·论　　著·

基于SEER数据库骨巨细胞瘤的临床特征及列线图构建

刘小亮　荀建军　吴云霄

[**摘要**]　**目的**　探讨骨巨细胞瘤的临床特征，并构建预测生存情况的列线图。**方法**　选择2000～2018年美国国立癌症研究监测、流行病学和结果（SEER数据库）中诊断为骨巨细胞瘤的病例资料。通过单因素和多因素Cox回归分析确定影响患者预后的独立危险因素，用于构建预测3年、5年总体生存率的列线图，同时使用Harrell's一致性指数（C-index）、校正曲线、ROC曲线下面积对列线图进行验证。**结果**　共筛选出968例骨巨细胞瘤患者数据，被随机分为训练组（686例）和验证组（282例）。训练组多变量Cox回归分析结果显示年龄、肿瘤大小、分期、手术、原发部位、种族是危险因素，列线图的C-index在训练组和验证组分别为0.76（95%*CI* 0.75~0.78）、0.72（95%*CI* 0.69~0.74）。骨肉瘤患者3年、5年总体生存率的ROC曲线面积在训练集和验证集分别为0.68、0.61；0.63、0.59，显示列线图具有良好的预测效能，同时校准曲线显示预测生存率和实际生存率拟合良好。**结论**　年龄、肿瘤大小、分期、手术、原发部位、种族是影响骨肉瘤预后的危险因素，最终纳入列线图的构建。

[**关键词**]　骨巨细胞瘤；　列线图；　SEER数据库

Clinical characteristics and nomogram construction of giant cell tumor of bone based on SEER database

LIU Xiaoliang, XUN Jianjun, WU Yunxiao. Department of Orthopedics, The Fourth Hospital of Hebei Medical University, Shijiazhuang, Hebei 050011, China.

[Abstract]　Objective　To investigate the clinical features of giant cell tumor of bone and construct a nomogram that predicts survival. **Methods**　Case data on diagnosis of giant cell tumor of bone in the national cancer research surveillance, epidemiology, and results (SEER database) from 2000 to 2018 were selected. Independent risk factors affecting patient prognosis were determined by univariate and multivariate cox regression analysis, and a nomogram was used to predict the 3- and 5-years overall survival rates and the nomogram was verified by using Harrell's consistency index (C-index), correction curve, and area under the ROC curve. **Results**　A total of 968 patients with giant cell tumor of bone were screened and randomly divided into training group (686 cases) and validation group (282 cases). The results of multivariate cox regression analysis in the training group showed that age, tumor size, stage, surgery, primary site, and race were risk factors, and the C-index of the nomogram showed that the training group and the validation group were 0.76 (95% *CI* 0.75-0.78) and 0.72 (95% *CI* 0.69-0.74), respectively. The ROC curve areas of the 3- and 5-year overall survival rates of osteosarcoma patients were 0.68, 0.61 and 0.63, 0.59 in the training and validation sets, respectively, showing that the nomogram had good predictive power, while the calibration curve showed that the predicted survival rate and the actual survival rate fit well. **Conclusion**　Age, tumor size, stage, surgery, primary site, and race are risk factors affecting the prognosis of osteosarcoma, and are finally included in the construction of nomograms

[Key words]　giant cell tumor of bone;　nomogram;　SEER database

骨巨细胞瘤（giant cell tumor of bone，GCT）是一种原发性恶性骨肿瘤，局部侵袭性生长且复发率较高，有一定的远处脏器转移的倾向，最常见是肺部，肺转移的发生率约1%~9%，主要见于晚期和复发性肿瘤[1,2]。骨巨细胞瘤最常见于20~40岁患者，男女比例接近，好发于四肢长骨的干骺端和骨骺，包括股骨远端、胫骨远端和桡骨远端，很少影响骶骨、脊

DOI：10.13558/j.cnki.issn1672-3686.2023.002.005

作者单位：050011　河北石家庄，河北医科大学第四医院骨科（刘小亮、荀建军）；河北省人民医院全科（吴云霄）

柱、盆腔等中轴骨。由于其局部侵袭性行为，患者常见的临床表现为累关节的疼痛、肿胀和活动障碍等，典型的影像学特征为伴有骨重塑的单纯溶骨性改变、骨皮质变薄、骨内膜扇形改变[3~5]。手术切除或刮除是主要的治疗方式，但复发率较高，苯酚、液氮或聚甲基丙烯酸甲酯等局部佐剂以及高速毛刷可以有效地降低肿瘤的复发率[6]。

GCT发病率较低，且病例难以收集，每年的发病率约为百万分一，占原发性骨肿瘤的4%~5%[7~9]。SEER数据库是美国最全面的癌症发病率和生存率登记机构，利用SEER数据库构建相对科学、准确的预测模型，以便制定个性化的临床治疗方案[10]。

1　资料与方法

1.1　资料来源　利用SEER*Stat软件（8.3.9版本）提取2000年至2018年间被诊断为GCT的患者数据。排除年龄、肿瘤大小、分期、分级、原发部位、手术、放疗、化疗、种族、性别临床参数中有任意一项缺失或不明确者。

1.2　统计学方法　利用SPSS 24.0软件对GCT患者数据进行统计学分析，采用χ^2检验比较组间的临床特征。总体生存期被定义为从诊断到因任何疾病死亡的时间。根据患者总体生存时间使用X-tile软件计算年龄和肿瘤大小的cut off值，采用Kaplan-Meier方法构建累积生存曲线。在验证中利用Log-rank检验对危险因素进行单因素Cox回归分析，$P<0.05$的临床参数纳入多因素Cox回归分析，结果以风险比（hazard ratios，HR）和相应的95%置信区间表示。根据多因素Cox回归分析的结果，采用R软件3.6.1版（http://www.r-project.org/）中的rms包构建了预测患者3年和5年总体生存率列线图。利用C-index和受试者工作特征曲线曲线下面积用于对列线图的预测效能进行评价，C-index大于0.70代表良好的预测性能。在校准曲线上可以观察预测生存率和实际生存率拟合情况，进一步检测模型的预测效能。双侧检验$P<0.05$为差异有统计学意义。

2　结果

2.1　患者临床基本特征　本研究共纳入符合标准的968例GCT患者，随机分成训练组（626例）和验证组（282例），训练组的中位生存时间为75 d（95%*CI* 62~107），3年、5年的总体生存率为68.61%、40.10%。利用X-tile软件将年龄分为<69岁、69~79岁、>79岁三组，将肿瘤大小分为<93 mm、93~137 mm、>137 mm。训练组和验证组临床参数比较见表1。

表1　训练组和验证组临床参数/例

临床特征	训练组（n=626）	验证组（n=282）	χ^2	P
年龄			1.31	>0.05
<69岁	407	176		
69~79岁	165	67		
>79岁	114	39		
种族			1.59	>0.05
白种人	575	227		
黑种人	65	33		
其他	46	22		
原发部位			1.56	>0.05
下肢	393	172		
上肢	128	44		
骨盆	165	66		
分级			0.55	>0.05
高分化	15	8		
中分化	25	11		
低分化	145	56		
未分化	501	207		
分期			0.31	>0.05
远处转移	46	18		
局部生长	481	194		
局部侵袭	159	70		
手术			0.01	>0.05
是	629	259		
否	57	23		
化疗			3.92	>0.05
是	158	82		
否	528	200		
放疗			1.36	>0.05
是	642	267		
否	44	15		
肿瘤大小			3.13	>0.05
<93 mm	368	135		
93~137 mm	149	64		
>137 mm	169	83		
性别			0.03	>0.05
男	279	113		
女	407	169		

由表1可见，训练组与验证组各临床参数比较，差异均无统计学意义（P均>0.05）。

2.2 独立危险因素的筛选见封二图1

筛选出单因素Cox回归分析结果中P<0.05的独立危险因素，纳入多因素Cox回归分析，结合生存曲线得出年龄、肿瘤大小、分期、手术、原发部位、种族是影响GCT患者预后的危险因素。

2.3 列线图的构建和验证见图1

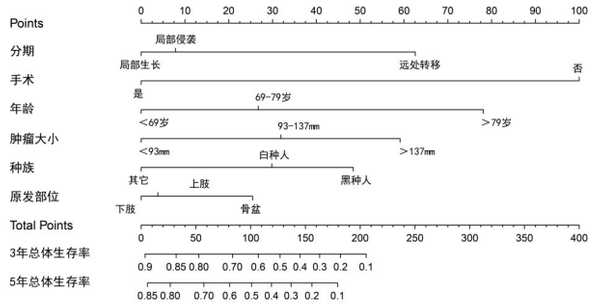

图1 患者3年和5年总体生存期的预后列线图

采用多因素Cox回归分析确定的危险因素，构建预测GCT患者3年和5年总生存期的预后列线图，列线图结果显示年龄、手术是影响预后关键的因素，其次是分级、分期、肿瘤大小、原发部位、种族。训练组C-index为0.76（95%*CI* 0.75~0.78），验证组C-index为0.72（95%*CI* 0.69~0.74），表示预测模型具有良好的预测效能。校准曲线显示预测生存率和实际生存率拟合良好，训练组和验证组患者3年、5年总体生存率的受试者工作特征曲线曲线下面积分别为0.68、0.61；0.63、0.59。

3 讨论

根据2020年世界卫生组织软组织和骨肿瘤分类，GCT被定义为中度恶性骨肿瘤，每年的发病率约为百万分之一。目前只有SEER数据库能够提供足够的病例数据支持GCT预测模型的构建。单一的预测因子是不准确的，因为具有相似病例特征的患者通常表现出不同的预后结果，列线图预测模型现已用于各种癌症研究，并且在预测生存率方面优于传统预测模型。

在本研究中通过单因素和多因素Cox回归分析，确定预后相关的危险因素，以此构建预测患者3年和5年总体生存率列线图模型，通过C-index、校准曲线、受试者工作特征曲线曲线下面积加以验证，均显示该模型具有良好的预测效能。多因素Cox回归分析结果显示年龄、肿瘤分期、肿瘤大小、原发部位、手术、种族是影响患者预后的危险因素，最终纳入模型的构建。本研究统计结果显示患者年龄越大，危险系数越高，预后越差，随着年龄的增加，老年患者通常患有慢性疾病且术后并发症较多。一些文献报道年龄与肿瘤术后复发及预后相关，如Kivioja等[11]报道的294例GCT患者中，20岁以下组术后复发率33%，20~40岁组术后复发率24%，40岁以上组复发率15%；随年龄增加，术后复发率降低，以上病灶多位于四肢。35例Enneking分期为S3期、经瘤包膜外分块切除的病例中，≤25岁组12例，无复发，>25岁组23例，9例复发，≤25岁组复发率低于>25岁组，随年龄增长，复发率呈递增趋势[12]。训练组中单因素Cox回归分析结果显示病理分级无统计学差异，未能纳入列线图的构建，可能与病例分布不均相关。目前临床多采用Campanacci病理分级来评估手术方式，据报道86例原发性GCT患者术后预后分析中结果显示Campanacci分级高是GCT患者术后3年复发的独立危险因素，Campanacci Ⅰ、Ⅱ级患者无病生存期<3年的比例为14.49%，而Campanacci Ⅲ级患者则为41.18%[13]，分化程度的高低是患者独立预后指标，分化程度越低预后生存越差。训练组中共有46例患者出现远处转移，主要为肺转移，与既往研究数据相符，Kaplan-Meier生存曲线显示出现远处转移的患者预后差，生存率低。He等[14]报道与病灶位于四肢骨的GCT患者相比，病灶位于中轴骨的患者术后复发率明显增高，本次研究列线图结果显示病灶位于四肢骨和中轴骨的患者3年总体生存率分别为63.34%、52.71%，病灶位于下肢骨、上肢骨的患者3年总体生存率为61.36%、69.32%。

手术切除肿瘤是GCT主要的治疗方式，包括局部广泛刮除和整体切除，局部广泛刮除术的复发率为27%~65%，高速毛刺、苯酚或液氮和聚甲基丙烯酸甲酯等局部佐剂的应用使复发率降低为12%~27%，整体切除的复发率降低为0~12%[15]。Morii等[16]研究报道在73例继发性局部恶性GCT中，手术加辅助化疗组和仅手术组的死亡率分别为30.6%（11/36例）和62.2%（23/37例），辅助化疗对原发局限性恶性GCT的疗效尚不清楚，但辅助化疗提高了继发局限性恶性GCT患者的生存期。Liu等[17]报道，辅助化疗对局部恶性GCT患者的总生存期无益处，但改善了无肺转移生存期，放射治疗与肿瘤继发恶性转化的风险相关。本研究显示放疗、化疗不影响

患者3年和5年的总体生存率。2013年，美国食品和药物管理局批准在无法切除肿瘤或者切除后出现严重功能障碍的患者中使用地舒单抗作为骨巨细胞瘤的靶点治疗，整体切除术前使用地舒单抗使肿瘤硬化，减少肿瘤溢出，降低局部复发率。然而，刮除术前使用地舒单抗也与较高的复发率和恶性转化相关，最近的一项系统综述报道，术前接受地舒单抗治疗并接受刮除术患者的复发率为20%~100%，而仅接受刮除术患者的复发率为0~50%[18,19]。

本研究属于回顾性研究，存在一定的局限性，需要前瞻性研究加以验证。随访结果和疾病相关参数的登记存在主观偏差。由于病例分布不均，肿瘤分级这一重要参数未纳入预测模型，用于评估预测能力的 C-index可能受到筛选的患者数据量的限制，从而降低了预测能力。

综上所述，年龄、手术、分期、原发部位、肿瘤大小、种族是影响GCT患者预后的危险因素。基于SEER数据库，我们构建了预测患者3年和5年总体生存率的列线图，为GCT患者的临床诊疗提供相对科学准确的预测模型。

参考文献

1 沈炜超，吕智.骨巨细胞瘤的临床治疗研究进展[J].医学综述，2021，27(2)：313-317.

2 Facchini G，Parmeggiani A，Peta G，et al.The role of percutaneous transarterial embolization in the management of spinal bone tumors：A literature review[J]. Eur Spine J，2021，30(10)：2839-2851.

3 Parmeggiani A，Miceli M，Errani C，et al.State of the art and new concepts in giant cell tumor of bone：Imaging features and tumor characteristics[J]. Cancers (Basel)，2021，13(24)：6298.

4 李晓博，姜海，薛英森，等 .骨巨细胞瘤X线、CT影像学征象及其诊断价值研究[J].中国CT和MRI杂志，2022，20(3)：177-179.

5 Amanatullah DF，Clark TR，Lopez MJ，et al.Giant cell tumor of bone[J]. Orthopedics，2014，37(2)：112-120.

6 Errani C，Ruggieri P，Asenzio MA，et al.Giant cell tumor of the extremity：A review of 349 cases from a single institution[J]. Cancer Treat Rev，2010，36(1)：1-7.

7 Verschoor AJ，Bovée JVMG，Mastboom MJL，et al.Incidence and demographics of giant cell tumor of bone in The Netherlands：First nationwide pathology registry study[J]. Acta Orthop，2018，89(5)：570-574.

8 Liede A，Hernandez RK，Tang ET，et al.Epidemiology of benign giant cell tumor of bone in the Chinese population[J]. J Bone Oncol，2018，12：96-100.

9 Tsukamoto S，Mavrogenis AF，Kido A，et al.Current concepts in the treatment of giant cell tumors of bone[J]. Cancers (Basel)，2021，13(15)：3647.

10 Xiang GH，Zhu JJ，Ke CR，et al.Nomograms predict overall survival and cancer-specific survival in patients with fibrosarcoma：A SEER-Based Study[J]. J Oncol，2020，2020：8284931.

11 Kivioja AH，Blomqvist C，Hietaniemi K，et al.Cement is recommended in intralesional surgery of giant cell tumors：A scandinavian sarcoma group study of 294 patients followed for a median time of 5 years[J]. Acta Orthop，2008，79(1)：86-93.

12 韦峰，王宇鸣，刘忠军，等.年龄对活动脊柱节段骨巨细胞瘤预后的影响[J].中国脊柱脊髓杂志，2014，24(6)：526-532.

13 刘莹，李颂，徐思蕊，等.86例原发性骨巨细胞瘤患者术后生活质量及预后分析[J].癌症进展，2019，17(18)：2172-2175.

14 He Y，Zhang J，Ding X.Prognosis of local recurrence in giant cell tumour of bone：what can we do?[J]. Radiol Med，2017，122(7)：505-519.

15 van der Heijden L，Dijkstra PDS，Blay JY，et al.Giant cell tumour of bone in the denosumab era[J]. Eur J Cancer，2017，77：75-83.

16 Morii R，Tsukamoto S，Righi A，et al.Effect of adjuvant chemotherapy on localized malignant giant cell tumor of bone：A systematic review[J]. Cancers (Basel)，2021，13(21)：5410.

17 Liu W，Chan CM，Gong L，et al.Malignancy in giant cell tumor of bone in the extremities[J]. J Bone Oncol，2020，26：100334.

18 Law GW，Yeo NEM，Howe TS，et al.Recommencement of denosumab for unresectable giant cell tumor of the cervical spine：A case report[J]. Spine (Phila Pa 1976)，2018，43(9)：E551-E556.

19 Raimondi A，Simeone N，Guzzo M，et al.Rechallenge of denosumab in jaw osteonecrosis of patients with unresectable giant cell tumour of bone：a case series analysis and literature review[J]. ESMO Open，2020，5(4)：e000663.

（收稿日期 2022-03-30）
（本文编辑 葛芳君）