

小于2岁神经母细胞瘤儿童的特异性生存列线图构建与验证：一项基于SEER数据库的研究

曹国围^{1,2}, 陈苗苗^{1,2*}

¹重庆医科大学附属妇女儿童医院儿科, 重庆

²重庆市妇幼保健院儿科, 重庆

收稿日期: 2025年8月28日; 录用日期: 2025年9月18日; 发布日期: 2025年9月30日

摘要

背景: 神经母细胞瘤(NB)是儿童最常见的非中枢神经系统实体肿瘤, 占有儿童恶性肿瘤的8~10%。我们的目的是探讨儿童神经母细胞瘤的预后因素, 并构建一个列线图(nomogram)来预测2岁以下儿童神经母细胞瘤的癌症特异性生存(CSS)。方法: 从监测、流行病学和最终结果(SEER)数据库下载2000年至2018年2岁以下神经母细胞瘤儿童的临床病理信息。所有患者被随机分配到训练队列(70%)或验证队列(30%)。采用最小绝对收缩和选择算子(LASSO)回归和逐步回归多变量Cox回归分析筛选2岁以下神经母细胞瘤患儿癌症特异性生存(CSS)的独立危险因素。选取的危险因素构建列线图(nomogram)来预测神经母细胞瘤患儿(<2岁)1年、3年和5年时的CSS。列线图的预测精度和判别能力由一致性指数(C-index)、受者工作曲线下面积(AUC)和校正曲线决定。采用决策曲线分析(Decision curve analysis, DCA)和Kaplan-Meier估计量验证预测模型的临床应用效果。结果: 研究对象包括631名年龄小于2岁的神经母细胞瘤患儿。LASSO回归和逐步回归多因素Cox回归分析显示, 年龄、肿瘤大小、肿瘤分期和远处转移手术是2岁以下神经母细胞瘤患儿发生CSS的独立危险因素。我们构建了一个列线图(nomogram)来预测神经母细胞瘤患者(<2岁)的CSS。训练组和验证组的c指数分别为0.888 (95% CI: 0.849~0.927)和0.885 (95% CI: 0.818~0.952)。训练队列和验证队列的AUC也表明该预测模型具有较好的准确性。修正曲线表明, 预测模型的观测值与预测值高度吻合。DCA具有良好的临床应用价值。结论: 在这项研究中, 我们探讨了小于2岁神经母细胞瘤患儿的预后因素。我们发现年龄、肿瘤大小、肿瘤分期和远处转移手术是CSS的独立危险因素。我们构建了一个列线图(nomogram)来预测2岁以下NB患儿的CSS。该预测模型可为医生和患者的临床决策提供参考。

关键词

神经母细胞瘤, 列线图, 肿瘤特异性生存, 儿童, SEER

A Nomogram for Predicting Cancer-Specific Survival of Neuroblastoma in Children < 2 Years Old: A SEER Database Analysis

*通讯作者。

文章引用: 曹国围, 陈苗苗. 小于 2 岁神经母细胞瘤儿童的特异性生存列线图构建与验证: 一项基于 SEER 数据库的研究[J]. 世界肿瘤研究, 2025, 15(4): 171-188. DOI: 10.12677/wjcr.2025.154021

Guowei Cao^{1,2}, Miaomiao Chen^{1,2*}¹Department of Pediatrics, Women and Children's Hospital of Chongqing Medical University, Chongqing²Department of Pediatrics, Chongqing Health Center for Women and Children, Chongqing

Received: August 28, 2025; accepted: September 18, 2025; published: September 30, 2025

Abstract

Background: Neuroblastoma(NB) is the most common non-central nervous system solid tumor in children, accounting for 8~10% of all childhood malignancies. We aim to explore prognostic factors of NB in the children and construct a nomogram to predict cancer-specific survival (CSS) in children less than 2 years old with NB. **Methods:** The clinicopathological information of children (<2 years old) with NB from 2000 to 2018 was downloaded from the Surveillance, Epidemiology, and End Results (SEER) database. All patients were randomly assigned to a training cohort (70%) or a validation cohort (30%). Least absolute shrinkage and selection operator (LASSO) regression and stepwise backward multivariate Cox regression analysis were used to screen the independent risk factors of cancer-specific survival (CSS) in children (<2 years old) with NB. The selected risk factors were used to construct a nomogram to predict the CSS at 1-, 3-, and 5 years in children (<2 years old) with NB. The prediction accuracy and discriminant ability of nomogram are determined by consistency index (C-index), the area under the receiver operating curve (AUC) and correction curve. Decision curve analysis (DCA) and Kaplan-Meier estimator were used to verify the clinical application effect of the predictive model. **Results:** The subjects included 631 children aged less than 2 years with NB. LASSO regression and stepwise backward multivariate Cox regression analysis showed that age, tumor size, tumor stage and distant surgery were independent risk factors for CSS in children (<2 years old) with NB. We constructed a nomogram to predict CSS in patients(<2 years old) with NB. The C-index of the training cohort and validation cohort was 0.888 (95% CI: 0.849~0.927) and 0.885 (95% CI: 0.818~0.952), respectively. The AUC of training queue and verification queue also shows that the prediction model has good accuracy. The correction curve shows that the observed value of the prediction model is highly consistent with the predicted value. DCA shows good clinical application value. **Conclusions:** We found that age, tumor size, tumor stage, and distant surgery were independent risk factors for patient with NB. We constructed a new nomogram to predict CSS in children < 2 years old with NB.

Keywords

Neuroblastoma, Nomogram, Cancer-Specific Survival, Children, SEER

Copyright © 2025 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

神经母细胞瘤(Neuroblastoma, NB)多起源于肾上腺[1], 是儿童早期最常见的实体肿瘤之一, 约占儿童诊断出的所有恶性肿瘤的 8%~10%, 占儿童癌症死亡的 15% [2] [3], 发病率为 1/7000~1/8000。作为 12 个月以下婴儿最常见的恶性肿瘤, 其发病率几乎是白血病的两倍(每百万婴儿中 37~58 个) [4]。由手术、化疗、自体干细胞移植、免疫治疗和放疗组成的多模式治疗目前似乎是治疗 NB 的有效方法[5]-[9]。NB 一般具有临床表现和预后异质性的特点, 其中高危患者预后较差, 总体 5 年生存率低于低危患者 50% [10]。

目前, 与神经母细胞瘤患儿约 75% 的 5 年生存率相比, 未满 18 个月的神经母细胞瘤患儿的 5 年生存

率大于 85% [11] [12]。18 个月以下患者的 NB 通常会自发消退 [13] [14]。虽然国际神经母细胞瘤风险分组分期系统(International Neuroblastoma Risk Group 分期系统, INRGSS)和国际神经母细胞瘤分期系统(International Neuroblastoma 分期系统, INSS)可以用来确定 NB < 18 个月婴儿的治疗强度 [15] [16], 但它们没有包括许多与 NB 生存相关的重要因素, 如种族、分期、手术、放化疗等。

通过多元回归分析提出的列线图(nomogram)作为一种预测模型, 因其准确性、客观性和可视化特点而被广泛接受 [17]-[19]。由于其出色的预测性能, 列线图(nomogram)被纳入《美国国家综合癌症网络指南》 [20]。Li X 等人基于 TARGET 数据库报道了一项研究, 该研究建立了用于神经母细胞瘤(NB)预后预测的诺模图 [21]。Liang SW 等人也构建了 20 岁以下神经母细胞瘤患者总生存率的列线图(nomogram) [22]。

遗憾的是, 据我们所知, 除了 INRGSS 和 INSS 外, 还没有针对这一特殊 NB 患者(<2 岁)的癌症特异性生存(CSS)的预测模型被开发和应用。而 INRGSS 和 INSS 不能单独预测癌症特异性生存。因此, 我们的研究旨在利用监测、流行病学和最终结果(SEER)数据库中常见且易于获取的临床病理数据的优势, 开发 NB 患者(<2 岁)的列线图(nomogram)。其包含 INRGSS 和 INSS 分期的部分关键的危险因素, 同时加入了如详细年龄、远处转移是否手术等 INRGSS 分期不具备的参考因素, 同时拥有传统分期不具有的生存预测功能。该模型能够准确预测影响患者 CSS 的相关因素, 从而更好地帮助临床医生和患者做出临床辅助决策。

2. 患者及方法

2.1. 数据来源和数据提取

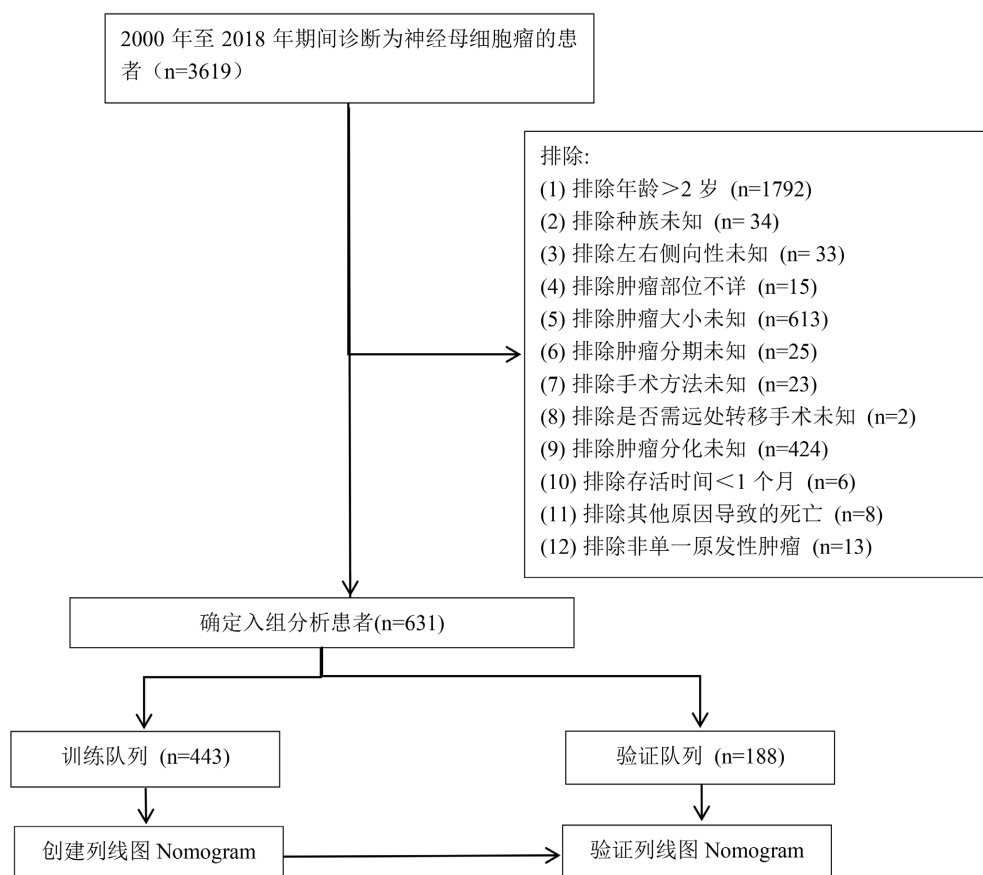


Figure 1. The process of data selection

图 1. 数据选择的过程

研究人群来自监测、流行病学和最终结果计划(SEER), 该计划覆盖了大约 30% 的美国人口, 包含 18 个癌症登记处。本研究选择 2000 年至 2018 年间诊断为神经母细胞瘤(WHO 2008 年定义: 9.1.2)的首次原发性恶性肿瘤患者。所有癌症患者的人口统计信息、临床病理信息和随访数据均可从 SEER 数据库中公开获取。由于 SEER 数据库是匿名的, 与人体研究无关, 因此, 我们研究所的伦理审查委员会放弃了伦理批准的需要。我们从 SEER 数据库获取临床数据的注册号为 2006-nov 2021, 我们的研究方法符合 SEER 数据库的规定。

收集 2 岁以下 NB 患者的所有人口统计学信息(年龄、性别、种族、诊断年份)、临床病理信息(侧边、肿瘤大小、组织学分级、肿瘤分期)、治疗(手术、转移性手术、放疗、化疗)、随访信息(生存状态、生存时间、死亡原因)。纳入标准如下: (1) 病理诊断为 NB (WHO 2008 定义: 9.1.2); (2) 年龄 < 2 岁; (3) 诊断年份为 2004~2018 年。排除标准为: (1) 人口统计信息未知; (2) 临床病理资料不详; (3) 后续信息不完整; (4) 生存时间小于 1 个月的; (5) 非单一原发肿瘤。患者筛查流程图如图 1 所示。

2.2. 研究变量

本研究主要包括以下变量进行数据分析: 诊断年龄(0~1 岁, 1~2 岁), 性别(男性和女性), 种族(白人, 黑人和其他(美洲印第安人原住民, 亚洲/太平洋岛屿居民)), 侧边(单侧, 非单侧), 肿瘤部位(纵隔, 周围神经, 腹膜后, 皮下软组织, 肾上腺, 其他), 肿瘤大小(1~39 mm, 40~79 mm, 80~119 mm, ≥120 mm) [23], 肿瘤分期(局部, 局部, 远处), 手术类型(非手术(SEER 操作代码 0)), 局部肿瘤破坏/切除(SEER 操作代码 10~27), 带或不带其他器官的根治性手术和简单/部分手术切除(SEER 操作代码 30~60), 转移性手术治疗(是否), 肿瘤组织学分级(I 级、II 级、III 级、IV 级), 放化疗(是否)。

2.3. LASSO 及逐步后向多元 Cox 回归分析

首先, 所有患者被随机分配到训练队列($n = 443$, 70%)或验证队列($n = 188$, 30%)。所有能够收集到的可能与患者预后相关的变量都被纳入分析。在训练队列中使用 LASSO 回归模型分析与 CSS 患者相关的危险因素。建立逐步后向多元 Cox 回归模型, 进一步分析 LASSO 回归结果, 确定 CSS 的独立危险因素。

2.4. 列线图的构建

列线图的建立主要依靠多元 Cox 回归模型。基于 LASSO 的独立危险因素和多变量筛选, 我们开发了一个新的列线图(nomogram)来预测 NB 患儿(<2 岁)在 1 岁、3 岁和 5 岁时的 CSS。因为这些独立的风险因素是患者预后的预测因素。

2.5. 列线图的验证

我们使用一致性指数(C-index) [24]来检验预测模型在训练队列和验证队列中的准确性和辨别性。采用 2000 个自助样本的校准曲线来检验预测模型的准确性。我们使用受试者工作曲线下的面积(AUC) [25] [26]来检验该模型在 1 年、3 年和 5 年的预测精度。

2.6. 临床应用

采用决策分析曲线(DCA)来验证该预测模型的临床潜力。此外, 我们根据每个患者的列线图评分和由受试者工作曲线确定的截断值, 将患者分为高危组和低危组。采用 Kaplan-Meier (K-M)曲线比较两组间的生存差异。

2.7. 统计分析

连续测量数据采用均数和方差进行描述, 组间比较采用卡方检验或非参数 U 检验。计数数据以频率

(%)为表征, 各组比较采用卡方检验或 fisher 准确检验。LASSO 回归和逐步逆向多变量 Cox 回归模型分析了生存和预后因素。采用 Log-rank 检验和 Kaplan-Meier (K-M)曲线分析患者之间的生存差异。所有统计分析均采用 SPSS 23.0 和 R 软件 4.2.1。p 值<0.05 被认为有统计学意义。

3. 结果

3.1. 临床特征

根据纳入排除指数, 共纳入 631 例(<2 岁) NB 患者。所有患者被随机分为训练队列(N = 443)和验证队列(N = 188)。所有患者的平均年龄为 0.38 ± 0.49 岁, 男性 330 人(52.2%), 白人 502 人(79.5%)。在所有患者中, 346 例(54.8%)为单侧体位, 291 (46.2%)发生在肾上腺级, 13 例(2.0%)为 I 级, 5 例(0.8%)发生在 II 级, 570 例(90.3%)为 III 级, 43 例(6.9%)发生在 IV 级。平均肿瘤大小为 74.5 ± 98.4 mm, 分期区域肿瘤 221 例(35.5%), 局部肿瘤 159 例(25.1%), 远处肿瘤 251 例(39.8%)。其中 115 例(18.2%)患者未行手术, 187 例(29.6%)患者行局部肿瘤切除, 329 例(52.2%)患者行根治性手术, 577 例(91.5%)患者未行转移性手术。其中 92 例(14.5%)患者接受放疗, 406 例(64.4%)患者接受化疗。患者的临床病理信息如表 1 所示, 训练队列与验证队列之间无显著性差异。

Table 1. Clinicopathological characteristics of patients (< 2 years old) with NB

表 1. NB 患者(<2 岁)的临床病理特征

	全部(N = 631)	训练队列 (N = 443)	验证队列 cohort (N = 188)	p
年龄				0.400
<1 岁	390 (61.8%)	279 (62.9%)	111 (59.1%)	
≥1 岁	241 (38.2%)	164 (37.1%)	77 (40.9%)	
性别				0.461
男	330 (52.3%)	238 (53.7%)	92 (48.9%)	
女	301 (47.7%)	205 (46.3%)	96 (51.1%)	
种族				0.311
白人	502 (79.5%)	358 (80.8%)	144 (76.6%)	
黑人	67 (10.7%)	45 (10.1%)	22 (11.7%)	
其他	62 (9.8%)	40 (9.1%)	22 (11.7%)	
侧边				0.673
单侧	346 (54.8%)	240 (54.1%)	106 (56.3%)	
非单侧	285 (45.2%)	203 (45.9%)	82 (43.7%)	
肿瘤部位				0.735
A	58 (9.1%)	37 (8.4%)	21 (11.2%)	
B	112 (17.8%)	78 (17.6%)	34 (18.0%)	
C	71 (11.3%)	50 (11.2%)	21 (11.2%)	
D	61 (9.6%)	47 (10.6%)	14 (7.5%)	
E	291 (46.2%)	203 (45.8%)	88 (46.8%)	
F	38 (6.0%)	23 (6.4%)	10 (5.3%)	

续表

肿瘤大小				0.820
0~39 mm	146 (23.1%)	104 (23.4%)	42 (22.4%)	
40~79 mm	291 (46.1%)	199 (45.0%)	92 (48.9%)	
80~119 mm	149 (23.7%)	108 (24.3%)	41 (21.8%)	
≥120 mm	45 (7.1%)	32 (7.3%)	13 (6.9%)	
肿瘤分期				0.395
局限	221 (35.1%)	154 (34.7%)	67 (35.6%)	
局部化	159 (25.1%)	106 (23.9%)	53 (28.2%)	
远处转移	251 (39.8%)	183 (41.4%)	68 (36.2%)	
外科手术				0.814
未手术	115 (18.2%)	81 (18.2%)	34 (18.1%)	
局部肿瘤切除	187 (29.6%)	128 (28.9%)	59 (31.4%)	
根治性外科手术	329 (52.2%)	234 (52.9%)	95 (50.5%)	
远处转移手术				0.264
是	54 (8.5%)	42 (9.4%)	12 (6.4%)	
否	577 (91.5%)	401 (90.6%)	176 (93.6%)	
组织学分级				0.075
I	13 (2.0%)	7 (1.5%)	6 (3.1%)	
II	5 (0.8%)	2 (0.5%)	3 (1.6%)	
III	570 (90.3%)	399 (90.0%)	171 (90.9%)	
IV	43 (6.9%)	35 (8.0%)	8 (4.4%)	
放疗				0.638
是	92 (14.5%)	67 (15.1%)	25 (13.2%)	
否	539 (85.5%)	376 (84.9%)	163 (86.8%)	
化疗				0.922
是	406 (64.4%)	284 (64.1%)	122 (64.8%)	
否	225 (35.6%)	159 (35.9%)	63 (35.2%)	

数值以数量(%)表示。A, 纵隔; B, 周围神经; C, 腹膜后; D, 皮下软组织; E, 肾上腺; F, 其他。

3.2. LASSO 和逐步向后的多变量 Cox 回归分析

我们采用 LASSO 回归来选择预后变量, 每条曲线代表一个自变量的变化。随着 $\log(\lambda)$ 的增加, 最低标准(左虚线)的 12 个变量(非零系数)包括年龄、性别、种族、侧性、肿瘤部位、肿瘤大小、分期、手术、转移手术、组织学分级、放疗、化疗(图 2)。根据最小标准选择预测因子, 其中最优 λ 得到 10 个非零系数(年龄、种族、肿瘤部位、肿瘤大小、分期、手术、转移性手术、组织学分级、放疗、化疗)。根据 1 个标准误差标准选择预测因子, 其中最优 λ 得到 6 个非零系数(年龄、肿瘤大小、分期、转移手术、组织学分级、放疗)。

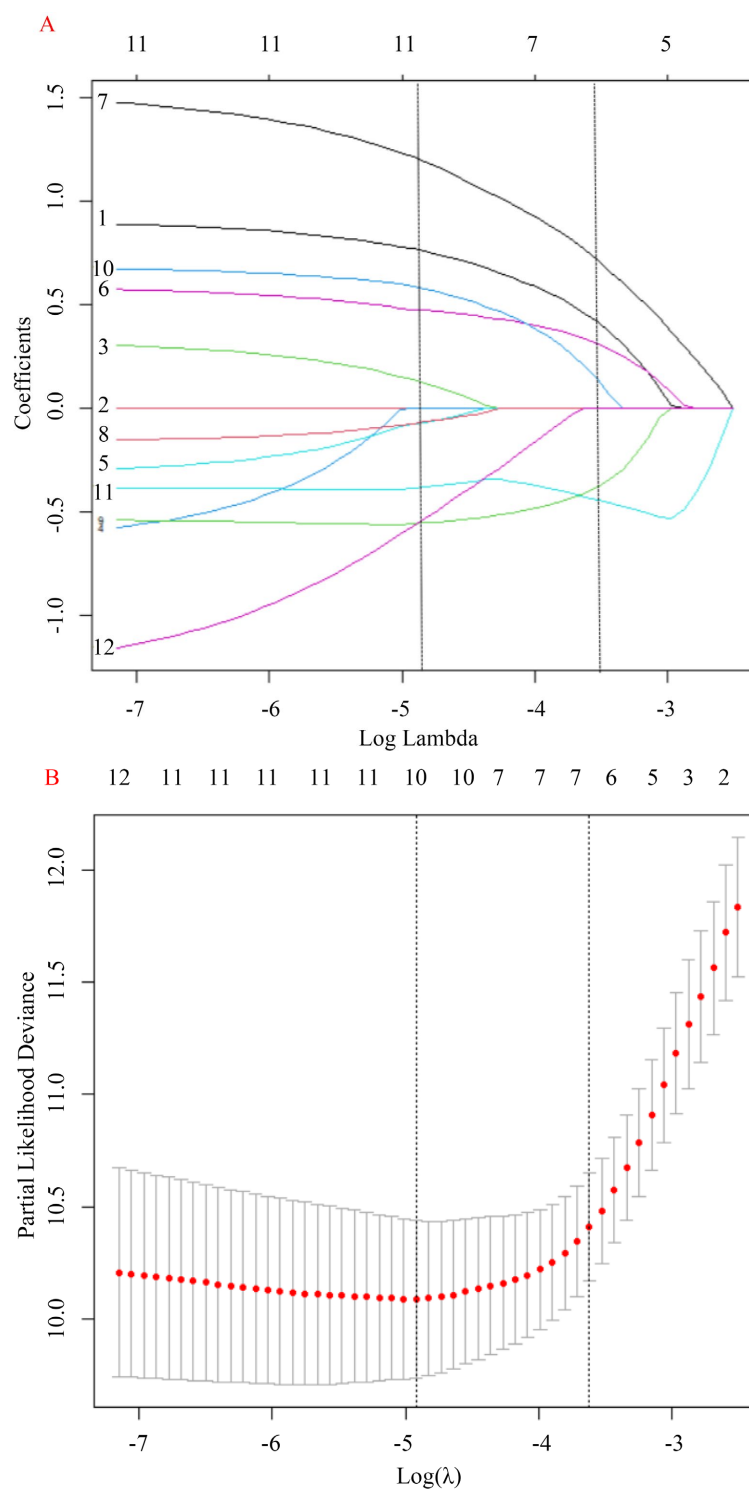


Figure 2. The selection of predictive factors by least absolute shrinkage and selection operator (LASSO) regression. (A) LASSO coefficient profiles of the 12 variables; 1-age; 2-sex; 3-race; 4-laterality; 5-tumor site; 6-tumor size; 7-stage; 8-surgery; 9-metastatic surgery; 10-histological grades; 11-radiotherapy; 12-chemotherapy; (B) The left and right dotted lines stand for the minimum criteria and 1 standard error criterion, respectively

图 2. 通过最小绝对收缩和选择算子(LASSO)回归选择预测因子。(A) 12 个变量的 LASSO 系数分布图; 1-年龄; 2-性别; 3-种族; 4-侧别; 5-肿瘤部位; 6-肿瘤大小; 7-分期; 8-手术; 9-转移手术; 10-组织学分级; 11-放疗; 12-化疗; (B) 左右虚线分别代表最低标准和 1 个标准误差标准

将根据最小标准选择的 10 个因素纳入逐步向后的多元 COX 回归分析, 最后在 AIC = 368.83 中确定最终模型。我们发现, 年龄、肿瘤大小、肿瘤分期和转移性手术是 NB 患者(<2 岁)发生 CSS 的独立危险因素。逐步向后多元 Cox 回归分析的最终结果见表 2。

Table 2. Stepwise backward multivariate Cox regression analysis of CSS in primary cohort
表 2. 对主要队列中的 CSS 进行逐步向后多元 Cox 回归分析

	比例	95%置信区间	p
年龄			
<1 岁	参考		
≥1 岁	3.36	1.57~7.18	0.002
肿瘤大小			
0~39 mm	参考		
40~79 mm	5.44	0.72~41.44	0.102
80~119 mm	7.56	0.99~57.93	0.052
≥120 mm	12.09	1.46~100.23	0.021
肿瘤分期			
局限	参考		
局部化	0	0~Inf	0.997
远处转移	14.04	3.34~59.1	<0.001
远处转移手术			
是	参考		
否	0.46	0.22~0.944	0.034

A, 纵隔; B, 周围神经; C, 腹膜后; D, 皮下软组织; E, 肾上腺; F, 其他。

3.3. 1 年、3 年和 5 年 CSS 的列线图结构

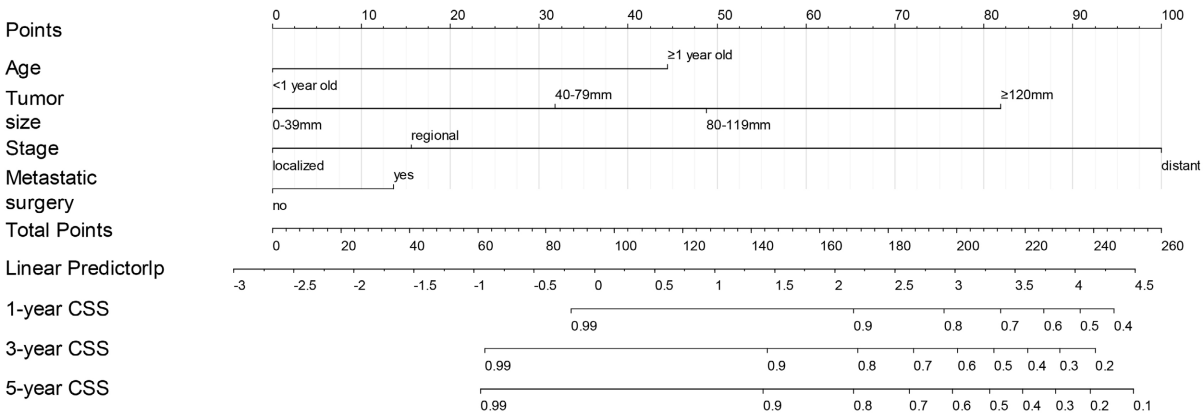


Figure 3. The nomogram predicts CSS in patients (< 2 years old) with NB at 1-, 3-, and 5 years
图 3. 该 nomogram 图预测了<2 岁 NB 患者在 1 年、3 年和 5 年的 CSS

因此, 我们最终选择年龄、肿瘤大小、肿瘤分期、转移性手术构建列线图来预测(<2 岁) NB 患者的

CSS(图 3)。肿瘤分期是 CSS 患者最显著的危险因素, 如图所示。当肿瘤有远处转移时, 死亡的风险相对较高。肿瘤大小是影响患者生存的第二大重要因素。肿瘤越大, 患者的死亡风险就越高。此外, 患者的年龄也是一个关键因素, 当年龄小于 1 岁时, 生存率相对较高。

3.4. 列线图的验证

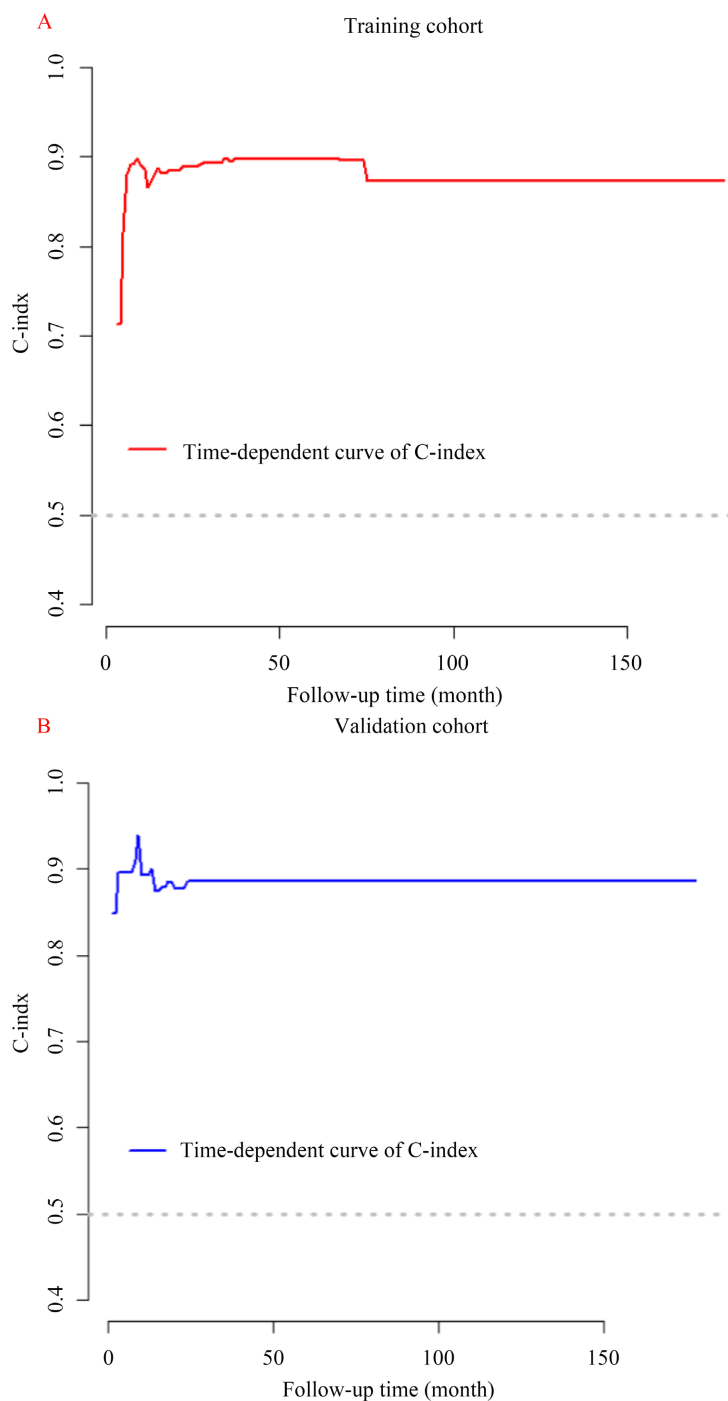


Figure 4. Time-dependent curve of C-index in training cohort (A) and validation cohort (B)

图 4. 训练队列(A)和验证队列(B)中 C 指数的时间依赖曲线

在训练队列和验证队列中, 我们首先使用 c 指数来检验列线图的鉴别性。训练队列和验证队列的 c 指数分别为 0.888 (95% CI: 0.849~0.927) 和 0.885 (95% CI: 0.818~0.952), 表明列线图具有良好的准确性和鉴别性(图 4)。训练队列和验证队列的 AUC 也表明, 该预测模型具有较好的准确性(图 5)。在训练队列中, 预测模型在 1 年、3 年和 5 年的 AUC 分别为 87.4 (95% CI, 81.3~93.6)、91.3 (95% CI, 87.1~95.4) 和 92.1 (95% CI, 88.2~96.0)。在验证队列中, 预测模型的 AUC 分别为 90.0 (95% CI, 79.3~100.0)、90.1 (95% CI, 82.9~97.4) 和 89.7 (95% CI, 82.2~97.2)。在训练队列和验证队列中, 校准曲线显示, 预测模型的观测值与预测值高度一致, 证明了列线图更准确(如图 6)。结果表明, 该预测模型具有良好的识别能力。

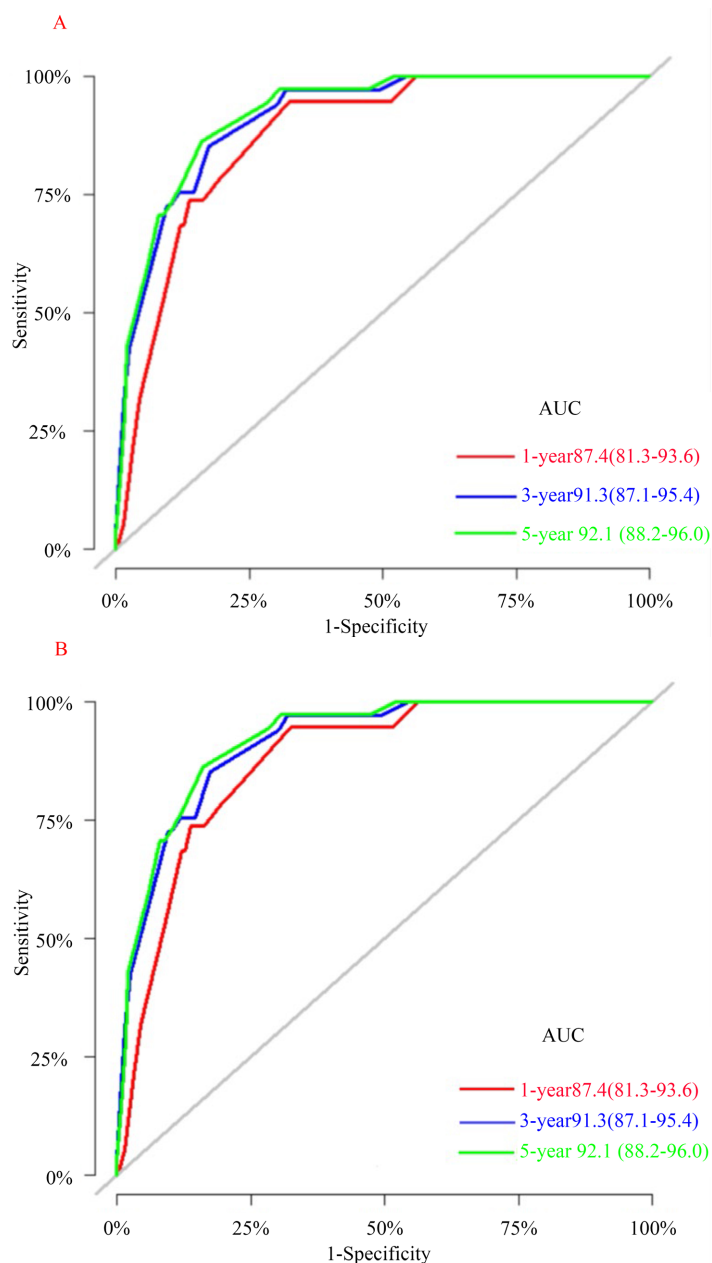


Figure 5. AUC for predicting 1-, 3-, and 5 years CSS in training cohort (A) and validation cohort (B) CSS, cancer-specific survival; AUC, area under the receiver operator curve

图 5. 训练队列(A)和验证队列(B)中预测 1 年、3 年和 5 年癌症特异性生存期(CSS)的曲线下面积(AUC)

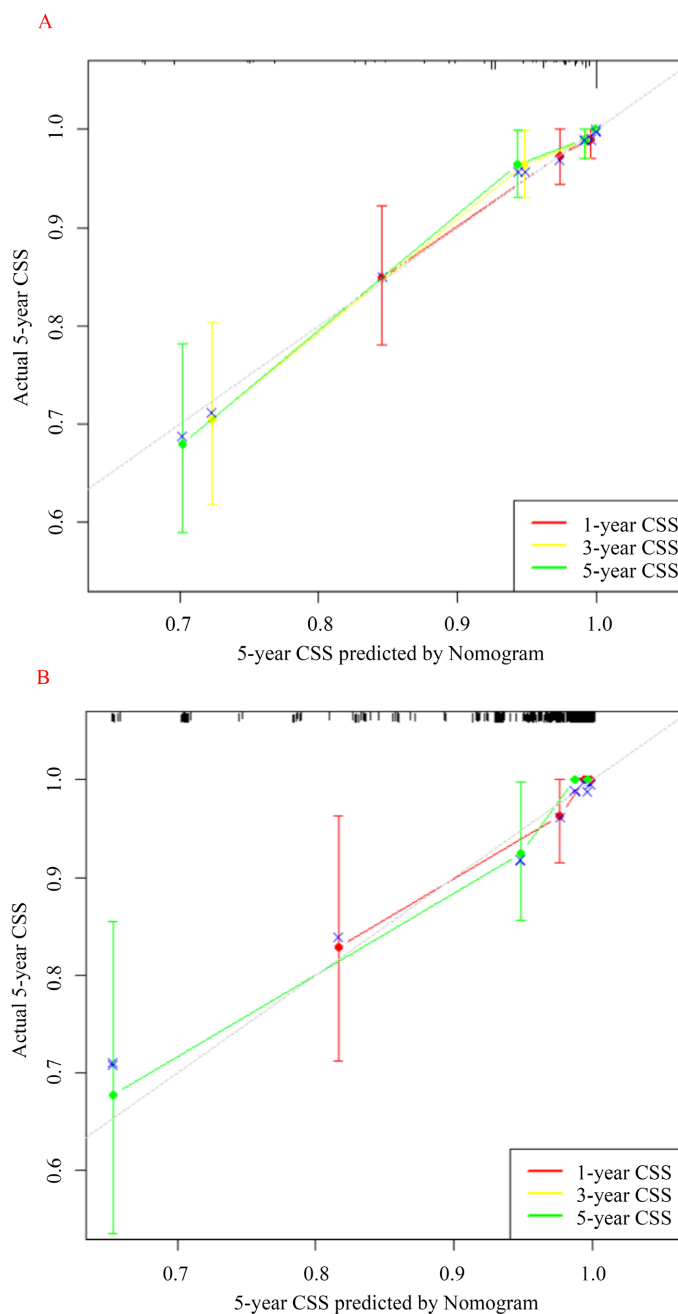


Figure 6. Calibration curve of the nomogram. (A) Calibration curves of 1-, 3-, and 5 years CSS in the training cohort; (B) calibration curves of 1-, 3-, and 5 years CSS in the validation cohort (CSS: cancer-specific survival)

图 6. Nomogram 图的校准曲线。(A) 训练队列中 1 年、3 年和 5 年的 CSS 校准曲线; (B) 验证队列中 1 年、3 年和 5 年的 CSS 校准曲线(CSS: 癌症特异性生存率)

3.5. 列线图的临床应用

决策曲线分析显示出良好的临床应用价值(图 7)。我们将患者分为高危组(总评分 ≤ 7.5)和低风险组(总评分 > 7.5)。K-M 曲线显示,在训练队列和验证队列中,高危人群组患者的生存率明显低于低危人群组(图 8)。高危组的 1 年、3 年和 5 年生存率分别为 0.911 (95% CI, 0.854~0.972)、0.829 (95% CI, 0.753~0.912)和 0.829 (95% CI, 0.753~0.912)。低风险组的 1 年、3 年和 5 年生存率分别为 1.000 (95% CI, 1.000~1.000)、

1.000 (95% CI, 1.000~1.000)和 1.000 (95% CI, 1.000~1.000)。基于他们的风险分组, 我们分析了低危组和高危组患者的放疗选择(图 9)。是否接受放疗对低风险组的生存率没有影响。在高风险组中, 接受放疗的患者的生存率明显高于未接受放疗的患者($p = 0.003$)。

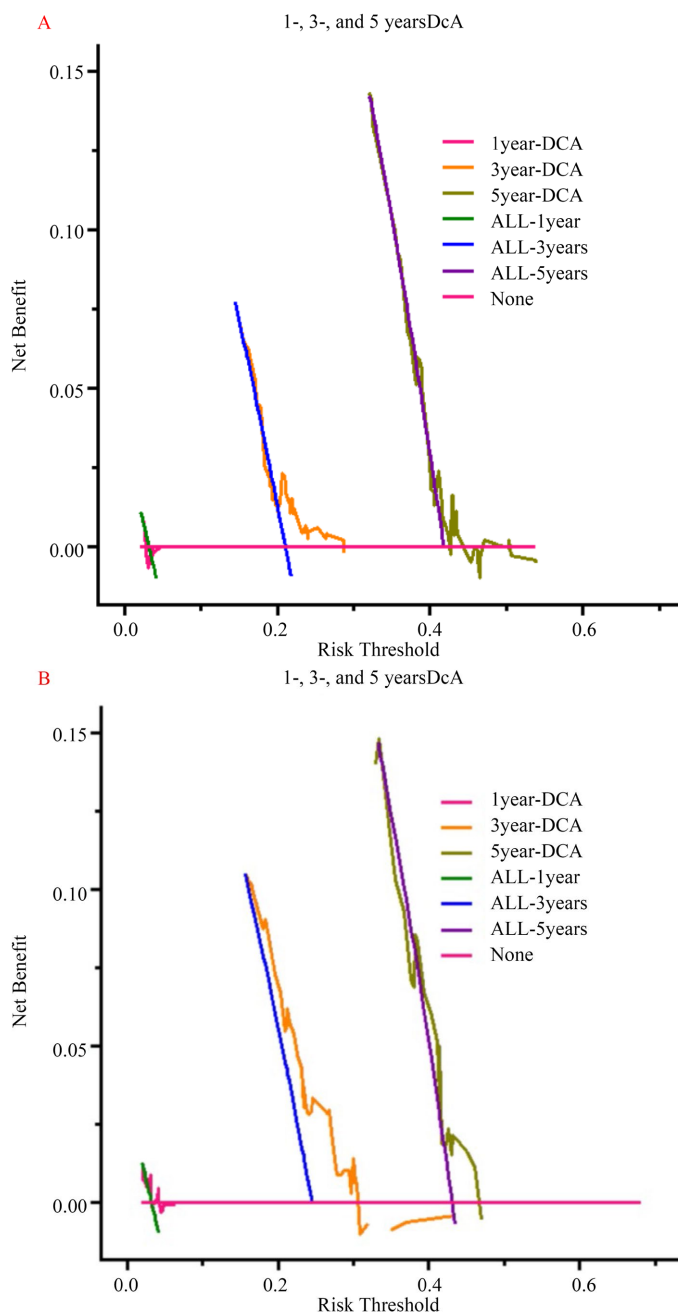


Figure 7. DCA of the nomogram in the training cohort (A) and the validation cohort (B). The Y-axis represents a net benefit, and the X-axis represents threshold probability. The green line means no patients died, and the dark green line means all patients died. When the threshold probability is between 0 and 100%, the net benefit of the model exceeds all deaths or none (DCA: decision curve analysis)

图 7. 训练队列(A)与验证队列(B)的决策曲线分析图。Y 轴表示净效益, X 轴表示阈值概率。绿色线代表无患者死亡情况, 深绿色线代表所有患者死亡情况。当阈值概率介于 0%至 100%时, 模型的净效益超过所有死亡或无死亡两种情况(DCA 即决策曲线分析法)

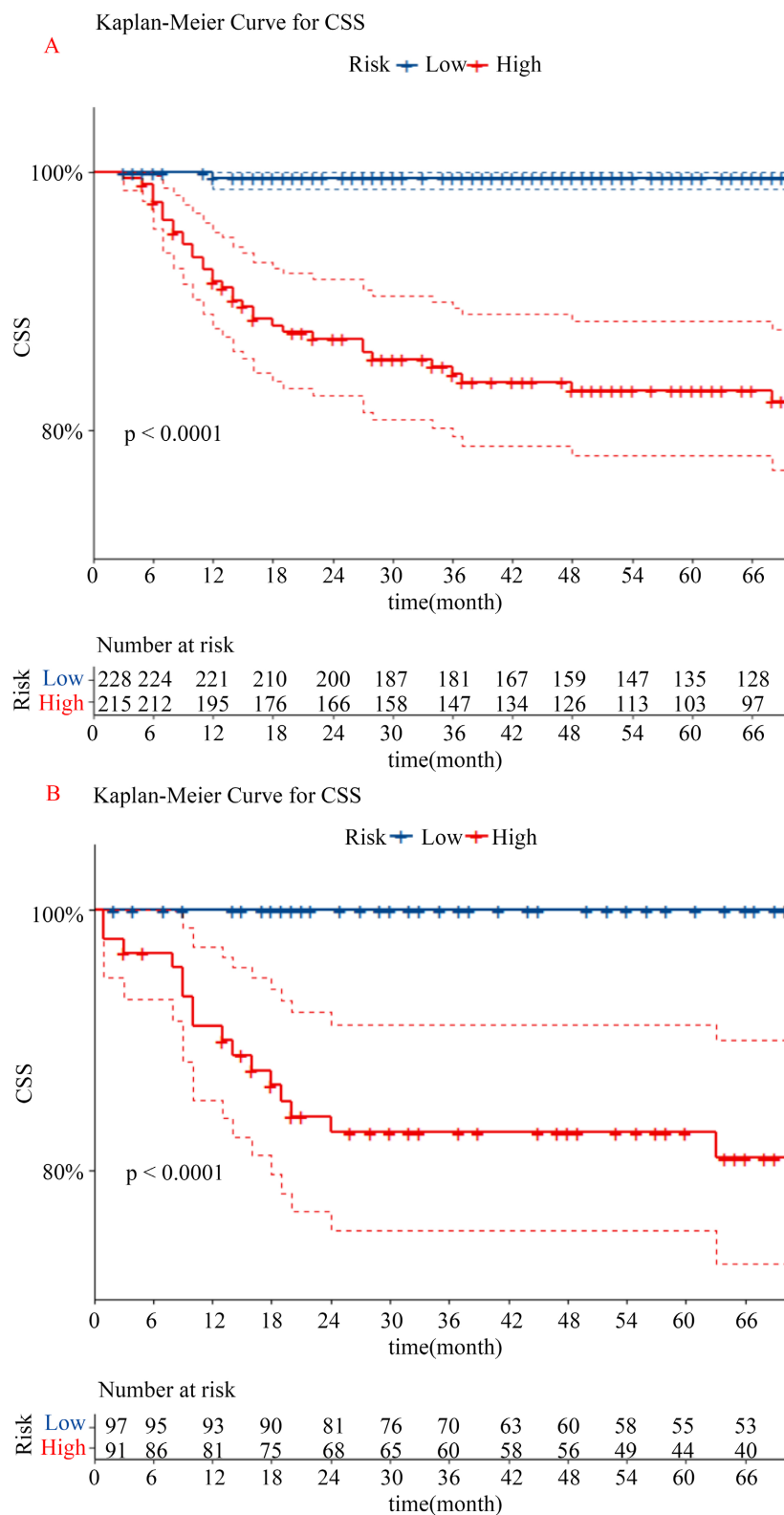


Figure 8. Kaplan-Meier curves of patients in the low-risk and high-risk groups in the training set (A) and validation set (B). The dotted line shows 95% confidence interval

图 8. 训练集(A)和验证集(B)中低风险组与高风险组患者的 Kaplan-Meier 曲线, 虚线表示 95%置信区间

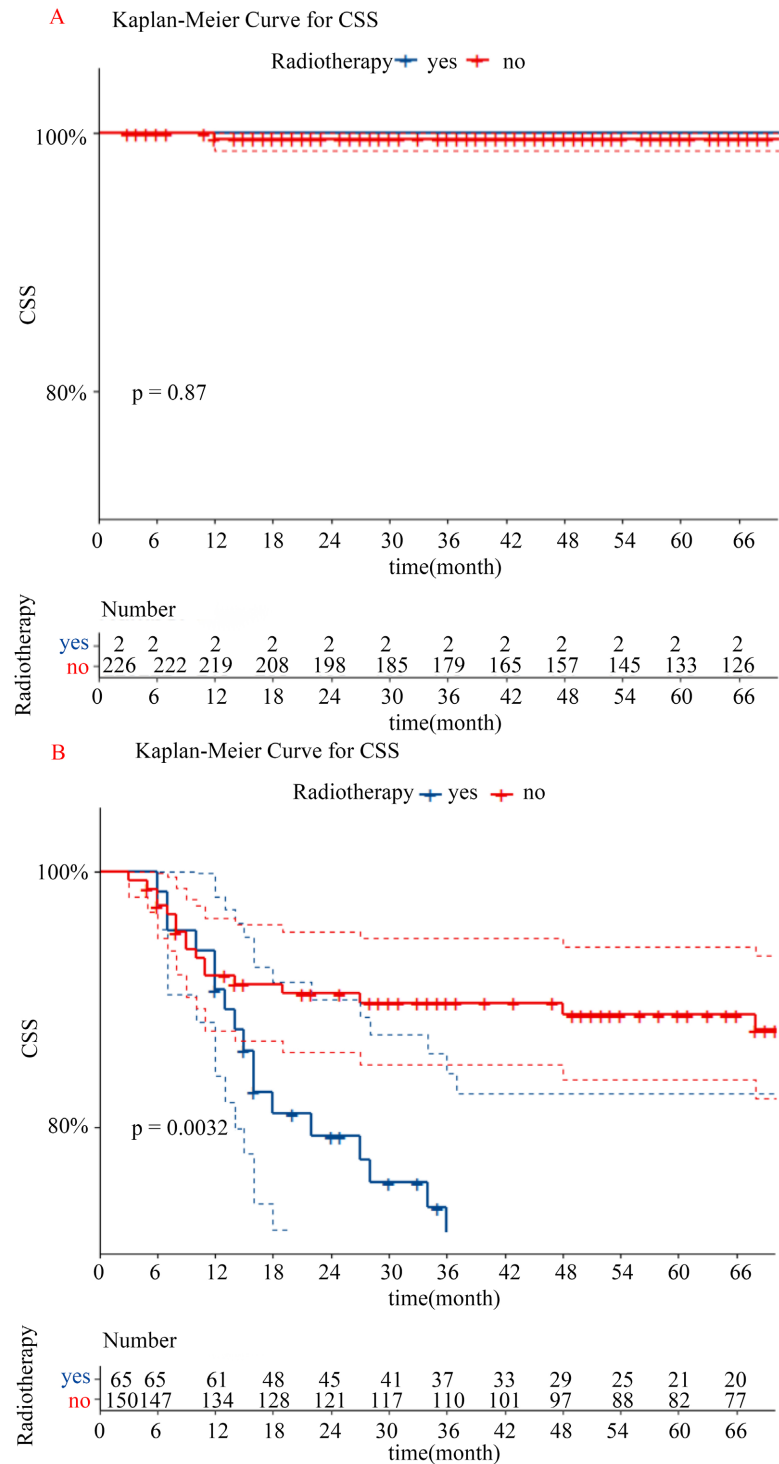


Figure 9. Kaplan-Meier curves of patients with radiation in the low-risk group (A) and high-risk group (B) (The dotted line shows 95% confidence interval)

图 9. 低风险组(A)和高风险组(B)患者接受放疗的 Kaplan-Meier 曲线(虚线表示 95%置信区间)

3.6. 列线图的在线应用

基于我们已建立的项目, 我们开发了一个 web 应用程序来预测 NB 患者(<2 岁)中 1、3、5 年的 CSS。

登录到 https://puchangsheng.shinyapps.io/NB_Nomapp/后就可以进入该网站了。通过输入患者的临床病理信息, 可以获得患者的生存概率。

4. 讨论

神经母细胞瘤起源于肾上腺髓质或椎管旁交感神经系统, 是儿童最常见的实体肿瘤之一[27]。NB 是一种高度异质性的肿瘤, 其中一些在不经治疗后可以自发消失[13][14], 但另一些对多模式治疗仍然没有显著的反应[28]。特别是对于年龄小于 18 个月的 NB 儿童, 更容易发生自我回归现象, 因此有必要确定该年龄组的适当治疗强度。它将有助于减少对低风险神经母细胞瘤疾病儿童的治疗, 并显著提高对中度风险和高危疾病患者的治愈率。结合预后因素对 NB 患者的风险水平和治疗选择进行分层, 包括: 年龄(月)、组织学类别、肿瘤分级、分化、MYCN、11q 畸变和倍性[29][30]。其中 MYCN 作为与神经母细胞瘤等肿瘤密切相关的原癌基因, 其异常表达与肿瘤的发生、发展及预后不良的相关性得到绝大多数研究者的认可, 是临床诊治中的重要标志物。然而, 仍有一些其他重要的临床危险因素对生存率的影响存在争议。因此, 分析和筛选特定的危险因素, 建立预测模型, 准确预测 NB 患者的预后至关重要。

通过对 SEER 数据库的挖掘, 我们首次建立并验证了一个可以预测 2 岁以下 NB 患者 CSS 的列线图。这种预测模型涉及 4 个预后因素: 年龄、肿瘤大小、肿瘤分期和远处手术。该列线图可用于预测 2 岁以下 NB 患者的 1 年、3 年、5 年的 CSS。校准曲线表明, 列线图的预测与观测结果基本一致。令人惊讶的是, ROC 曲线的 auc 大于或等于 0.87 (图 5)。它证实了列线图具有相当大的预后潜力, 这在内部得到了验证。同样重要的是, 医生和患者可以使用它来计算总生存期, 这为现有的风险分层提供了新的参考。尽管 Li X 等人基于(TARGET)数据库报道了用于神经母细胞瘤(NB)患者预后预测的诺模图[21], Liang SW 等人也构建了小于 20 岁神经母细胞瘤(NB)患者总生存率的列线图(nomogram)[22]。这些模型具有良好的准确性和实用价值, 且纳入的危险因素与本研究部分相同, 但是针对在该小于 2 岁的 NB 患者, 其一致性指数(C-index)、受者工作曲线下面积(AUC)、校正曲线决定等表示预测模型准确性的参数均低于本研究所得到的模型。

目前对于恶性肿瘤的临床诊治中, 基因层面的检查被广泛应用以指导靶向治疗并辅助判断预后。而 MYCN、11q 畸变和倍性[29][30]等因素对于神经母细胞瘤患者预后的预测具有不可忽视的价值, 但受限于 SEER 数据库数据的局限性, 我所能检索到的列线图预测模型(包括本研究所建立的模型)并不包含上诉危险因素, 对其预测性能造成一定的局限性。后续在大量的临床实践中, 若能积累足够的、涵盖基因检测结果的数据, 可进一步验证 MYCN 等因素对预后的影响, 进一步提升预测模型的性能。

年龄是癌症发生和发展的关键因素, NB 也是如此。Pinto 等人[31]、Cohn 等人[16]和 London 等人[32]都证实了这一点。在我们的研究中, 评分显示评分仍然是一个独立的危险因素, 评分随着评分的升级而增加。此外, 肿瘤的大小是一个重要的预测因素。一些研究已经评价了肿瘤大小在预测神经母细胞瘤患者预后中的意义。Liang 等人发现肿瘤越大, 预后越差[22]。他等人发现肿瘤大小>4 cm 可能预示着不良预后[23]。他等人发现, 肿瘤大小>为 10 cm 与伴有骨转移的神经母细胞瘤患者的总生存率较差相关[33]。我们根据肿瘤大小将患者分为 4 个亚组(<4、4~7.9、8~11.9 和≥12 cm), 发现肿瘤较大的患者往往预测预后较差。对于放疗, 虽然在本研究中它不是预后的独立危险因素, 但对于我们的预测模型筛查的高危组患者, 接受放疗可显著提高生存率(图 9)。

虽然一些研究表明, 非裔美国人和印第安居民患者更有可能具有高风险(HR)特征和不良预后[34], 但在我们的分析中, 种族不是 2 岁以下的 NB 患者的独立危险因素。此外, 虽然 INRG 认识到起源于肾上腺的 NB 患者预后较差[35], 但它可能受到本研究病例数量的限制, 肿瘤的位置并没有成为预后的独立危险因素。

本研究需要注意的是, 两者也存在一些局限性。首先, 它的回顾性性质可能会导致生存预测的偏差。其次, 患者的 MYCN 基因、染色体倍性、INSS、INRGSS 的最终分级数据等变量无法从 SEER 数据库中获得。此外, 所有这些病例都是仅在美国收集的, 这并不能代表世界其他地区的 NB 患者的治疗和预后。最后, 我们的预测模型只在内部进行验证, 需要进一步的外部验证来验证模型的准确性。

5. 结论

在本研究中, 我们探讨了 2 岁以下 NB 患者的预后因素。我们发现, 年龄、肿瘤大小、肿瘤分期和远距离手术是 CSS 的独立危险因素。我们构建了一个新的列线图来预测 <2 岁合并 NB 儿童的 CSS。内部验证结果表明, 该模型具有良好的判别性和准确性。该预测模型可为医患患者的临床决策提供参考。

数据可用性声明

本研究分析的数据来自监测、流行病学和最终结果(SEER)项目, 适用以下许可/限制条件: 若要请求访问 SEER 发病率数据库, 你首先需要创建一个 SEER * Stat 账户并提交申请表。访问这些数据集的请求应发送至: <https://service.cancer.gov/seer-data-access>。有关数据访问请求流程的问题, 请发送电子邮件至 SEERDataAccess@mail.nih.gov。

伦理声明

根据当地法律法规和机构要求, 对人类参与者的这项研究无需进行伦理审查和批准。根据国家法律法规和机构要求, 参与这项研究无需获得患者/参与者或患者/参与者的法定监护人/近亲的书面知情同意书。

参考文献

- [1] Jubierre, L., Jiménez, C., Rovira, E., Soriano, A., Sábado, C., Gros, L., *et al.* (2018) Targeting of Epigenetic Regulators in Neuroblastoma. *Experimental & Molecular Medicine*, **50**, 1-12. <https://doi.org/10.1038/s12276-018-0077-2>
- [2] Rickman, D.S., Schulte, J.H. and Eilers, M. (2018) The Expanding World of N-MYC-Driven Tumors. *Cancer Discovery*, **8**, 150-163. <https://doi.org/10.1158/2159-8290.cd-17-0273>
- [3] Meena, J.P. and Gupta, A.K. (2019) Neuroblastoma in a Developing Country: Miles to Go. *The Indian Journal of Pediatrics*, **86**, 403-405. <https://doi.org/10.1007/s12098-019-02930-7>
- [4] Ahmed, A.A., Zhang, L., Reddivalla, N. and Hetherington, M. (2017) Neuroblastoma in Children: Update on Clinicopathologic and Genetic Prognostic Factors. *Pediatric Hematology and Oncology*, **34**, 165-185. <https://doi.org/10.1080/08880018.2017.1330375>
- [5] Zareifar, S., Shakibazad, N., Zekavat, O.R., Bordbar, M. and Shahriari, M. (2020) Successful Treatment of Refractory Metastatic Neuroblastoma with Panobinostat in Combination with Chemotherapy Agents and Iodine-131-Meta-Iodobenzylguanidine Therapy. *Journal of Oncology Pharmacy Practice*, **26**, 481-486. <https://doi.org/10.1177/1078155219852670>
- [6] Herd, F., Basta, N.O., McNally, R.J.Q. and Tweddle, D.A. (2019) A Systematic Review of Re-Induction Chemotherapy for Children with Relapsed High-Risk Neuroblastoma. *European Journal of Cancer*, **111**, 50-58. <https://doi.org/10.1016/j.ejca.2018.12.032>
- [7] Swift, C.C., Eklund, M.J., Kravaka, J.M. and Alazraki, A.L. (2018) Updates in Diagnosis, Management, and Treatment of Neuroblastoma. *RadioGraphics*, **38**, 566-580. <https://doi.org/10.1148/rg.2018170132>
- [8] PDQ Pediatric Treatment Editorial Board (2002) Neuroblastoma Treatment (PDQ®): Health Professional Version. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26389190/>
- [9] Valter, K., Zhivotovsky, B. and Gogvadze, V. (2018) Cell Death-Based Treatment of Neuroblastoma. *Cell Death & Disease*, **9**, Article No. 113. <https://doi.org/10.1038/s41419-017-0060-1>
- [10] Newman, E.A., Abdessalam, S., Aldrink, J.H., Austin, M., Heaton, T.E., Bruny, J., *et al.* (2019) Update on Neuroblastoma. *Journal of Pediatric Surgery*, **54**, 383-389. <https://doi.org/10.1016/j.jpedsurg.2018.09.004>
- [11] Gigliotti, A.R., Di Cataldo, A., Sorrentino, S., Parodi, S., Rizzo, A., Buffa, P., *et al.* (2009) Neuroblastoma in the

- Newborn. a Study of the Italian Neuroblastoma Registry. *European Journal of Cancer*, **45**, 3220-3227. <https://doi.org/10.1016/j.ejca.2009.08.020>
- [12] Zhou, Y., Li, K., Zheng, S. and Chen, L. (2014) Retrospective Study of Neuroblastoma in Chinese Neonates from 1994 to 2011: An Evaluation of Diagnosis, Treatments, and Prognosis. *Journal of Cancer Research and Clinical Oncology*, **140**, 83-87. <https://doi.org/10.1007/s00432-013-1535-9>
 - [13] Brodeur, G.M. (2003) Neuroblastoma: Biological Insights into a Clinical Enigma. *Nature Reviews Cancer*, **3**, 203-216. <https://doi.org/10.1038/nrc1014>
 - [14] Matthay, K.K., Maris, J.M., Schleiermacher, G., Nakagawara, A., Mackall, C.L., Diller, L., *et al.* (2016) Neuroblastoma. *Nature Reviews Disease Primers*, **2**, Article No. 16078. <https://doi.org/10.1038/nrdp.2016.78>
 - [15] Park, J.R., Bagatell, R., Cohn, S.L., Pearson, A.D., Villablanca, J.G., Berthold, F., *et al.* (2017) Revisions to the International Neuroblastoma Response Criteria: A Consensus Statement from the National Cancer Institute Clinical Trials Planning Meeting. *Journal of Clinical Oncology*, **35**, 2580-2587. <https://doi.org/10.1200/jco.2016.72.0177>
 - [16] Cohn, S.L., Pearson, A.D.J., London, W.B., Monclair, T., Ambros, P.F., Brodeur, G.M., *et al.* (2009) The International Neuroblastoma Risk Group (INRG) Classification System: An INRG Task Force Report. *Journal of Clinical Oncology*, **27**, 289-297. <https://doi.org/10.1200/jco.2008.16.6785>
 - [17] Hu, C., Pan, Z., Yang, J., Chu, X., Zhang, J., Tao, X., *et al.* (2019) Nomograms for Predicting Long-Term Overall Survival and Cancer-Specific Survival in Lip Squamous Cell Carcinoma: A Population-Based Study. *Cancer Medicine*, **8**, 4032-4042. <https://doi.org/10.1002/cam4.2260>
 - [18] Huang, L., Balavarca, Y., van der Geest, L., Lemmens, V., Van Eycken, L., De Schutter, H., *et al.* (2019) Development and Validation of a Prognostic Model to Predict the Prognosis of Patients Who Underwent Chemotherapy and Resection of Pancreatic Adenocarcinoma: A Large International Population-Based Cohort Study. *BMC Medicine*, **17**, Article No. 66. <https://doi.org/10.1186/s12916-019-1304-y>
 - [19] Guo, C., Shen, Y., Zhang, Q., Zhang, X., Wang, J., Gao, S., *et al.* (2020) Prediction of Postoperative Pancreatic Fistula Using a Nomogram Based on the Updated Definition. *Annals of Surgical Treatment and Research*, **98**, 72-81. <https://doi.org/10.4174/ast.2020.98.2.72>
 - [20] Mohler, J.L., Antonarakis, E.S., Armstrong, A.J., Amico, A.V., Davis, B.J., *et al.* (2019) Prostate Cancer, Version 2.2019, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. *Journal of the National Comprehensive Cancer Network*, **17**, 479-505. <https://doi.org/10.6004/jnccn.2019.0100>
 - [21] Li, X. and Meng, Y. (2019) A Prognostic Nomogram for Neuroblastoma in Children. *PeerJ*, **7**, e7316. <https://doi.org/10.7717/peerj.7316>
 - [22] Liang, S., Chen, G., Luo, Y., Chen, P., Gu, J., Xu, Q., *et al.* (2020) Nomogram for Predicting Overall Survival in Children with Neuroblastoma Based on SEER Database. *Annals of Surgical Treatment and Research*, **99**, 118-126. <https://doi.org/10.4174/ast.2020.99.2.118>
 - [23] Wang, J., Cao, Z., Wang, C., Zhang, H., Fan, F., Zhang, J., *et al.* (2022) Prognostic Impact of Tumor Size on Patients with Neuroblastoma in a Seer-Based Study. *Cancer Medicine*, **11**, 2779-2789. <https://doi.org/10.1002/cam4.4653>
 - [24] 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)
 - [25] Hilden, J. (1991) The Area under the ROC Curve and Its Competitors. *Medical Decision Making*, **11**, 95-101. <https://doi.org/10.1177/0272989x9101100204>
 - [26] Wang, S., Yang, L., Ci, B., Maclean, M., Gerber, D.E., Xiao, G., *et al.* (2018) Development and Validation of a Nomogram Prognostic Model for SCLC Patients. *Journal of Thoracic Oncology*, **13**, 1338-1348. <https://doi.org/10.1016/j.jtho.2018.05.037>
 - [27] Zhen, H., Guan, H., Ma, J., Wang, W., Jing, S., Miao, Z., *et al.* (2021) Risk of Developing Second Malignant Neoplasms in Patients with Neuroblastoma: A Population Study of the US SEER Database. *Radiation Oncology*, **16**, Article No. 228. <https://doi.org/10.1186/s13014-021-01943-x>
 - [28] Smith, M.A., Seibel, N.L., Altekruze, S.F., Ries, L.A.G., Melbert, D.L., O'Leary, M., *et al.* (2010) Outcomes for Children and Adolescents with Cancer: Challenges for the Twenty-First Century. *Journal of Clinical Oncology*, **28**, 2625-2634. <https://doi.org/10.1200/jco.2009.27.0421>
 - [29] Monclair, T., Brodeur, G.M., Ambros, P.F., Brisse, H.J., Cecchetto, G., Holmes, K., *et al.* (2009) The International Neuroblastoma Risk Group (INRG) Staging System: An INRG Task Force Report. *Journal of Clinical Oncology*, **27**, 298-303. <https://doi.org/10.1200/jco.2008.16.6876>
 - [30] Sokol, E. and Desai, A. (2019) The Evolution of Risk Classification for Neuroblastoma. *Children*, **6**, Article 27. <https://doi.org/10.3390/children6020027>
 - [31] Pinto, N.R., Applebaum, M.A., Volchenboum, S.L., Matthay, K.K., London, W.B., Ambros, P.F., *et al.* (2015) Advances

- in Risk Classification and Treatment Strategies for Neuroblastoma. *Journal of Clinical Oncology*, **33**, 3008-3017. <https://doi.org/10.1200/jco.2014.59.4648>
- [32] London, W.B., Castel, V., Monclair, T., Ambros, P.F., Pearson, A.D.J., Cohn, S.L., *et al.* (2011) Clinical and Biologic Features Predictive of Survival after Relapse of Neuroblastoma: A Report from the International Neuroblastoma Risk Group Project. *Journal of Clinical Oncology*, **29**, 3286-3292. <https://doi.org/10.1200/jco.2010.34.3392>
- [33] He, B., Mao, J. and Huang, L. (2021) Clinical Characteristics and Survival Outcomes in Neuroblastoma with Bone Metastasis Based on SEER Database Analysis. *Frontiers in Oncology*, **11**, Article ID: 677023. <https://doi.org/10.3389/fonc.2021.677023>
- [34] Johnson, K.A., Aplenc, R. and Bagatell, R. (2011) Survival by Race among Children with Extracranial Solid Tumors in the United States between 1985 and 2005. *Pediatric Blood & Cancer*, **56**, 425-431. <https://doi.org/10.1002/pbc.22825>
- [35] Vo, K.T., Matthay, K.K., Neuhaus, J., London, W.B., Hero, B., Ambros, P.F., *et al.* (2014) Clinical, Biologic, and Prognostic Differences on the Basis of Primary Tumor Site in Neuroblastoma: A Report from the International Neuroblastoma Risk Group Project. *Journal of Clinical Oncology*, **32**, 3169-3176. <https://doi.org/10.1200/jco.2014.56.1621>