

# 构建和验证用于预测脊柱脊索瘤患者 特异性生存率的列线图

黄章恒, 范志毅, 赵力, 孙贺

(承德医学院附属医院脊柱外科, 河北 承德 067000)

**摘要:**目的 构建并验证预测脊柱脊索瘤患者癌症特异性生存率(CSS)的列线图模型。方法 从监测、流行病学和最终结果数据库中选取1998年~2015年脊柱脊索瘤患者316例。按7:3比例随机分为训练队列和验证队列。采用单因素和多因素Cox分析来确定脊柱脊索瘤患者的独立预后因素,构建预测患者1、3、5年的癌症特异性生存率的列线图。使用训练队列中的数据行列线图的内部验证,验证队列中的数据行列线图的外部验证。结果 原发部位、疾病分期、组织学类型、手术、年龄是脊柱脊索瘤患者独立的预后因素。预测1、3和5年CSS的曲线下面积在训练队列中分别为0.821、0.856和0.920,在验证队列中分别为0.728、0.804和0.839。列线图校准曲线显示,列线图所预测的结果与实际观察结果间有较高的一致性。结论 列线图为脊柱脊索瘤患者提供了更准确的预后预测,可以使用列线图将患者分为不同的风险群体,从而优化患者的治疗方案。

**关键词:**脊柱脊索瘤;癌症特异性生存率;列线图;流行病学;预后

中图分类号:R739.4

文献标识码:A

DOI:10.3969/j.issn.1006-1959.2021.15.017

文章编号:1006-1959(2021)15-0066-05

## Construction and Validation of A Nomogram for Predicting the Specific Survival Rate of Patients with Spinal Chordoma

HUANG Zhang-heng, FAN Zhi-yi, ZHAO Li, SUN He

(Spine Surgery, Affiliated Hospital of Chengde Medical University, Chengde 067000, Hebei, China)

**Abstract:** **Objective** To construct and validate a nomogram model for predicting the cancer-specific survival rate (CSS) of patients with spinal chordoma. **Methods** 316 patients with spinal chordoma from 1998 to 2015 were selected from the database of surveillance, epidemiology and final results. According to the ratio of 7:3, they were randomly divided into training queue and verification queue. Univariate and multivariate Cox analysis were used to determine the independent prognostic factors of patients with spinal chordoma, and to construct a nomogram to predict the cancer-specific survival rate of patients at 1, 3, and 5 years. Using the internal verification of the data row and nomogram in the training queue, and the external verification of the data row and nomogram in the verification queue. **Results** Primary site, disease stage, histological type, surgery, and age were independent prognostic factors for patients with spinal chordoma. The predicted area under the curve of CSS for 1, 3, and 5 years was 0.821, 0.856, and 0.920 in the training cohort, and 0.728, 0.804, and 0.839 in the validation cohort. The calibration curve of the nomogram showed that there was a high consistency between the results predicted by the nomogram and the actual observation results. **Conclusion** The nomogram provides a more accurate prognostic prediction for patients with spinal chordoma. The nomogram can be used to divide patients into different risk groups to optimize the treatment plan for patients.

**Key words:** Spinal chordoma; Cancer-specific survival rate; Nomogram; Epidemiology; Prognosis

脊索瘤(chordoma)是一种起源于未分化的脊索残留物的骨肿瘤,多数分布于脊柱(70%)<sup>[1,2]</sup>,十分罕见,美国的发病率仅为0.08/10万<sup>[3]</sup>。该病常表现出局部的侵袭性和高复发的特性<sup>[4]</sup>,因此患者的生存率和生活质量会受到严重影响,从而导致总的5年生存率仅为50%左右<sup>[5,6]</sup>。Stacchiotti S等<sup>[7]</sup>发表的脊索瘤治疗指南建议将手术切缘阴性的完全切除手术作为主要的治疗手段。但由于脊柱脊索瘤常位于重要的神经血管结构附近,根治性切除肿瘤较困难<sup>[8,9]</sup>。确定影响脊柱脊索瘤患者预后的因素具有重要意义。有研究表明手术切缘和远处转移是影响脊索瘤患者预后的独立因素<sup>[4,10]</sup>。然而,对于患者准

确的个体化生存预测,单一预后因素的作用是有限的,明确相关的预后因素并不能准确预测患者生存率。列线图是一种方便的统计工具,有助于预测单个癌症患者的预后<sup>[11]</sup>,列线图的明显优势是稳健性和更好的预测准确性,这增强了其对个体预后预测准确性的潜力,在预测生存率方面较TNM分期系统更稳定性和更准确。本研究从覆盖美国近监测、流行病学和最终结果(surveillance, epidemiology, and end results, SEER)数据库中收集了患者的临床信息绘制列线图,旨在为来预测脊柱脊索瘤患者的癌症特异性生存率(cancer-specific survival, CSS)的预测提供参考。

### 1 资料与方法

1.1 患者队列 SEER数据库包括18个癌症登记处,覆盖了大约30%的美国人口。该研究通过SEER\*Stat软件(版本8.3.6)访问SEER数据库来

作者简介:黄章恒(1995.11-),男,浙江温州人,硕士研究生,主要从事脊柱外科疾病的诊治研究

通讯作者:孙贺(1967.5-),男,河北承德人,硕士,主任医师,教授,主要从事脊柱外科疾病的诊治研究

获得患者相关数据。纳入标准:①被诊断为原发性恶性肿瘤的患者;②经组织学检查确认为脊索瘤的患者;③患者的原发部位仅限于脊柱。排除标准:①原发部位位于颅底的患者;②手术、放疗、化疗的治疗信息未知的患者;③疾病分期未知的患者;④肿瘤大小未知的患者。本研究共纳入了316例在1998年~2015年被诊断为脊柱脊索瘤的患者。所有患者按7:3的比例随机分为训练队列(224例)和验证队列(92例)。

1.2 变量 包括患者的人口学特征(年龄、性别、种族、婚姻状况)、疾病特征(组织学类型、肿瘤大小、疾病分期)、治疗方式(放疗、化疗和手术)、生存期和生命状况。通过X-tile软件确定CSS的最佳年龄截断值,分析不同年龄(<69岁、69~80岁和>80岁),不同种族(白人、黑人、其他)数据。根据第3版国际肿瘤组织学分类,本研究将脊索瘤分为普通型、软骨样、去分化型。根据美国癌症联合委员会TNM分期系统(2016年第8版),肿瘤大小通常分为两种: $\leq 8.0$  cm和 $>8.0$  cm<sup>[12]</sup>。本次研究随访的起点是脊索瘤的诊断日期,而研究的终点CSS是指从诊断之日到患者因脊索瘤而死亡的时间长度。

1.3 统计学分析 使用R软件将纳入研究的患者以7:3的比例随机分为训练队列和验证队列,采用

Cox比例风险模型进一步评估有意义的变量,确定独立的预后因素<sup>[13]</sup>。计算每个变量在CSS的相应95%置信区间内的风险比。根据独立的预后因素,基于R软件开发用于预测脊柱脊索瘤患者CSS的列线图模型。同时,曲线下面积(area under the curve, AUC)被用于评价列线图的预测性能。绘制校准曲线来评价预测结果与观察结果之间的一致性。本研究使用SPSS 25.0和R软件(3.6.1版本)进行统计分析,其中 $P<0.05$ (双侧)被认为具有统计学意义。

## 2 结果

2.1 脊柱脊索瘤患者的人口学和临床病理特征 患者特征以<69岁、白色人种、女性、普通型的脊柱脊索瘤为主。显示了所有脊柱脊索瘤患者具体的人口学和临床特征信息,见表1。

2.2 脊柱脊索瘤的预后危险因素 对所有可能影响脊柱脊索瘤患者的预后因素分别进行单因素Cox比例风险回归分析,结果显示原发部位、疾病分期、组织学类型、手术、年龄是CSS的相关因素;多因素Cox比例风险回归分析控制混杂变量后,原发部位、疾病分期、组织学类型、手术、年龄被确定为脊柱脊索瘤患者独立的预后因素,见表2。

表1 脊柱脊索瘤患者的基线人口统计学和临床特征[n(%)]

变量	训练队列(n=224)	验证队列(n=92)	变量	训练队列(n=224)	验证队列(n=92)
年龄(岁)			组织学类型		
<69	131(58.48)	58(63.04)	软骨样	5(2.23)	1(1.09)
69~80	59(26.34)	28(30.43)	普通型	215(95.98)	91(98.91)
>80	34(15.18)	6(6.52)	去分化型	4(1.79)	0
种族			疾病分期		
黑人	8(3.57)	6(6.52)	局限性	84(37.50)	40(43.47)
其他	17(7.59)	10(10.87)	区域性	125(55.80)	44(47.83)
白人	199(88.84)	76(82.61)	远处转移	15(6.70)	8(8.70)
性别			手术		
女性	89(39.73)	28(30.43)	根治性切除	99(44.20)	32(34.78)
男性	135(60.27)	64(69.56)	未接受手术	52(23.21)	26(28.26)
婚姻状况			次全切除	73(32.59)	34(36.96)
未婚	91(40.63)	38(41.30)	放疗		
已婚	133(59.38)	54(58.70)	未接受放疗	121(54.02)	43(46.74)
肿瘤大小(cm)			接受放疗	103(45.98)	49(53.26)
$\leq 8$	142(63.39)	60(65.22)	化疗		
$>8$	82(36.61)	32(34.78)	未接受化疗	217(96.88)	85(92.39)
原发部位			接受化疗	7(3.13)	7(7.61)
椎体	64(28.57)	30(32.61)			
骶骨/骨盆	160(71.43)	62(67.39)			

表2 脊柱脊索瘤患者的单因素和多因素 Cox 分析

因素	单因素 Cox 分析				多因素 Cox 分析			
	HR	95%CI		P	HR	95%CI		P
年龄(岁)								
<69	1				1			
69~80	2.643	1.514	4.613	0.001	2.915	1.568	5.419	0.001
>80	7.781	4.457	13.583	0.000	8.630	4.524	16.464	0.000
种族								
黑人	1							
其他	45227.524	0.000	1.727	0.941				
白人	66165.455	0.000	2.522	0.939				
性别								
女性	1							
男性	0.831	0.527	1.311	0.427				
原发部位								
椎体	1				1			
骶骨/骨盆	0.601	0.378	0.956	0.032	0.428	0.256	0.714	0.001
组织学类型								
软骨样	1				1			
普通型	0.301	0.093	0.971	0.045	0.086	0.023	0.323	0.000
去分化型	1.056	0.212	5.260	0.947	0.370	0.065	2.112	0.263
疾病分期								
远处转移	1				1			
局限性	0.176	0.082	0.380	0.000	0.136	0.058	0.320	0.000
区域性	0.251	0.124	0.510	0.000	0.177	0.079	0.396	0.000
手术								
根治性切除	1				1			
未接受手术	5.085	2.954	8.754	0.000	3.371	1.829	6.214	0.000
次全切除	1.107	0.609	2.013	0.739	1.143	0.595	2.195	0.688
放疗								
未接受放疗	1							
接受放疗	1.016	0.637	1.619	0.948				
化疗								
未接受化疗	1							
接受化疗	1.735	0.632	4.760	0.285				
肿瘤大小(cm)								
>8	1							
≤8	0.775	0.488	1.232	0.282				
婚姻状况								
未婚	1							
已婚	0.925	0.582	1.471	0.743				

2.3 列线图模型的构建和验证 基于5个独立的预后因素构建脊柱脊索瘤患者的预后列线图见图1; 预测1、3和5年CSS的AUC在训练队列中的值分别为0.821、0.856和0.920,而在验证队列中的值分别为0.728、0.804和0.839,提示该列线图具有较好

预测性能; 训练队列和验证队列的校准曲线均显示,列线图预测的结果与实际结果之间有很高的一致性较高,表明该列线图具有较高的预测准确性,见图2。

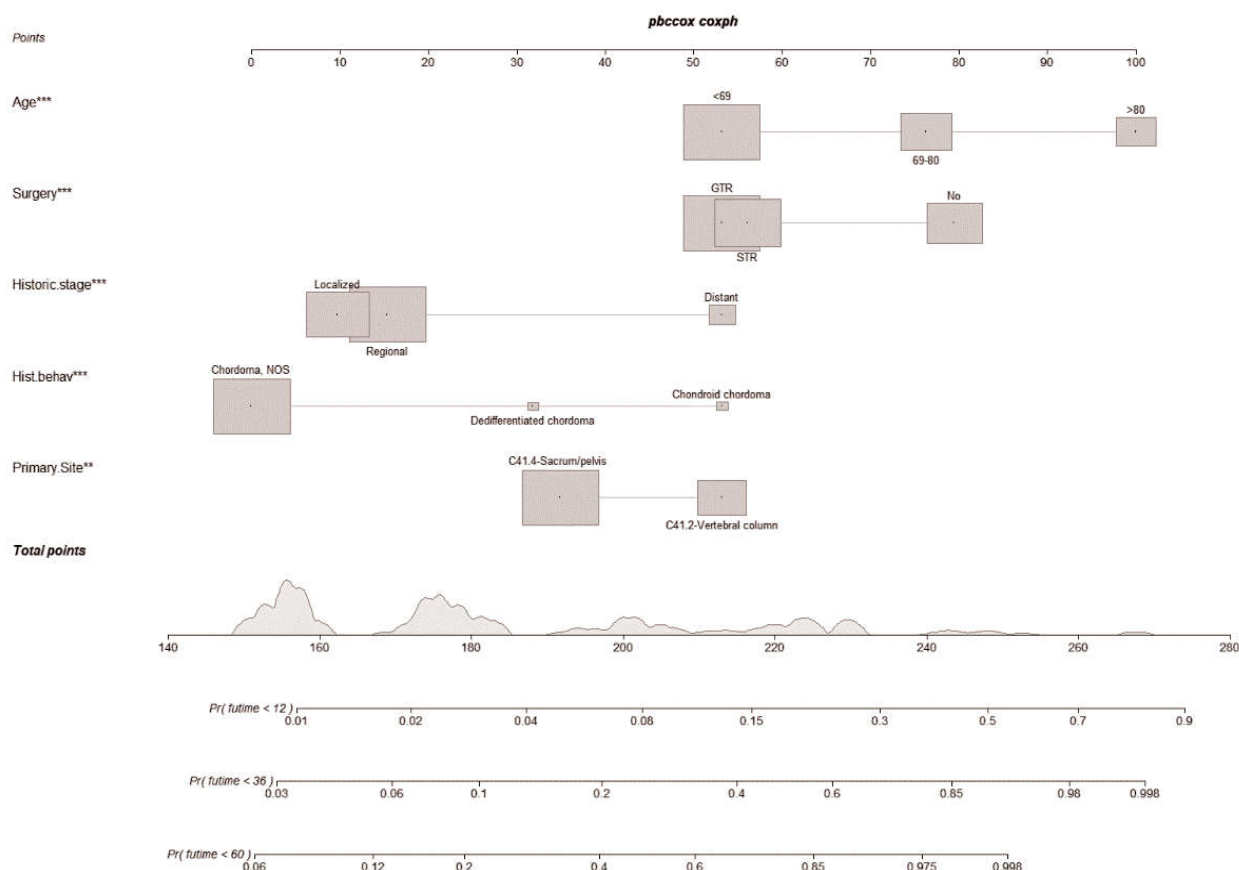
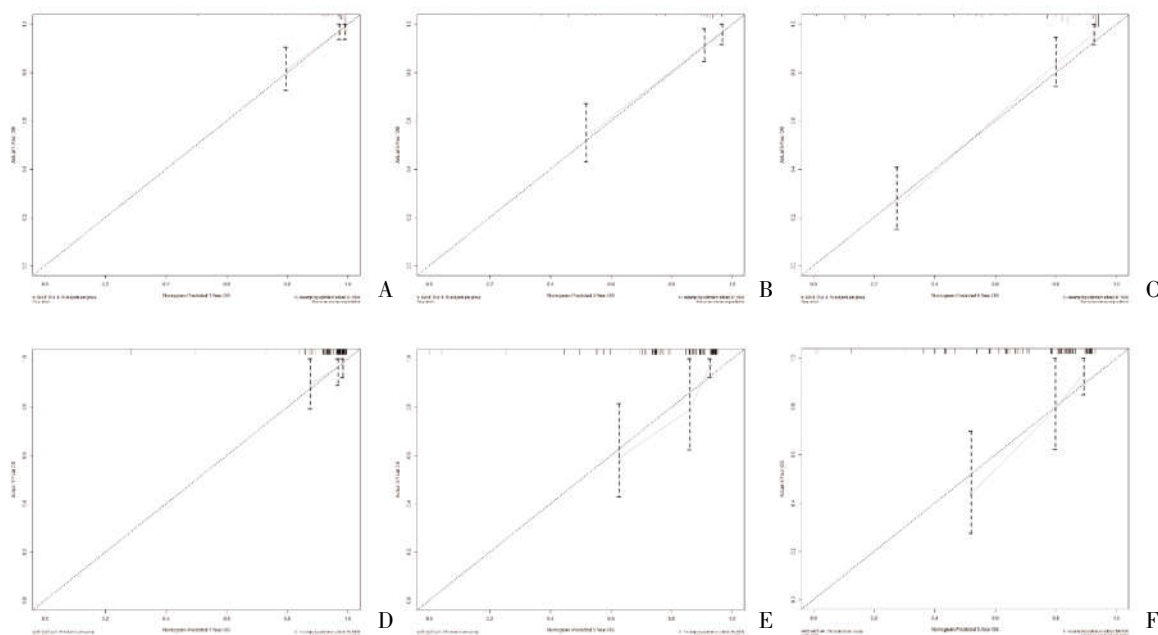


图 1 脊柱脊索瘤患者的预后列线图



注: A~C: 训练队列患者分别在 1、3、5 年生存率的校准曲线; D~F: 验证队列患者分别在 1、3、5 年生存率的校准曲线

图 2 脊柱脊索瘤患者的校准曲线

### 3 讨论

脊柱脊索瘤的根治性切除较困难。因此, 构建一个能够精准预测脊柱脊索瘤患者 CSS 的列线图模型是非常有意义的。通过分析来自 SEER 数据库的数据, 该研究确定了与脊柱脊索瘤的 CSS 相关的五个预后因素。在此基础上, 本研究构建并验证了用于预测脊柱脊索瘤患者 CSS 的列线图。通过使用该列线图

图可以将患者分为不同的风险组, 识别出高危患者, 并改进他们的治疗方案来提高患者的生存率。在本研究中, 原发部位、疾病分期、组织学类型、手术、年龄是 CSS 的独立预后因素, 这与之前的报道是一致的<sup>[4,14]</sup>。与<69 岁、69~80 岁这两个年龄组相比, >80 岁的患者预后最差。这可能是由于脊柱脊索瘤的症状类似于其他良性病变, 如腰肌劳损、退行性

腰椎间盘突出等,进而容易造成延误诊断<sup>[4,14]</sup>。此外,本研究发现突破骨膜的肿瘤相比于局限性肿瘤会对患者的生存期带来更大的负面影响。这是因为突破骨膜的肿瘤更容易侵犯周围组织或神经,更容易复发或转。根据显微形态,脊柱脊索瘤被分为三种不同的组织学类型:普通型、软骨型、去分化型,其中去分化型是最具侵袭性的亚型<sup>[15]</sup>。研究显示,患者的组织学类型不同,往往也表现出不同的预后。同时,本次研究的结果显示组织学类型对生存结果有显著影响,再一次证实了上述结论。

尽管手术的风险很高,但是手术仍然是脊柱脊索瘤患者有效和可靠的治疗方法。研究队列中的大多数病例接受了手术治疗,且分析结果显示手术与生存率显著相关。对于脊柱脊索瘤患者,切除范围广的手术可以明显改善预后,而手术切除范围不足的患者预后则相对较差<sup>[16,17]</sup>。因此,脊柱脊索瘤患者一经早期诊断,应尽可能采取根治性切除手术。尽管放疗已被证明不能有效的治疗脊索瘤,但目前它仍然被广泛用于脊柱脊索瘤的术后辅助治疗<sup>[18]</sup>。有研究表明术后立即接受放疗的患者的局部无进展时间和总体生存率将会延长<sup>[19]</sup>。因此,放疗在脊柱脊索瘤的治疗中日益重要的作用不容忽视。但由于脊索瘤毗邻脊髓,大剂量放射治疗可能导致瘫痪,因此在考虑对患者进行放疗时需要权衡效益和风险。

本次研究也存在一些不足之处。首先,本研究是一项带有不可避免的选择偏差的回顾性研究。其次,由于构建和验证队列都来自同一个数据库,因此有必要使用来自另一个数据库的数据来进行验证。此外,关于放疗和化疗的具体细节没有包括在内,如具体的化疗方案或放疗的剂量。尽管有这些缺点,本次研究还是为预测和改善脊柱脊索瘤患者的CSS提供了可能。原发部位、疾病分期、组织学类型、手术、年龄是脊柱脊索瘤患者CSS的独立预后因素。本研究构建的列线图可以作为一种有效和方便的评估工具,帮助临床医生对脊柱脊索瘤患者进行个性化的生存评估和死亡风险的识别。

#### 参考文献:

- [1]Zuckerman S,Bilsky M,Laufer I.Chordomas of the Skull Base, Mobile Spine,and Sacrum:An Epidemiologic Investigation of Presentation,Treatment,and Survival[J].World Neurosurgery,2018(113):e618-e627.
- [2]Gatfield ER,Noble DJ,Barnett GC,et al.Tumour Volume and Dose Influence Outcome after Surgery and High-dose Photon Radiotherapy for Chordoma and Chondrosarcoma of the Skull Base and Spine[J].Clin Oncol(R Coll Radiol),2018,30(4):243-253.
- [3]Das P,Soni P,Jones J,et al.Descriptive epidemiology of chordomas in the United States[J].J Neurooncol,2020,148(1):173-178.
- [4]Pan Y,Lu L,Chen J,et al.Analysis of prognostic factors for sur-

vival in patients with primary spinal chordoma using the SEER Registry from 1973 to 2014 [J].Journal of Orthopaedic Surgery and Research,2018(13):76.

- [5]Bakker SH,Jacobs WCH,Pondaag W,et al.Chordoma:a systematic review of the epidemiology and clinical prognostic factors predicting progression-free and overall survival [J].Eur Spine J,2018,27(12):3043-3058.

- [6]McMaster M,Goldstein A,Bromley C,et al.Chordoma:incidence and survival patterns in the United States,1973-1995 [J].Cancer Causes Control,2001,12(1):1-11.

- [7]Stacchiotti S,Sommer J.Building a global consensus approach to chordoma:a position paper from the medical and patient community[J].The Lancet.Oncology,2015,16(2):e71-e83.

- [8]Meng T,Yin H,Li B,et al.Clinical features and prognostic factors of patients with chordoma in the spine:a retrospective analysis of 153 patients in a single center [J].Neuro-oncology 2015,17(5):725-732.

- [9]Pennicooke B,Laufer I,Sahgal A,et al.Safety and Local Control of Radiation Therapy for Chordoma of the Spine and Sacrum:A Systematic Review[J].Spine,2016,41(Suppl 20):S186-S92.

- [10]Lee I,Lee R,Fahim D.Prognostic Factors and Survival Outcome in Patients with Chordoma in the United States:A Population-Based Analysis[J].World neurosurgery,2017(104):346-355.

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

- [12]Cates JM.Comparison of the AJCC,MSTS,and Modified Spanier Systems for Clinical and Pathologic Staging of Osteosarcoma[J].The American Journal of Surgical Pathology,2017,41(3):405-413.

- [13]Katz MH,Hauck WW.Proportional hazards(Cox)regression[J].Journal of General Internal Medicine 1993,8(12):702-711.

- [14]Lin K,Song K,Wang S,et al.Predict overall survival of spinal conventional chordoma:Development and assessment of a new predictive nomogram [J].Clinical Neurology and Neurosurgery,2020(197):106174.

- [15]Hung YP,Diaz -Perez JA,Cote GM,et al.Dedifferentiated Chordoma: Clinicopathologic and Molecular Characteristics With Integrative Analysis[J].Am J Surg Pathol,2020,44(9):1213-1223.

- [16]Biermann JS,Chow W,Reed DR,et al.NCCN Guidelines Insights:Bone Cancer,Version 2.2017 [J].Journal of the National Comprehensive Cancer Network,2017,15(2):155-167.

- [17]Kayani B,Sewell M,Tan K,et al.Prognostic Factors in the Operative Management of Sacral Chordomas [J].World Neurosurgery,2015,84(5):1354-1361.

- [18]Boriani S,Chevalley F,Weinstein J,et al.Chordoma of the spine above the sacrum. Treatment and outcome in 21 cases [J].Spine,1996,21(13):1569-1577.

- [19]Moojen W,Vleggeert-Lankamp C,Krol A,et al.Long-term results: adjuvant radiotherapy in en bloc resection of sacrococcygeal chordoma is advisable[J].Spine,2011,36(10):E656-E661.

收稿日期:2021-01-20;修回日期:2021-02-01

编辑/肖婷婷