



doi:10.7659/j.issn.1005-6947.2022.09.005
http://dx.doi.org/10.7659/j.issn.1005-6947.2022.09.005
Chinese Journal of General Surgery, 2022, 31(9):1162-1172.

· 专题研究 ·

胰腺癌患者预后预测动态在线列线图的构建及应用

施华清¹, 柴长鹏², 陈洲², 董仕¹, 何茹², 秦子顺³, 周文策^{2,4}

(1. 兰州大学第二临床医学院, 甘肃 兰州 730030; 2. 兰州大学第一临床医学院, 甘肃 兰州 730000; 3. 兰州大学口腔医学院, 甘肃 兰州 730000; 4. 兰州大学第二医院 普通外科, 甘肃 兰州 730030)

摘要

背景与目的: 胰腺癌具有高度侵袭性, 患者的预后很差, 与其他癌症不同, 在过去的几年中, 胰腺癌的发病率继续增加, 存活率几乎没有提高。目前临床上使用的TNM分期系统来评估患者预后指标较为单一。因此, 本研究的目的是构建一个动态的在线列线图, 用于预测胰腺癌患者预后, 为临床个体化治疗提供参考。

方法: 从SEER数据库中提取了2000—2018年病理确诊为胰腺癌的患者信息, 并按7:3的比例随机分为训练队列与验证队列。采用单因素和多因素的Cox回归分析来确定预后风险因素, 并使用R软件构建动态在线列线图。使用C-指数、与时间相关ROC曲线的曲线下面积(AUC)、校准曲线和决策曲线分析(DCA)来评估列线图的临床效用。根据列线图再将患者分为高风险组和低风险组, 通过Kaplan-Meier生存曲线比较两组患者的预后。

结果: 共在SEER数据库中筛选出12 175例胰腺癌患者, 年龄、肿瘤分化程度、原发部位、T分期、N分期、M分期、手术、化疗和肿瘤大小是总生存期(OS)的独立影响因素(均 $P<0.05$)。在训练队列中, 与OS相关列线图的C-指数为0.759(95% CI=0.745~0.772), 预测1、3、5年OS的AUC分别为0.828、0.842和0.849。在验证队列中, C-指数为0.756(95% CI=0.735~0.776), 1、3、5年OS的AUC分别为0.820、0.831和0.842。校准图和DCA曲线显示了该模型在训练和验证队列中有良好预测性能。Kaplan-Meier生存曲线显示, 在验证集和训练集中, 低风险组患者的总OS优于高风险组(均 $P<0.05$)。

结论: 建立的动态在线列线图有良好预测性能, 有助于个性化结合临床患者实际情况综合预测胰腺癌患者的预后, 并可能比TNM分期系统具有更好的临床应用价值。

关键词

胰腺肿瘤; 预后; 列线图; 模型; 统计学

中图分类号: R736.7

Construction and application of online dynamic nomogram for predicting prognosis of pancreatic cancer patients

SHI Huaqing¹, CHAI Changpeng², CHEN Zhou², DONG Shi¹, HE Ru², QIN Zishun³, ZHOU Wence^{2,4}

(1. The Second Clinical Medical College, Lanzhou University, Lanzhou 730030, China; 2. The First Clinical Medical College, Lanzhou University, Lanzhou 730000, China; 3. School of Stomatology, Lanzhou University, Lanzhou 730000, China; 4. Department of General Surgery, Lanzhou University Second Hospital, Lanzhou 730030, China)

基金项目: 甘肃省中医药科研课题基金资助项目(GZKP-2020-28); 甘肃省兰州市城关区科技计划基金资助项目(2020-2-11-4)。

收稿日期: 2022-04-13; **修订日期:** 2022-08-04。

作者简介: 施华清, 兰州大学第二临床医学院博士研究生, 主要从事肝胆胰肿瘤方面研究。

通信作者: 周文策, Email: zhouwc129@163.com

Abstract

Background and Aims: Pancreatic cancer is a highly aggressive malignancy and patients with pancreatic cancer will face a dismal prognosis. Unlike other cancers, the incidence of pancreatic cancer has continued to increase over the past few years with little improvement in survival rates. The prognostic indicators of the TNM staging system currently used in clinical practice to assess the prognosis of patients are relatively limited. Therefore, this study was designed to construct a dynamic online nomogram for clinical prediction of prognosis of pancreatic cancer patients, so as to provide guidance for clinical individualized treatment.

Methods: Information of patients with pancreatic cancer from 2000 to 2018 was extracted from the SEER database, and patients were randomly allocated to the training cohort and validation cohort at a ratio of 7:3. Univariate and multivariate Cox regression analyses were used to identify the prognostic risk factors, and dynamic online nomogram was constructed using R software. The C-index, area under the curve (AUC) of time-dependent ROC curves, calibration plot, and decision curve analysis (DCA) was used to assess the clinical utility of the nomogram. Finally, the pancreatic cancer patients were divided into high-risk and low-risk groups according to the nomogram, and the prognostic results of the two groups of patients were compared by Kaplan-Meier survival curves.

Results: A total of 12 175 patients with pancreatic cancer were screened. Age, degree of tumor differentiation, primary tumor site, T stage, N stage, M stage, surgery, chemotherapy, and tumor size were independent influencing factors for OS (all $P<0.05$). In the training cohort, the C-index for the OS nomogram was 0.759 (95% $CI=0.745-0.772$), and the AUC values for predicting the 1-, 3- and 5-year OS were 0.828, 0.842, and 0.849, respectively. In the validation cohort, the C-index was 0.756 (95% $CI=0.735-0.776$), and the AUC values for predicting the 1-, 3- and 5-year OS were 0.820, 0.831, and 0.842, respectively. The calibration plot and DCA curves demonstrated good prediction performance of the model in both the training and validation cohorts. Results of Kaplan-Meier survival curves showed that the overall OS of patients in the low-risk group was superior to that of patients in the high-risk group in either the validation cohort or training cohort (both $P<0.05$).

Conclusion: The established dynamic online nomogram has a good prediction efficiency and it is helpful for comprehensive prediction of the prognosis of pancreatic cancer patients by a personalized combination of the actual clinical situation of patients. Moreover, the nomogram may have a better clinical application value than the TNM staging system.

Key words

Pancreatic Neoplasms; Prognosis; Nomograms; Models, Statistical

CLC number: R736.7

胰腺癌高度恶性,在全球范围内是第十二位最常见的癌症,是癌症相关性死亡的第七大原因^[1-2]。2022年,在美国胰腺癌是继肺癌、前列腺癌或乳腺癌及结直肠癌之后的第四大癌症死亡原因^[2-4]。胰腺癌,尤其是胰腺导管腺癌(占胰腺癌的90%以上),由于其高度恶性,5年生存率低于10%^[4-5]。约80%的胰腺癌在发现时已是局部晚期或有远处转移,并失去手术机会^[6]。只有15%~20%的胰腺癌患者被诊断在手术可切除阶段,手术切除是目前唯一可能治愈的治疗方法^[7];然而,即使

切除后,由于远处转移和局部复发的频率较高,5年生存率也不足20%^[8]。目前,胰腺癌的预后在过去20年中基本没有变化^[9]。因此急需进一步对胰腺癌进行研究,以探究其发病机制、诊断标志物、药物治疗靶点和构建临床实用的预后预测模型。

目前,在临床上对于预测胰腺癌患者预后还主要依靠美国癌症联合委员会(American Joint Committee on Cancer, AJCC)分期系统。然而,一些影响预后因素,如年龄、肿瘤大小、肿瘤位置和病理类型等,并没有包括在分期系统中^[10]。因

此具有一定的局限性，尤其在预测个体预后方面效果不佳。所以，构建个性化的便捷预测模型至关重要。

列线图是一种新型可视化多变量模型，能够整合多个与预后相关变量^[11]。此外，列线图能够可视化显示预后结果，并根据肿瘤患者的个体差异和疾病特征指导个性化治疗^[12]。Ma等^[13]利用1973—2015年间SEER数据库中远处转移的胰腺导管腺癌患者的临床数据，结合婚姻状况、年龄、分级、肿瘤大小、原发部位手术、转移灶和淋巴结手术等变量，构建了预测总生存期（overall survival, OS）的列线图。Zhang等^[14]从SEER数据库中筛选2010—2016年胰腺癌骨转移患者，构建了预测胰腺癌骨转移患者预后OS的预测模型。虽然列线图预测模型的作用已在多种癌症中得到验证^[15-17]，但尚未对其在胰腺癌患者中的应用进行充分的研究，而基于网络的列线图更便于临床实际使用，因此，本研究旨在建立一个实用的基于Cox回归模型的动态在线列线图，预测常用的临床预后指标对胰腺癌患者1、3、5年OS的影响，并利用SEER数据库的大样本数据对模型进行验证。

1 资料与方法

1.1 数据提取

SEER数据库（<http://seer.cancer.gov>）是一个使用广泛、可靠的公开癌症数据库，覆盖了约28%的美国人口^[18]。本研究在SEER数据库中检索原发部位在胰腺，组织学病理确断为胰腺癌的阳性患者，并具有完整的年龄、种族、性别、肿瘤分期、肿瘤大小和治疗等数据，以及具有完整有效的随访记录。胰腺癌的临床病理数据使用SEER*Stat 8.3.9.2版软件。纳入标准：(1)原发部位位于胰腺，病理确诊为阳性；(2)组织学类型（ICD-O-3组织/行为）为恶性肿瘤；(3)拥有完整有效的随访和生存数据。排除标准：(1)肿瘤分级和TNM分期未知；(2)手术情况未知；(3)生存时间未知或生存月数为零；(4)病例来源于尸检和只有死亡报告上的病例；(5)肿瘤大小未知。最终，根据纳入标准和排除标准在SEER数据库中进行样本筛选。

1.2 变量特征和生存数据

患者的临床病理数据包括以下变量：年龄、性别、种族、AJCC分期[临床分期、TNM分期（参

考第7版）]、肿瘤大小和组织学分期、是否进行了手术、是否进行了放疗和化疗、生存时间（月）和生存状态。结合SEER数据库样本情况，根据胰腺癌的临床上的发病情况，按年龄分为4组（<45岁、45~64岁、65~74岁、≥75岁），构建基于Cox回归的分析。其中，对放疗情况不明的放疗患者纳入到无放疗组。本研究中分析的终点事件是由生存状态和生存月数得出的OS，从胰腺癌初步诊断时开始计算，到最后一次随访或死亡为止^[19]。在SEER数据库中，存活时间少于1个月的患者被编码为零^[20-21]。

1.3 统计学处理

将肿瘤大小分为4组（1 cm、1.1~2 cm、2.1~4 cm、>4 cm），转化为分类变量。计数资料采用例数（百分比）[*n*（%）]形式表示，组间比较采用 χ^2 检验；使用SPSS 22.0软件构建Cox比例危险回归模型进行单因素和多因素生存分析，并选择出与生存结果相关的独立预后因素。这些独立的预后因素被用于构建列线图，以预测胰腺癌患者的1、3、5年的OS。本研究中的列线图由训练集构建，并在训练集和验证集中进行验证。计算时间依赖性ROC曲线下的面积（AUC）和C-指数，并绘制校准曲线，以评估模型的预测能力，使用决策曲线分析（decision curve analysis, DCA）评估列线图在决策中的效用^[22]。根据列线图将患者分为高风险组和低风险组，并使用Kaplan-Meier曲线绘制两组的生存曲线。分析使用的R软件包（tableone、plyr、tidyverse、survcomp、DynNom、car、pRoc、survminer、dcurves、dplyr、rms、Hmisc、survival、formula、ggplot2、rmda、time ROC and foreign），通过R 4.0.3（<http://www.r-project.org>）加载；*P*<0.05为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 临床病理和人口统计学特征

经过严格筛选，从SEER数据库中共检索出12 175例符合条件的胰腺癌患者。按照7:3的比例，8 522例患者被随机分配到训练队列，3 653例患者被随机分配到验证队列。所有变量的分布在两组之间是相似的，差异无统计学意义（均*P*>0.05）（表1）。在总样本的4个年龄组中，45~64岁的患者占39.0%，次之为65~74岁间的患者占32.7%，另

两个年龄组患者所占比例<30%。男性患者占51.2%，女性占48.8%。大多数为白人78.7% (n=9 579)，次之为黑人占12.7%，其他种族所占比例较少。57.2%位于胰腺头部，其次为胰腺体尾部(29.5%)。42.5%为中度分化的II级，次之为低分化占33.9%，2%为IV级未分化所占比例最少。54.3%为AJCC II期患者，其次为IV期患者占21.9%，II期患者所占最少，为6.9%。TNM分期以T3为主占

59% (n=7 181)，T1和T2相近，分别为10.1%和12.1%，N0和N1相近，分别为48.6%和49.7%。78.1%的患者处于M0期，远处转移患者较少，占比为21.9%。49.6%的肿瘤大小为2.1~4 cm，其次为>4 cm为33.1%，≤1 cm者最少(3.5%)。在治疗方面，70.2%患者接受了手术治疗，未手术患者占比29.8%；22.8%胰腺癌患者接受了放疗，大部分未放疗或放疗情况不清；59.6%患者接受了化疗。

表1 12 175例胰腺癌患者的人口统计学和临床数据[n (%)]

Table 1 Demographic and clinical data of the patients with 12 175 pancreatic cancers [n (%)]

变量	例数	训练队列 (n=8 522)	验证队列 (n=3 653)	P	变量	例数	训练队列 (n=8 522)	验证队列 (n=3 653)	P
年龄(岁)					T分期				
<45	534(4.4)	377(4.4)	157(4.3)	0.257	T1	1 235(10.1)	855(10.1)	380(10.4)	0.685
45~64	4 745(38.9)	3 357(39.4)	1 388(38.0)		T2	2 288(18.8)	1 622(19.0)	666(18.2)	
65~74	3 978(32.7)	2 738(32.1)	1 240(33.9)		T3	7 181(59.0)	5010(58.8)	2 171(59.4)	
≥75	2 918(24.0)	2 050(24.1)	868(23.8)		T4	1 471(12.1)	1035(12.1)	436(12.0)	
性别					N分期				
女	5 946(48.8)	4 199(49.3)	1 747(47.8)	0.148	N0	5 918(48.6)	4 124(48.4)	1 794(49.1)	0.623
男	6 229(51.2)	4 323(50.7)	1 906(52.2)		N1	6 049(49.7)	4 256(49.9)	1793(49.1)	
种族					Nx	208(1.7)	142(1.7)	66(1.8)	
黑人	1 551(12.7)	1 069(12.6)	482(13.2)	0.43	M分期				
白人	9 579(78.7)	6 708(78.7)	2 871(78.6)		M0	9 507(78.1)	6 654(78.1)	2 853(78.1)	1
其他	1 045(8.6)	745(8.7)	300(8.2)		M1	2 668(21.9)	1 868(21.9)	800(21.9)	
部位					手术				
胰体尾部	3 592(29.5)	2 517(29.5)	1 075(29.4)	0.249	否	3 631(29.8)	2 514(29.5)	1 117(30.6)	0.242
胰头部	6 967(57.2)	4 902(57.5)	2 065(56.5)		是	8 544(70.2)	6 008(70.5)	2 536(69.4)	
其他	1 616(13.3)	1103(13.0)	513(14.1)		放疗				
分级					否/未知	9 402(77.2)	6 597(77.4)	2 805(76.8)	0.465
I(高分化)	2 633(21.6)	1 853(21.7)	780(21.3)	是	2 773(22.8)	1 925(22.6)	848(23.2)		
II(中分化)	5 170(42.5)	3 635(42.7)	1 535(41.7)	0.233	化疗				
III(低分化)	4 133(33.9)	2 856(33.5)	1 277(35.3)		否/未知	4 919(40.4)	3 441(40.4)	1 478(40.5)	0.949
IV(未分化)	239(2.0)	178(2.1)	61(1.7)		是	7 256(59.6)	5 081(59.6)	2 175(59.5)	
AJCC临床分期					肿瘤大小(cm)				
IA	1 022(8.4)	710(8.3)	312(8.5)	0.275	≤1	430(3.5)	300(3.5)	130(3.6)	0.341
IB	1 039(8.5)	740(8.7)	299(8.2)		1.1~2	1 678(13.8)	1 143(13.4)	535(14.6)	
IIA	2 056(16.9)	1 396(16.4)	660(18.1)		2.1~4	6 041(49.6)	4 245(49.8)	1 796(49.2)	
IIB	4 548(37.4)	3 216(37.8)	1 332(36.5)		>4	4 026(33.1)	2 834(33.3)	1 192(32.6)	
III	842(6.9)	592(6.9)	250(6.8)						
IV	2 668(21.9)	1 868(21.9)	800(21.9)						

2.2 鉴定预后变量

单因素Cox回归分析显示，年龄、种族、肿瘤原发部位、肿瘤分化程度、AJCC临床分期、TNM分期、手术、化学治疗和肿瘤大小等因素与胰腺癌患者的OS密切相关(均P<0.05)。由于与TNM分期潜在的相关性，AJCC临床分期被排除在

多因素Cox分析之外，以避免因素之间的多重共线性影响。多因素Cox回归分析结果显示，年龄、原发肿瘤部位、分化等级、T分期、N分期、M分期、肿瘤大小、手术和化疗是OS的独立预后因素(均P<0.05)(表2)。

表2 胰腺癌患者OS的单因素和多因素Cox回归分析
Table 2 Univariate and multivariate Cox regression model of OS in pancreatic cancer patients

变量	单因素分析			多因素分析		
	HR	95% CI	P	HR	95% CI	P
年龄(岁)						
<45	Ref					
45~64	2.255	1.912~2.658	0.000	1.769	1.499~2.088	0.000
65~74	2.828	2.398~3.336	0.000	2.180	1.845~2.575	0.000
≥75	3.995	3.383~4.719	0.000	3.007	2.542~3.558	0.000
性别						
女	Ref					
男	0.991	0.944~1.041	0.726			
种族						
黑人	Ref					
白人	0.978	0.908~1.054	0.561	0.931	0.863~1.004	0.063
其他	0.848	0.759~0.948	0.004	0.916	0.819~1.024	0.122
部位						
胰体尾部	Ref					
胰头部	1.362	1.286~1.443	0.000	1.221	1.148~1.299	0.000
其他	1.297	1.194~1.410	0.000	1.055	0.970~1.148	0.211
分级						
I(高分化)	Ref					
II(中分化)	3.075	2.836~3.333	0.000	2.548	2.339~2.775	0.000
III(低分化)	4.826	4.444~5.241	0.000	3.389	3.101~3.703	0.000
IV(未分化)	3.703	3.093~4.434	0.000	2.346	1.952~2.819	0.000
AJCC临床分期						
IA	Ref					
IB	2.155	1.798~2.583	0.000			
IIA	4.373	3.733~5.122	0.000			
IIB	5.306	4.562~6.171	0.000			
III	8.860	7.482~10.492	0.000			
IV	11.746	10.069~13.702	0.000			
T分期						
T1	Ref					
T2	3.238	2.834~3.698	0.000	1.245	1.047~1.480	0.013
T3	4.199	3.713~4.749	0.000	1.596	1.355~1.880	0.000
T4	7.981	6.969~9.141	0.000	1.656	1.387~1.976	0.000
N分期						
N0	Ref					
N1	1.505	1.432~1.583	0.000	1.377	1.304~1.454	0.000
Nx	3.816	3.206~4.542	0.000	1.268	1.061~1.516	0.000
M分期						
M0	Ref					
M1	2.752	2.602~2.911	0.000	1.446	1.347~1.551	0.000
手术						
否	Ref					
是	0.270	0.256~0.284	0.000	0.321	0.299~0.345	0.000
放疗						
否/未知	Ref					
是	0.993	0.938~1.051	0.800			

表2 胰腺癌患者OS的单因素和多因素Cox回归分析(续)

Table 2 Univariate and multivariate Cox regression model of OS in pancreatic cancer patients (continued)

变量	单因素分析			多因素分析		
	HR	95% CI	P	HR	95% CI	P
化疗						
否/未知	Ref					
是	1.461	1.386~1.540	0.000	0.751	0.709~0.794	0.000
肿瘤大小(cm)						
≤1	Ref					
1.1~2	1.906	1.531~2.371	0.000	1.079	0.86~1.353	0.512
2.1~4	4.143	3.371~5.092	0.000	1.484	1.172~1.879	0.001
>4	5.187	4.215~6.382	0.000	1.672	1.317~2.122	0.000

2.3 构建预后列线图

根据多因素Cox分析选择出的独立预后因素构建了OS的列线图。列线图显示,组织分化等级对预测胰腺癌患者的OS贡献最大,其次是手术、年龄、肿瘤大小、T分期、N分期、M分期、化疗和肿瘤部位。每个重要的变量都被赋予了一个

从1~100的加权分数,然后将这些分数相加,确定生存概率轴和总分轴的垂直交点的数值,这意味着胰腺癌患者1、3、5年后的OS概率。最终构建了胰腺癌患者的预后模型及其网页版本(<https://yixueyucemoxing.shinyapps.io/PAADPMqh/>)(图1)。

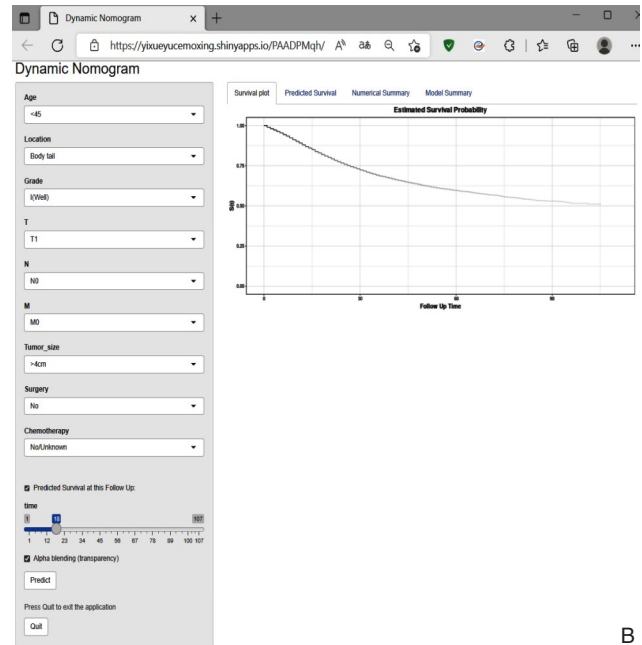
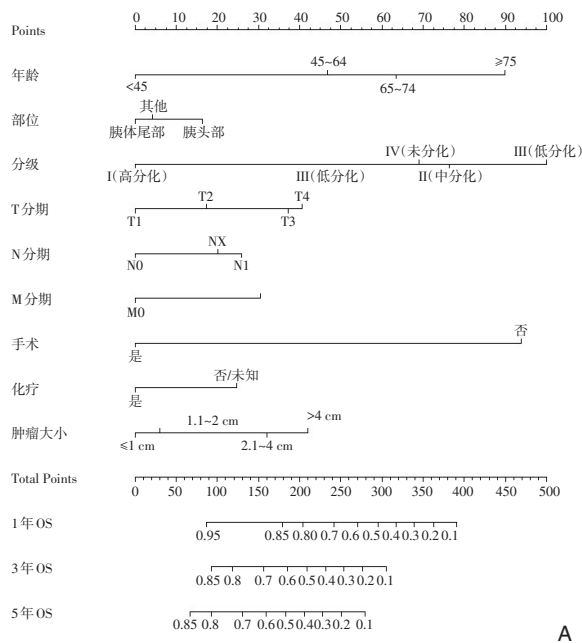


图1 预测胰腺癌患者OS概率的列线图 A: 通过训练队列中结合9个变量构建的预测胰腺癌患者的1、3、5年OS的列线图; B: 在线动态列线图截图

Figure 1 Nomogram for predicting OS in patients with pancreatic cancer A: The nomogram developed in the training cohort by combining 9 variables for predicting the 1-, 3-, and 5-year OS in patients with pancreatic cancer; B: Screenshot of the online dynamic nomogram

2.4 列线图的验证

C-指数、时间依赖性的ROC曲线和校准曲线被用来区分和校准列线图的效用。在训练队列中,C-指数为0.759(95%CI=0.745~0.772),预测1、3、5年OS的ROC AUC值分别为0.828、0.842和0.849。

在验证组中,C-指数为0.756(95%CI=0.735~0.776),1、3、5年的AUC值分别为0.820、0.831和0.842(图2)。此外,OS列线图的校准曲线显示列线图预测和实际数据之间具有高度的一致性(图3)。

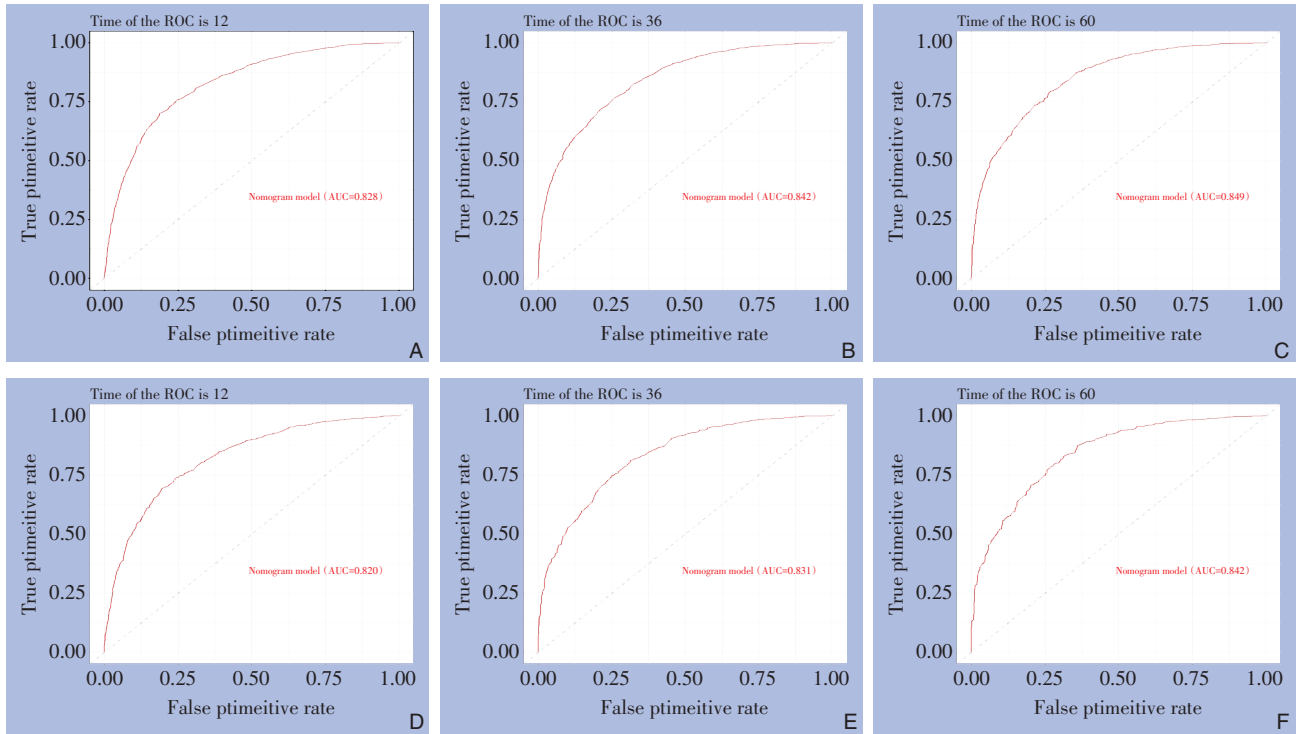


图2 时间依赖性ROC曲线 A-C: 训练队列中列线图预测1、3、5年OS的ROC曲线; D-F: 验证队列中列线图预测1、3、5年OS的ROC曲线

Figure 2 Time-dependent ROC curves A-C: ROC curves of the nomogram for predicting 1-, 3- and 5-year OS in training cohort; D-F: ROC curves of the nomogram for predicting 1-, 3- and 5-year OS in validation cohort

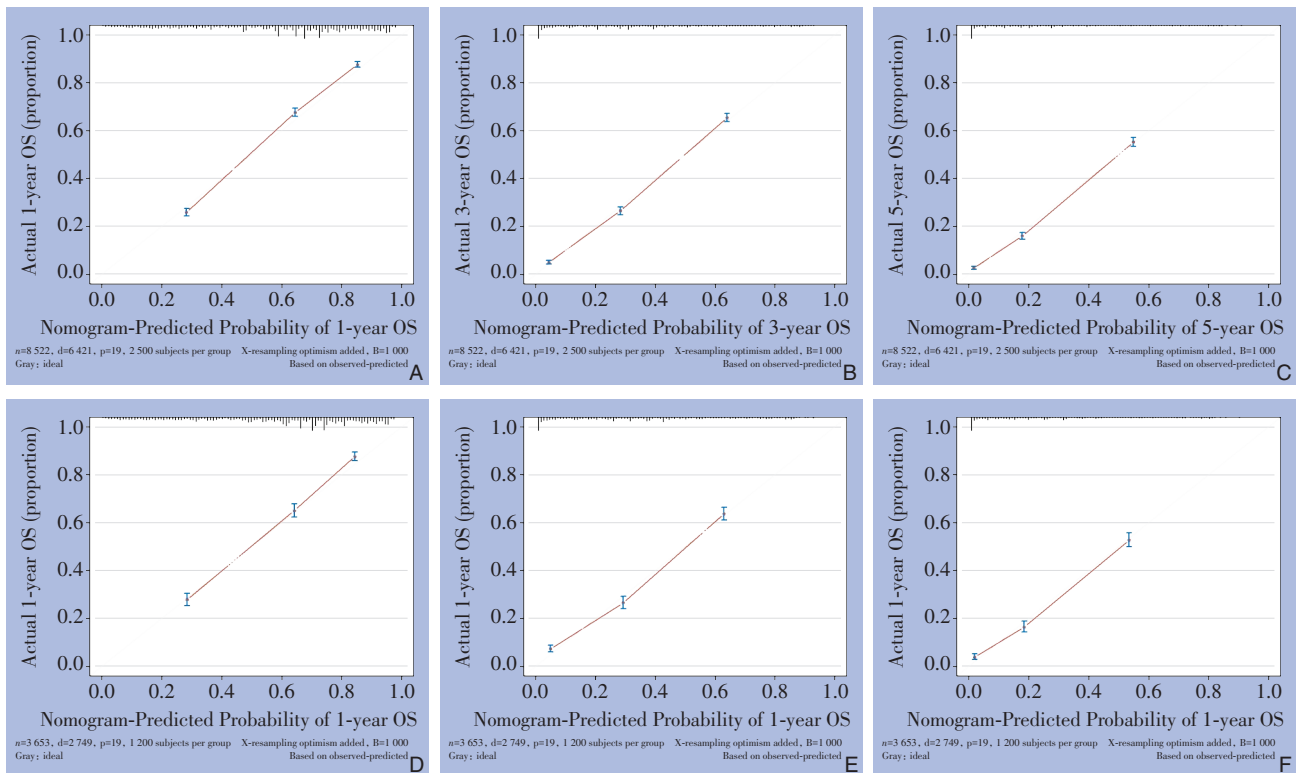


图3 训练队列和验证队列的校准曲线 A-C: 训练队列中预测1、3、5年OS列线图的校准曲线; D-F: 验证队列中预测1、3、5年OS列线图的校准曲线

Figure 3 Calibration curves in the training cohort and validation cohort A-C: Calibration curves of the nomogram for predicting 1-, 3- and 5-year OS in training cohort; D-F: Calibration curves of the nomogram for predicting 1-, 3- and 5-year OS in validation cohort

2.5 列线图和AJCC TNM分期系统的比较

将构建的列线图模型与第7版的AJCC TNM分期系统进行比较, DCA被用来评估新模型对预测预后的效用, 在训练和验证队列中, 这个新模型在临床上是实用的, 在预测OS方面比AJCC分期系

统有更大的净收益(图4)。此外, 在训练和验证队列中, 根据列线图将患者分为高风险和低风险组。Kaplan-Meier生存曲线显示, 在训练队列和验证队列中, 低风险患者的OS都比高风险患者好(均 $P<0.05$)(图5)。

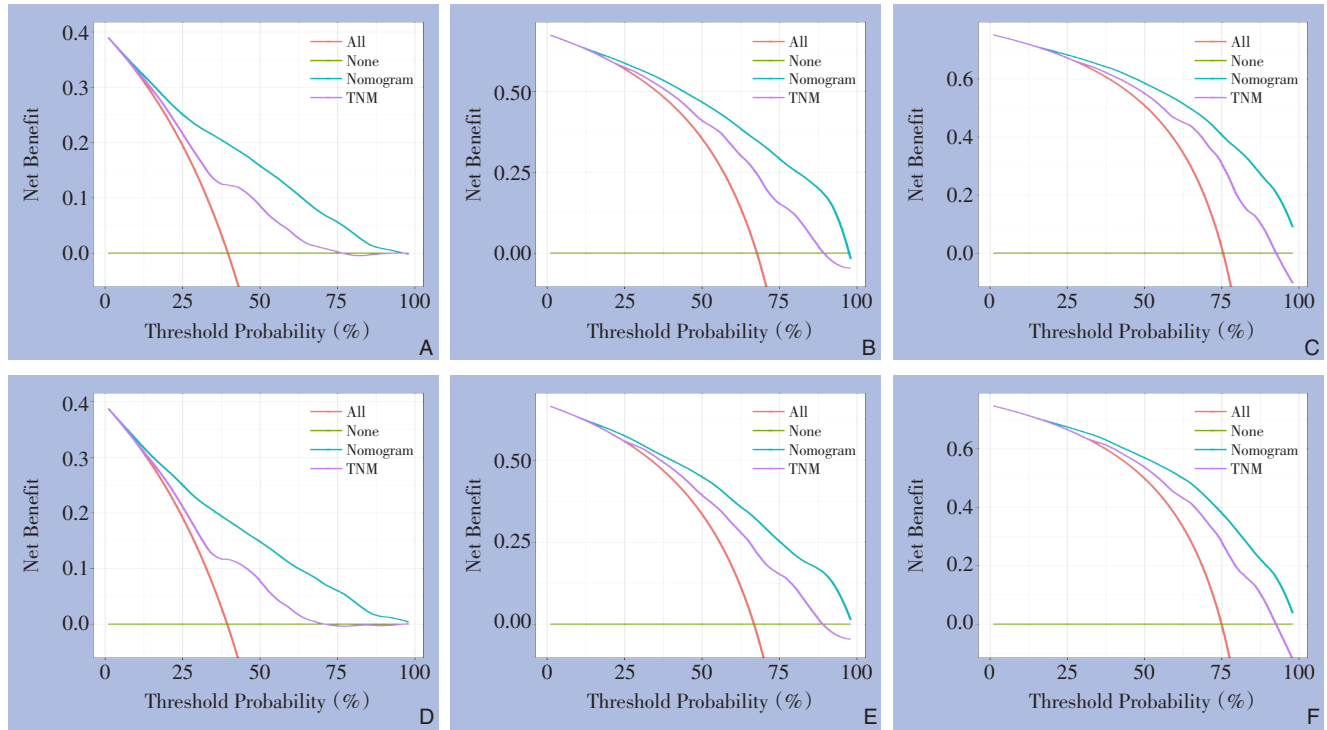


图4 列线图的DCA曲线, 以及AJCC TNM分期系统 A-C: 在训练队列中预测1、3、5年OS的DCA曲线; D-F: 在验证队列中预测1、3、5年OS的DCA曲线

Figure 4 DCA curves of the nomogram, and AJCC stage system A-C: DCA curves for predicting 1-, 3- and 5-year OS in training cohort; D-F: DCA curves for predicting 1-, 3- and 5-year OS in validation cohort

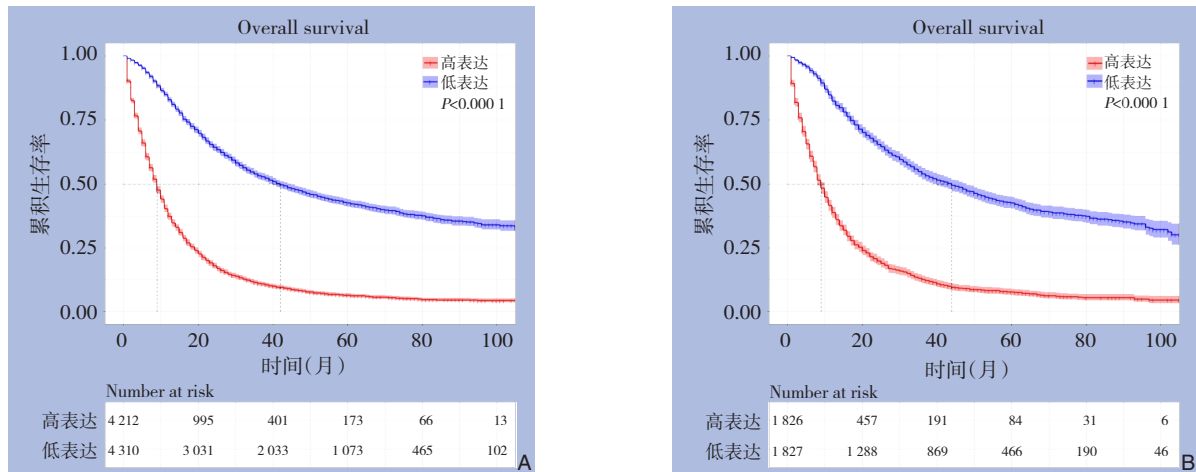


图5 高风险组和低风险组的Kaplan-Meier生存曲线 A: 训练队列中OS的Kaplan-Meier生存曲线; B: 验证队列中OS的Kaplan-Meier生存曲线

Figure 5 Kaplan-Meier survival curves for the high- and low-risk groups A: Kaplan-Meier curve for OS in training cohort; B: Kaplan-Meier curve for OS in the validation cohort

3 讨论

研究^[3, 23]表明, 虽然胰腺癌约占所有癌症病例的3%, 但它的病死率非常高, 占有癌症死亡病例的8%。在临床实践中, 大多数胰腺癌患者只能存活6~9个月左右^[24]。肥胖、吸烟、饮酒、2型糖尿病以及慢性胰腺炎被认为是胰腺癌的危险因素^[25]。目前, 临床上主要用于胰腺癌的预后预测工具是AJCC分期系统, 但其局限性是未考虑对生存有影响的其他重要因素。因此, 本研究构建胰腺癌患者的新型预后列线图模型, 综合、准确地预测生存预后, 以补充这一模型在胰腺癌患者中应用的空缺。

本研究经过单因素和多因素Cox回归分析, 确定年龄、肿瘤位置、分化等级、T分期、N分期、M分期、肿瘤大小、手术和化疗为OS的独立预后因素, 这与以往研究^[26-27]一致。Zhang等^[28]利用2010—2016年SEER数据库中胰腺癌肺转移患者数据构建了预测预后OS的列线图模型, 其中年龄、肿瘤分级、肿瘤大小、手术和化疗等因素是胰腺癌肺转移患者OS的独立预后因素, 这与本研究构建的模型一致, 并且该研究发现放疗不是预后的独立危险因素。在本研究中, 放疗与胰腺癌患者的预后也没有统计学意义。这可能与胰腺癌对放疗不敏感有关, Ding等^[29]认为部分原因是胰腺癌独特的肿瘤微环境导致。本研究构建的预后模型, 筛选的是经组织病理确诊, 并且囊括各期的胰腺癌患者, 方便临床上对各期患者进行预后评估。因此, 本预后模型适用面更广, 更加方便临床使用。但本模型中没有对组织病理类型、社会经济因素、远处转移部位和淋巴结转移进行分析, 这也为后续的研究提供方向。

众所周知, AJCC分期系统被认为是预测肿瘤患者预后的金标准^[12]。本研究结果显示, TNM分期越高, OS越差, 且是与预后独立相关的危险因素。化疗是与预后相关的一个良好的独立预后因素, 因此化疗被用于临床一线治疗^[30]。列线图是根据多变量结果构建, 需要进行验证, 以避免过度拟合, 提高适用性^[31]。C-指数和ROC AUC值被用来评估胰腺癌患者预后OS列线图的准确性和判别能力^[32]。本研究中, 预测1、3、5年OS的AUC值都在0.8以上, 校正曲线的结果表明这种新型模型具备良好的预测性能^[11]。此外, DCA曲线被用

来评估列线图在临床决策上的性能, 本研究结果表明新型模型对胰腺癌患者的生存时间有较好的预测作用。

列线图模型整合了临床和人口因素, 能够评估多种肿瘤的生存结果^[33-35]。本研究将整合多变量的列线图与传统的AJCC分期系统进行了比较, 结果表明列线图预测模型具有更好的预测能力。在训练集和验证集中, DCA曲线表明, 本研究的模型预测的生存结局比TNM分期系统具有更好的临床价值和效用。并且, 本研究构建了网页版列线图预测模型, 方便医生和患者随时线上根据实际情况进行个性化预测预后情况。

本研究也有一些局限性; 首先, 它是一项基于SEER数据库的回顾性研究, 由于SEER数据库中一些检验和病理等信息不完整, 可能存在一定程度的偏倚; 并且因为数据库收纳的2000—2018年的样本数据, 受样本量限制, 本研究使用的是第7版AJCC TNM分期标准。第二, 相关重要预后因素的信息记录不完整, 如没有详细的化疗方案和剂量, 没有详细的手术方式等。第三, 本研究是单一的回顾性分析, 因此需要前瞻性和多中心研究来验证该模型, 使其更具有说服力。最后, 本研究临床数据主要来自国外, 还需要国人自己的临床数据来进行验证。

总之, 本研究根据SEER数据库的大量胰腺癌样本, 结合常用的临床指标, 构建了一个预测胰腺癌患者预后模型, 并建立了一个基于网络的列线图, 可能方便临床实际使用。这个动态的在线列线图可能有助于临床医生更准确地判断胰腺癌患者的预后, 有利于个体精准治疗, 尽可能为患者的预后提供指导。

利益冲突: 所有作者均声明不存在利益冲突。

参考文献

- [1] Khalaf N, El-Serag HB, Abrams HR, et al. Burden of pancreatic cancer: from epidemiology to practice[J]. Clin Gastroenterol Hepatol, 2021, 19(5):876-884. doi: 10.1016/j.cgh.2020.02.054.
- [2] Ranganath R, Chu Q. Global trends in pancreas cancer among Asia-Pacific population[J]. J Gastrointest Oncol, 2021, 12(Suppl 2): S374-386. doi: 10.21037/jgo-20-118.
- [3] Siegel RL, Miller KD, Fuchs HE, et al. Cancer statistics, 2022[J]. CA Cancer J Clin, 2022, 72(1):7-33. doi: 10.3322/caac.21708.

- [4] Chen HM, Kong Y, Yao Q, et al. Three hypomethylated genes were associated with poor overall survival in pancreatic cancer patients [J]. *Aging*, 2019, 11(3):885–897. doi: [10.18632/aging.101785](https://doi.org/10.18632/aging.101785).
- [5] Tonini V, Zanni M. Pancreatic cancer in 2021: what You need to know to win[J]. *World J Gastroenterol*, 2021, 27(35): 5851–5889. doi: [10.3748/wjg.v27.i35.5851](https://doi.org/10.3748/wjg.v27.i35.5851).
- [6] Li DH, Xie KP, Wolff R, et al. Pancreatic cancer[J]. *Lancet*, 2004, 363(9414):1049–1057. doi: [10.1016/S0140-6736\(04\)15841-8](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(04)15841-8).
- [7] Hidalgo M, Cascinu S, Kleeff J, et al. Addressing the challenges of pancreatic cancer: future directions for improving outcomes[J]. *Pancreatol*, 2015, 15(1):8–18. doi: [10.1016/j.pan.2014.10.001](https://doi.org/10.1016/j.pan.2014.10.001).
- [8] Oettle H, Post S, Neuhaus P, et al. Adjuvant chemotherapy with gemcitabine vs observation in patients undergoing curative-intent resection of pancreatic cancer: a randomized controlled trial[J]. *JAMA*, 2007, 297(3):267–277. doi: [10.1001/jama.297.3.267](https://doi.org/10.1001/jama.297.3.267).
- [9] Hu JX, Zhao CF, Chen WB, et al. Pancreatic cancer: a review of epidemiology, trend, and risk factors[J]. *World J Gastroenterol*, 2021, 27(27):4298–4321. doi: [10.3748/wjg.v27.i27.4298](https://doi.org/10.3748/wjg.v27.i27.4298).
- [10] Yan L, Deng WZ, Guan LN, et al. Nomogram forecasting 3-, 5-, and 8-year overall survival and cancer-specific survival of gingival squamous cell carcinoma[J]. *Cancer Med*, 2020, 9(21):8266–8274. doi: [10.1002/cam4.3436](https://doi.org/10.1002/cam4.3436).
- [11] Balachandran VP, Gonen M, Smith JJ, et al. Nomograms in oncology: more than meets the eye[J]. *Lancet Oncol*, 2015, 16(4): e173–180. doi: [10.1016/S1470-2045\(14\)71116-7](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(14)71116-7).
- [12] Ye L, Hu C, Wang CL, et al. Nomogram for predicting the overall survival and cancer-specific survival of patients with extremity liposarcoma: a population-based study[J]. *BMC Cancer*, 2020, 20(1):1–13. doi: [10.1186/s12885-020-07396-x](https://doi.org/10.1186/s12885-020-07396-x).
- [13] Ma X, Guo JL, Zhang CT, et al. Development of a prognostic nomogram for metastatic pancreatic ductal adenocarcinoma integrating marital status[J]. *Sci Rep*, 2022, 12:7124. doi: [10.1038/s41598-022-11318-1](https://doi.org/10.1038/s41598-022-11318-1).
- [14] Zhang W, Ji L, Wang X, et al. Nomogram predicts risk and prognostic factors for bone metastasis of pancreatic cancer: a population-based analysis[J]. *Front Endocrinol: Lausanne*, 2021, 12:752176. doi: [10.3389/fendo.2021.752176](https://doi.org/10.3389/fendo.2021.752176).
- [15] Peng F, Li JW, Mu SD, et al. Epidemiological features for primary lymphoma of the female genital tract patients and development of a nomogram to predict survival[J]. *Ann Med*, 2022, 54(1):962–976. doi: [10.1080/07853890.2022.2046289](https://doi.org/10.1080/07853890.2022.2046289).
- [16] Ihenacho U, Hamilton AS, Mack WJ, et al. Lifetime personal cigarette smoking and risk of young-onset breast cancer by subtype among non-Hispanic Black and White women in the Young Women's Health History Study[J]. *Breast Cancer Res Treat*, 2022. doi: [10.1007/s10549-022-06675-4](https://doi.org/10.1007/s10549-022-06675-4). [Online ahead of print]
- [17] Luo HD, Xia FJ, Wu JH, et al. Efficacy of chemoradiotherapy in survival of stage IV nasopharyngeal carcinoma and establishment of a prognostic model[J]. *Oral Oncol*, 2022, 131: 105927. doi: [10.1016/j.oraloncology.2022.105927](https://doi.org/10.1016/j.oraloncology.2022.105927).
- [18] Mao WP, Fu ZR, Wang KY, et al. Prognostic nomogram for patients with lung metastatic renal cell carcinoma: a SEER-based study[J]. *Ann Palliat Med*, 2021, 10(3):2791–2804. doi: [10.21037/apm-20-1488](https://doi.org/10.21037/apm-20-1488).
- [19] Tang J, Zhu LQ, Huang YJ, et al. Development and validation of prognostic survival nomograms for patients with anal canal cancer: a SEER-based study[J]. *Int J Gen Med*, 2021, 14: 10065–10081. doi: [10.2147/ijgm.s346381](https://doi.org/10.2147/ijgm.s346381).
- [20] Zhang ZX, Zhanghuang CH, Wang JK, et al. A web-based prediction model for cancer-specific survival of elderly patients undergoing surgery with prostate cancer: a population-based study[J]. *Front Public Health*, 2022, 10: 935521. doi: [10.3389/fpubh.2022.935521](https://doi.org/10.3389/fpubh.2022.935521).
- [21] Shi HQ, Chen Z, Dong S, et al. A nomogram for predicting survival in patients with advanced (stage III/IV) pancreatic body tail cancer: a SEER-based study[J]. *BMC Gastroenterol*, 2022, 22(1):279. doi: [10.1186/s12876-022-02362-2](https://doi.org/10.1186/s12876-022-02362-2).
- [22] van Calster B, Wynants L, Verbeek JFM, et al. Reporting and interpreting decision curve analysis: a Guide for investigators[J]. *Eur Urol*, 2018, 74(6):796–804. doi: [10.1016/j.eururo.2018.08.038](https://doi.org/10.1016/j.eururo.2018.08.038).
- [23] Cai J, Chen HD, Lu M, et al. Advances in the epidemiology of pancreatic cancer: trends, risk factors, screening, and prognosis[J]. *Cancer Lett*, 2021, 520:1–11. doi: [10.1016/j.canlet.2021.06.027](https://doi.org/10.1016/j.canlet.2021.06.027).
- [24] Abrams MJ, Rakszawski K, Vasekar M, et al. Recent advances in pancreatic cancer: updates and insights from the 2015 annual meeting of the American Society of Clinical Oncology[J]. *Therap Adv Gastroenterol*, 2016, 9(2):141–151. doi: [10.1177/1756283X15622601](https://doi.org/10.1177/1756283X15622601).
- [25] US Preventive Services Task Force, Owens DK, Davidson KW, et al. Screening for pancreatic cancer: us preventive services task force reaffirmation recommendation statement[J]. *JAMA*, 2019, 322(5):438–444. doi: [10.1001/jama.2019.10232](https://doi.org/10.1001/jama.2019.10232).
- [26] Yang Z, Shi GJ, Zhang P. Development and validation of nomograms to predict overall survival and cancer-specific survival in patients with pancreatic adenosquamous carcinoma[J]. *Front Oncol*, 2022, 12:831649. doi: [10.3389/fonc.2022.831649](https://doi.org/10.3389/fonc.2022.831649).
- [27] Lu ZH, Shao WW, Shi XL, et al. Identifying optimal candidates for tumor resection among borderline and locally advanced pancreatic cancer: a population-based predictive model[J]. *Pancreatol*, 2022, 22(2):286–293. doi: [10.1016/j.pan.2022.01.004](https://doi.org/10.1016/j.pan.2022.01.004).
- [28] Zhang W, Ji LC, Zhong XG, et al. Two novel nomograms predicting the risk and prognosis of pancreatic cancer patients with

- lung metastases: a population-based study[J]. *Front Public Health*, 2022, 10:884349. doi: 10.3389/fpubh.2022.884349.
- [29] Ding GL, Guo M, Yang YL, et al. Large-Section Histopathology Can Better Indicate the Immune Microenvironment and Predict the Prognosis of Pancreatic Ductal Adenocarcinoma Than Small-Section Histopathology[J]. *Front Oncol*, 2021, 11: 694933. doi: 10.3389/fonc.2021.694933.
- [30] Zhu XF, Liu WY, Cao YS, et al. Development and validation of multicenter predictive nomograms for locally advanced pancreatic cancer after chemoradiotherapy[J]. *Front Oncol*, 2021, 11:688576. doi: 10.3389/fonc.2021.688576.
- [31] Iasonos A, Schrag D, Raj GV, et al. How to build and interpret a nomogram for cancer prognosis[J]. *J Clin Oncol*, 2008, 26(8):1364–1370. doi: 10.1200/JCO.2007.12.9791.
- [32] Wang XP, Mao MJ, He ZL, et al. Development and validation of a prognostic nomogram in AFP-negative hepatocellular carcinoma[J]. *Int J Biol Sci*, 2019, 15(1):221–228. doi: 10.7150/ijbs.28720.
- [33] Mahar AL, Compton C, Halabi S, et al. Personalizing prognosis in colorectal cancer: a systematic review of the quality and nature of clinical prognostic tools for survival outcomes[J]. *J Surg Oncol*, 2017, 116(8):969–982. doi: 10.1002/jso.24774.
- [34] 邓家仲, 莒卫东. 肝细胞癌微血管侵犯危险因素分析及术前预测列线图模型构建[J]. *中国普通外科杂志*, 2021, 30(7):772–779. doi: 10.7659/j.issn.1005-6947.2021.07.003.
- Deng JZ, Jia WD. Analysis of risk factors for microvascular invasion in hepatocellular carcinoma and construction of preoperative predictive nomogram[J]. *Chinese Journal of General Surgery*, 2021, 30(7): 772–779. doi: 10.7659/j.issn.1005-6947.2021.07.003.
- [35] 宋张骏, 刘奋德, 王虎霞, 等. 初诊乳腺癌肝转移患者列线图预后模型的构建[J]. *中国普通外科杂志*, 2021, 30(11):1274–1284. doi: 10.7659/j.issn.1005-6947.2021.11.002.
- Song ZJ, Liu FD, Wang HX, et al. Construction of a prognostic nomogram model for newly diagnosed patients with breast cancer liver metastases[J]. *Chinese Journal of General Surgery*, 2021, 30(11):1274–1284. doi: 10.7659/j.issn.1005-6947.2021.11.002.

(本文编辑 姜晖)

本文引用格式: 施华清, 柴长鹏, 陈洲, 等. 胰腺癌患者预后预测动态在线列线图的构建及应用[J]. *中国普通外科杂志*, 2022, 31(9):1162–1172. doi: 10.7659/j.issn.1005-6947.2022.09.005

Cite this article as: Shi HQ, Chai CP, Chen Z, et al. Construction and application of online dynamic nomogram for predicting prognosis of pancreatic cancer patients[J]. *Chin J Gen Surg*, 2022, 31(9): 1162–1172. doi: 10.7659/j.issn.1005-6947.2022.09.005