

基于SEER数据库构建与验证儿童骨肉瘤的预后预测模型



张磊¹, 李豫皖², 吴吟丹³, 徐志⁴, 邵金富⁵

1. 张家港市第五人民医院儿科 (江苏张家港 215600)
2. 浙江大学医学院附属第一医院骨科 (杭州 310009)
3. 张家港市第一人民医院儿外科 (江苏张家港 215600)
4. 张家港市第五人民医院骨科 (江苏张家港 215600)
5. 张家港市第一人民医院儿内科 (江苏张家港 215600)

【摘要】目的 构建并验证儿童骨肉瘤患者预后预测模型。**方法** 收集 SEER 数据库中 2000 年至 2021 年确诊为骨肉瘤且年龄小于 14 岁的儿童患者数据, 以 7:3 比例随机分为训练集和验证集, 采用单因素和多因素 Cox 比例风险模型筛选预后影响因素, 构建预测模型并绘制列线图, 通过一致性指数 (C-index)、受试者工作特征曲线及其曲线下面积 (AUC) 和校准曲线、临床决策曲线进行模型效果评价。基于列线图模型计算风险评分并分为高危组和低危组, 采用 Kaplan-Meier 生存曲线进行生存分析。**结果** 共纳入 726 名儿童骨肉瘤患者, 训练集 508 例, 验证集 218 例。多因素 Cox 回归分析显示肿瘤大小 [HR=1.002, 95%CI (1.001, 1.004)]、淋巴结转移 [HR=3.341, 95%CI (2.368, 4.712)] 和手术方式 (根治性切除 [HR=0.382, 95%CI (0.219, 0.665)]、截肢 [HR=0.471, 95%CI (0.255, 0.870)]) 为预后影响因素。训练集与验证集中, 基于上述因素构建列线图模型的 C-index 分别为 0.715 和 0.690; 预测 1 年、3 年和 5 年肿瘤特异性生存率 AUC 分别为 0.833 与 0.810 (1 年)、0.751 与 0.718 (3 年)、0.708 与 0.657 (5 年)。校准曲线显示预测值与观察值高度一致。临床决策曲线显示, 该模型预测 1 年、3 年和 5 年肿瘤特异性生存率在一定的预测概率阈值范围时均显示出了一定的临床净效益。Kaplan-Meier 分析显示高危组生存率显著低于低危组 ($P < 0.05$)。**结论** 肿瘤大小、淋巴结转移、手术方式影响儿童骨肉瘤患者的预后, 本研究开发的儿童骨肉瘤生存预后的预测模型具有较好预测效果, 具有一定的临床应用价值。

【关键词】 儿童; 骨肉瘤; 预后; 预测模型; 列线图; SEER 数据库

【中图分类号】 R 735.7 **【文献标识码】** A

Construction and validation of a prognostic prediction model for osteosarcoma in children based on the SEER database

ZHANG Lei¹, LI Yuwan², WU Yindan³, XU Zhi⁴, SHAO Jinfu⁵

1. Department of Pediatrics, Zhangjiagang Fifth People's Hospital, Zhangjiagang 215600, Jiangsu Province, China

2. Department of Orthopedics, The First Affiliated Hospital, Zhejiang University School of Medicine, Hangzhou 310009, China

3. Department of Pediatric Surgery, Zhangjiagang First People's Hospital, Zhangjiagang 215600, Jiangsu

DOI: 10.12173/j.issn.1004-5511.202409090

基金项目: 国家自然科学基金青年科学基金项目 (82302853)

通信作者: 邵金富, 主任医师, Email: sjf502@163.com

Province, China

4. Department of Orthopedics, Zhangjiagang Fifth People's Hospital, Zhangjiagang 215600, Jiangsu Province, China

5. Department of Pediatric Medicine, Zhangjiagang First People's Hospital, Zhangjiagang 215600, Jiangsu Province, China

Corresponding author: SHAO Jinfu, Email: sjf502@163.com

【Abstract】Objective To construct and validate a nomogram model for predicting the survival prognosis of pediatric osteosarcoma patients. **Methods** Data were collected from pediatric patients diagnosed with osteosarcoma based on the U.S. SEER database between 2000 and 2021, aged less than 14 years. Patients were randomly divided into a training set and a validation set in a 7 : 3 ratio. Univariate and multivariate Cox proportional hazards models were used to identify factors affecting survival, then the prediction model was constructed and nomogram was plotted. The nomogram was validated using the concordance index (C-index), the receiver operating characteristic curve and the area under the curve (AUC), calibration curves, and decision curve analysis. Patients were divided into high-risk and low-risk groups according to the risk scores which were calculated based on the nomogram model. Subgroup survival analyses were performed using Kaplan-Meier survival curves. **Results** A total of 726 pediatric osteosarcoma patients were included, with 508 in the training set and 218 in the validation set. Multivariate Cox regression analysis identified tumor size [HR=1.002, 95%CI (1.001, 1.004)], lymph node metastasis [HR=3.341, 95%CI (2.368, 4.712)], and surgical approach (radical resection) [HR=0.382, 95%CI (0.219, 0.665)]; amputation [HR=0.471, 95%CI (0.255, 0.870)] as independent prognostic factors. The C-index of the nomogram models constructed based on the above factors in the training and validation sets were 0.715 and 0.690, respectively. The AUC values for predicting 1-year, 3-year, and 5-year tumor specific survival rates were 0.833 and 0.810 (1-year), 0.751 and 0.718 (3-year), and 0.708 and 0.657 (5-year) in the training and validation sets, respectively. The calibration curve showed that the predicted values were highly consistent with the observed values. The clinical decision curve showed that the model had demonstrated a certain clinical net benefit in predicting 1-year, 3-year, and 5-year tumor specific survival rates within a certain prediction probability threshold range. Kaplan-Meier analysis showed that the survival rate of the high-risk group was significantly lower than that of the low-risk group ($P<0.05$). **Conclusion** This study successfully developed a nomogram model for predicting tumor-specific survival rates in pediatric osteosarcoma patients based on key prognostic factors including tumor size, lymph node metastasis status, and type of surgery, demonstrating good predictive performance and potential clinical utility.

【Keywords】 Children; Osteosarcoma; Prognosis; Predictive model; Nomogram; SEER database

骨肉瘤是儿童和青少年中最常见的原发性恶性骨肿瘤^[1-3]。青少年时期为发病高峰, 10 岁以下儿童的年发病率为 1.7/10 万, 而 10~19 岁患者年发病率为 8.2/10 万^[4]。虽然局限性骨肉瘤患者的 5 年生存率可达 65%~70%^[5], 但整体而言, 其生存率仍有待提高^[6-7]。一旦疾病发展至转移阶段, 患者的 5 年生存率显著下降, 仅为 19%~30%^[8-9], 早期诊断和治疗对改善骨肉瘤患者的预后至关重要。多项研究建立了骨肉瘤特异性生存率、总生存率、远处转移风险的预测模型^[10-11], 然而, 这些研究纳入的研究对象均包含成年人。美国国家癌症研究所的监测、流行病学和最终结果 (Surveillance, Epidemiology, and End Results, SEER) 数据库现已

被用于构建多种癌症类型的预后模型^[12-13], 因此, 本研究旨在利用 SEER 数据库, 针对儿童群体构建骨肉瘤的预后预测模型, 为儿童骨肉瘤的预后评估和临床治疗提供参考。

1 资料与方法

1.1 研究对象

本研究基于 SEER 数据库, 提取 2000 年至 2021 年期间确诊为骨肉瘤且年龄小于 14 岁的儿童患者数据。SEER 数据库覆盖约 28% 的美国人口, 包含 18 个癌症登记处^[14], 包括患者的人口统计学信息 (年龄、性别、种族)、肿瘤特征 (肿瘤分级、分期、大小、原发部位、转移部位)、

治疗(放疗、化疗、手术)、随访结果(生存状态、生存时间)等信息。

研究对象纳入标准:①年龄小于 14 岁;②采用《国际疾病分类肿瘤学专辑(第 3 版)》对骨肉瘤患者进行分类(ICD-O-3 组织学类型:9180-9187、9192-9195),包括未特指的骨肉瘤、成软骨细胞性骨肉瘤、毛细血管扩张性骨肉瘤、纤维母细胞性骨肉瘤、Paget 病性骨肉瘤、小细胞骨肉瘤、中心性骨肉瘤、骨内高分化骨肉瘤、骨膜骨肉瘤、骨旁骨肉瘤、高级别表面骨肉瘤。排除标准:①手术方式不明;②非原发性肿瘤;③肿瘤大小不明;④肿瘤位置不精确;⑤生存时间少于 1 个月。由于 SEER 数据公开匿名,因此本研究无需获伦理委员会审批。

1.2 数据收集

基于 SEER 数据库提取的儿童骨肉瘤患者相关变量涉及:①人口统计学信息,包括年龄、性别、种族;②肿瘤特征,包括诊断年份、原发部位、分级(期)、SEER 扩展分期、肿瘤大小(以 mm 为单位测量的最大直径)、是否淋巴结转移、是否骨转移、是否脑转移、是否肺转移等,其中,肿瘤的分级基于组织学恶性程度进行划分,分期则根据 TNM 系统确定;③治疗相关信息,包括手术方式、是否放疗、是否化疗;④肿瘤特异性生存期,定义为从诊断日期到排除非肿瘤因素导致的死亡后计算的生存时间;1 年、3 年和 5 年生存率分别定义为诊断后 1 年、3 年和 5 年内仍然存活的患者比例。

1.3 统计学分析

采用 SPSS 26.0 和 R 4.3.0 软件进行统计分析。正态分布的连续变量使用均值和标准差($\bar{x} \pm s$)表示,组间比较采用独立样本 *t* 检验或方差分析;不符合正态分布的连续变量使用中位数和四分位数 [$M(P_{25}, P_{75})$] 表示,组间比较采用 Mann-Whitney *U* 检验;计数资料以例数和百分比($n, \%$)表示,组间比较采用 χ^2 检验或 Fisher 确切概率法。

纳入数据按 7:3 的比例随机分为训练集和验证集。通过单因素 Cox 回归分析筛选预后影响因素,并使用多因素 Cox 回归在训练集中确定影响因素,计算影响因素的风险比(hazard ratio, HR)及 95% 置信区间(confidence interval, CI),并构建列线图预测骨肉瘤患儿 1 年、3 年

和 5 年的生存率。采用一致性指数(C-index)、受试者工作特征曲线(receiver operating characteristic curve, ROC)及其曲线下面积(area under curve, AUC)、校准曲线、临床决策曲线评价模型的区分度、校准度和临床适用性^[15]。时间依赖性 ROC 曲线用于评估列线图模型在不同随访时间点的判别能力,通过计算不同时间点的 AUC 值来反映模型预测准确性随时间的变化趋势。在训练集和验证集中,根据列线图模型为每位患者计算总的风险评分,并按照总风险评分的中位数将患者分为高危组和低危组,通过 Kaplan-Meier 生存曲线和 Log-rank 检验比较高危风险组之间的生存差异。以 $P < 0.05$ 为差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 一般情况

本研究共纳入 726 名儿童骨肉瘤患者,其中训练集 508 例(69.97%)、验证集 218 例(30.03%)。除肿瘤原发部位存在显著差异外($P=0.008$),训练集和验证集之间其他人口统计学特征和临床特征均无显著差异($P > 0.05$),见表 1。

2.2 单变量和多变量 Cox 回归分析

以 $P < 0.1$ 为标准,单因素 Cox 回归分析结果显示肺转移、脑转移、骨转移、淋巴结转移、肿瘤大小、分级(期)、手术方式、放疗、SEER 扩展分期 9 个因素影响患者预后,见表 2。将这 9 个变量纳入多因素 Cox 回归模型中,采用后退法选择最佳模型,最终确定肿瘤大小 [HR=1.002, 95%CI (1.001, 1.004)]、淋巴结转移 [HR=3.341, 95%CI (2.368, 4.712)]、根治性切除手术 [HR=0.382, 95%CI (0.219, 0.665)] 和截肢 [HR=0.471, 95%CI (0.255, 0.870)] 是患者预后的影响因素,见表 2。根据肿瘤大小、淋巴结转移和手术 3 个影响因素构建了预测骨肉瘤患儿肿瘤特异性生存率的列线图,见图 1。

2.3 列线图模型效能评估

该列线图在训练集和验证集的一致性指数分别为 0.715[95%CI (0.670, 0.760)] 和 0.690[95%CI (0.612, 0.768)]。训练集中,该列线图预测 1 年、3 年、5 年生存率的 AUC 分别为 0.833[95%CI (0.716, 0.951)]、0.751[95%CI (0.694, 0.808)]、0.708[95%CI (0.651, 0.766)]。验证集中,列

表1 训练集和验证集基线资料比较 (n, %)

Table 1. Comparison of baseline characteristics between the training set and the validation set (n, %)

变量	合计 (n=726)	训练集 (n=508)	验证集 (n=218)	U/χ^2 值	P值
年龄 (岁)*	11.00 (9.00, 13.00)	11.00 (9.00, 13.00)	11.00 (9.00, 13.00)	0.279	0.779
性别				1.475	0.225
男	363 (50.00)	262 (51.57)	101 (46.33)		
女	363 (50.00)	246 (48.43)	117 (53.67)		
诊断年份 (年)				1.446	0.485
2000—2009	217 (29.89)	157 (30.91)	60 (27.52)		
2010—2019	432 (59.50)	295 (58.07)	137 (62.84)		
2020—2021	77 (10.61)	56 (11.02)	21 (9.63)		
种族				1.019	0.601
白种人	540 (74.38)	380 (74.80)	160 (73.39)		
黄种人	83 (11.43)	60 (11.81)	23 (10.55)		
黑种人	103 (14.19)	68 (13.39)	35 (16.06)		
原发部位				6.981	0.008
其它	35 (4.82)	17 (3.35)	18 (8.26)		
四肢	691 (95.18)	491 (96.65)	200 (91.74)		
分级 (期)				-	0.700 [#]
I~II	16 (2.20)	10 (1.97)	6 (2.75)		
III~IV	406 (55.92)	282 (55.51)	124 (56.88)		
不明	304 (41.87)	216 (42.52)	88 (40.37)		
SEER扩展分期				0.192	0.979
不明	484 (66.67)	341 (67.13)	143 (65.60)		
局部	50 (6.89)	35 (6.89)	15 (6.88)		
区域	134 (18.46)	92 (18.11)	42 (19.27)		
远处转移	58 (7.99)	40 (7.87)	18 (8.26)		
手术方式				2.764	0.429
保守	47 (6.47)	34 (6.69)	13 (5.96)		
根治性切除	479 (65.98)	336 (66.14)	143 (65.60)		
截肢	138 (19.01)	100 (19.69)	38 (17.43)		
局部切除	62 (8.54)	38 (7.48)	24 (11.01)		
放疗	22 (3.03)	13 (2.56)	9 (4.13)	0.800	0.371
化疗	704 (96.97)	494 (97.24)	210 (96.33)	0.178	0.673
肿瘤大小 (mm)*	90.00 (67.25, 130.75)	90.00 (66.00, 130.00)	96.50 (70.25, 140.00)	1.239	0.215
淋巴结转移				1.310	0.519
不明	436 (60.05)	312 (61.42)	124 (56.88)		
否	130 (17.91)	88 (17.32)	42 (19.27)		
是	160 (22.04)	108 (21.26)	52 (23.85)		
骨转移	18 (2.48)	13 (2.56)	5 (2.29)	<0.001	1.000
脑转移	2 (0.28)	1 (0.20)	1 (0.46)	-	0.511 [#]
肺转移	93 (12.81)	62 (12.20)	31 (14.22)	0.389	0.533
侧边				2.956	0.228
不明	20 (2.75)	11 (2.17)	9 (4.13)		
右侧	357 (49.17)	246 (48.43)	111 (50.92)		
左侧	349 (48.07)	251 (49.41)	98 (44.95)		
肿瘤特异性生存状态				0.079	0.778
生存	526 (72.45)	366 (72.05)	160 (73.39)		
骨肉瘤特异性死亡	200 (27.55)	142 (27.95)	58 (26.61)		
生存时间 (月)*	55.50 (23.00, 116.00)	55.50 (23.00, 118.25)	55.50 (23.00, 113.75)	-0.250	0.803

注: *不符合正态分布的连续变量使用中位数和四分位数[M (P₂₅, P₇₅)]表示; #组间比较采用Fisher确切概率法。

表2 训练集中儿童骨肉瘤患者特异生存率相关单因素和多因素的Cox比例风险分析
Table 2. Univariate and multivariate Cox proportional hazards analysis of factors associated with tumor-specific survival in the training set

变量	单因素Cox回归分析			多因素Cox回归分析		
	HR值 (95%CI)	P值	P值	HR值 (95%CI)	P值	P值
年龄	0.996 (0.936, 1.060)	0.904	-	-	-	-
性别						
男	Ref.	-	-	-	-	-
女	0.909 (0.654, 1.264)	0.570	-	-	-	-
诊断年份 (年)						
2000—2009	Ref.	-	-	-	-	-
2010—2019	1.020 (0.721, 1.444)	0.910	-	-	-	-
2020—2021	0.780 (0.186, 3.272)	0.735	-	-	-	-
种族						
白种人	Ref.	-	-	-	-	-
黄种人	1.142 (0.693, 1.883)	0.602	-	-	-	-
黑种人	1.044 (0.633, 1.721)	0.866	-	-	-	-
原发部位						
其它	Ref.	-	-	-	-	-
四肢	0.575 (0.269, 1.230)	0.154	-	-	-	-
分级 (期)						
I-II	Ref.	-	-	-	-	-
III-IV	0.504 (0.221, 1.150)	0.104	-	-	-	-
不明	0.349 (0.147, 0.825)	0.017	-	-	-	-
SEER扩展分期						
不明	Ref.	-	-	-	-	-
局部	0.383 (0.156, 0.945)	0.037	0.614 (0.234, 1.613)	0.322	0.322	0.322
区域	0.787 (0.504, 1.229)	0.292	1.083 (0.650, 1.805)	0.759	0.759	0.759
远处转移	2.249 (1.420, 3.560)	0.001	0.622 (0.328, 1.178)	0.145	0.145	0.145
手术方式						
保守	Ref.	-	-	-	-	-
根治性切除	0.326 (0.188, 0.565)	<0.001	0.382 (0.219, 0.665)	0.001	0.001	0.001
截肢	0.462 (0.250, 0.853)	0.014	0.471 (0.255, 0.870)	0.016	0.016	0.016
变量						
局部切除	0.481 (0.229, 1.012)	0.054	0.570 (0.270, 1.202)	0.140	0.140	0.140
放疗						
否	Ref.	-	-	-	-	-
是	2.609 (1.220, 5.582)	0.013	1.107 (0.464, 2.639)	0.819	0.819	0.819
化疗						
否	Ref.	-	-	-	-	-
是	4.716 (0.660, 33.719)	0.122	-	-	-	-
肿瘤大小	1.003 (1.001, 1.004)	0.002	1.002 (1.001, 1.004)	0.033	0.033	0.033
淋巴结转移						
不明	Ref.	-	-	-	-	-
否	0.489 (0.178, 1.346)	0.166	0.521 (0.189, 1.436)	0.208	0.208	0.208
是	3.571 (2.540, 5.018)	<0.001	3.341 (2.368, 4.712)	<0.001	<0.001	<0.001
骨转移						
否	Ref.	-	-	-	-	-
是	4.565 (2.129, 9.791)	<0.001	1.614 (0.652, 3.997)	0.300	0.300	0.300
脑转移						
否	Ref.	-	-	-	-	-
是	13.866 (1.896, 101.385)	0.010	1.646 (0.175, 15.438)	0.663	0.663	0.663
肺转移						
否	Ref.	-	-	-	-	-
是	3.534 (2.403, 5.195)	<0.001	1.370 (0.729, 2.576)	0.329	0.329	0.329
侧边						
不明	Ref.	-	-	-	-	-
右侧	0.483 (0.195, 1.201)	0.117	-	-	-	-
左侧	0.531 (0.214, 1.316)	0.171	-	-	-	-

线图预测 1 年、3 年、5 年生存率的 AUC 分别为 0.810[95%CI (0.654, 0.967)]、0.718[95%CI (0.617, 0.819)] 和 0.657[95%CI (0.554, 0.761)], 见图 2。

训练集和验证集的时间依赖性 ROC 曲线表

明, 在不同的阈值设置下, 模型的识别能力随时间增加 AUC 值下降, 至第 20 个月 AUC 数值趋于稳定, 维持在 0.7 水平附近, 见图 3。训练集和验证集的校准曲线显示该列线图的预测值与观测

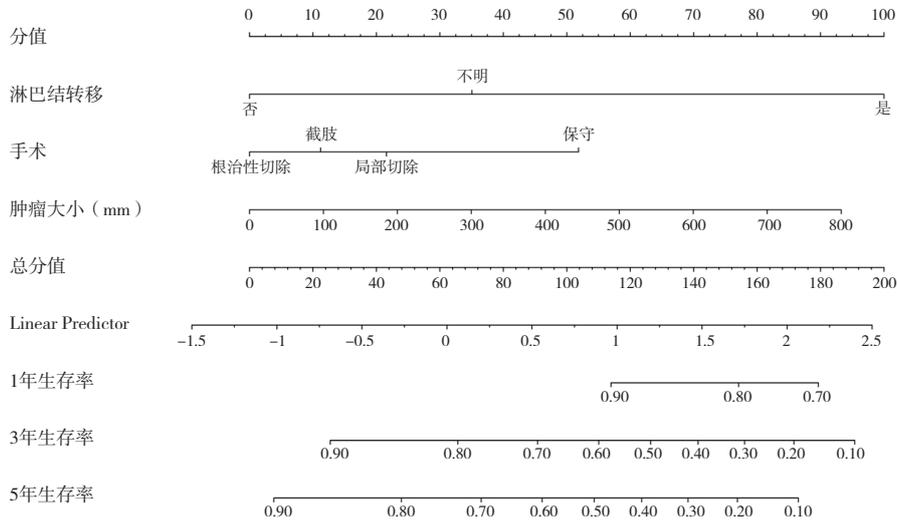


图1 儿童骨肉瘤患者预后生存率的列线图

Figure 1. Nomogram for predicting the survival prognosis of pediatric osteosarcoma patients

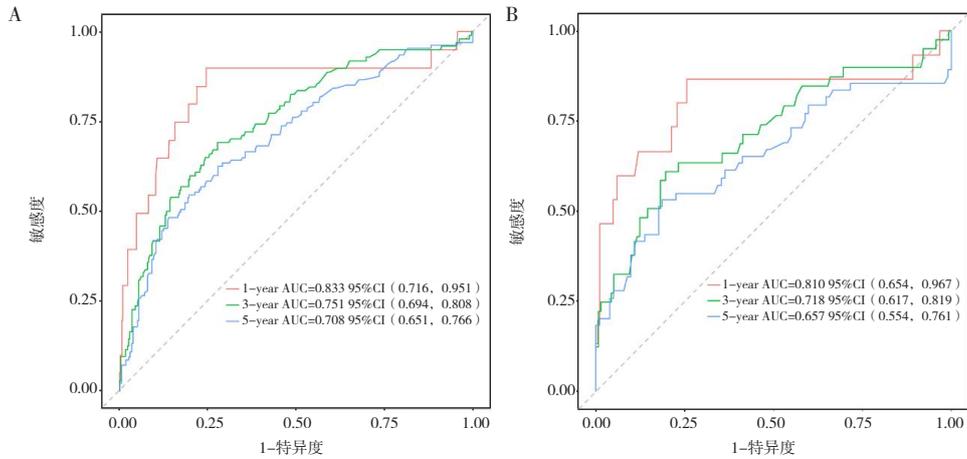


图2 列线图模型的ROC曲线及AUC

Figure 2. ROC curves and AUC for the nomogram model

注: A.训练集; B.验证集。

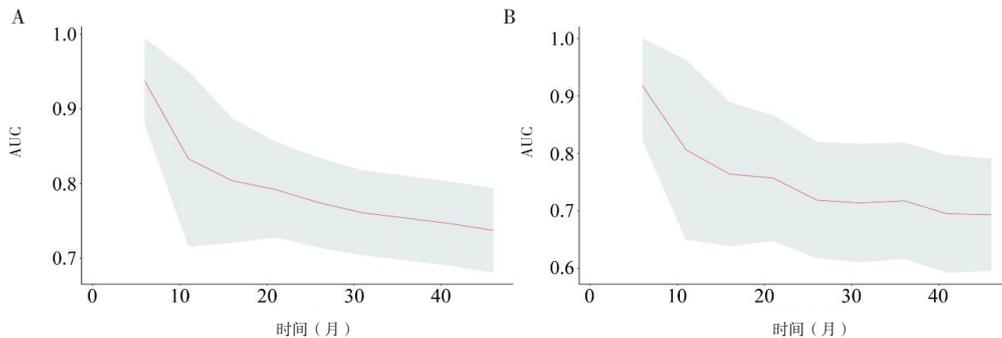


图3 列线图模型的时间依赖性ROC曲线

Figure 3. Time-dependent ROC curves for the nomogram model

注: A.训练集; B.验证集。

值具有较高的一致性，证明该列线图具有良好的准确度，见图4。

临床决策曲线显示，该模型在1年、3年、5年时均显示出了一定的临床净效益。训练集中预测1年、3年、5年生存情况时，根据模型的预

测概率进行干预的临床净收益高于对所有人不进行干预和对所有人进行干预对应的预测概率，阈值范围分别为0.01~0.33、0.14~0.73、0.19~0.61；验证集中该阈值范围分别为0.01~0.72、0.12~0.87、0.17~0.57，见图5。

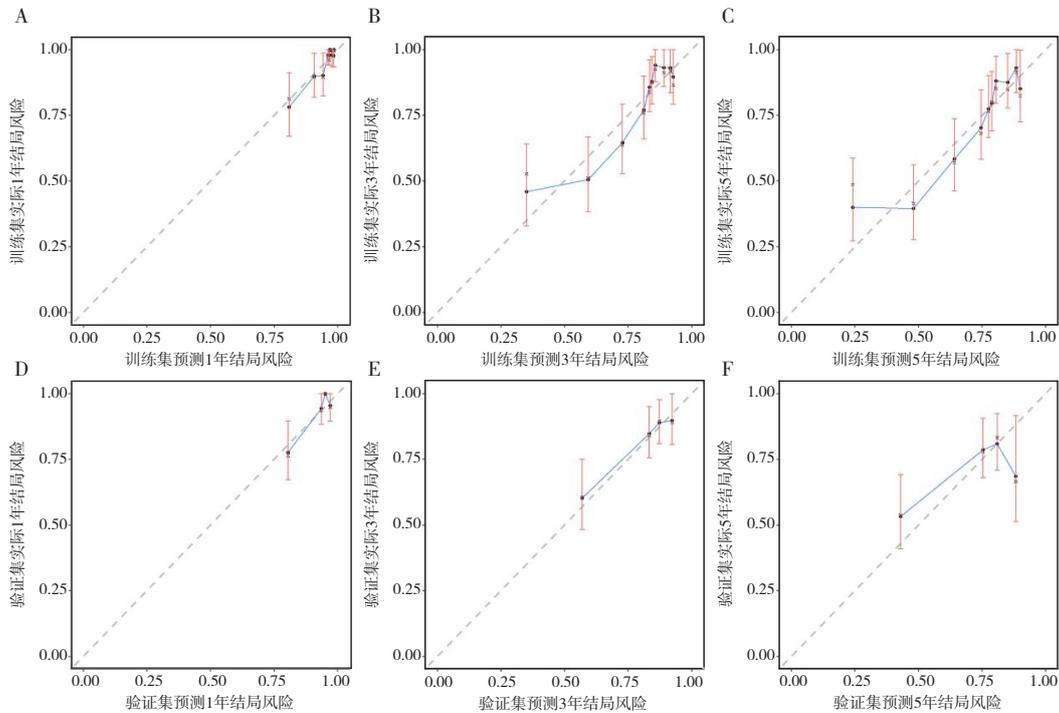


图4 列线图模型预测1年、3年、5年生存情况的校准曲线

Figure 4. Calibration curves for predicting 1-, 3-, and 5-year survival using the nomogram model

注：A、B、C分别为训练集1年、3年、5年生存情况校准曲线；D、E、F分别为验证集1年、3年、5年生存情况校准曲线。

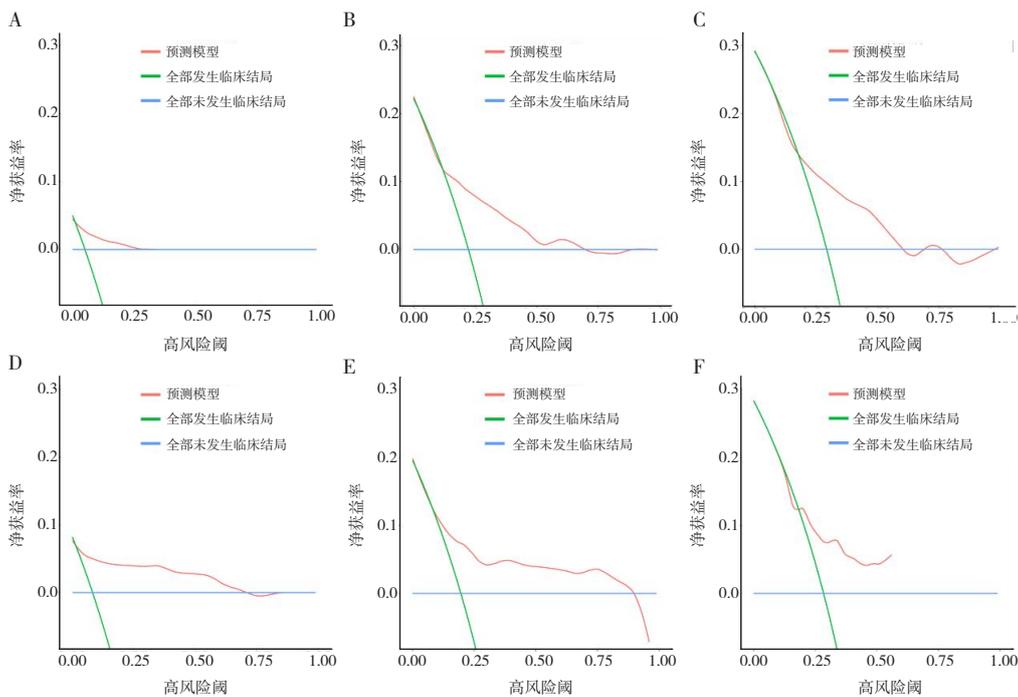


图5 列线图模型预测1年、3年、5年生存期的决策分析曲线

Figure 5. Decision curve analysis for predicting 1-, 3-, and 5-year survival using the nomogram model

注：A、B、C分别为训练集1年、3年、5年生存情况的临床决策曲线；D、E、F分别为验证集1年、3年、5年生存情况的临床决策曲线。

2.4 生存分析

在训练集中，1 年、3 年、5 年的生存率分别为 88.19% (448/508)、63.19% (321/508) 和 48.62% (247/508)。在验证集中，1 年、3 年和 5 年的生存率分别为 85.32% (186/218)、64.78% (141/218) 和 48.17% (105/218)。根据列线图模型计算每位患者的总风险评分，并以中位数为界将患者划分为高危组和低危组。在训练集中，

总风险评分的中位数为 49.92，其中高危组 254 例，低危组 254 例；在验证集中以训练集总风险评分中位数划分，其中高危组 109 例，低危组 109 例。Kaplan–Meier 生存分析结果显示，无论在训练集还是验证集中，高危组患者的肿瘤特异性生存率均显著低于低危组，差异具有统计学意义 ($P < 0.05$)，见图 6。

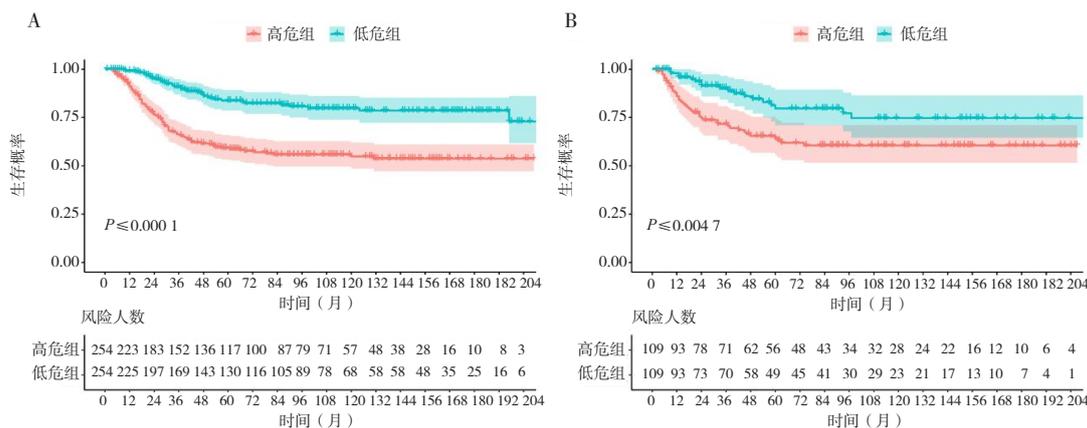


图6 高危组和低危组骨肉瘤患者的Kaplan–Meier生存曲线分析

Figure 6. Kaplan–Meier survival analysis of osteosarcoma patients in high-risk group and low-risk group

注：A.训练集，B.验证集。

3 讨论

骨肉瘤是儿童常见的恶性骨肿瘤，其发病高峰主要集中在青少年时期。当前辅助化疗的应用使骨肉瘤患者的生存率由单纯手术治疗的15%~17%提高到70%^[16-18]。然而，近30年来整体生存率并未取得显著提升，提示尽管治疗手段不断进步，疾病本身的生物学特性依然对预后有较大影响，既往研究表明各种预后因素（年龄、肿瘤部位、手术类型、局部复发）均会影响患者的生存期^[19-20]。在本研究中，通过对SEER数据库中2000年至2021年间确诊的儿童骨肉瘤病例进行回顾性分析，发现肿瘤大小、淋巴结转移和手术方式影响患者的生存率。

肿瘤大小作为评估肿瘤负荷和生物学侵袭性的关键指标，在多项研究中均被证实与患者预后密切相关^[5,8]。徐志等^[21]对脊柱骨肉瘤的研究发现，肿瘤尺寸越大，患者生存率越低，且肿瘤尺寸超过100 mm时死亡风险明显升高，提示肿瘤体积对预后具有重大影响。本研究结果亦显示，随着肿瘤尺寸的增大，患者的风险比呈现逐步上

升的趋势，原因可能是大体积肿瘤更易发生局部侵袭及微转移，从而使早期治疗的效果受到影响。较大的肿瘤不仅提示肿瘤细胞增殖较快、恶性程度较高，同时也可能在影像学检查中提示病灶边界不清、局部浸润现象明显。

淋巴结转移作为衡量肿瘤播散能力的重要指标，在本研究中也表现出显著的独立预后意义。既往研究和临床实践中，骨肉瘤的转移评估多聚焦于远处器官，尤其是肺部的转移情况^[8-9]，但本研究结果显示，淋巴结转移同样对儿童骨肉瘤患者的生存具有较大影响。淋巴结作为免疫监控的重要节点，其受累不仅反映了肿瘤局部侵袭力的增强，同时也可能标志着肿瘤已通过淋巴系统播散至其他区域。因此，对于存在淋巴结转移迹象的患者，常规化疗的同时，如何进一步开展局部淋巴结清扫或探索针对性免疫治疗措施，将成为提高局部控制率和整体生存率的重要内容。本研究结果也提示临床医生在评估儿童骨肉瘤时，不能仅局限于对远处转移的关注，淋巴结状态的评估同样不可忽视。

手术治疗在骨肉瘤的综合治疗中占据核心地

位,其方式直接关系到局部病灶的彻底清除和患者生活质量的保障。本研究也发现,采用根治性切除手术和截肢的患者具有更好的预后。根治性手术通常伴随更广泛的切除范围和可能的辅助化疗或放疗,其优势在于能够更彻底地清除局部病灶,从而降低局部复发风险。相较而言,截肢虽然在某些预后较差的病例中显示出较高的生存概率,但同时也不可避免地对患者的肢体功能和心理状态造成长期较大的影响,其应用需要权衡利弊。因此,如何在保证肿瘤彻底切除的前提下尽可能保留肢体功能,是当前骨肉瘤外科治疗亟待解决的问题。在临床实践中,根据患者的具体病情、肿瘤部位和预后风险,制定个体化的手术方案将更有助于改善整体生存率和生活质量。

除上述三个主要指标外,文献中常报道年龄、性别、种族、肿瘤分级以及原发部位等因素对骨肉瘤预后具有一定影响^[10-11, 22-23]。在本研究中,年龄、性别和种族不是独立的预后因素,这可能与儿童骨肉瘤患者年龄分布较为集中、样本量限制以及数据记录不全有关。值得注意的是,年龄在儿童群体内的差异较小,其生物学意义可能不如成人阶段那样明显。性别和种族因素则可能受到社会和环境等多方面因素的干扰,导致在统计学上未显示独立意义。对于肿瘤分级,尽管部分文献表明高级别肿瘤预后较差,但本研究因病例分级信息不全,统计结果未能充分反映这一点。原发部位方面,虽然已有研究认为靠近中轴线(如脊柱、骨盆)的肿瘤预后较差^[22-23],但由于本研究中绝大部分病例集中在四肢,其影响未能得到充分展示。

本研究仍存在一定局限性。首先,由于数据来源于数据库,部分关键临床变量(如手术切缘状态、局部复发情况以及分子生物学指标)未能获得,可能影响预后影响因素的全面评估。其次,数据中部分信息记录不全,如肿瘤分级和转移状态的不明确,可能在一定程度上掩盖了其他潜在预后影响因素的影响。此外,研究对象仅限于美国地区的儿童患者,其结果的外推性有待进一步验证。未来的研究应考虑整合多中心数据和前瞻性队列,同时引入更多分子生物学及免疫学指标,以期构建出更加精准和个体化的预后评估体系,为临床治疗决策提供更可靠的依据。

综上所述,本研究基于 SEER 数据库构建了

儿童骨肉瘤预后的预测模型,识别出多个独立预后因素,除传统关注的远处转移外,淋巴结转移、手术方式、肿瘤大小等因素同样对生存具有显著影响。所构建的列线图模型具有良好的预测性能和临床实用性。本研究为精准评估儿童骨肉瘤患者的预后风险提供了有力工具,也为个体化治疗策略的制定提供了理论支持,具有一定的临床推广价值。

伦理声明: 不适用

作者贡献: 研究设计: 张磊; 数据收集与论文撰写: 张磊、李豫皖、吴吟丹、徐志; 研究指导与论文修改: 邵金富

数据获取: 本研究中使用和(或)分析的数据可联系通信作者获取

利益冲突声明: 无

致谢: 不适用

参考文献

- 1 Papakonstantinou E, Athanasiadou KI, Markozannes G, et al. Prognostic factors in high-grade pediatric osteosarcoma among children and young adults: Greek nationwide registry for childhood hematological malignancies and solid tumors (NARECHEM-ST) data along with a systematic review and Meta-analysis[J]. *Cancer Epidemiol*, 2024, 90: 102551. DOI: [10.1016/j.canep.2024.102551](https://doi.org/10.1016/j.canep.2024.102551).
- 2 Ward E, DeSantis C, Robbins A, et al. Childhood and adolescent cancer statistics, 2014[J]. *CA Cancer J Clin*, 2014, 64(2): 83-103. DOI: [10.3322/caac.21219](https://doi.org/10.3322/caac.21219).
- 3 单正丽, 郭豫, 彭雪华. 儿童常见原发性恶性骨肿瘤影像学表现[J]. *中华放射学杂志*, 2023, 57(10): 1142-1146. [Shan ZL, Guo Y, Peng XH. Imaging findings of common primary malignant bone tumors in children[J]. *Chinese Journal of Radiology*, 2023, 57(10): 1142-1146.] DOI: [10.3760/cma.j.cn112149-20230628-00445](https://doi.org/10.3760/cma.j.cn112149-20230628-00445).
- 4 Nagarajan R, Weigel BJ, Thompson RC, et al. Osteosarcoma in the first decade of life[J]. *Med Pediatr Oncol*, 2003, 41(5): 480-483. DOI: [10.1002/mpo.10403](https://doi.org/10.1002/mpo.10403).
- 5 Meyers PA, Schwartz CL, Krailo M, et al. Osteosarcoma: a randomized, prospective trial of the addition of ifosfamide and/or muramyl tripeptide to cisplatin, doxorubicin, and high-dose methotrexate[J]. *J Clin Oncol*, 2005, 23(9): 2004-2011. DOI: [10.1200/JCO.2005.06.031](https://doi.org/10.1200/JCO.2005.06.031).
- 6 Boam T, Rogoyski BG, Jawaid W, et al. Do children with osteosarcoma benefit from pulmonary metastasectomy? a systematic review of published studies and "real world" outcomes[J]. *Ann Surg*, 2024, 280(2): 235-240. DOI: [10.1097/SLA.0000000000006239](https://doi.org/10.1097/SLA.0000000000006239).

- 7 Smrke A, Anderson PM, Gulia A, et al. Future directions in the treatment of osteosarcoma[J]. *Cells*, 2021, 10(1): 172. DOI: [10.3390/cells10010172](https://doi.org/10.3390/cells10010172).
- 8 Kager L, Zoubek A, Pötschger U, et al. Primary metastatic osteosarcoma: presentation and outcome of patients treated on neoadjuvant cooperative osteosarcoma study group protocols[J]. *J Clin Oncol*, 2003, 21(10): 2011–2018. DOI: [10.1200/JCO.2003.08.132](https://doi.org/10.1200/JCO.2003.08.132).
- 9 Pastorino U, Palmerini E, Porcu L, et al. Lung metastasectomy for osteosarcoma in children, adolescents, and young adults: proof of permanent cure[J]. *Tumori*, 2023, 109(1): 79–85. DOI: [10.1177/03008916211053048](https://doi.org/10.1177/03008916211053048).
- 10 Yang QK, Lai QY, Wang Y, et al. Establishment and validation of prognostic nomograms to predict overall survival and cancer-specific survival for patients with osteosarcoma[J]. *Neoplasma*, 2021, 68(2): 434–446. DOI: [10.4149/neo_2020_200617N639](https://doi.org/10.4149/neo_2020_200617N639).
- 11 Lu S, Wang Y, Liu G, et al. Construction and validation of nomogram to predict distant metastasis in osteosarcoma: a retrospective study[J]. *J Orthop Surg Res*, 2021, 16(1): 231. DOI: [10.1186/s13018-021-02376-8](https://doi.org/10.1186/s13018-021-02376-8).
- 12 苏小涵, 谭巧, 曾姣, 等. 基于 SEER 数据库构建和验证男性乳腺癌预后模型 [J]. *医学新知*, 2024, 34(6): 611–621. [Su XH, Tan Q, Zeng J, et al. Construction and validation of a prognostic model for male breast cancer based on the SEER database[J]. *Yixue Xinzhi Zazhi*, 2024, 34(6): 611–621.] DOI: [10.12173/j.issn.1004-5511.202401099](https://doi.org/10.12173/j.issn.1004-5511.202401099).
- 13 刘建, 师金, 田国. 基于 SEER 数据库的年轻肺腺癌晚期患者预后预测及风险分层的模型构建 [J]. *解放军医学杂志*, 2024, 49(8): 889–896. [Liu J, Shi J, Tian G. Construction of prognosis prediction and risk stratification model for young patients with advanced lung adenocarcinoma based on SEER database[J]. *Medical Journal of Chinese People's Liberation Army*, 2024, 49(8): 889–896.] DOI: [10.11855/j.issn.0577-7402.1133.2024.0327](https://doi.org/10.11855/j.issn.0577-7402.1133.2024.0327).
- 14 Cronin KA, Ries LA, Edwards BK. The surveillance, epidemiology, and end results (SEER) program of the national cancer institute[J]. *Cancer*, 2014, 120 Suppl 23: 3755–3757. DOI: [10.1002/cncr.29049](https://doi.org/10.1002/cncr.29049).
- 15 Vickers AJ, Cronin AM, Elkin EB, et al. Extensions to decision curve analysis, a novel method for evaluating diagnostic tests, prediction models and molecular markers[J]. *BMC Med Inform Decis Mak*, 2008, 8: 53. DOI: [10.1186/1472-6947-8-53](https://doi.org/10.1186/1472-6947-8-53).
- 16 Luetke A, Meyers PA, Lewis I, et al. Osteosarcoma treatment—where do we stand? A state of the art review[J]. *Cancer Treat Rev*, 2014, 40(4): 523–532. DOI: [10.1016/j.ctrv.2013.11.006](https://doi.org/10.1016/j.ctrv.2013.11.006).
- 17 薛晓川, 周阳云, 魏兰懿, 等. 中药联合化疗药物治疗骨肉瘤的研究进展 [J]. *中成药*, 2024, 46(6): 1948–1954. [Xue XC, Zhou YY, Wei LY, et al. Research progress on the combination of traditional Chinese medicine and chemotherapy drugs for the treatment of osteosarcoma[J]. *Chinese Traditional Patent Medicine*, 2024, 46(6): 1948–1954.] DOI: [10.3969/j.issn.1001-1528.2024.06.028](https://doi.org/10.3969/j.issn.1001-1528.2024.06.028).
- 18 景义生, 谢兴文, 李宁, 等. 缓释化疗系统在骨肉瘤治疗中的研究进展 [J]. *肿瘤*, 2023, 43(12): 984–992. [Jing YS, Xie XW, Li N, et al. Research progress of slow-release chemotherapy system for osteosarcoma[J]. *Tumor*, 2023, 43(12): 984–992.] DOI: [10.3781/j.issn.1000-7431.2023.2303-0118](https://doi.org/10.3781/j.issn.1000-7431.2023.2303-0118).
- 19 Kim MS, Lee SY, Lee TR, et al. Prognostic nomogram for predicting the 5-year probability of developing metastasis after neo-adjuvant chemotherapy and definitive surgery for AJCC stage II extremity osteosarcoma[J]. *Ann Oncol*, 2009, 20(5): 955–960. DOI: [10.1093/annonc/mdn723](https://doi.org/10.1093/annonc/mdn723).
- 20 蔡猛, 流小舟, 樊根涛, 等. 20–40 岁四肢骨肉瘤患者预后分析 [J]. *医学研究生学报*, 2021, 34(6): 604–608. [Cai M, Liu XZ, Fan GT, et al. Prognostic analysis of extremity osteosarcoma in patients aged 20–40 years[J]. *Journal of Medical Research & Combat Trauma Care*, 2021, 34(6): 604–608.] DOI: [10.16571/j.cnki.1008-8199.2021.06.008](https://doi.org/10.16571/j.cnki.1008-8199.2021.06.008).
- 21 徐志, 陈运动, 孙玉洁, 等. 基于 SEER 数据库美国脊柱骨肉瘤患者数据: 治疗结果及预后预测模型的建立与验证 [J]. *中国组织工程研究*, 2025, 29(30): 6583–6590. [Xu Z, Chen YD, Sun YJ, et al. Data of spinal osteosarcoma patients in united states based on SEER database: construction and validation of a prediction model for treatment outcomes and prognosis[J]. *Chinese Journal of Tissue Engineering Research*, 2025, 29(30): 6583–6590.] DOI: [10.12307/2025.904](https://doi.org/10.12307/2025.904).
- 22 Berner K, Bruland ØS. Prognostic impact of proximal versus distal localization in extremity long bone osteosarcomas[J]. *Anticancer Res*. 2019, 39(5): 2459–2466. DOI: [10.21873/anticancer.13365](https://doi.org/10.21873/anticancer.13365).
- 23 Oberlin O, Deley MC, Bui BN, et al. Prognostic factors in localized Ewing's tumours and peripheral neuroectodermal tumours: the third study of the French society of paediatric oncology (EW88 study)[J]. *Br J Cancer*, 2001, 85(11): 1646–1654. DOI: [10.1054/bjoc.2001.2150](https://doi.org/10.1054/bjoc.2001.2150).

收稿日期: 2024 年 09 月 18 日 修回日期: 2024 年 12 月 18 日

本文编辑: 李绪辉 曹越

引用本文: 张磊, 李豫皖, 吴吟丹, 等. 基于 SEER 数据库构建与验证儿童骨肉瘤的预后预测模型 [J]. *医学新知*, 2025, 35(7): 800–809. DOI: [10.12173/j.issn.1004-5511.202409090](https://doi.org/10.12173/j.issn.1004-5511.202409090).
Zhang L, Li YW, Wu YD, et al. Construction and validation of a prognostic prediction model for osteosarcoma in children based on the SEER database[J]. *Yixue Xinzhi Zazhi*, 2025, 35(7): 800–809. DOI: [10.12173/j.issn.1004-5511.202409090](https://doi.org/10.12173/j.issn.1004-5511.202409090).