

• 技术与方法 • doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2021.13.025

网络首发 <https://kns.cnki.net/kcms/detail/50.1097.R.20210426.1659.008.html>(2021-04-27)

用于预测低级别胶质瘤患者生存率的列线图模型构建^{*}

林明健¹, 王文波^{1△}, 夏学巍¹, 丁乙夫¹, 廖红展¹, 周配权¹, 李文才¹, 夏少怀¹, 谭洁²

(1. 桂林医学院附属医院神经外科, 广西桂林 541001; 2. 桂林医学院广西脑与认知神经科学重点实验室, 广西桂林 541001)

[摘要] **目的** 构建列线图模型预测低级别胶质瘤(LGG)患者的生存率。**方法** 从癌基因数据库(TCGA)数据库中下载患者临床数据,构建临床预测模型比较临床参数与LGG患者的预后关系。**结果** Kaplan-Meier生存分析结果显示诊断年龄>65岁、KPS<80分、肿瘤分级G3、分子亚型为IDH野生型、首次治疗后肿瘤有进展、化疗史与LGG患者中位生存时间降低相关($P<0.05$),COX因素分析结果显示诊断年龄>65岁、肿瘤分级G3级、分子亚型为IDH野生型、首次治疗后肿瘤有进展是LGG患者的独立危险因素($P<0.05$),并以相关危险因素绘制列线图,其ROC曲线下面积(AUC)分别为0.810、0.850、0.874,且预测生存率与实际生存率曲线较吻合,列线图校准度与区分度均较好。**结论** 利用列线图可预测低级别胶质瘤患者生存率。

[关键词] 胶质瘤;列线图;生存率;TCGA数据库;临床预测模型

[中图分类号] R739.41 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1671-8348(2021)13-2283-06

Nomogram model construction for predicting survival rate of patients with low-grade glioma^{*}

LIN Mingjian¹, WANG Wenbo^{1△}, XIA Xuewei¹, DING Yifu¹,
LIAO Hongzhan¹, ZHOU Peiquan¹, LI Wencai¹, XIA Shaohuai¹, TAN Jie²

(1. Department of Neurosurgery, Affiliated Hospital of Guilin Medical University, Guilin, Guangxi 541001, China; 2. Guangxi Key Laboratory of Brain and Cognitive Neuroscience, Guilin Medical University, Guilin, Guangxi 541001, China)

[Abstract] **Objective** To construct the nomographic model to predict the survival rate of the patients with low-grade glioma (LGG). **Methods** The patients clinical data were downloaded from the TCGA database to construct the clinical prediction model for comparing the relationship between the clinical parameters with the prognosis of LGG patients. **Results** The Kaplan-Meier analysis results showed that the age >65 years old, KPS<80 points, tumor grade G3, molecular subtype IDH wild type, tumor progression after first treatment and history of chemotherapy were correlated with the decrease of the median survival time(OS) in the patients with LGG ($P<0.05$), the COX factor analysis results showed that the age >65 years old, tumor grade G3, molecular subtype IDH wild type, and the tumor progression after the first treatment were the independent risk factors for the patients with LGG ($P<0.05$), and the nomograph was drawn by using the related risk factors, the areas under their ROC curves were 0.810, 0.850 and 0.874 respectively, moreover the predicted survival rate was in good agreement with the actual survival rate curve, the nomogram calibration and the discrimination degree of the nomogram were good. **Conclusion** The nomogram can be used to predict the survival rate of the patients with LGG.

[Key words] glioma; nomograms; survival rate; TCGA database; clinical prediction model

胶质瘤是原发性脑肿瘤最常见的恶性肿瘤,约占中枢系统恶性肿瘤的80%^[1],其中包括胶质母细胞瘤(WHO 4级)和低级别胶质瘤(LGG, WHO 2~3级)。低级别胶质瘤生长较为缓慢,目前低级别胶质瘤的治疗仍以手术为主,放疗及化疗为辅^[2-3],但即便采取最佳的治疗措施,威胁生命的肿瘤复发事件仍不

^{*} 基金项目:国家自然科学基金项目(81860449,81560413);回国基金项目(一般项目)(2016GXNSFC A380028);中青年教职工科研能力提升项目(桂医科[2018]5号);2017年度广西脑与认知神经外科学重点实验室开放课题(GKLBCN-20170105-04)。 作者简介:林明健(1996—),住院医师,硕士,主要从事神经外科相关研究及工作。 △ 通信作者, E-mail: wwbxgl@163.com。

可避免^[4]。

列线图是一个图形计算比例尺工具,是多因素校准后的可视化结果,已被用于预测各种疾病的临床结果,如恶性肿瘤、退行性疾病、和代谢性疾病,并且可以为临床医生预测患者生存率、制定个性化方案提供依据^[5]。目前,以列线图模型构建低级别胶质瘤的临床预测因素模型仍较少见,本研究基于 TCGA 数据库进行分析,旨在构建列线图模型,利用常见临床数据预测 LGG 患者的生存率。

1 资料与方法

1.1 资料来源

从癌基因组数据库(TCGA,https://www.cancer.gov/about-nci/organization/ccg/research/structural-genomics/tcga)下载胶质瘤 LGG 队列 1994—2018 年诊断为 LGG 患者临床数据,分别记录肿瘤等级(Ⅱ级或Ⅲ级),诊断年龄,性别(男性或女性),KPS 评分(在手术后记录,以 80 分为界限分组),首发症状(头痛、癫痫或其他),首发症状持续时间(以 90 d 为界限分组),首次治疗后肿瘤有无进展、肿瘤部位(左侧、右侧或中线),化疗史,放疗史,分子亚型(IDH 突变+1p/19q 编码型、IDH 突变+1p/19q 非编码型、IDH 野生型),生存时间(以时间为单位)和生存状态(生存或死亡)。所有数据均来源于 TCGA 数据库,不需要知情同意和伦理委员会批准。

1.2 统计学处理

1.2.1 Kaplan-Meier 生存分析和 Cox 多因素分析验证方法

将性别、诊断年龄、KPS 评分、肿瘤分级、首发症状、首发症状持续时间、首次治疗后肿瘤有无进展、肿瘤部位、化疗史、分子亚型、头部肿瘤史、既往头痛病史、既往癫痫病史、额外药物使用史、术前抗癫痫治疗史为自变量,将生存时间和生存状态为因变量进行 Kaplan-Meier 生存曲线分析,利用 Kaplan-Meier 生存曲线验证 TCGA 数据库中各临床因素与 LGG 患者总体生存率关系。使用单因素与多因素 Cox 风险模型进行分析,计算风险比(HR)与 95%置信区间(CI)量化评估临床因素与 LGG 患者预后相关性。使用 GraphPad Prism 8.0 软件(GraphPad Software, Inc,La Jolla,CA)绘制 Kaplan-Meier 生存曲线。以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

1.2.2 列线图观察指标及绘制方法

选取 10 个临床参数(性别、诊断年龄、KPS、部位、首发症状、首发症状持续时间、首次治疗后肿瘤有无进展、放疗史、分子亚型、肿瘤分级),使用易侖 2.0 版本(<http://13.75.107.110/cn/index.html>)绘制 LGG 患者临床参数列线图(Nomogram 图),同时绘制 ROC 曲线图验证列线图区分度,ROC 曲线下面积(AUC)越接近 1,表示列线图区分度越高,绘制预测生存率与实际生存率曲线对比图验证列线图校准度,

预测生存率与实际生存率曲线越相近,表示列线图校准度越高。

2 结果

2.1 TCGA 患者临床数据及人口特征

从 TCGA 数据库中纳入 529 例患者临床信息,男 291 例,女 238 例,KPS 评分大于 80 分的患者占 38.9%,分子亚型为 IDH 突变+1p19q 非编码型占多数(42.9%),肿瘤分级 G2 与 G3 例数相当,有 346 例患者既往无头部肿瘤史,最常见的首发症状为癫痫,首次症状持续时间多数小于 90 d,肿瘤部位在左侧和右侧患者例数类似。

2.2 Kaplan-Meier 生存分析和 Cox 多因素分析验证各临床因素与低级别胶质瘤患者预后关系

Kaplan-Meier 生存分析结果显示诊断年龄>65 岁、KPS 评分小于 80 分、肿瘤分级 G3、分子亚型为 IDH 野生型、首次治疗后肿瘤有进展、有化疗史与 LGG 患者中位生存时间降低相关,即与患者较高病死率相关($P<0.05$),见表 1。将 $P<0.05$ 的临床变量纳入 COX 多因素分析中,诊断年龄大于 65 岁、肿瘤分级 G3 级、分子亚型为 IDH 野生型、首次治疗后肿瘤有进展是 LGG 患者的独立危险因素($P<0.05$),见表 2。

表 1 人口特征表和 KM 生存分析

变量	n	中位生存时间 [(95%CI),d]	Log-rank P
性别			0.448
男	291	2 433(2 276~3 393)	
女	238	2 835(1 547~3 318)	
诊断年龄			<0.001
≤35 岁	185	4 068(2 861~5 274)	
>35~50 岁	186	2 282(1 766~2 797)	
>50~65 岁	125	1 762(827~2 696)	
>65 岁	33	547(166~927)	
KPS 评分			<0.001
≤80 分	110	1 335(689~1 980)	
>80 分	206	2 907(2 214~3 599)	
缺失	213		
分子亚型			<0.001
IDH 突变+1p19q 编码型	157	4 084(2 147~6 020)	
IDH 突变+1p19q 非编码型	227	2835(2245,3424)	
IDH 野生型	88	648(506~789)	
缺失	57		
分级			<0.001
Ⅱ	258	3 571(2 314~4 827)	
Ⅲ	270	1 547(1 280~1 813)	
缺失	1		
头部肿瘤史			0.733
有	14	NA	
无	346	2 835(2 167~3 503)	
缺失	169		
首发症状			0.248
头痛	109	2 379(1 224~3 533)	

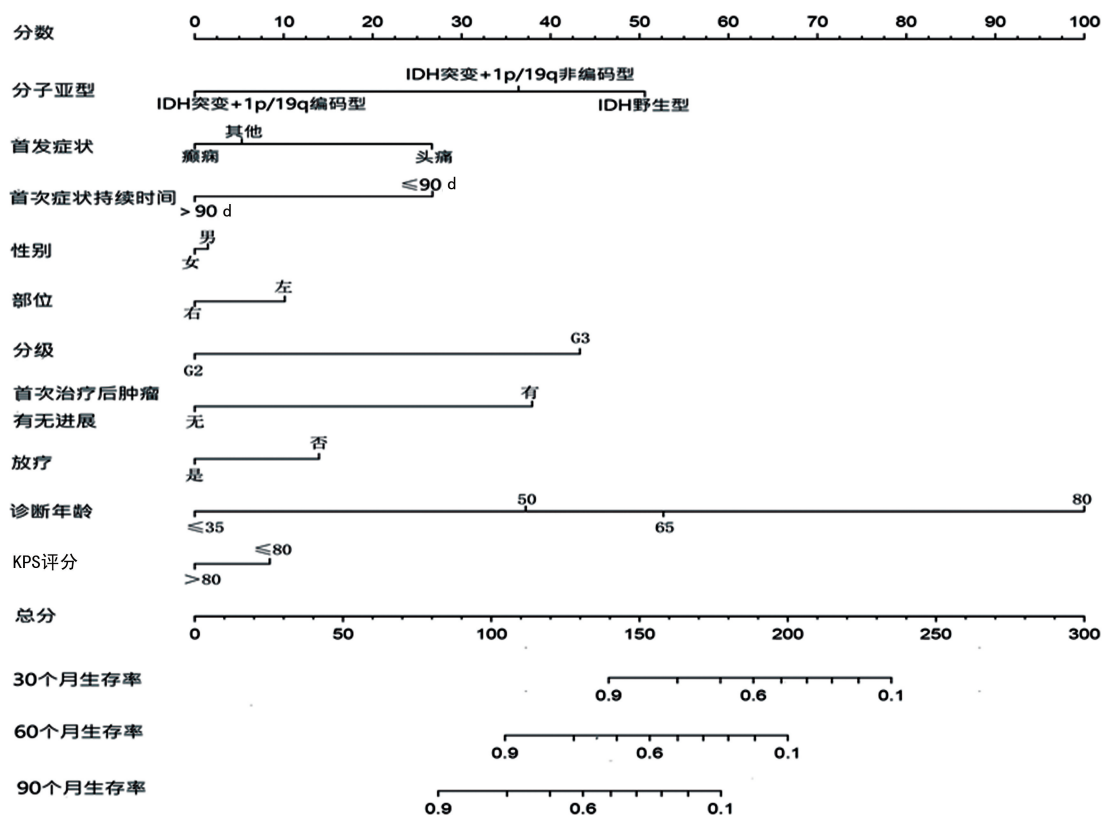
续表 1 人口特征表和 KM 生存分析			
变量	<i>n</i>	中位生存时间 [(95%CI),d]	Log-rank <i>P</i>
癫痫	257	2 835(2 195~3 474)	0.392
其他	110	2 286(1 018~3 553)	
缺失	53		
既往头痛病史			
有	177	2 379(1 224~3 533)	0.438
无	302	2 835(2 138~3 531)	
缺失	50		
既往癫痫病史			
有	311	2 875(2 180~3 569)	0.073
无	183	2 286(1 589~2 982)	
缺失	35		
首次症状持续时间			
≤90 d	305	2 052(1 681~2 422)	<0.001
>90 d	152	2 988(2 355~3 620)	
缺失	72		
首次治疗后肿瘤有无进展			
有	158	1 547(1085~2 008)	0.312
无	299	5 166(639~9 692)	
缺失	72		
肿瘤部位			
左	257	1 933(1 197~2 668)	0.004
右	260	2 875(2 121~3 628)	
中线	7	NA	
缺失	5		
化疗			0.146
是	296	2 235(1 660~2 809)	
否	185	2 988(NA)	
缺失	48		
额外药物使用			0.366
是	92	1 886(1 393~2 378)	
否	73	2 988(1 772~4 203)	
缺失	364		
术前抗癫痫药物			NA:无法获取数据。
是	273	2 660(2 149~3 170)	
否	114	2 988(1 652~4 323)	
缺失	142		

2.3 绘制并验证临床参数列线图预测低级别胶质瘤生存率

列线图结果提示分子亚型为 IDH 野生型、肿瘤 G3 级、首次治疗后肿瘤有进展、年龄>65 岁得分均较高,其中年龄>80 岁得分最高(图 1)。因此,可将每个临床参数累积得分与列线图横轴对应的患者 30、60、90 个月的总体生存率(OS)相对应,从而预测单个患者各个时间段的总体生存率。

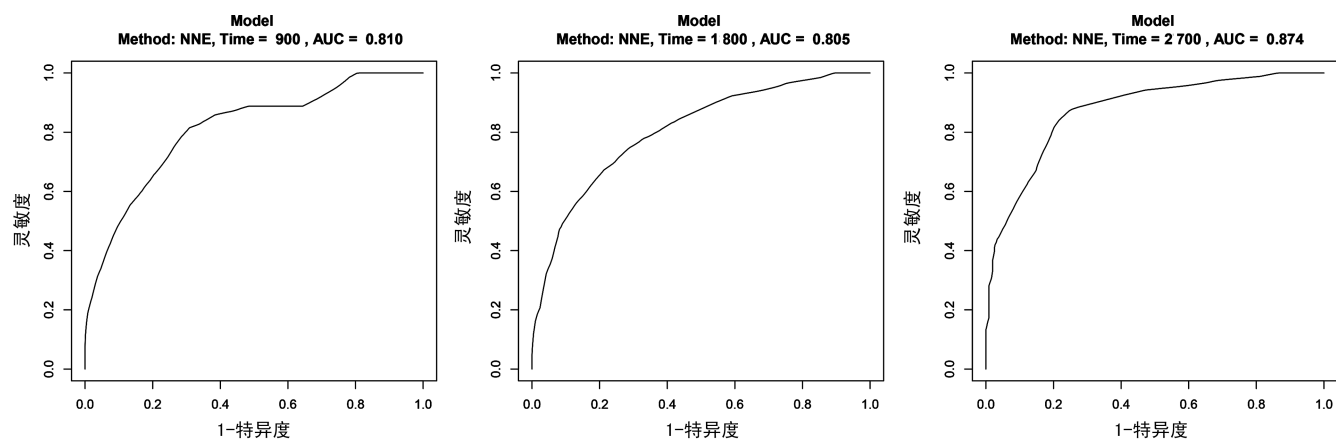
列线图区分度验证:用于预测 30、60、90 个月患者总体生存率的 ROC 曲线下面积(AUC)分别为 0.810、0.850、0.874,AUC 均接近 1,表示区分度高,即列线图预测性能良好。同时,实际预测曲线与验证曲线较为吻合,该列线图的预测死亡值和实际死亡值在训练集和验证集上均表现出良好的一致性,30、60、90 个月的模型预测线与实际病死率均较为接近,见图 2、3。

表 2 COX 纳入因素及分析结果			
变量	<i>HR</i>	95% <i>CI</i>	<i>P</i>
性别			0.284
男	1		
女	0.749	0.442,1.271	
诊断年龄			<0.001
≤35 岁	1		
>35~50 岁	3.661	1.614~8.304	
>50~65 岁	6.816	2.710~17.141	
>65 岁	27.319	8.772~85.077	
KPS 评分			0.361
≤80 分	1		
>80 分	0.749	0.402~1.394	
分子亚型			0.001
IDH 突变+1p/19q 编码型	1		
IDH 突变+1p/19q 非编码型	2.878	1.153~7.184	
IDH 野生型	5.287	2.181~12.820	
分级			<0.001
Ⅱ	1		
Ⅲ	4.286	(2.084,8.818)	
首发症状			0.624
头痛	1		
癫痫	0.744	0.356~1.553	
其他	0.679	0.306~1.507	
首次症状持续时间			0.128
≤90 d	1		
>90 d	0.603	0.315~1.157	
首次治疗后肿瘤有无进展			0.002
有	1		
无	0.317	0.152~0.660	
肿瘤部位			0.252
左	1		
右	0.734	0.434~1.242	
中线	3.711	0.306~45.074	
化疗			0.316
是	1		
否	1.535	0.665~3.547	



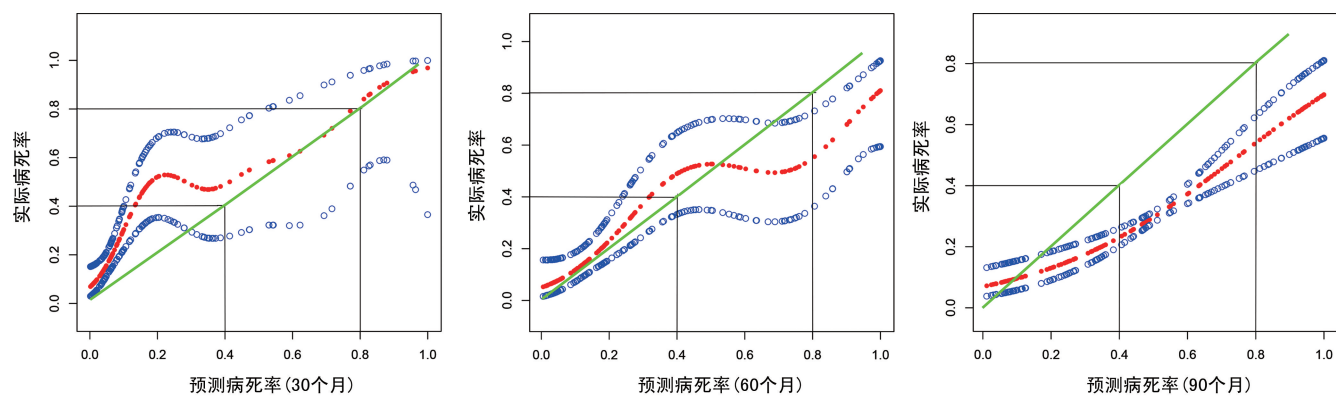
选取 10 个临床参数,分别计算各临床参数得分,总分由各临床参数得分相加,总分所对应的 30、60、90 个月生存率即为列线图预测个体患者生存率。

图 1 10 个临床参数得分预测个体患者生存率的列线图



ROC 曲线下面积(AUC)越接近 1,表示列线图区分度高,即预测性能良好。

图 2 预测患者总体生存率的 ROC 曲线图



红色线为模型预测线,蓝色线为 95%置信区间,绿色线为实际病死率。

图 3 30、60、90 个月的模型预测线与实际病死率的校准图

3 讨 论

LGG 患者的诊断及治疗方法取决于患者的预后因素,包括组织学、肿瘤分级、诊断年龄、首次出现的症状、手术切除范围、肿瘤大小和位置、神经功能缺损及某些分子标记^[6-7]。列线图已在预测临床风险特征和某些癌症的预后方面显示出良好的效果^[8-9]。本研究目的在于开发和验证 LGG 患者的个体生存列线图,通过临床参数预测患者生存率。

GORLIA 等^[10]利用欧洲癌症研究与治疗组织(EORTC)中 339 例诊断为 LGG 的患者数据,确定了首发症状出现时间短,组织学类型为星形细胞肿瘤和肿瘤直径大于 5 cm 3 个风险因素并进行了列线图验证,显示结果均为与总体生存率低相关,但此研究风险因素较少,且未加入常见临床因素,如年龄、性别、肿瘤分级等。WANG 等^[11]使用 TCGA 数据库的临床数据绘制列线图,共纳入性别,组织学诊断(少突胶质细胞瘤/少突星形细胞瘤或星形细胞瘤),IDH 突变类型,肿瘤分级,诊断年龄和生长停滞特定转录本 5 (GAS5)基因表达等因素,结果表明 GAS5 表达及其他临床因素与 LGG 患者的 OS 相关,此研究验证了基因表达与患者生存率的相关性。本研究使用了 TCGA 数据库并纳入 10 个常见临床参数及预后变量,例如术后 KPS 评分,统计学上存在显著差异。

有研究报道,IDH 突变是低级别胶质瘤患者积极预后和化疗敏感性的显著标记^[12],而 IDH 野生型的患者预后极差^[13]。IDH 突变状态和 1p/19q 共缺失对胶质瘤有预后价值^[14]。本研究所绘制列线图结果也同样显示 IDH 突变得分低,可视为有利因素。

在临床工作中,LGG 患者常见的临床症状为癫痫发作及头痛,在 TCGA 数据库中,以癫痫发作为首发症状的患者占多数。FEYISSA 等^[15]研究发现术前癫痫发作可能与 IDH1 突变和 MGMT 基因启动子甲基化状态有关,但与其他神经胶质瘤特征(包括肿瘤分级,位置或组织病理学)无关,所以传统观念上认为癫痫发作是 LGG 患者预后的良性因素。但本研究对首发症状(癫痫、头痛或其他)与患者总体生存率进行 Kaplan-Meier 生存分析及 COX 多因素分析,差异均无统计学意义($P>0.05$),而通过列线图可以发现以头痛为首发症状得分较高,即预后较差,考虑此结果是由于 TCGA 数据库中存在混杂因素导致,故需进一步前瞻性试验验证。

既往研究表明 LGG 患者年龄、性别、肿瘤部位等因素不同可导致预后存在差异。ALATTAR 等^[16]研究发现对于年龄 <50 岁的非额叶肿瘤患者,尽管 IDH 突变率相当,但肿瘤全切后的生存率存在差异,即额叶 LGG 患者的预后较好。ZHAO 等^[17]研究结果显示女性患者和已婚者的预后要好于男性患者和未婚者。ALTIERI 等^[18]在研究中将胶质瘤患者以右侧与左侧分组,发现右侧额叶对 IDH1 突变型肿瘤具

有更良性的预测价值。在本研究中年龄 >65 岁是 LGG 患者总体生存率的独立危险因素,而性别、肿瘤部位虽然统计学未见差异,但在列线图发现,男性、肿瘤位于左侧两个因素得分较高,具有更差预后。

目前低级别胶质瘤放射治疗的选择仍然存在争议。在欧洲癌症研究与治疗组织一项随机研究中对 LGG 患者术后放射治疗的有效性进行调查,仅放射治疗并不能改善 OS,但可以缓解水肿,颅内高压等症状^[19],术后再次接受放化疗联合治疗是一种安全可行的治疗方法^[20]。在本研究中,单因素分析显示接受化疗患者的总体生存率更高,但 Cox 多因素中未见差异有统计学意义,而在列线图发现接受放疗得分更低,预后更好。所以,对于术后辅助放化疗对患者的收益需个体化看待,并需更多前瞻性试验验证。

本研究中利用单因素、多因素分析及开发的列线图,可以为患者提供简单、直观和定量的预后判断,从而方便临床医生对 LGG 患者总体生存率的把握,使患者得到最大获益。

本研究也存在局限性:(1)研究数据来自 TCGA 数据库,未进行相关试验验证;(2)未从数据库中获取手术切除相关数据,不可避免对试验结果有所影响;(3)纳入列线图临床因素仍然不够,需要进一步的实验验证。

本研究利用统计学工具,使用 10 个临床参数绘制列线图并对其进行验证,从而达到预测低级别胶质瘤患者生存率,提供临床风险评估的目的,旨在为更多的 LGG 患者获取最大收益。

参考文献

- [1] OSTROM Q T, GITTLEMAN H, TRUITT G, et al. CBTRUS statistical report: primary brain and other central nervous system tumors diagnosed in the United States in 2011-2015[J]. Neuro Oncol, 2018, 20(suppl_4):iv1-86.
- [2] ACHARYA S, LIU J F, TATEVOSSIAN R G, et al. Risk stratification in pediatric low-grade glioma and glioneuronal tumor treated with radiation therapy: an integrated clinicopathologic and molecular analysis[J]. Neuro Oncol, 2020, 22(8):1203-1213.
- [3] DARLIX A, RIGAU V, FRAISSE J, et al. Post-operative follow-up for selected diffuse low-grade gliomas with WHO grade III/IV foci[J]. Neurology, 2020, 94(8):e830-841.
- [4] WANG J, CHENG P, PAVLYUKOV M S, et al. Targeting NEK2 attenuates glioblastoma growth and radioresistance by destabilizing histone methyltransferase EZH2[J]. J Clin In-

- vest,2020,130(9):5027.
- [5] TUNTHANATHIP T,RATANALERT S,SAEHENG S,et al. Prognostic factors and nomogram predicting survival in diffuse astrocytoma[J]. J Neurosci Rural Pract,2020,11(1):135-143.
- [6] SHAH A H,MADHAVAN K,HEROS D,et al. The management of incidental low-grade gliomas using magnetic resonance imaging: systematic review and optimal treatment paradigm[J]. Neurosurg Focus,2011,31(6):E12.
- [7] POURATIAN N,SCHIFF D. Management of Low-Grade glioma[J]. Curr Neurol Neurosci Rep,2010,10(3):224-231.
- [8] DONG D,TANG L,LI Z Y,et al. Development and validation of an individualized nomogram to identify occult peritoneal metastasis in patients with advanced gastric cancer[J]. Ann Oncol,2019,30(3):431-438.
- [9] CAULFIELD S,MENEZES G,MARIGNOL L,et al. Nomograms are key decision-making tools in prostate cancer radiation therapy[J]. Urol Oncol,2018,36(6):283-292.
- [10] GORLIA T,WU W T,WANG M H,et al. New validated prognostic models and prognostic calculators in patients with low-grade gliomas diagnosed by central pathology review: a pooled analysis of EORTC/RTOG/NCCTG phase III clinical trials[J]. Neuro Oncol,2013,15(11):1568-1579.
- [11] WANG Y,XIN S,ZHANG K,et al. Low GAS5 levels as a predictor of poor survival in patients with Lower-Grade gliomas[J]. J Oncol,2019:1785042.
- [12] HOULLIER C,WANG X,KALOSHI G,et al. IDH1 or IDH2 mutations predict longer survival and response to temozolomide in low-grade gliomas[J]. Neurology,2010,75(17):1560-1566.
- [13] CHOI J,KIM S H,AHN S S,et al. Extent of resection and molecular pathologic subtype are potent prognostic factors of adult WHO grade II glioma[J]. Sci Rep,2020,10(1):2086.
- [14] CHOI S,YU Y,GRIMMER M R,et al. Temozolomide-associated hypermutation in gliomas[J]. Neuro Oncol,2018,20(10):1300-1309.
- [15] FEYISSA A M,WORRELL G A,TATUM W O,et al. Potential influence of IDH1 mutation and MGMT gene promoter methylation on glioma-related preoperative seizures and postoperative seizure control[J]. Seizure,2019,69(69):283-289.
- [16] ALATTAR A A,CARROLL K T,BRYANT A K,et al. Prognostic importance of age,tumor location,and tumor grade in grade II astrocytomas:an integrated analysis of the cancer genome Atlas and the surveillance,epidemiology, and end results database[J]. World Neurosurg,2019,121(121):e411-418.
- [17] ZHAO Y Y,CHEN S H,HAO Z,et al. A nomogram for predicting individual prognosis of patients with Low-Grade glioma[J]. World Neurosurg,2019,130(130):e605-612.
- [18] ALTIERI R,ZENGA F,DUCATI A,et al. Tumor location and patient age predict biological signatures of high-grade gliomas[J]. Neurosurg Rev,2018,41(2):599-604.
- [19] VAN DEN BENT M J,AFRA D,DE WITTE O,et al. Long-term efficacy of early versus delayed radiotherapy for low-grade astrocytoma and oligodendroglioma in adults: the EORTC 22845 randomised trial[J]. Lancet (London, England),2005,366(9490):985-990.
- [20] NAVARRIA P,MINNITI G,CLERICI E,et al. Re-irradiation for recurrent glioma: outcome evaluation, toxicity and prognostic factors assessment. A multicenter study of the Radiation Oncology Italian Association (AIRO)[J]. J Neurooncol,2019,142(1):59-67.

(收稿日期:2020-11-05 修回日期:2021-03-10)