

DOI: 10.3969/j.issn.2096-6113.2024.03.010

引用格式:王壮壮,任欢,刘彦廷,等.基于 SEER 数据库构建骨肉瘤患者肺转移及生存预后的风险预测模型[J].巴楚医学,2024,7(3):50-57.

基于 SEER 数据库构建骨肉瘤患者肺转移及生存预后的风险预测模型

王壮壮¹ 任欢² 刘彦廷³ 田春雷³ 艾文兵⁴

(1. 谷城县人民医院 骨外科, 湖北 襄阳 441700; 2. 湖北医药学院, 湖北 十堰 442000; 3. 三峡大学 第一临床医学院[宜昌市中心人民医院] 神经外科, 湖北 宜昌 443003; 4. 宜昌市夷陵医院 神经外科, 湖北 宜昌 443100)

摘要: **目的:** 为探索骨肉瘤患者临床特征与肺转移之间的关系, 建立骨肉瘤肺转移发生风险的预测模型, 并分析骨肉瘤肺转移患者的生存预后。 **方法:** 收集 2010—2015 年美国国家癌症研究中心 (SEER) 数据库中 2 300 例骨肉瘤患者, 采用单因素及多因素 Logistic 回归分析骨肉瘤患者发生肺转移的独立影响因素, 并构建列线图模型。采用受试者工作特征曲线 (ROC)、校正曲线和决策曲线分析 (DCA) 衡量列线图模型的检验效能。最后采用单因素及多因素 Cox 回归分析骨肉瘤肺转移患者的预后情况。 **结果:** 多因素 Logistic 回归分析结果提示, 较高的 T 分期、有淋巴结转移、不接受手术、接受放化疗是骨肉瘤患者发生肺转移的独立危险因素, 基于这些因素构建列线图模型。ROC 曲线、校准曲线和 DCA 曲线显示出列线图模型具有良好的准确性、一致性及临床适用性。Cox 回归结果提示, 高龄 (≥ 60 岁)、不接受手术、不接受放化疗是影响骨肉瘤肺转移患者生存预后的危险因素。 **结论:** 较高的 T 分期、有淋巴结转移不接受手术、接受放化疗是骨肉瘤患者发生肺转移的独立危险因素, 高龄 (≥ 60 岁)、不接受放化疗是影响骨肉瘤肺转移患者生存预后的危险因素, 有助于骨科医生对骨肉瘤患者发生肺转移的风险及预后做出较为准确的评估。

关键词: 骨肉瘤; 肺转移; 列线图; 风险预测模型

中图分类号: R738.1

文献标志码: A

文章编号: 2096-6113(2024)03-0050-08

开放科学(资源服务)标识码(OSID):



Risk Prediction Model of Pulmonary Metastasis and Survival of Osteosarcoma Patients Based on SEER Database

Wang Zhuangzhuang¹ Ren Huan² Liu Yanting³ Tian Chunlei³ Ai Wenbing⁴

(1. Department of Orthopedics, Gucheng People's Hospital, Xiangyang 441700, China; 2. Hubei University of Medicine, Shiyan 442000, China; 3. Department of Neurosurgery, Yichang Central People's Hospital, The First College of Clinical Medical Science, China Three Gorges University, Yichang 443003, China; 4. Department of Neurosurgery, Yiling People's Hospital, Yichang 443100, China)

Abstract Objective: To explore the relationship between clinical characteristics and lung metastasis in patients with osteosarcoma, establish a predictive model for the risk of pulmonary metastasis in osteosarcoma, and analyze the survival prognosis of patients with pulmonary metastasis in osteosarcoma.

Methods: A total of 2 300 patients with osteosarcoma from the SEER database from 2010 to 2015 were

基金项目:国家自然科学基金项目(No: 81701278); 湖北省卫健委项目(No: WJ2019M063); 宜昌市医疗卫生研究项目(No: A18-301-03)

作者简介:王壮壮,男,硕士,医师,主要从事骨科肿瘤的基础与临床研究。E-mail: 1372789385@qq.com

通信作者:刘彦廷,男,博士,主治医师,主要从事神经系统肿瘤的基础与临床研究。E-mail: 654912944@qq.com

collected. Univariate and multivariate Logistic regression analysis were used to analyze the independent influencing factors of pulmonary metastasis in patients with osteosarcoma, and a nomogram model was constructed. The efficacy of the nomogram model was measured using the receiver operating characteristic (ROC) curve, calibration curve, and decision curve analysis (DCA). Finally, univariate and multivariate Cox regression analysis were used to analyze the prognosis of patients with pulmonary metastasis in osteosarcoma. **Results:** Multivariate Logistic regression analysis showed that higher T staging, lymph node metastasis, non-surgical treatment, radiotherapy and chemotherapy were independent risk factors for pulmonary metastasis in patients with osteosarcoma. A nomogram model was constructed based on these factors. The ROC curve, calibration curve, and DCA curve demonstrated good accuracy, consistency, and clinical applicability of the nomogram model. Cox regression suggested that advanced age (≥ 60 years), non-surgical treatment, non-radiotherapy and non-chemotherapy were risk factors for survival prognosis in patients with pulmonary metastasis in osteosarcoma. **Conclusion:** Higher T staging, lymph node metastasis, non-surgical treatment, radiotherapy and chemotherapy are independent risk factors for pulmonary metastasis in patients with osteosarcoma. Advanced age (≥ 60 years), non-surgical treatment, non-radiotherapy and non-chemotherapy are risk factors for survival prognosis in patients with pulmonary metastasis in osteosarcoma. This is helpful for orthopedic surgeons to make more accurate assessments of the risk and prognosis of pulmonary metastasis in patients with osteosarcoma.

Keywords osteosarcoma; lung metastasis; nomogram; risk prediction model

骨肉瘤是一种起源于间质细胞系的骨恶性肿瘤，以四肢长骨干骺端为主要发病部位^[1]。骨肉瘤细胞通过血液循环发生迁移，其中肺是最常见的远处转移器官^[2]。研究显示^[3]，12%~30%的骨肉瘤患者在确诊时就已发生肺转移，其中肺转移患者的 5 年总生存率仅为 30%。骨肉瘤肺转移包含着复杂的分子生物学过程，需要骨肉瘤细胞具备侵袭性及抗凋亡能力，在血液循环中可生存，并能够在肺脏中定植和增殖^[4]。手术结合化疗是目前治疗骨肉瘤的主流手段，肺转移增加了外科手术切除的难度，而放化疗在治疗骨肉瘤肺转移灶的过程中疗效甚微^[5]。因此，建立骨肉瘤患者发生肺转移的风险预测模型对临床医生的诊疗过程具有重要指导意义。

美国国家癌症研究中心数据库 (surveillance, epidemiology, and end results, SEER) 收集了美国 18 个癌症机构的人口统计学和临床特征数据，是用来分析肿瘤患者发病、生存和预后的有效工具^[1-2]。SEER 数据库所纳入的临床资料强调质量控制并要求错误率低于 5%，覆盖了美国约 34.6% 总人口的流行病学、生存及随访情况^[6]。本研究利用 2010—2015 年 SEER 数据库中有关骨肉瘤患者的相关数据，探究骨肉瘤患者发生肺转移的危险因素，构建列线图模型，并验证列线图模型的预测能力，评估其在临床实践过程中的应用价值，并进一步探究骨肉瘤肺转移患者的预后影响因素。

1 资料与方法

1.1 数据来源

采用回顾性队列研究方法，获取 2010—2015 年 SEER 数据库中 2 300 例骨肉瘤患者的临床资料，包括性别、年龄、种族、肿瘤侧别、肿瘤分期 (T、N 分期)、肿瘤数量、手术、放疗、化疗、病理、肿瘤大小、婚姻状态、生存状态及肺转移情况，根据是否发生肺转移将患者进行分组，并按照 7 : 3 随机分为训练集和验证集。根据美国癌症联合委员会癌症分期手册 (第 7 版) TNM 分期标准^[7]进行 T 分期及 N 分期。

1.2 纳入标准

① 2010—2015 年 SEER 数据库中明确诊断为骨肉瘤者；② 采用国际肿瘤分类学第 3 版 (ICD-O-3) 形态代码识别骨肉瘤，组织学类型分为普通型骨肉瘤—9180/3、软骨母细胞性骨肉瘤—9181/3、纤维母细胞性骨肉瘤—9182/3、血管扩张性骨肉瘤—9183/3、Paget's 骨肉瘤—9184/3、小细胞骨肉瘤—9185/3、中心性骨肉瘤—9186/3、骨内高分化骨肉瘤—9187/3、骨旁骨肉瘤—9192/3、骨膜骨肉瘤—9193/3、高等级骨表面骨肉瘤—9194/3；③ 确诊骨肉瘤后有明确的存活时间和死亡原因者；④ 所有患者随访记录完整者；⑤ 原发恶性肿瘤确诊为骨肉瘤。

1.3 排除标准

① 肿瘤病理分级未知；② 肿瘤大小未知；③ 转移情况未知；④ 手术状态未知；⑤ 放化疗情况未知；⑥ 术

后随访信息缺失。

1.4 统计学方法

采用 Stat 8.3.9 及 R 4.1.2 软件进行数据统计分析,计数资料采用 $n(\%)$ 表示,组间比较使用 χ^2 检验。将骨肉瘤患者以 7:3 的比例分为训练集与验证集,在训练集中采用单因素和多因素 Logistic 回归分析骨肉瘤患者发生肺转移的独立影响因素,并构建列线图模型。采用受试者工作特征曲线(receiver operating curve, ROC)下的面积(area under curve, AUC)评价列线图模型的区分度。采用 Calibration 校准曲线衡量实际风险和预测风险的接近程度,理想曲线越接近对角线,说明列线图模型的预测性越高。采用决策曲线分析(decision curve analysis, DCA)评价列线图模型的临床适用性,并量化不同阈值概率下的临床净收益。继续提取骨肉瘤肺转移患者的生存数据,采用单因素及多因素 Cox 回归分析骨肉瘤肺转移患者的预后情况。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组患者一般临床资料

本研究共纳入 2 300 例骨肉瘤患者,从 7:3 的比例分为训练集($n=1 610$)和验证集($n=690$)。将训练集中骨肉瘤患者根据是否发生肺转移分为发生肺转移组($n=250$)和未发生肺转移组($n=1 360$),发生肺转移组中男性占 58.40%, <29 岁的患者占 61.60%;未发生肺转移组中男性占 52.87%, <29 岁的患者占 57.94%。两组患者的年龄、T 分期、N 分期、放疗、化疗、手术及生存状态差异有统计学意义(均 $P < 0.05$),见表 1。

2.2 骨肉瘤患者发生肺转移的独立影响因素分析

选取单因素分析中有统计学差异的变量($P < 0.05$)进行多因素 Logistic 回归分析。结果显示,较高的 T 分期(T_x 、 T_2 及 T_3 期)、有淋巴结转移、不接受手术、接受放化疗是骨肉瘤患者发生肺转移的独立危险因素(均 $P < 0.05$),见表 2。

表 1 两组患者一般临床资料对比 [$n(\%)$]

项目		发生肺转移组 ($n=250$)	未发生肺转移组 ($n=1 360$)	χ^2	P
性别	女	104(41.60)	641(47.13)	32.64	0.061
	男	146(58.40)	719(52.87)		
年龄(岁)	≤ 29	154(61.60)	788(57.94)	17.83	0.045
	30~59	42(16.80)	323(23.75)		
	≥ 60	54(21.60)	249(18.31)		
种族	白种人	190(76.00)	1 042(76.62)	27.62	0.912
	黑种人	37(14.80)	188(13.82)		
	其他	23(9.20)	130(9.56)		
肺转移部位	左	115(46.00)	603(44.34)	27.34	0.313
	右	109(43.60)	567(41.69)		
	其他	26(10.40)	190(13.97)		
T 分期	T1 期	42(16.80)	499(36.69)	7.93	<0.001
	T2 期	137(54.80)	597(43.90)		
	T3 期	15(6.00)	21(1.54)		
	T_x 期	56(22.40)	243(17.87)		
N 分期	N1 期	205(82.00)	1 213(89.19)	9.04	<0.001
	N_x 期	18(7.20)	17(1.25)		
	N_0 期	27(10.80)	130(9.56)		
肺转移肿瘤数量	单发	220(88.00)	1 192(87.65)	10.93	0.487
	多发	30(12.00)	168(12.35)		
放疗	否	202(80.80)	1 215(89.34)	17.93	<0.001
	是	48(19.20)	145(10.66)		
化疗	否	38(15.20)	365(26.84)	17.02	<0.001
	是	212(84.80)	995(73.16)		

续表 1 两组患者一般临床资料对比[n(%)]

项目	发生肺转移组 (n=250)	未发生肺转移组 (n=1 360)	χ^2	P	
病理类型	普通型骨肉瘤	191(76.40)	924(67.94)	9.39	0.322
	软骨母细胞性骨肉瘤	33(13.20)	190(13.97)		
	纤维母细胞性骨肉瘤	6(2.40)	40(2.94)		
	血管扩张性骨肉瘤	3(1.20)	39(2.87)		
	paget's 骨肉瘤	2(0.80)	9(0.66)		
	小细胞骨肉瘤	5(2.00)	10(0.74)		
	中心性骨肉瘤	7(2.80)	60(4.41)		
	骨内高分化骨肉瘤	0	2(0.15)		
	骨旁骨肉瘤	2(0.80)	65(4.78)		
	骨膜骨肉瘤	0	15(1.10)		
	高等级骨表面骨肉瘤	1(0.40)	6(0.44)		
	手术	否	103(41.20)		
是		147(58.80)	902(66.32)		
肿瘤体积(mm ³)	<24.8	191(76.40)	1 108(81.47)	11.46	0.440
	≥24.8	59(23.60)	252(18.53)		
婚姻状况	未婚	162(64.80)	854(62.79)	13.29	0.818
	已婚	61(24.40)	356(26.18)		
	其它	27(10.80)	150(11.03)		
生存状态	生存	61(24.40)	802(58.97)	8.39	<0.001
	死亡	189(75.60)	558(41.03)		

表 2 骨肉瘤患者肺转移风险的单因素和多因素 Logistic 分析

项目	单因素分析			多因素分析			
	OR	95%CI	P	OR	95%CI	P	
性别	女性 vs 男性	1.218	0.882~1.682	0.230			
年龄(岁)	30~59 vs ≤29	0.764	0.500~1.168	0.214			
	≥60 vs ≤29	1.204	0.800~1.812	0.371			
种族	黑人 vs 白人	1.266	0.817~1.963	0.290			
	其他 vs 白人	0.711	0.387~1.305	0.271			
肿瘤侧别	右侧 vs 左侧	1.228	0.871~1.730	0.239			
	其它 vs 左侧	1.091	0.650~1.832	0.740			
T 分期	T2 期 vs T1 期	1.224	1.027~1.404	0.035	1.156	1.035~1.269	0.015
	T3 期 vs T1 期	1.873	1.456~2.547	0.003	1.436	1.270~1.830	<0.001
	Tx 期 vs T1 期	1.422	1.157~1.749	<0.001	1.223	1.094~1.593	<0.001
N 分期	N1 期 vs N0 期	4.145	1.868~9.200	<0.001	3.417	1.431~8.158	0.001
	Nx 期 vs N0 期	1.117	0.647~1.933	0.693			
肿瘤数量	多发 vs 单发	1.201	0.747~1.929	0.449			
放疗	是 vs 否	2.179	1.437~3.304	<0.001	2.310	1.452~3.677	0.001
化疗	是 vs 否	1.573	1.134~2.181	0.006	3.499	2.214~5.530	0.001
手术	是 vs 否	0.528	0.341~0.816	0.004	0.180	0.102~0.317	0.001
肿瘤体积(mm ³)	≥24.8 vs <24.8	1.387	0.939~2.049	0.100			
婚姻状况	已婚 vs 未婚	0.863	0.586~1.269	0.454			
	其它 vs 未婚	0.987	0.588~1.658	0.963			

2.3 列线图预测模型的构建及验证

根据多因素 Logistic 回归模型结果构建可视化列线图模型(图 1)。对所构建的列线图模型进行验

证,结果显示,训练集中 ROC 曲线下面积 AUC 为 0.740(95% CI:0.679, 0.801),验证集组 AUC 为 0.695(95% CI:0.653, 0.738),表明该模型区分度

良好(图 2)。Calibration 校准曲线显示训练集和验证集的标准曲线和校正曲线拟合均位于理想曲线附近,表明列线图模型的预测效果良好(图 3)。DCA 曲线结果显示,构建的列线图模型预测概率阈值在较大范围内临床净收益较高(图 4)。这些结果表明,本研究成功构建了一个实用的列线图模型,可预测骨肉瘤患者发生肺转移的风险,以便更好地指导临床决策。

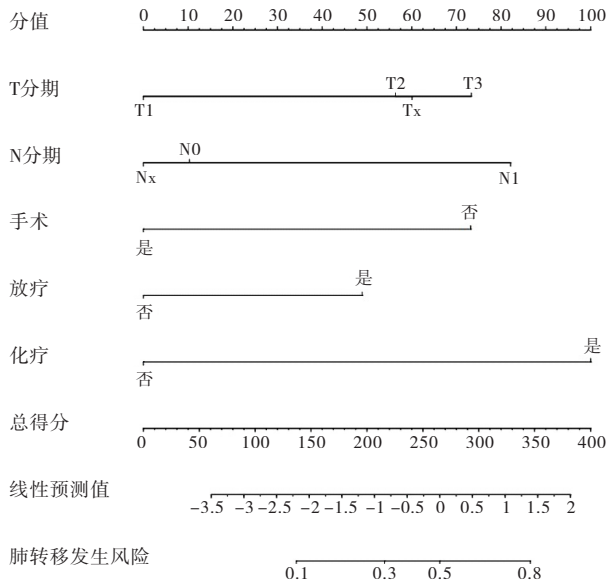


图 1 骨肉瘤发生肺转移的列线图预测模型

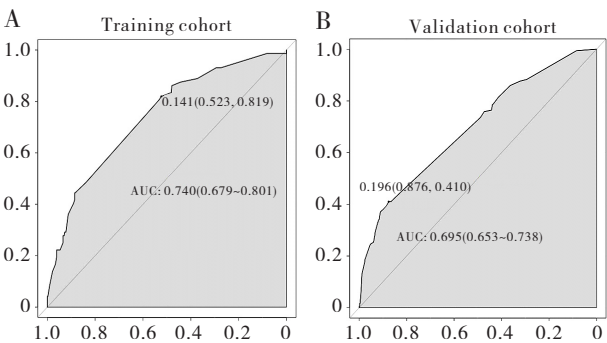


图 2 训练集(A)和验证集(B)区分度的 ROC 曲线

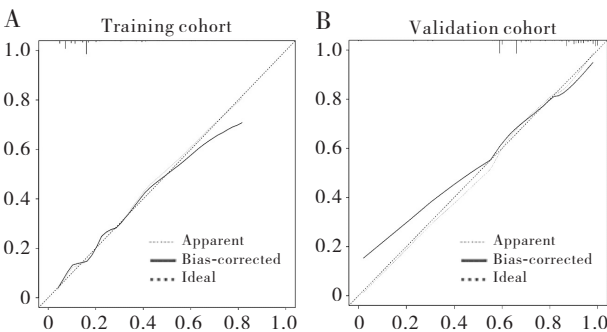


图 3 训练集(A)和验证集(B)的 Calibration 校准曲线

2.4 生存预后影响因素分析

以生存结局为因变量,共统计骨肉瘤肺转移患者 250 例,分为生存组($n=61$)和死亡组($n=189$),两组患者一般基线资料见表 3。

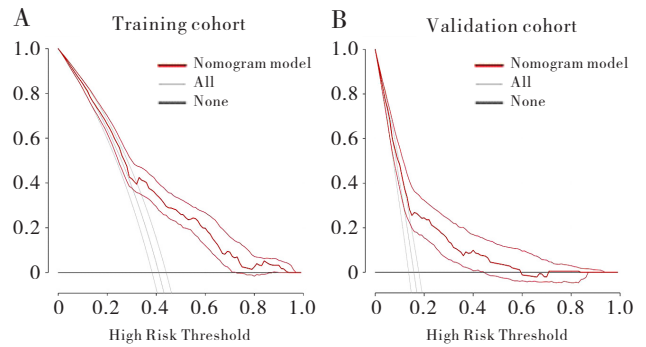


图 4 训练集(A)和验证集(B)临床净效益的 DCA 曲线

表 3 生存组和死亡组骨肉瘤肺转移患者一般资料对比[n(%)]

项目	生存组 ($n=61$)	死亡组 ($n=189$)	χ^2	P
性别	女	25(40.98)	0.911	0.061
	男	36(59.02)		
年龄(岁)	≤ 29	52(85.25)	20.049	0.001
	30~59	6(9.83)		
	≥ 60	3(4.92)		
种族	白人	49(80.32)	1.578	0.454
	黑人	6(9.84)		
	其他	6(9.84)		
肿瘤侧别	左侧	35(57.38)	6.540	0.038
	右侧	24(39.34)		
	其他	2(3.28)		
T 分期	T1 期	12(19.67)	5.564	0.135
	T2 期	38(62.30)		
	T3 期	4(6.55)		
	Tx 期	7(11.48)		
N 分期	N0 期	56(91.80)	7.262	0.026
	N1 期	0(0)		
	Nx 期	5(8.20)		
肿瘤数量	单发	61(100.00)	11.003	0.001
	多发	0(0)		
放疗	否	52(85.25)	1.028	0.311
	是	9(14.75)		
化疗	否	1(1.64)	11.511	0.001
	是	60(98.36)		
手术	否	7(11.48)	29.428	0.001
	是	54(88.52)		
肿瘤体积 (mm^3)	<24.8	50(81.97)	1.387	0.239
	≥ 24.8	11(18.03)		
婚姻状况	单身	51(83.61)	12.513	0.002
	已婚	7(11.47)		
	其他	3(4.92)		

采用单因素及多因素 Cox 回归分析骨肉瘤合并肺转移患者生存预后的影响因素。结果显示,高龄(≥ 60 岁)、不接受手术、不接受放化疗是影响骨肉瘤肺转移患者预后的独立危险因素(均 $P < 0.05$),见表 4。

表 4 骨肉瘤肺转移患者生存预后的独立影响因素分析

项目		单因素分析			多因素分析		
		HR	95%CI	P	HR	95%CI	P
性别	女性 vs 男性	0.959	0.718~1.281	0.781			
年龄(岁)	30~59 vs ≤ 29	2.275	1.549~3.341	<0.001	0.921	0.846~2.664	0.164
	≥ 60 vs ≤ 29	4.147	2.932~5.864	<0.001	1.973	1.269~5.304	0.008
种族	黑人 vs 白人	1.292	0.875~1.907	0.196			
	其他 vs 白人	0.915	0.553~1.514	0.731			
肿瘤侧别	右侧 vs 左侧	1.129	0.832~1.533	0.434	0.786	0.645~1.273	0.571
	其它 vs 左侧	2.837	1.782~4.517	<0.001	1.034	0.928~2.910	0.088
T 分期	T2 期 vs T1 期	0.947	0.629~1.426	0.796			
	T3 期 vs T1 期	1.125	0.603~2.099	0.624			
	Tx 期 vs T1 期	1.765	1.253~2.488	0.607			
N 分期	N1 期 vs N0 期	2.198	1.345~3.593	0.001	1.002	0.714~2.119	0.454
	Nx 期 vs N0 期	1.196	0.764~1.871	0.433	0.695	0.365~0.798	0.324
肿瘤数量	多发 vs 单发	2.523	1.690~3.766	0.438			
放疗	是 vs 否	0.624	0.134~0.859	0.032	0.589	0.478~0.872	0.034
化疗	是 vs 否	0.142	0.096~0.210	<0.001	0.402	0.196~0.591	0.001
手术	是 vs 否	0.239	0.177~0.323	<0.001	0.379	0.229~0.498	0.001
肿瘤体积(mm ³)	≥ 24.8 vs < 24.8	1.399	1.008~1.941	0.299			
婚姻状况	已婚 vs 未婚	2.584	1.856~3.597	<0.001	0.904	0.426~1.513	0.497
	其他 vs 未婚	2.615	1.676~4.078	<0.001	1.093	0.407~1.909	0.238

3 讨论

本研究发现,较高的 T 分期、有淋巴结转移、不接受手术、接受放化疗是骨肉瘤患者发生肺转移的独立危险因素;高龄、不接受手术、不接受放化疗是影响骨肉瘤肺转移患者生存预后的独立危险因素。通过验证列线图模型的效能,结果表明,该列线图模型可以作为可靠的预测工具,帮助骨科医生评估骨肉瘤患者发生肺转移的风险,为骨肉瘤患者的个体化临床管理提供新思路。

骨肉瘤是最常见的骨原发性恶性肿瘤,随着骨肉瘤肺转移的发病率逐年上升,这引起了骨科学者越来越多的关注^[8]。研究报道^[9],手术结合放化疗可显著提升骨肉瘤患者的生存率,但肺转移预示着骨肉瘤手术切除难度大幅度增加,患者可能发生化疗耐药,从而导致预后不良。手术是骨肉瘤的一线治疗手段,早期根治性手术切除骨肿瘤能够显著降低肺转移的发

生风险^[10]。目前临床医师主要依据术前化疗效果及 TNM 分期来选择手术方案,对于已经发生肺转移的骨肉瘤患者,通常选择姑息性放化疗方案来提高患者的生存预后^[11]。本研究发现,接受根治性外科手术的骨肉瘤患者,后续发生肺转移的概率明显降低。因此,早期根治性手术能够最大程度上减少肺转移风险,提高骨肉瘤患者的生存质量。骨肉瘤是一种好发于四肢长骨的恶性肿瘤,目前手术主要分为保肢和截肢治疗^[12]。截肢手术能够完整切除肿瘤,患者术后发生肺转移及肿瘤复发的风险较低,但患者术后生存质量显著降低^[13]。目前多采用肿瘤局部切除和肢体重建的方法最大限度保留患肢的功能,使患者获得更大的生存获益^[14]。

较高的 T 分期且合并淋巴结转移的骨肉瘤,因其恶性程度极高,更容易发生肺转移。因此,全身辅助化疗能够延长骨肉瘤患者的生存期限^[15]。化疗方案包括多柔比星、甲氨蝶呤、环磷酰胺、异环磷酰胺、

博来霉素、及放线霉素等,术前化疗能够提高肿瘤坏死率及术后长期生存率^[16]。化疗耐药同样也会促进肿瘤细胞发生肺转移,有研究发现,骨肉瘤患者的术前化疗反应是评估生存预后最敏感的指标^[17]。放疗通常是在骨肉瘤姑息性治疗中减轻患者局部疼痛的一种选择性治疗方案,通过抑制破骨细胞介导的骨溶解或杀死肿瘤细胞,达到治疗目的^[18]。骨肉瘤细胞一直被认为对放疗不敏感,因此,局部应用于原发性骨肉瘤部位的放疗经验有限。但是,最近的研究发现^[19],若手术无法完整切除病灶,放疗能够在一定程度上提高骨肉瘤患者的生存率。放化疗只是骨肉瘤的辅助性治疗手段,大部分患者经过放化疗治疗后仍有明显的肿瘤残余,复发及转移可能性较高^[20]。本研究的结果也佐证了这一事实,接受放化疗是骨肉瘤患者发生肺转移的风险因素之一。

骨肉瘤患者主要发病年龄为青少年,这与既往研究报道基本一致^[21]。年龄是骨肉瘤肺转移患者生存预后的独立危险因素之一。一般来说,高龄患者合并症较多,因此高龄骨肉瘤患者发生肺转移的死亡风险可能更高。但多项研究报道显示,年轻骨肉瘤患者肺转移死亡风险更高^[22]。这与本研究结论相反,本研究结果表明,相比于年龄 ≤ 29 岁者,年龄 ≥ 60 岁的骨肉瘤肺转移患者死亡风险更高。这可能与患者治疗方式不同有关,并且老年患者相较于年轻患者免疫力下降。在探究骨肉瘤肺转移患者年龄与死亡风险之间的关系时,应将不同年龄段患者之间生活环境及生活方式的差异纳入考虑。

不接受放化疗是影响骨肉瘤肺转移患者预后的独立影响因素,原因可能是骨肉瘤细胞侵袭性强,临床上大多数骨肉瘤肺转移患者在确诊时已处于晚期,放化疗效果差,预后差。因此,对于早期骨肉瘤患者,多数骨科学者建议手术切除结合术后放化疗综合治疗^[23]。随着癌症治疗方法的不断更新发展,骨肉瘤患者的生存率也随之提高。与此同时,手术辅助放化疗带来的不良反应导致患者的死亡风险也在增加^[24]。一般来说,放化疗也可诱导骨肉瘤细胞发生基因突变,并且存在增加远处转移的风险^[25]。但是,多项研究探讨了骨肉瘤患者进行放化疗是否会影响肺转移的发生,目前尚未得到一致结论,并且影响机制不明确^[26]。目前为止,完整的肺部转移灶切除辅助放化疗仍然是骨肉瘤肺转移患者的一线治疗手段^[27]。

本研究仍存在一些不足之处。首先,本研究是基于SEER数据库的回顾性队列研究,该数据库纳入的患者主要集中在美国,与我国人群在疾病流行病学、

诊疗方式等多方面存在较大差异,所产生的结果仅可作为参考,后续仍需在我国人群中开展多中心前瞻性的随机对照研究验证其预测效果。其次,本研究未能在骨肉瘤肺转移的发生机制上进行深入解释说明。后期研究应集中在探讨骨肉瘤肺转移的机制研究,从分子机制上找到骨肉瘤患者发生肺转移的靶点,以期为骨肉瘤肺转移的临床诊疗方案提供更精准的指导。总而言之,较高的T分期、有淋巴结转移、不接受手术、接受放化疗是骨肉瘤患者发生肺转移的独立危险因素,高龄(≥ 60 岁)、不接受手术、不接受放化疗是影响骨肉瘤肺转移患者生存预后的危险因素。本研究所得到的列线图模型经内部验证准确性良好,可用于预测个体化骨肉瘤发生肺转移的风险概率,为骨肉瘤肺转移患者提供个体化的治疗方案,具有一定临床指导价值。

参考文献:

- [1] 袁媛,沈赞. 32例颌面部骨肉瘤临床特点比较及预后影响因素分析[J]. 中国癌症杂志, 2018, 28(2): 134-139.
- [2] 流小舟,于沂阳,施鑫,等. 骨肉瘤复发患者的转归及影响长期生存的因素分析——一项基于多中心骨肉瘤复发患者的长期随访研究[J]. 中华骨科杂志, 2018, 38(18): 1089-1096.
- [3] Wang L P, Li P P, Xiao X, et al. Generating lung-metastatic osteosarcoma targeting aptamers for in vivo and clinical tissue imaging[J]. *Talanta*, 2018, 188: 66-73.
- [4] Li W, Zhang S Q. Survival of patients with primary osteosarcoma and lung metastases[J]. *J BUON*, 2018, 23(5): 1500-1504.
- [5] Gaspar N, Marques da Costa M E, Fromigue O, et al. Recent advances in understanding osteosarcoma and emerging therapies[J]. *Fac Rev*, 2020, 9: 18.
- [6] Doll K M, Rademaker A, Sosa J A. Practical guide to surgical data sets: surveillance, epidemiology, and end results (SEER) database[J]. *JAMA Surg*, 2018, 153(6): 588-589.
- [7] Edge S B, Compton C C. The American Joint Committee on Cancer: the 7th edition of the AJCC cancer staging manual and the future of TNM[J]. *Ann Surg Oncol*, 2010, 17(6): 1471-1474.
- [8] Tang F, Tie Y, Lan T X, et al. Surgical treatment of osteosarcoma induced distant pre-metastatic niche in lung to facilitate the colonization of circulating tumor cells[J]. *Adv Sci (Weinh)*, 2023, 10(28): e2207518.
- [9] Yuan B, Hu D, Song F, et al. Visualized dynamic model and risk stratification for predicting the prognosis of

- patients with lung metastases from osteosarcoma[J]. *Asian J Surg*, 2023, 46(11): 5194-5197.
- [10] 任娟, 徐叶峰, 匡唐洪, 等. 104例骨肉瘤肺转移患者的预后及其影响因素[J]. *中华肿瘤杂志*, 2017, 39(4): 263-268.
- [11] 周灵, 谢琳, 廖冶丹, 等. 骨肉瘤转移机制研究进展[J]. *中华转移性肿瘤杂志*, 2019, 2(3): 55-59.
- [12] 王骏, 武壮壮, 吕智. 四肢骨肉瘤44例预后分析[J]. *肿瘤研究与临床*, 2019, 31(10): 684-689.
- [13] Suthar R, Bharwani N, Pareek P, et al. Role of bone scintigraphy (bone scan) in skeletal osteosarcoma: a retrospective audit and review from tertiary oncology centre[J]. *J Orthop*, 2023, 48: 20-24.
- [14] Xu G J, Wu H X, Zhang Y T, et al. Risk and prognostic factors for different organ metastasis in primary osteosarcoma: a large population-based analysis[J]. *Orthop Surg*, 2022, 14(4): 714-719.
- [15] Sr B S, Barik S, Naik S, et al. Osteosarcoma of the right lower femur with breast and axillary lymph node metastasis: a rare case presentation[J]. *Cureus*, 2021, 13(12): e20813.
- [16] Zhang M, Zhang W, Li Q, et al. Small-cell extraskeletal osteosarcoma: case report and literature review[J]. *Int J Clin Exp Pathol*, 2014, 7(2): 797-800.
- [17] Kuo C, Malvar J, Chi Y Y, et al. Survival outcomes and surgical morbidity based on surgical approach to pulmonary metastasectomy in pediatric, adolescent and young adult patients with osteosarcoma [J]. *Cancer Med*, 2023, 12(20): 20231-20241.
- [18] Ali M, Farooq O, Rafique Z, et al. A rare case of asymptomatic Paget's disease of the skull in a 60-year-old Asian female[J]. *J Clin Transl Res*, 2023, 9(4): 261-264.
- [19] Miladi S, Rouached L, Maatallah K, et al. Complications of Paget bone disease: a study of 69 patients[J]. *Curr Rheumatol Rev*, 2021, 17(4): 390-396.
- [20] Senthil R, Gangadharan V P, Ramachandran Nair A V, et al. 18F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography-computed tomography in malignant transformation of Paget's disease of bone[J]. *Indian J Nucl Med*, 2020, 35(4): 362-363.
- [21] Kita K, Asanuma K, Okamoto T, et al. A novel approach to reducing lung metastasis in osteosarcoma: increasing cell stiffness with carbenoxolone[J]. *Curr Issues Mol Biol*, 2023, 45(5): 4375-4388.
- [22] Qiu S, Tao L, Zhu Y. Marital status and survival in osteosarcoma patients: an analysis of the surveillance, epidemiology, and end results (SEER) database[J]. *Med Sci Monit*, 2019, 25: 8190-8203.
- [23] Chiesa A M, Spinnato P, Miceli M, et al. Radiologic assessment of osteosarcoma lung metastases: state of the art and recent advances[J]. *Cells*, 2021, 10(3): 553.
- [24] Mettmann V L, Baumhoer D, Bielack S S, et al. Solitary pulmonary metastases at first recurrence of osteosarcoma: presentation, treatment, and survival of 219 patients of the Cooperative Osteosarcoma Study Group [J]. *Cancer Med*, 2023, 12(17): 18219-18234.
- [25] He M W, Jiang X H, Miao J F, et al. A new insight of immunosuppressive microenvironment in osteosarcoma lung metastasis[J]. *Exp Biol Med (Maywood)*, 2023, 248(12): 1056-1073.
- [26] Panez-Toro I, Muñoz-García J, Vargas-Franco J W, et al. Advances in osteosarcoma [J]. *Curr Osteoporos Rep*, 2023, 21(4): 330-343.
- [27] Liu T, Cui L, He Z Y, et al. Epidemiology and nomogram of pediatric and young adulthood osteosarcoma patients with synchronous lung metastasis: a SEER analysis[J]. *PLoS One*, 2023, 18(7): e0288492.

[收稿日期 2023-09-03]