数为 0.869 (95%CI: 0.810~0.929)。此外, 该模型的校准曲线都很接近此 45 度线, 预测值与实测值一致性较好, 并且通过计算 AUC, 发现这两个时间点的预测性能无显著差异($P > 0.05$), 与 24 h 相比, 6 h 的 C_{MTX} 能更早地预警 LP, 指导必要早

期的治疗。此外,对于患者新辅助化疗后的疗效如何,主要依靠传统的MRI和CT对于肿瘤体积的变化,但肿瘤大小并无法反映肿瘤内部的生化信息。张璐、钟靖宇等人分别从CT及MRI计算机断层图像中提取特定的放射学特征,基于机器学习计算特定的放射组学评分结合临床特征绘制了可视化的放射组学列线图[19][20][21],有助于识别化疗后组织学反应不佳者,早期改变化疗方案,以避免多周期的化疗无效。

3.2. 预测患者发生转移

骨肉瘤发生远处转移的患者预后极差,即便接受化疗和手术的治疗,其5年生存率约为30%,肺转移是骨肉瘤转移的主要部位,其次是淋巴转移。郑盛平等人建立基于美国国立癌症研究所数据库(Surveillance, Epidemiology, and End Results, SEER)设计了预测肺转移相关特异的列线图[22],并经外部验证有效,内部验证和外部验证的AUC分别为0.805(95%CI: 0.758~0.846)和0.753(95%CI: 0.661~0.831),结果显示肿瘤大小、淋巴转移、骨转移是肺转移最重要的风险变量,这与大部分研究得出的结论也一致:骨转移的概率仅为8%~10%,但骨转移和淋巴结转移常提示多部位的转移,局部淋巴转移受累可能是由于肿瘤实质浸润到周围,如关节囊和滑囊,导致肿瘤细胞播散到淋巴系统,外科医生在切除肿瘤的过程中应更注意区域淋巴结的状态,已达到根治和保肢的目的,早期的手术切除控制局部肿瘤的进展是十分重要的,遗憾的是,此研究并未将手术变量纳入。李文乐等人开展基于seer数据库的大样本回顾建立预测骨肉瘤淋巴转移的列线图[23],单因素和多因素分析显示手术、化疗、肿瘤大小、肺转移,远处转移是影响患者淋巴转移的危险因素,训练组和对照组的AUC值分别为0.805(95%CI: 0.781~0.827)和0.808(95%CI: 0.723~0.877)。相较前者,其加入了手术信息,该模型的表现更好。此外,该团队还开发了网络计算器,便于临床医师更便捷的使用,为患者提供个体化治疗及合适的随访时间。

3.3. 预测患者生存期

预测术后生存模型的研究较多[24][25][26][27],这类研究数据大部分来源于seer数据库,近年来仅有少量报告对模型进行了外部验证,杨乾坤等人基于SEER数据库,将1066例骨肉瘤患者的数据被随机分为发展队列(n=800)和验证队列1(n=266)。另一组来该研究中心的126例患者作为验证队列2。纳入变量主要包括年龄、性别、种族、肿瘤部位、手术分期、手术方式、组织学分级、组织学亚型、AJCC分期、肿瘤大小,进行单因素和多因素Cox分析,以确定3年和5年总生存期(OS)和癌症特异性生存期(CSS)的列线图[27]。训练队列中OS和CSS的c指数分别为0.818和0.829。相比之下,验证队列1和验证队列2的OS和CSS的c指数分别为0.843和0.834,0.736和0.782,是目前骨肉瘤患者个体化预后和生存预测较为可靠的工具。近些年,许多团队结合基因组学、转录组学和蛋白质组学特征结合临床因素对这些模型进行完善[28][29][30]。然而已发表的标记物大多无特异性,没有一种可以被视为骨肉瘤真正的“生物标记物”。分子标志物研究面临多重挑战,包括样本收集和质量,临床信息差,数量少,缺乏验证研究,无法解释肿瘤异质性,难以广泛的推广应用。

4. 小结

列线图在肿瘤学领域的研究成为当前热点,但列线图在应用方面也存在一些问题[31]。现有研究均是回顾性分析,无法确定治疗的具体措施,各个医疗中心的手术适应症可能不同,这可能导致选择偏倚。其次,现有报告数据大部分来源于SEER数据库和肿瘤基因组图谱(Cancer Genome Atlas, TCGA)等公共数据库,由于骨肉瘤发病率较低,仅有少量报告采用了多个中心的数据进行建模并且进行了外部验证。另外,有些列线图是基于miRNA或者lncRNA等一类较难获取的预测因子构建,由于医院不具备检测这些变量的设备和专业人员,这类模型并不适应基层医院。未来需要多个地区多个医院配合才能真正发挥预

测模型的价值, 并且及时更新模型, 医生可以为患者提供更合适的治疗策略, 安排合理的随访时间间隔, 从而避免不必要的医疗资源和费用。

参考文献

- [1] Sadykova, L.R., Ntekim, A.I., Muyangwa-Semenova, M., Rutland, C.S., Jeyapalan, J.N., Blatt, N. and Rizvanov, A.A. (2020) Epidemiology and Risk Factors of Osteosarcoma. *Cancer Investigation*, **38**, 259-269. <https://doi.org/10.1080/07357907.2020.1768401>
- [2] Mirabello, L., Troisi, R.J. and Savage, S.A. (2009) International Osteosarcoma Incidence Patterns in Children and Adolescents, Middle Ages and Elderly Persons. *International Journal of Cancer*, **125**, 229-234. <https://doi.org/10.1002/ijc.24320>
- [3] Odri, G.A., Tchicaya-Bouanga, J., Yoon, D.J.Y. and Modrowski, D. (2022) Metastatic Progression of Osteosarcomas: A Review of Current Knowledge of Environmental versus Oncogenic Drivers. *Cancers*, **14**, Article 360. <https://doi.org/10.3390/cancers14020360>
- [4] Hattinger, C.M., Patrizio, M.P., Fantoni, L., Casotti, C., Riganti, C. and Serra, M. (2021) Drug Resistance in Osteosarcoma: Emerging Biomarkers, Therapeutic Targets and Treatment Strategies. *Cancers*, **13**, Article 2878. <https://doi.org/10.3390/cancers13122878>
- [5] Mirabello, L., Troisi, R.J. and Savage, S.A. (2009) Osteosarcoma Incidence and Survival Rates from 1973 to 2004: Data from the Surveillance, Epidemiology, and End Results Program. *Cancer*, **115**, 1531-1543. <https://doi.org/10.1002/cncr.24121>
- [6] Beird, H.C., Bielack, S.S., Flanagan, A.M., Gill, J., Heymann, D., Janeway, K.A., Livingston, J.A. and Roberts, R.D., Strauss, S.J. and Gorlick, R. (2022) Osteosarcoma. *Nature Reviews Disease Primers*, **8**, Article No. 77. <https://doi.org/10.1038/s41572-022-00409-y>
- [7] Iasonos, A., Schrag, D., Raj, G.V. and Panageas, K.S. (2008) How to Build and Interpret a Nomogram for Cancer Prognosis. *Journal of Clinical Oncology*, **26**, 1364-1370. <https://doi.org/10.1200/JCO.2007.12.9791>
- [8] Danieli, M. and Gronchi, A. (2023) Staging Systems and Nomograms for Soft Tissue Sarcoma. *Current Oncology*, **30**, 3648-3671. <https://doi.org/10.3390/currenocol30040278>
- [9] Bakhshi, S. and Radhakrishnan, V. (2010) Prognostic Markers in Osteosarcoma. *Expert Review of Anticancer Therapy*, **10**, 271-287. <https://doi.org/10.1586/era.09.186>
- [10] 李明, 裴晓宁, 岳恺, 等. 血清指标对骨肉瘤化疗预后判别价值[J]. 中国矫形外科杂志, 2020, 28(19): 1770-1774.
- [11] 田聪, 王炯轶, 刘峰, 等. 合并病理性骨折对肢体骨肉瘤患者预后影响的 Meta 分析[J]. 肿瘤, 2015, 35(3): 312-321.
- [12] 流小舟, 周幸, 周光新, 等. 266 例四肢骨肉瘤患者的临床疗效分析[J]. 医学研究生学报, 2021, 34(4): 365-370. <https://doi.org/10.16571/j.cnki.1008-8199.2021.04.006>
- [13] Wu, X., Wang, J. and He, D. (2023) Establishment and Validation of a Competitive Risk Model for Predicting Cancer-Specific Survival in Patients with Osteosarcoma: A Population-Based Study. *Journal of Cancer Research and Clinical Oncology*. <https://doi.org/10.1007/s00432-023-05320-x>
- [14] Mahaffey, K.W., Granger, C.B., Sloan, M.A., Thompson, T.D., Gore, J.M., Weaver, W.D., White, H.D., Simoons, M.L., Barbash, G.I., Topol, E.J. and Califf, R.M. (1998) Risk Factors for in-Hospital Nonhemorrhagic Stroke in Patients with Acute Myocardial Infarction Treated with Thrombolysis: Results from GUSTO-I. *Circulation*, **97**, 757-764. <https://doi.org/10.1161/01.CIR.97.8.757>
- [15] Finnell, D.L., Davis, G.A., Cropp, C.D. and Ensom, M.H. (1998) Validation of the Hartford Nomogram in Trauma Surgery Patients. *Annals of Pharmacotherapy*, **32**, 417-421. <https://doi.org/10.1345/aph.17243>
- [16] Balachandran, V.P., Gonen, M., Smith, J.J. and DeMatteo, R.P. (2015) Nomograms in Oncology: More than Meets the Eye. *The Lancet Oncology*, **16**, E173-E180. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(14\)71116-7](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(14)71116-7)
- [17] Puppo, P. and Perachino, M. (1997) Clinical Stage, Prostate-Specific Antigen and Gleason Grade to Predict Extracapsular Disease or Nodal Metastasis in Men with Newly Diagnosed, Previously Untreated Prostate Cancer. *European Urology*, **32**, 273-279. <https://doi.org/10.1159/000480824>
- [18] Wu, H., Xu, G., Li, Z., Xu, Y., Lin, Y., Chekhonin, V.P., Peltzer, K., Wang, J., Li, S., Li, H., Zhang, J., Xue, Y., Ma, W., Wang, X. and Zhang, C. (2022) Nomogram Predicting Leukopenia in Osteosarcoma after High-Dose Methotrexate Chemotherapy. *Ageing*, **14**, 5023-5033. <https://doi.org/10.18632/ageing.203978>
- [19] Zhang, L., Ge, Y., Gao, Q., Zhao, F., Cheng, T., Li, H. and Xi, a Y. (2021) Machine Learning-Based Radiomics Nomogram with Dynamic Contrast-Enhanced MRI of the Osteosarcoma for Evaluation of Efficacy of Neoadjuvant Che-

- motherapy. *Frontiers in Oncology*, **11**, Article 758921. <https://doi.org/10.3389/fonc.2021.758921>
- [20] Zhong, J., Zhang, C., Hu, Y., Zhang, J., Liu, Y., Si, L., Xing, Y., Ding, D., Geng, J., Jiao, Q., Zhang, H., Yang, G. and Yao, W. (2022) Automated Prediction of the Neoadjuvant Chemotherapy Response in Osteosarcoma with Deep Learning and an MRI-Based Radiomics Nomogram. *European Radiology*, **32**, 6196-6206. <https://doi.org/10.1007/s00330-022-08735-1>
- [21] Lin, P., Yang, P.F., Chen, S., Shao, Y.Y., Xu, L., Wu, Y., Teng, W., Zhou, X.Z., Li, B.H., Luo, C., Xu, L.M., Huang, M., Niu, T.Y. and Ye, Z.M. (2020) A Delta-Radiomics Model for Preoperative Evaluation of Neoadjuvant Chemotherapy Response in High-Grade Osteosarcoma. *Cancer Imaging*, **20**, Article No. 7. <https://doi.org/10.1186/s40644-019-0283-8>
- [22] Zheng, S., Chen, L., Wang, J., Wang, H., Hu, Z., Li, W., Xu, C., Ma, M., Wang, B., Huang, Y., Liu, Q., Tang, Z.R., Liu, G., Wang, T., Li, W. and Yin, C. (2023) A Clinical Prediction Model for Lung Metastasis Risk in Osteosarcoma: A Multicenter Retrospective Study. *Frontiers in Oncology*, **13**, Article 1001219. <https://doi.org/10.3389/fonc.2023.1001219>
- [23] Li, W., Dong, S., Wang, B., Wang, H., Xu, C., Zhang, K., Li, W., Hu, Z., Li, X., Liu, Q., Wu, R. and Yin, C. (2022) The Construction and Development of a Clinical Prediction Model to Assess Lymph Node Metastases in Osteosarcoma. *Frontiers in Public Health*, **9**, Article 813625. <https://doi.org/10.3389/fpubh.2021.813625>
- [24] Shao, Z., Li, J., Liu, Z. and Bi, S. (2023) Establishment and Validation of Systematic Prognostic Nomograms in Patients over 60 Years of Age with Osteosarcoma: A Multicenter External Verification Study. *Cancer Medicine*, **12**, 9589-9603. <https://doi.org/10.1002/cam4.5736>
- [25] Li, W., Jin, G., Wu, H., Wu, R., Xu, C., Wang, B., Liu, Q., Hu, Z., Wang, H., Dong, S., Tang, Z.R., Peng, H., Zhao, W. and Yin, C. (2022) Interpretable Clinical Visualization Model for Prediction of Prognosis in Osteosarcoma: A Large Cohort Data Study. *Frontiers in Oncology*, **12**, Article 945362. <https://doi.org/10.3389/fonc.2022.945362>
- [26] Gao, B., Wang, M.D., Li, Y. and Huang, F. (2022) Risk Stratification System and Web-Based Nomogram Constructed for Predicting the Overall Survival of Primary Osteosarcoma Patients after Surgical Resection. *Frontiers in Public Health*, **10**, Article 949500. <https://doi.org/10.3389/fpubh.2022.949500>
- [27] Yang, Q.K., Lai, Q.Y., Wang, Y., Wang, Y., Yao, Z.X. and Zhang, X.J. (2021) Establishment and Validation of Prognostic Nomograms to Predict Overall Survival and Cancer-Specific Survival for Patients with Osteosarcoma. *Neoplasma*, **68**, 434-446. https://doi.org/10.4149/neo_2020_200617N639
- [28] Han, T., Wu, Z., Zhang, Z., Liang, J., Xia, C. and Yan, H. (2023) Comprehensive Analysis of Hypoxia-Related Genes for Prognosis Value, Immune Status, and Therapy in Osteosarcoma Patients. *Frontiers in Pharmacology*, **13**, Article 1088732. <https://doi.org/10.3389/fphar.2022.1088732>
- [29] Meng, J., Du, H., Lu, J. and Wang, H. (2023) Construction and Validation of a Predictive Nomogram for Ferroptosis-Related Genes in Osteosarcoma. *Journal of Cancer Research and Clinical Oncology*, **149**, 14227-14239. <https://doi.org/10.1007/s00432-023-05225-9>
- [30] Jin, Z., Wu, J., Lin, J., Wang, J. and Shen, Y. (2022) Identification of the Transcription Co-Factor-Related Gene Signature and Risk Score Model for Osteosarcoma. *Frontiers in Genetics*, **13**, Article 862803. <https://doi.org/10.3389/fgene.2022.862803>
- [31] Wang, X., Lu, J., Song, Z., Zhou, Y., Liu, T. and Zhang, D. (2022) From Past to Future: Bibliometric Analysis of Global Research Productivity on Nomogram (2000-2021). *Frontiers in Public Health*, **10**, Article 997713. <https://doi.org/10.3389/fpubh.2022.997713>