

基于SEER数据库胰头部胰腺神经内分泌癌患者预后列线图构建与验证

杨秀君 崔梦莹 刘水 盛基尧 张丹

【摘要】 **目的** 探讨胰头部胰腺神经内分泌癌 (Pan-NEC) 患者预后的危险因素,并构建列线图模型。**方法** 采用回顾性队列研究方法,收集 2005~2019 年美国国立癌症研究所监测、流行病学和最终结果 (SEER) 数据库诊断为胰头部 Pan-NEC 的 210 例患者基本信息和治疗信息。按照 7:3 比例随机分为训练集和验证集。使用 Cox 比例风险回归模型构建列线图,验证并比较列线图和第 8 版美国癌症联合委员会 (AJCC) 分期预测效能。**结果** 肿瘤分化、T 分期和治疗方式是胰头部 Pan-NEC 患者预后的独立危险因素 ($HR=2.934, 1.511, 0.250; P<0.05$)。列线图 C-index 在训练集和验证集中分别为 0.852 和 0.927,列线图预测 1、2、3 年总生存率的 ROC 曲线下面积 (AUC) 在训练集和验证集中分别为 0.912、0.924、0.922 和 0.973、0.969、0.988。与 AJCC 分期相比,列线图 C-index 和 AUC 更高。校准曲线显示列线图校准良好。临床决策曲线显示列线图比 AJCC 分期净收益、预测精度更高。**结论** 肿瘤分化、T 分期、治疗方式是影响胰头部 Pan-NEC 患者预后的独立危险因素,基于 SEER 数据库构建的列线图可更精准评估患者的预后,更好地预测患者的生存期,为临床决策提供可行的统计学模型。

【关键词】 胰腺神经内分泌癌; 胰腺肿瘤; SEER 数据库; 列线图; 预后

Construction and validation of prognostic nomogram for patients with pancreatic neuroendocrine carcinoma on the head of pancreas based on SEER database Yang Xiujun, Cui Mengying, Liu Shui, Sheng Jiyao, Zhang Dan. Department of Hepatobiliary and Pancreatic Surgery, the Second Norman Bethune Hospital of Jilin University, Changchun 130041, China

Corresponding author: Sheng Jiyao, Email: shengjiyao@jlu.edu.cn

【Abstract】 **Objective** To investigate the risk factors for clinical prognosis in patients with pancreatic neuroendocrine carcinoma (Pan-NEC) on the head of pancreas, and to construct a nomogram. **Methods** In this retrospective cohort study, baseline data and treatment information of 210 patients diagnosed with Pan-NEC on the head of pancreas were obtained from National Cancer Institute Surveillance, Epidemiology, and End Results (SEER) database from 2005 to 2019. All patients were randomly divided into the training and validation sets according to the ratio of 7:3. Cox proportional hazard regression model was used to construct the nomogram, and the predictive efficiency of the nomogram was validated and compared with the 8th edition staging system of American Joint Commission on Cancer (AJCC). **Results** Tumor differentiation, T stage and treatment pattern were the independent risk factors for the prognosis of patients with Pan-NEC on the head of pancreas ($HR=2.934, 1.511, 0.250; P<0.05$). The C-index of nomogram was 0.852 and 0.927 in the training and validation sets. The area under the ROC curve (AUC) of nomogram in predicting the 1-, 2- and 3-year overall survival (OS) in the training and validation sets was 0.912, 0.924,

DOI: 10.3877/cma.j.issn.2095-3232.2024.04.014

基金项目: 国家自然科学基金 (81902484)

作者单位: 130041 长春, 吉林大学第二医院肝胆胰外科

通信作者: 盛基尧, Email: shengjiyao@jlu.edu.cn

0.922, and 0.973, 0.969, 0.988, respectively. Compared with AJCC staging, the nomogram yielded higher C-index and AUC. Calibration curve showed that the nomogram was well calibrated. Decision curve analysis revealed that the nomogram had higher net income and prediction accuracy than AJCC staging.

Conclusions Tumor differentiation, T stage and treatment method are the independent risk factors for the prognosis of patients with Pan-NEC on the head of pancreas. The nomogram constructed based on SEER database can accurately evaluate the prognosis of the patients, preferably predict the survival of the patients, and provide a feasible statistical model for clinical decision-making.

【Key words】 Pancreatic neuroendocrine carcinoma; Pancreatic neoplasms; SEER database; Nomogram; Prognosis

胰腺神经内分泌癌 (pancreatic neuroendocrine carcinoma, Pan-NEC) 属于消化系统神经内分泌肿瘤之一,起源于神经内分泌系统的 APUD 细胞。APUD 细胞来源于内胚层,和消化道上皮细胞同源,起源于全能干细胞,在致癌因素的作用下全能干细胞发生恶性转化,既可分化为神经内分泌癌,也可分化为鳞癌或腺癌^[1]。胰腺神经内分泌肿瘤 (pancreatic neuroendocrine tumor, Pan-NET) 在分化程度的基础上,可按照增殖活性分型。其中 G1 (Ki67 指数 $\leq 2\%$)、G2 (Ki67 指数为 $3\% \sim 20\%$) 和分化好的 G3 (Ki67 指数 $>20\%$) 为 Pan-NET, 分化差的 G3 期为 Pan-NEC^[2]。胰腺内分泌癌相比于内分泌肿瘤预后差,因此明确影响预后的因素对于个体化治疗方案的制定十分有意义。由于 Pan-NEC 发病率低,所以影响预后的因素也不完全清晰。虽然既往有研究分析了影响 Pan-NEC 预后的因素,但 Pan-NEC 发生在胰头部和胰体尾部的预后不同^[3],且发生的概率也有差异,胰头部发病率较高。基于精准医学的理念,本研究通过提取美国国立癌症研究所检测、流行病学和结果 (Surveillance, Epidemiology, and End Results, SEER) 数据库中胰头部 Pan-NEC 病例,评估影响疾病预后的因素,构建并评价列线图,旨在为胰头部 Pan-NEC 的个体化诊疗和生存评估提供参考。

资料与方法

一、研究人群及纳入、排除标准

采用回顾性队列研究方法,回顾性分析 2005~2019 年 SEER 数据库 210 例患者临床资料。纳入标准:(1) 病灶为原发恶性肿瘤;(2) 有明确的 TNM 分期;(3) 随访信息完整;(4) 组织病理学诊断为胰头部神经内分泌癌,肿瘤疾病分类编

码 (ICD-O-3) 中组织学编码为 8246/3。排除标准:

(1) 多源性肿瘤;(2) 治疗方式不明确;(3) 随访信息不完整;(4) 肿瘤类型及分期不完整。

二、观察指标

主要结局指标:(1) 总体生存期 (OS),即患者从诊断之日到任何原因死亡的时间间隔。(2) 胰头部 Pan-NEC 患者临床特点及预后影响因素,包括性别、年龄、种族、婚姻状况、肿瘤分化程度、TNM 分期、治疗方式、系统治疗、肿瘤大小、肿瘤个数。

(3) 胰头部 Pan-NEC 患者随访及生存情况。(4) 列线图及第 8 版美国癌症联合委员会 (AJCC) 分期系统预测患者预后的评估效能。

三、统计学方法

采用 SPSS 26.0 软件和 R3.6.3 软件进行分析。根据计算机生成的随机数,将 210 例患者按 7:3 比例随机分为训练集 (147 例) 和验证集 (63 例)。训练集用于模型建立和内部验证,验证集进行外部验证。采用 Kaplan-Meier 计算生存率并绘制生存曲线,单因素分析用 Log-rank 检验,将具有统计学意义的变量纳入 Cox 多变量回归分析。根据多因素分析结果构建列线图预测模型。根据一致性指数 (C-index)、ROC 曲线下面积 (AUC) 比较模型的预后效能。采用 Bootstrap 法自抽样次数 $B=200$ 绘制模型校准曲线进一步验证模型准确性。通过决策曲线分析 (decision curve analysis, DCA) 量化不同阈值概率下的净收益以评估模型的临床效用。以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

结 果

一、患者一般情况

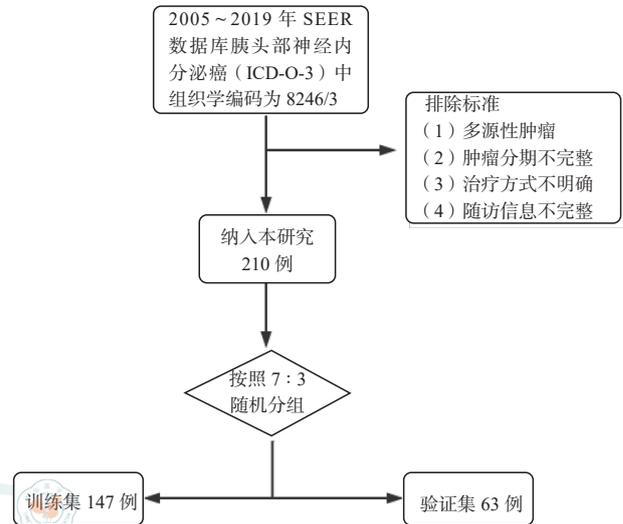
经筛选后本研究纳入 210 例患者,流程图见图 1,

患者基线资料见表 1, 其中训练集 147 例, 验证集 63 例。

二、患者生存预后影响因素分析

210 例患者均获得随访, 末次随访时间为 2020 年 11 月。患者 OS 为 0~133 个月, 中位生存期 (median survival time, MST) 为 49 个月, 1、2、3 年生存率分别为 78.1%、63.3%、56.7%。单因素分析显示, 肿瘤分化、肿瘤大小、TNM 分期、治疗方式、系统治疗是影响胰头部 Pan-NEC 患者预后的相关因素 ($P < 0.05$)。多因素分析显示, 肿瘤分化、T 分期、治疗方式是影响胰头部 Pan-NEC 患者预后的独立危险因素 ($P < 0.05$, 表 2)。

多因素分析显示手术治疗有利于本疾病预后, 但可行手术治疗的患者其肿瘤往往处于早期, 对于晚期患者大部分已丧失手术时机, 脱离肿瘤分期评价手术对于 Pan-NEC 的预后影响存在一定的偏倚。因此, 对不同 T 分期进行了亚组分析, 结果显



注: Pan-NEC 为胰腺神经内分泌癌

图 1 基于 SEER 数据库 Pan-NEC 患者研究流程图

示, 手术治疗在 T1、T2、T3 期均可改善患者预后, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$); 在 T4 分期, 手术与

表 1 基于 SEER 数据库 Pan-NEC 患者基线资料 (例)

组别	例数	年龄		性别		种族			婚姻	
		<60 岁	≥ 60 岁	男	女	黑种人	白种人	其他	单身	已婚
总体	210	91	119	113	97	32	155	23	88	122
训练集	147	63	84	86	61	19	113	15	57	90
验证集	63	28	35	27	36	13	42	8	31	32

组别	例数	肿瘤分化			系统治疗		肿瘤大小		肿瘤个数	
		低	中	高	有	无	< 2 cm	≥ 2 cm	单发	多发
总体	210	49	35	126	25	185	37	173	162	48
训练集	147	37	21	89	19	128	27	120	114	33
验证集	63	12	14	37	6	57	10	53	48	15

组别	例数	T 分期				N 分期		M 分期		治疗方式	
		T1	T2	T3	T4	N0	N1	M0	M1	保守	手术
总体	210	42	70	82	16	115	95	149	61	58	152
训练集	147	30	43	64	10	79	68	107	40	37	110
验证集	63	12	27	18	6	36	27	42	21	21	42

注: Pan-NEC 为胰腺神经内分泌癌

表 2 基于 SEER 数据库 Pan-NEC 训练集 147 例患者预后影响因素分析

指标	MST (月)	单因素分析		多因素分析		
		χ^2 值	P 值	HR	95%CI	P 值
肿瘤分化 (例, 低 / 中 / 高)	10/47/62	65.016	<0.001	2.934	2.016 ~ 4.289	<0.001
T 分期 (例, T1/T2/T3/T4)	58/54/18/18	20.256	<0.001	1.511	1.028 ~ 2.244	0.036
N 分期 (例, N0/N1)	50/31	4.107	0.043			
M 分期 (例, M0/M1)	56/13	28.041	<0.001			
治疗方式 (例, 保守 / 手术)	12/57	35.511	<0.001	0.250	0.132 ~ 0.472	<0.001
系统治疗 (例, 是 / 否)	51/13	5.624	0.018			
肿瘤大小 (例, <2 cm / ≥ 2 cm)	57/41	10.515	<0.001			

注: Pan-NEC 为胰腺神经内分泌癌, MST 为中位生存期

保守治疗差异无统计学意义 ($P>0.05$, 表 3)。

三、列线图构建与评价

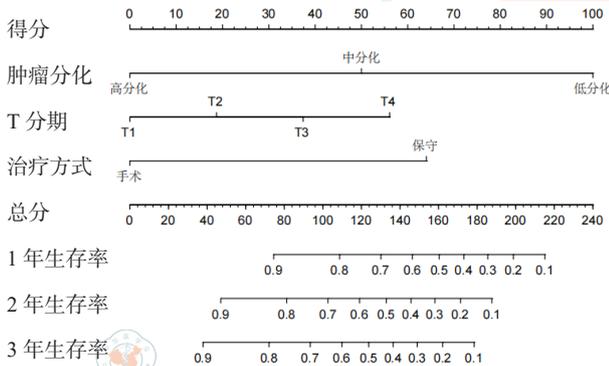
基于影响胰头部 Pan-NEC 患者预后的独立危险因素构建列线图, 可用于预测和量化个体事件发生率, 有助于临床决策 (图 2)。

列线图的 C-index 在训练集和验证集中分别为 0.852 和 0.927。采用 Bootstrap 法自抽样次数 $B=200$ 分别在训练集和验证集绘制列线图校准曲线, 1 年总生存率校准曲线与理想的斜率为 1 的

表 3 基于 SEER 数据库 Pan-NEC 训练集 147 例患者不同 T 分期不同治疗方式预后分析

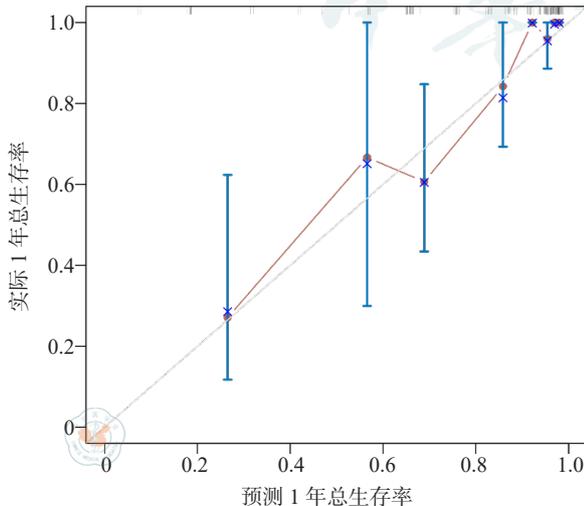
T 分期	例数	MST (月)	χ^2 值	P 值
T1 (例, 保守 / 手术)	27/3	57/40	7.400	0.007
T2 (例, 保守 / 手术)	32/11	62/20	19.572	<0.001
T3 (例, 保守 / 手术)	48/16	40/9	23.821	<0.001
T4 (例, 保守 / 手术)	3/7	51/11	1.811	0.178

注: Pan-NEC 为胰腺神经内分泌癌, MST 为中位生存期



注: Pan-NEC 为胰腺神经内分泌癌

图 2 预测胰头部 Pan-NEC 患者预后列线图



注: Pan-NEC 为胰腺神经内分泌癌

图 3 验证集列线图预测 Pan-NEC 患者 1 年总生存率的校准曲线

直线拟合良好, 提示列线图预测的 OS 与实际结果具有较高的一致性 (图 3)。分别绘制胰头部 Pan-NEC 患者 1、2、3 年总生存率 ROC, 其 AUC 在训练集和验证集中分别为 0.912、0.924、0.922 和 0.973、0.969、0.988。与第八版 AJCC 分期相比, 无论在训练集还是验证集中, 列线图均具有更高的 C-index 和 AUC, 显示出更好的预测效能, 且无明显过拟合表现 (表 4)。为进一步评估列线图的临床价值, 分别绘制 1、2、3 年总生存率临床决策曲线 (图 4), DCA 显示列线图比 AJCC 分期有更好的预测效率。

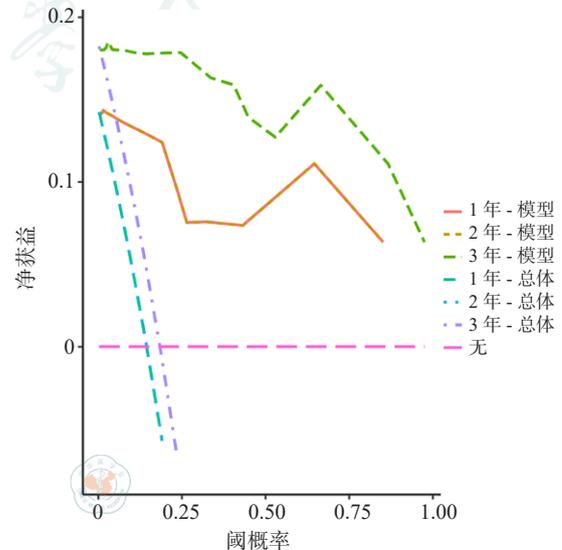
讨论

Pan-NEC 临床较少见, 占胰腺肿瘤的比例不足 5%^[4], 目前对 Pan-NEC 的临床研究样本量较少。SEER 数据库具有样本量大, 覆盖范围广及数据准确等特点, 本研究基于此数据库收集了 210 例胰头

表 4 列线图与 AJCC 分期的 AUC

评估方法	C-index	总生存率		
		1 年	2 年	3 年
列线图				
训练集	0.852	0.912	0.924	0.922
验证集	0.927	0.973	0.969	0.988
AJCC 分期				
训练集	0.761	0.763	0.819	0.840
验证集	0.872	0.920	0.923	0.923

注: Pan-NEC 为胰腺神经内分泌癌, AUC 为曲线下面积, AJCC 为美国癌症联合委员会, C-index 为一致性指数



注: Pan-NEC 为胰腺神经内分泌癌

图 4 验证集列线图预测 Pan-NEC 患者 1、2、3 年总生存率临床决策曲线

部 Pan-NEC 患者,探究了胰头部 Pan-NEC 的临床特点和影响预后的独立危险因素,并构建了列线图用于胰头部 Pan-NEC 患者的个体评估。

多因素分析显示肿瘤分化、T 分期、治疗方式是影响胰头部 Pan-NEC 患者的独立影响因素。高分化患者较低分化患者预后好,这与多项研究相一致^[5-9]。Strosberg 等^[5] 研究显示, Pan-NEC 的分化是一个重要的预后因素,高分化患者的 MST 为 86 个月,而中分化患者为 22 个月。Pan-NEC 进展的预期危险因素与分化程度也有很大的相关性,这影响了患者的临床结果^[9],也证实了所报道的分化程度是 Pan-NEC 的关键预后因素^[6-8]。

本研究显示 T 分期是胰头部 Pan-NEC 患者预后的独立危险因素。T1 期患者 MST 为 57.5 个月,预后明显优于 T4 期患者 (MST 8 个月)。这与国内外研究一致:多因素分析显示肿瘤大小、局部血管或器官的浸润是影响预后的独立危险因素^[10-12]。Jung 等^[13] 分析了 73 例保守治疗的小非功能性神经内分泌癌患者临床资料发现,肿瘤最大径 ≥ 1.5 cm 的患者出现癌症进展的风险是 <1.5 cm 患者的 3.7 倍。

列线图显示手术患者较保守治疗患者预后好,接受手术治疗的患者 MST 为 56 个月,预后明显优于保守治疗的患者 (MST 10 个月)。这符合国内外文献报道 Pan-NEC 首选手术治疗,能有效控制症状和改善预后^[14-15]。对于已有远处转移的病例,如果转移灶可以手术切除,也应积极手术,孤立转移灶切除联合原发肿瘤切除的效果与根治性手术效果相当^[16-17]。有研究显示,在 485 例 Pan-NEC 患者中,189 例接受了手术切除^[10]。与未手术组相比,手术组的 MST 延长 (30 个月比 7 个月, $P < 0.001$)。在转移患者中,与未手术患者相比,手术组的 OS 明显延长 (17 个月比 7 个月, $P = 0.001$)。Haugvik 等^[18] 对 119 例行 Pan-NEC 根治性手术患者的研究结果显示,切除原发肿瘤和转移灶后患者的 3 年生存率可达 69%;即使是对于远处转移的患者,切除原发肿瘤仍可改善患者的预后。Cusati 等^[19] 研究显示,对于无功能性的神经内分泌癌,积极的外科治疗可以改善患者的生存情况,如能达到 R0 切除,患者的 1 年和 5 年生存率可达 53.7% 和 10.7%。

本研究对不同 T 分期进行亚组分析显示,手术治疗可改善 T1、T2、T3 期患者预后,但对 T4 期患者无明显影响。T4 期病灶已侵犯邻近脏器或大血

管壁,此时手术治疗已不能将原发灶完整切除,甚至导致肿瘤腹腔转移;加之手术的创伤,会导致患者生存期与保守治疗无异。这与目前的欧洲神经内分泌肿瘤学会和北美神经内分泌肿瘤学会指南相符:不建议对低分化和高增殖率的 Pan-NEC 患者行减体积治疗^[20-21]。

本研究基于多因素分析纳入 3 项独立危险因素 (肿瘤分化、T 分期、治疗方式),并对各个危险因素影响预后的能力通过列线图进行量化,预测胰头部 Pan-NEC 患者的 1、2、3 年总生存率。在训练集和验证集中,列线图的 C-index 均超过 0.700,校准曲线与理想的斜率为 1 的直线拟合良好,显示出较高的准确性。DCA 确认了列线图对总生存率预测的有效性,并证明列线图相较于传统的 AJCC 分期有更好的临床价值,对生存预测和个体化治疗方案的定制更具优势。

尽管本研究样本具有样本量大、覆盖范围广、数据准确、随访完整等优势,但仍存在一些局限性:

(1) SEER 数据库缺乏围手术期放化疗方案、手术切缘等重要的治疗信息;(2) 数据库中缺乏的实验室检验指标可能会影响 Cox 比例风险回归模型的结果 (如 Ki-67、肿瘤标志物等相关因子);(3) 数据库中部分病例的手术方式记录不详细。

综上所述,肿瘤分化、T 分期、治疗方式是影响胰头部 Pan-NEC 患者预后的独立危险因素,基于 SEER 数据库构建的列线图可更精准评估患者的预后,更好地预测患者的生存期,为临床决策提供可行的统计学模型,对于更好地为患者提供个体化治疗方案具有一定的意义。

参 考 文 献

- [1] Helpap B, Köllermann J. Immunohistochemical analysis of the proliferative activity of neuroendocrine tumors from various organs. are there indications for a neuroendocrine tumor-carcinoma sequence?[J]. Virchows Arch, 2001, 438(1):86-91.
- [2] Singhi AD, Klimstra DS. Well-differentiated pancreatic neuroendocrine tumours (PanNETs) and poorly differentiated pancreatic neuroendocrine carcinomas (PanNECs): concepts, issues and a practical diagnostic approach to high-grade (G3) cases[J]. Histopathology, 2018, 72(1):168-177.
- [3] 陈罗军, 李娜, 田景媛, 等. 非功能性胰腺神经内分泌癌的预后因素分析[J]. 国际肿瘤学杂志, 2018, 45(12):721-726.
- [4] Saleh HA, Masood S, Khatib G. Percutaneous and intraoperative aspiration biopsy cytology of pancreatic neuroendocrine tumors:

- cytomorphologic study with an immunocytochemical contribution[J]. *Acta Cytol*, 1996, 40(2):182-190.
- [5] Strosberg J, Gardner N, Kvols L. Survival and prognostic factor analysis in patients with metastatic pancreatic endocrine carcinomas[J]. *Pancreas*, 2009, 38(3):255-258.
- [6] Panzuto F, Nasoni S, Falconi M, et al. Prognostic factors and survival in endocrine tumor patients: comparison between gastrointestinal and pancreatic localization[J]. *Endocr Relat Cancer*, 2005, 12(4):1083-1092.
- [7] Bettini R, Boninsegna L, Mantovani W, et al. Prognostic factors at diagnosis and value of WHO classification in a mono-institutional series of 180 non-functioning pancreatic endocrine tumours[J]. *Ann Oncol*, 2008, 19(5):903-908.
- [8] Scarpa A, Mantovani W, Capelli P, et al. Pancreatic endocrine tumors: improved TNM staging and histopathological grading permit a clinically efficient prognostic stratification of patients[J]. *Mod Pathol*, 2010, 23(6):824-833.
- [9] Panzuto F, Boninsegna L, Fazio N, et al. Metastatic and locally advanced pancreatic endocrine carcinomas: analysis of factors associated with disease progression[J]. *J Clin Oncol*, 2011, 29(17):2372-2377.
- [10] Gan Y, Su S, Fang C, et al. Poorly differentiated and undifferentiated pancreatic neuroendocrine carcinoma management and outcomes: a surveillance, epidemiology, and end results assessment[J]. *Pancreas*, 2022, 51(4):e64-65.
- [11] 张建伟, 车旭, 兰忠民, 等. 胰腺神经内分泌癌的外科治疗和预后[J]. *中华肿瘤杂志*, 2016, 38(12):925-928.
- [12] Franko J, Feng W, Yip L, et al. Non-functional neuroendocrine carcinoma of the pancreas: incidence, tumor biology, and outcomes in 2, 158 patients[J]. *J Gastrointest Surg*, 2010, 14(3):541-548.
- [13] Jung JG, Lee KT, Woo YS, et al. Behavior of small, asymptomatic, nonfunctioning pancreatic neuroendocrine tumors (NF-PNETs)[J]. *Medicine*, 2015, 94(26):e983.
- [14] Akerström G, Hellman P, Hessman O, et al. Surgical treatment of endocrine pancreatic tumours[J]. *Neuroendocrinology*, 2004, 80(Suppl 1):62-66.
- [15] 吴峻立, 苗毅. 胰腺神经内分泌肿瘤肝转移术前评估和外科治疗策略[J/OL]. *中华肝脏外科手术学电子杂志*, 2023, 12(1):6-10.
- [16] Wang L, Zhao YP, Lee CI, et al. Diagnosis and treatment of malignant pancreatic endocrine tumour[J]. *Chin Med Sci J*, 2004, 19(2):130-133.
- [17] Luo W, Zhang T. Primary tumor resection enhances the survival of pancreatic neuroendocrine carcinoma patients with liver metastasis under the definition of 2019 WHO classification[J]. *J Cancer Res Clin Oncol*, 2023, 149(11):9201-9212.
- [18] Haugvik SP, Janson ET, Österlund P, et al. Surgical treatment as a principle for patients with high-grade pancreatic neuroendocrine carcinoma: a Nordic multicenter comparative study[J]. *Ann Surg Oncol*, 2016, 23(5):1721-1728.
- [19] Cusati D, Zhang L, Harmsen WS, et al. Metastatic nonfunctioning pancreatic neuroendocrine carcinoma to liver: surgical treatment and outcomes[J]. *J Am Coll Surg*, 2012, 215(1):117-124.
- [20] Garcia-Carbonero R, Sorbye H, Baudin E, et al. ENETS consensus guidelines for high-grade gastroenteropancreatic neuroendocrine tumors and neuroendocrine carcinomas[J]. *Neuroendocrinology*, 2016, 103(2):186-194.
- [21] 吴文铭, 陈洁, 白春梅, 等. 中国胰腺神经内分泌肿瘤诊疗指南(2020)[J]. *中国实用外科杂志*, 2021, 41(6):601-617, 632.

(收稿日期: 2024-03-05)

(本文编辑: 曾宇虹)

杨秀君, 崔梦莹, 刘水, 等. 基于 SEER 数据库胰头部胰腺神经内分泌癌患者预后列线图构建与验证 [J/OL]. *中华肝脏外科手术学电子杂志*, 2024, 13(4): 520-525.