

DOI: 10.3872/j.issn.1007-385x.2019.05.014

· 临床研究 ·

胃神经内分泌瘤患者预后 Nomogram 预测模型的构建

左倩倩¹, 张彦兵², 马婕群², 廖子君², 李倩¹, 陈勇¹ (1. 西安医学院, 陕西 西安 710068; 2. 西安交通大学医学院附属陕西省肿瘤医院 内一科, 陕西 西安 710061)

[摘要] **目的:** 基于美国国立癌症研究所(NCI)的监测、流行病学和最终结果(SEER)数据库数据分析影响胃神经内分泌瘤(G-NEN)患者预后的相关因素, 并构建Nomogram预测模型用于个体化预测G-NEN患者预后。**方法:** 收集SEER数据库2010年至2015年有完整随访资料的2720例G-NEN患者的临床数据, 基于生存分析确定独立危险因素并构建Nomogram预测模型, 采用一致性指数(C-index)和校准曲线评估模型准确性, 采用受试者特征曲线下面积(AUC)比较该模型与第7版AJCC TNM分期评估法的预测价值。**结果:** 2720例G-NEN患者的1、3、5年生存率分别为88.14%、79.09%、71.86%。多因素COX回归分析显示, 性别、年龄、婚姻状况、是否伴发其他肿瘤、组织学类型、肿瘤分级、T分期、M分期及是否手术是影响G-NEN患者生存时间的独立危险因素。新构建的Nomogram预测模型C-index为0.816, 显著高于7版AJCC TNM分期评估法的0.702 ($P < 0.001$), 且1、3、5年校准曲线显示预测生存率与实际生存率之间具有良好的一致性。新构建的Nomogram预测模型1、3、5年AUC分别为0.800、0.811及0.820, 显著高于第7版AJCC TNM分期评估法的0.650、0.688及0.698 ($Z = 6.600, 8.058, 9.632$, 均 $P < 0.0001$)。**结论:** 构建的预测G-NEN患者预后的Nomogram模型具有较高的预测价值, 能够个体化预测G-NEN患者的生存率, 有助于临床治疗决策和临床研究方案的选择。

[关键词] 胃神经内分泌瘤; Nomogram; 预测模型; 校准曲线

[中图分类号] R739.44; R730.7 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1007-385X(2019)05-0569-08

Construction of Nomogram prediction model for prognosis of gastric neuroendocrine neoplasms

ZUO Qianqian¹, ZHANG Yanbing², MA Jiequn², LIAO Zijun², LI Qian¹, CHEN Yong¹ (1. Xi'an Medical University, Xi'an 710068, Shaanxi, China; 2. Department of First Internal Medicine, Xi'an 710061, Shaanxi, China)

[Abstract] Objective: To analyze the factors affecting the prognosis of patients with gastric neuroendocrine neoplasms (G-NENs) by using the surveillance of National Cancer Institute (NCI) of America, Epidemiology and End Results (SEER) database, and to construct a prognostic Nomogram model for individualized prediction of prognosis in patients with G-NENs. **Methods:** The clinical data of 2720 G-NENs patients with complete follow-up data from 2010 to 2015 in the SEER database were collected. The prognostic Nomogram model was constructed based on independent risk factors determined by survival analysis. The consistency index (C-index) and calibration curve were used to evaluate its accuracy. Area under the curve (AUC) was used to compare the evaluation value between the Nomogram and the 7th edition of AJCC TNM staging. **Results:** The 1-, 3-, and 5-year survival rates of 2,720 patients with G-NENs were 88.14%, 79.09%, and 71.86%, respectively. Multivariate COX regression analysis showed that gender, age, marital status, other associated tumors, histological type, tumor grade, T stage, M stage, and surgery were independent risk factors affecting survival time of G-NENs patients. The C-index of newly constructed Nomogram prediction model was 0.816, which was significantly higher than 0.702 of the 7th AJCC TNM staging ($P < 0.001$), and the 1-, 3- and 5-year calibration curves showed a good agreement between predicted survival and actual survival. The AUC for 1-, 3- and 5-year survival by Nomogram prognostic model was 0.800, 0.811, and 0.820, which was higher than 0.650, 0.688 and 0.698 of the 7th AJCC TNM staging, and the differences were statistically significant ($Z = 6.600, 8.085, 9.632$, all $P < 0.0001$). **Conclusion:** The Nomogram prediction model drawn in this study has a high prognostic value and can individually predict the survival rate of G-NENs patients, which is helpful for clinical treatment decision-making and clinical research options.

[Key words] gastric neuroendocrine neoplasms(G-NENs); Nomogram; predictive model; calibration curve

[Chin J Cancer Biother, 2019, 26(5): 569-576. DOI: 10.3872/j.issn.1007-385X.2019.05.014]

[作者简介] 左倩倩(1992-), 女, 硕士在读, 主要从事消化道肿瘤的基础与临床研究, E-mail: qianqian0908v@sina.com

[通信作者] 廖子君(LIAO Zijun, corresponding author), 博士, 主任医师, 主要从事肿瘤内科临床诊治与基础研究, E-mail: liaozijun66@sina.com

神经内分泌瘤(neuroendocrine neoplasms, NENs)是一组起源于肽能神经元和神经内分泌细胞的异质性肿瘤,可发生于全身多器官和多种组织,其中胃神经内分泌瘤(gastric neuroendocrine neoplasm, G-NEN)的发生率占消化道NENs的11%~41%^[1],占全身NENs的6%,发病率约百万分之二^[2]。由于G-NEN发病率较低,目前国内外尚缺乏大样本量的研究,而小样本数据的预后分析局限性较大,在分析过程中易丢失部分G-NEN预后的因子,可能存在假阳性或假阴性结果^[3-4]。本文从美国国立癌症研究所(National Cancer Institute, NCI)的监测数据、流行病学和最终结果(Surveillance, Epidemiology and End Results, SEER)数据库中提取2010年到2015年共2 720例G-NEN患者的资料,分析影响G-NEN患者预后的相关因素,同时绘制Nomogram预测模型,旨在能够个性化计算特定患者的生存率,以指导临床治疗。

1 资料与方法

1.1 研究对象

研究对象资料来自SEER数据库。该数据库于1973年建立,记录了美国部分州县40余年来肿瘤患者的相关信息,是目前美国最具代表性的大型肿瘤登记注册数据库之一,已涵盖18个癌症登记中心的临床资料,覆盖了美国约28%的人口^[5]。SEER数据库中患者的发病、预后情况及临床病理资料通过SEER*Stat软件获取(8.3.5版, www.seer.cancer.gov/seerstat)。选取SEER数据库2010年至2015年间2 720例有完整随访资料的G-NEN患者为研究对象,诊断标准参考2010年第4版消化系统肿瘤WHO分类^[6],以临床死亡为随访终点,随访截止日期为2015年12月31日。

1.2 调查内容

提取患者的性别、年龄、婚姻状况、种族、是否伴发其他肿瘤、诊断时间、肿瘤分级、TNM分期、部位、组织学类型、肿瘤大小及是否手术等信息进行汇总分析。其中TNM分期以第AJCC 7版^[7]为标准,组织学类型以ICD-O-3^[8]为标准。

1.3 通过G-NEN患者预后的独立危险因素构建Nomogram模型

基于生存分析筛选出的独立危险因素构建Nomogram模型,具体方法参考文献[9]。该方法由美国范德堡大学生物统计系HARRELL教授^[10]提供的R软件包编程实现,通过R包NomogramEx得到Nomogram预测模型各因素对应分值,以及预后生存率计算公式,以此预测患者生存率。

1.4 统计学处理

应用SPSS 22.0绘制Kaplan-Meier生存曲线,单

因素分析采用Log-rank χ^2 检验,将单因素分析中 $P < 0.05$ 的因素纳入多因素COX回归分析。应用R-3.4.4构建Nomogram预测模型,采用HARRELL的一致性指数(C-index)评估模型精确性,C-index越高表明预测越精确,Bootstrap重复进行1 000次。采用受试者工作特征(receiver operator characteristic curve, ROC)曲线比较预测模型与7版AJCC TNM分期对预后的评估价值,使用Medcalc医学统计软件完成。

2 结果

2.1 G-NEN患者的生存分析

2 720例G-NEN患者的1、3、5年生存率分别为88.14%(95%CI: 86.85%~89.43%)、79.09%(95%CI: 77.13%~81.05%)、71.86%(95%CI: 69.90%~73.82%),生存曲线见图1。

2.2 G-NEN患者年龄分组依据

通过ROC曲线明确年龄分组,选择最佳的截断点为67岁(AUC=0.700, 95%CI: 0.683~0.718, $Z=14.780$, $P < 0.0001$),见图2。

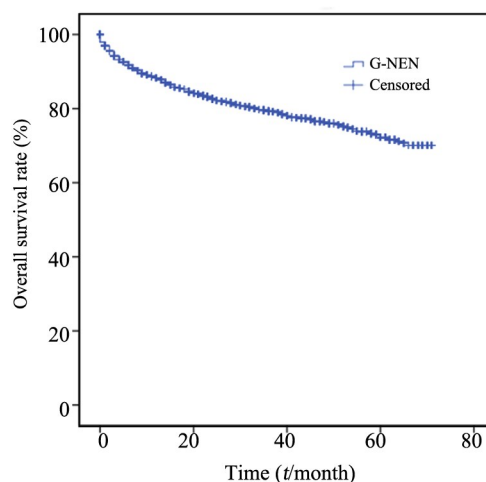


图1 2 720例G-NEN患者的Kaplan-Meier生存曲线

Fig.1 Kaplan-Meier survival curve of 2 720 patients with G-NEN

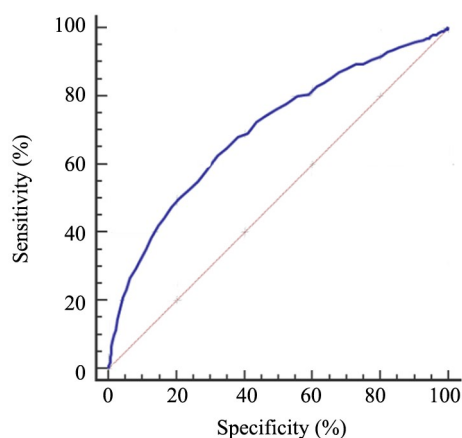


图2 G-NEN患者年龄分组最佳截断点

Fig.2 Best cutoff point for age grouping for the patients with G-NEN

2.3 影响G-NEN患者预后的单因素分析

G-NEN患者单因素生存分析显示, 性别、年龄、婚姻状况、是否伴发其他肿瘤、肿瘤分级、T分期、N

分期、M分期、部位、组织学类型、肿瘤大小及是否手术等因素均会影响患者的生存时间(表1)。

表1 影响G-NEN患者预后的单因素分析

Tab.1 Univariate analysis of prognosis in patients with G-NEN

Factor	Case(n)	HR	95%CI	P
Gender				
Male	1 015	1		<0.001
Female	1 705	0.564	0.472-0.673	
Age(t/a)				
≤67	1 694	1		<0.001
>67	1 026	3.115	2.594-3.741	
Marry status				
Single	393	1		<0.001
Married	1 391	0.800	0.614-1.043	
Widowed	277	1.998	1.476-2.706	
Divorced/Separated	269	0.923	0.644-1.323	
Unknown	390	0.670	0.468-0.958	
Race				
White	2 114	1		0.652
Black and other	606	0.951	0.765-1.183	
One primay only				
No	1 813	1		0.002
Yes	907	1.323	1.105-1.583	
Diagnostic time				
2010	416	1		0.338
2011	397	1.003	0.754-1.335	
2012	424	1.315	0.993-1.743	
2013	446	1.053	0.772-1.437	
2014	528	1.144	0.833-1.573	
2015	509	1.279	0.863-1.895	
Grade				
I	1 252	1		<0.001
II	289	1.614	1.129-2.309	
III	157	13.393	10.349-17.333	
IV	50	12.217	8.330-17.917	
Unknown	972	1.648	1.307-2.076	
T Stage				
T ₁	783	1		<0.001
T ₂	398	2.148	1.549-2.987	
T ₃	105	4.265	2.853-6.376	
T ₄	83	11.424	8.015-16.281	
T _x	1 130	2.369	1.814-3.094	
Tis	218	0.933	0.567-1.533	
T ₀	3	8.706	2.131-35.567	
N Stage				
N ₀	2 106	1		<0.001
N ₁	199	4.588	3.652-5.764	
N _x	415	1.728	1.372-2.177	
M Stage				
M ₀	2 472	1		<0.001
M ₁	248	10.440	8.631-12.627	

续表1

Factor	Case(n)	HR	95%CI	P
Lesion				
Cardia	181	1		<0.001
Fundus	282	0.244	0.170-0.352	
Body	777	0.225	0.169-0.299	
Lesser curvature	131	0.314	0.201-0.491	
Greater curvature	134	0.242	0.149-0.395	
Antrum	229	0.334	0.232-0.479	
Pyloru	27	0.221	0.081-0.601	
Overlapping lesion	95	0.404	0.258-0.631	
Unknown	864	0.262	0.200-0.344	
Histological type				
Carcinoid tumor	2 003	1		<0.001
Neuroendocrine carcinoma	655	3.765	3.148-4.501	
Others	62	1.607	0.793-3.254	
Tumor size(d/mm)				
≤9	829	1		<0.001
9<-19	310	1.366	0.933-2.000	
19<-29	123	2.304	1.482-3.582	
29<-39	78	3.435	2.163-5.456	
39<-49	34	6.100	3.569-10.427	
>50	128	10.074	7.381-13.750	
Unknown	1218	2.147	1.668-2.764	
Surgery				
Yes	1556	1		<0.001
No	1164	3.005	2.492-3.625	

2.4 影响预后的多因素 COX 回归分析

多因素 COX 回归分析显示,性别、年龄、婚姻状况、是否伴发其他肿瘤、肿瘤分级、T 分期、M 分期、组织学类型及是否手术是影响 G-NEN 患者生存时间的独立危险因素(表 2)。

2.5 Nomogram 预测模型的成功构建

基于生存分析确定的独立危险因素构建成的 Nomogram 预测模型(见图 3),其 C-index 为 0.816 (95%CI: 0.797~0.835),显著高于第 7 版 AJCC TNM 分期的 0.702(95%CI: 0.676~0.728)($P=0.000$)。同时从 Nomogram 模型中获取的预后生存率计算公式如下:

$$1 \text{ 年生存率} = 4.778 \times 10^{-5} \times \text{总分}^3 - 4.025 \times 10^{-3} \times \text{总分}^2 + 4.929 \times 10^{-2} \times \text{总分} + 0.781$$

$$3 \text{ 年生存率} = 4.778 \times 10^{-5} \times \text{总分}^3 - 3.401 \times 10^{-3} \times \text{总分}^2 + 1.694 \times 10^{-2} \times \text{总分} + 0.923$$

$$5 \text{ 年生存率} = 1.058 \times 10^{-4} \times \text{总分}^3 - 5.270 \times 10^{-3} \times \text{总分}^2 + 2.664 \times 10^{-2} \times \text{总分} + 0.860$$

Nomogram 预测模型的 1、3、5 年校准曲线(图 4)显示,预测生存率与实际生存率之间具有良好的一致性。

2.6 Nomogram 模型与 TNM 分期预测价值的比较

绘制 Nomogram 预测模型和第 7 版 AJCC TNM 分

期的 ROC 曲线进行比较(图 5),Nomogram 预测模型 1、3、5 年的曲线下面积(AUC)分别为 0.800(95%CI: 0.771~0.827)、0.811(95%CI: 0.791~0.829)及 0.820(95%CI: 0.805~0.835),均高于第 7 版 AJCC TNM 分期的 0.650(95%CI: 0.616~0.683)、0.688(95%CI: 0.665~0.710)及 0.698(95%CI: 0.681~0.716),差异均有统计学意义($Z=6.600、8.058、9.632$,均 $P<0.0001$)。

3 讨论

目前,我国 G-NEN 的诊断率仍较低,甚至仍将其归为“罕见病”或“少见病”,相关研究和报道也较为缺乏^[11]。但事实上,G-NEN 发病人数逐年升高,这与临床医生对该病的认识和经验逐渐累积、诊断技术的提高及消化道内镜的广泛使用密切相关,当然实际发病率增加也是原因之一。当前,进一步深入认识该疾病、推动规范化诊治方案出台迫在眉睫。尽管欧洲神经内分泌肿瘤学会(ENETS)于 2006 年和国际癌症控制联盟及美国联合癌症委员会(UICC / AJCC)于 2010 年提出了针对 G-NEN 的 TNM 分期系统,但目前采用这种新标准的研究仍罕见^[12-13]。

SEER 数据库是 NCI 研发的大型肿瘤登记注册数据库,收集了大量循证医学的相关数据,为临床医

师开展循证实践及研究提供了宝贵资料, 尤其也为罕见和少见肿瘤的研究提供了足够的技术支持^[5]。本研究提取SEER数据库2010年至2015年2 720例G-NEN患者的数据, 多因素COX回归分析显示, 性别、年龄、婚姻状况、是否伴发其他肿瘤、组织学类

型、肿瘤分级、T分期、M分期及是否手术是影响G-NEN患者生存时间的独立危险因素。2 720例G-NEN患者中, 男女比例为1:1.7, 以女性多见, 与国内文献报道相反^[14-15], 这可能与地区、种族、样本量等原因有关。

表2 影响G-NEN患者预后的多因素COX回归分析及Nomogram评分
Tab.2 Multivariate COX regression analysis and Nomogram points of prognosis patients with G-NEN

Factors	HR	95%CI	P	Nomogram points
Gender				
Male	1		0.001	1.261
Female	0.730	0.602-0.886		0.000
Age(t/a)				
≤67	1		<0.001	0.000
>67	2.434	1.986-2.984		5.628
Marry status				
Single	1		<0.001	1.159
Married	0.653	0.495-0.862		0.386
Widowed	1.243	0.888-1.740		1.546
Divorced/Separated	0.728	0.503-1.055		0.773
Unknown	0.598	0.410-0.873		0.000
One primay only				
No	1		0.003	0.000
Yes	1.331	1.102-1.608		1.058
Histological type				
Carcinoid tumor	1		0.023	0.000
Neuroendocrine carcinoma	1.410	1.101-1.805		6.455
Others	1.366	0.645-2.892		3.227
Grade				
I	1		<0.001	0.000
II	1.369	0.939-1.995		0.451
III	3.327	2.416-4.582		1.354
IV	3.361	2.169-5.209		1.805
Unknown	1.430	1.126-1.817		0.902
T Stage				
T ₁	1		0.013	0.047
T ₂	1.205	0.855-1.696		0.141
T ₃	1.420	0.918-2.197		0.188
T ₄	1.942	1.293-2.917		0.235
T _x	1.142	0.851-1.531		0.094
T _{is}	0.843	0.511-1.391		0.000
T ₀	3.679	0.879-15.407		0.282
M Stage				
M ₀	1		<0.001	0.000
M ₁	3.444	2.654-4.470		10.000
Surgery				
Yes	1		<0.001	0.000
No	1.752	1.398-2.196		3.375

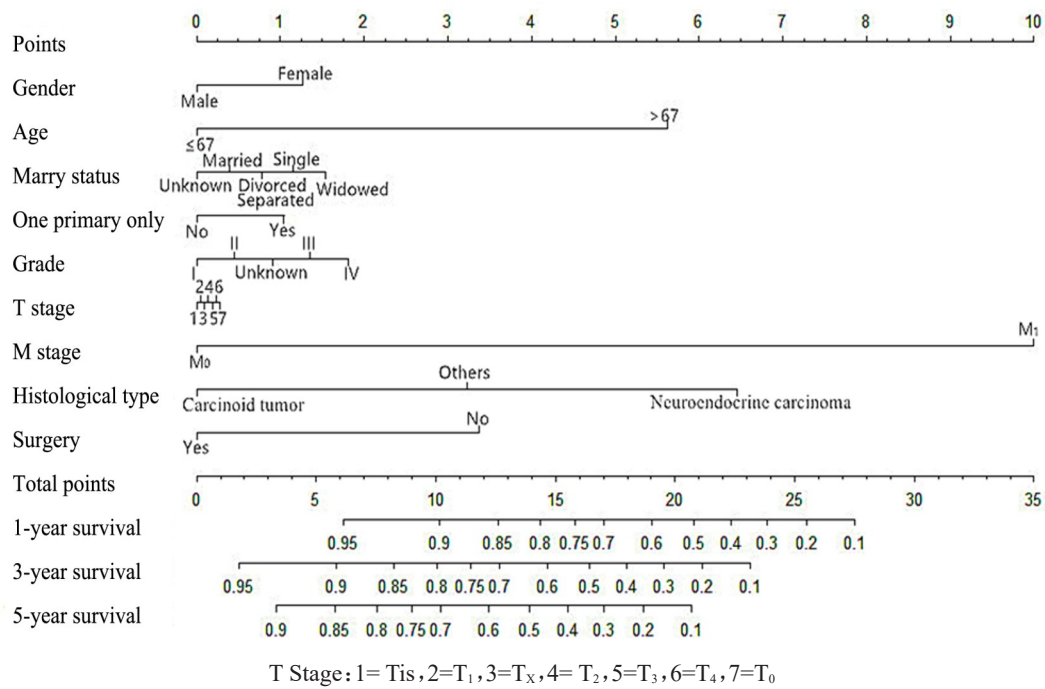


图3 G-NEN 患者预后预测的Nomogram 模型

Fig.3 Nomogram prediction model for prognosis in patients with G-NEN

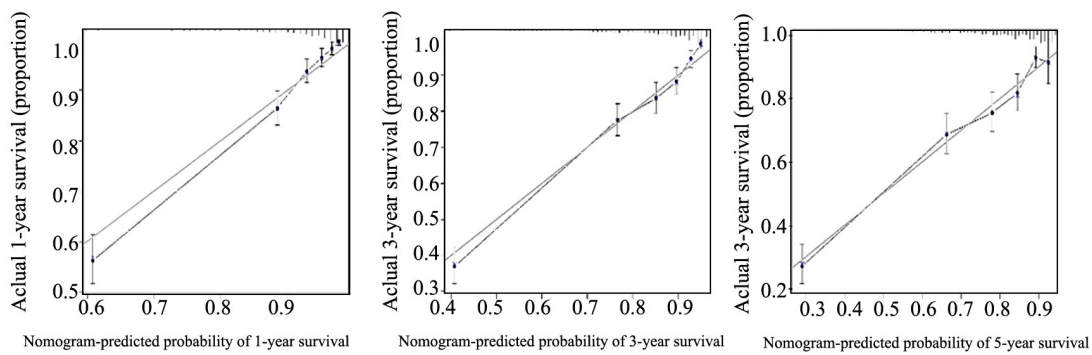


图4 Nomogram 预测模型中1,3及5年生存率的校准曲线

Fig.4 1, 3 and 5 years survival rate calibration curve of Nomogram prediction model

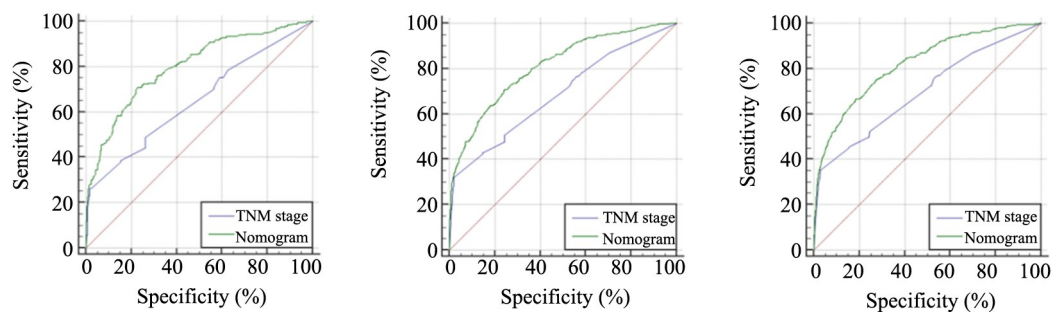


图5 Nomogram 预测模型和7版AJCC TNM分期ROC 曲线的比较

Fig. 5 Comparison of ROC curves between Nomogram prediction model and 7th edition AJCC TNM staging

本研究中女性患者的预后优于男性患者 ($P=0.001$), 与先前的研究结果一致, 这可能与女性释放的性激素促使免疫系统更加活跃有关^[16]。另外, 年龄 >67 岁者比 ≤ 67 岁者有更高的死亡风险 ($HR=2.434$)。以往研究^[17]显示, G-NEN 这一罕见肿瘤的发

病机制和生物学行为存在显著异质性。本研究中肿瘤分级 III、IV 级患者尽管数量较少, 但其死亡风险分别为 I 级患者的 3.327、3.361 倍, 因此综合应用多种检查及检查技术对肿瘤的生物学行为进行系统评估是开展治疗的前提, 这增加了临床决策的难度, 但有

利于更好地评估或改善预后。G-NEN 恶性度高、侵袭性强,且患者早期症状隐匿、临床表现不典型,确诊时大多伴有淋巴结转移和远处转移^[18]。本研究显示,G-NEN 患者的远处转移率为9.12%,已远远低于早前欧美国家报道的高达44%的远处转移率^[19-20],可见G-NEN 的诊疗现状已得到显著改善,未来提高该病的早期筛查、早期诊断水平,将有助于改善患者的预后。手术是G-NEN 患者的保护性因素,BASUR-OY 等^[21]指出,对于一切技术上可切除的G-NEN 应首选根治性切除治疗,而不考虑分级和分期。但对于已发生远处转移患者,目前建议应用多学科诊疗模式,根据患者的治疗意愿及肿瘤的生物学行为来合理安排姑息性治疗手段,以期改善患者预后^[22]。

Nomogram 模型已经在多种癌症患者预后评估中得到了开发,并且被认为比传统分期评估更具有优势,甚至可作为指导癌症患者治疗方式的新标准^[23-24]。根据Nomogram 预测模型的标准,至少需要≥2 个指标才能尽可能地减少偏倚,提高准确度。从Nomogram 图中可根据预测变量的值得到因变量的大致概率数值,根据G-NEN 患者的具体情况得到相应指标的得分,分值相加后的总分对应地可得出生存率预测,可对患者预后进行个体化的预估^[25]。本研究基于生存分析确定的独立危险因素成功构建Nomogram 预测模型,将独立危险因素纳入进行Nomogram 建模,可进行生存率预测,其C-index 为0.816 (95%CI: 0.797~0.835),显著高于第7版AJCC TNM 分期的0.702 (95%CI: 0.676~0.728; $P=0.000$)。为了更加简便地进行计算,本研究同时给出了预后生存率的计算公式。校准曲线的横坐标表示由Nomogram 预测模型预测的生存率,纵坐标表示由Kaplan-Meier 方法获得的实际生存率,其1、3、5年的预测生存率与实际生存率之间表现出良好的一致性。2015年,AJCC 提出TNM 分期系统是G-NEN 患者最重要的预测模型之一。有趣的是,在本研究中,N 分期并不是预后的独立危险因素,而T 分期的Nomogram 评分最低,这些均提示传统TNM 分期并不能较好地预测G-NEN 患者预后。本研究新构建的Nomogram 预测模型中,1、3、5年的AUC 分别为0.800、0.811 及0.820,高于第7版AJCC TNM 分期评估的0.650、0.688 及0.698 ($Z=6.600、8.058、9.632$, 均 $P<0.0001$),可见该预测模型具有较高的预后评估价值。

综上所述,性别、年龄、婚姻状况、是否伴发其他肿瘤、肿瘤分级、T 分期、M 分期、组织学类型及是否手术是影响G-NEN 患者预后的独立危险因素,基于此绘制的Nomogram 预测模型较第7版AJCC TNM 分期具有更高的预后预测价值,能够个体化预测患

者生存率,有助于临床治疗决策和临床研究方案的设计。

[参考文献]

- [1] TOUMPANAKIS C G, CAPLIN M E. Molecular genetics of gastroenteropancreatic neuroendocrine tumors[J]. *Am J Gastroenterol*, 2008, 103(3): 729-732. DOI:10.1111/j.1572-0241.2007.01777.x.
- [2] NIEDERLE M B, HACKL M, KASERER K, et al. Gastroenteropancreatic neuroendocrine tumours: the current incidence and staging based on the WHO and European Neuroendocrine Tumour Society classification: an analysis based on prospectively collected parameters[J]. *Endocr Relat Cancer*, 2010, 17(4): 909-918. DOI:10.1677/ERC-10-0152.
- [3] SAKIN A, TAMBAS M, SECMELER S, et al. Factors affecting survival in neuroendocrine tumors: A 15-year single center experience [J]. *Asian Pac J Cancer Prev*, 2018, 19(12): 3597-3603. DOI: 10.31557/APJCP.2018.19.12.3597.
- [4] HUANG P Y, TSAI K L, LIANG C M, et al. Prognostic factors of patients with gastroenteropancreatic neuroendocrine neoplasms[J]. *Kaohsiung J Med Sci*, 2018, 34(11): 650-656. DOI: 10.1016/j.kjms.2018.05.009.
- [5] DALY M C, PAQUETTE I M. Surveillance, epidemiology, and end results (SEER) and SEER-medicare databases: use in clinical research for improving colorectal cancer outcomes[J]. *Clin Colon Rectal Surg*, 2019, 32(1): 61-68. DOI:10.1055/s-0038-1673355.
- [6] Busman F T, Cannier F, Human R H, et al. WHO Classification of Tumours of the Digestive System[M]. IARC: Lyon, 2010.
- [7] WANG F. The IGCA staging system compared with AJCC7 system in stratifying survival of patients with cancer[J]. *J Investig Med*, 2017, 65(7): 238. DOI:10.1136/jim-2017-mebabstracs.12.
- [8] YE H, XIN H, ZHENG Q, et al. Prognostic role of the primary tumour site in patients with operable small intestine and gastrointestinal stromal tumours: a large population-based analysis[J/OL]. *Oncotarget*, 2018, 9(8): 8147-8154[2018-11-25]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5814289/>. DOI: 10.18632/oncotarget.23692.
- [9] SONG W, MIAO D L, CHEN L. Nomogram for predicting survival in patients with pancreatic cancer[J/OL]. *Oncotargets Ther*, 2018, 11: 539-545[2018-11-25]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5790064/>. DOI:10.2147/OTT.S154599.
- [10] FRANK E HARRELL Jr. Regression modeling strategies[M]. New York: Springer-Verlag, 2001: 174-189.
- [11] 刘丹, 沈琳, 陆明. 胃神经内分泌肿瘤的诊治[J]. *临床肿瘤学杂志*, 2015, 20(6): 549-554.
- [12] RINDI G, KLÖPPEL G, ALHMAN H, et al. TNM staging of foregut (neuro)endocrine tumors: a consensus proposal including a grading system[J/OL]. *Virchows Arch*, 2006, 449(4): 395-401[2018-11-25]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC1888719/>. DOI:10.1007/s00428-006-0250-1.
- [13] KLÖPPEL G, RINDI G, PERREN A, et al. The ENETS and AJCC/UICC TNM classifications of the neuroendocrine tumors of the gastrointestinal tract and the pancreas: a statement[J]. *Virchows Arch*, 2010, 456(6): 595-597. DOI:10.1007/s00428-010-0924-6.
- [14] 梁文全, 高云鹤, 李信阳, 等. 104例胃神经内分泌肿瘤的临床病

- 理特征及预后分析[J]. 中华胃肠外科杂志, 2016, 19(4): 427-431. DOI:10.3760/cma.j.issn.1671-0274.2016.04.017.
- [15] 弋东敏, 肖伟, 周胜理, 等. 266例胃肠胰神经内分泌肿瘤临床特征及预后分析[J]. 胃肠病学和肝病学杂志, 2018, 27(4): 439-444. DOI:10.3969/j.issn.1006-5709.2018.04.020.
- [16] 冷家骅, 季加孚. 胃神经内分泌肿瘤的诊治进展与争议[J]. 中华普通外科杂志, 2016, 31(6): 441-444. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1007-631X.2016.06.001.
- [17] TAN H Y. Advances in the diagnosis and treatment of gastric neuroendocrine neoplasms[J/OL]. *Transl Gastroenterol Hepatol*, 2016, 1: 87[2018-11-25]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5244774/>. DOI:10.21037/tgh.2016.11.03.
- [18] 林晓琳, 许琦, 刘泽兵, 等. 胃神经内分泌癌临床病理特征及预后相关因素[J]. 肿瘤, 2017, 37(10): 1079-1085.
- [19] GARCIA-CARBONERO R, CAPDEVILA J, CRESPO-HERRERO G, et al. Incidence, patterns of care and prognostic factors for outcome of gastroenteropancreatic neuroendocrine tumors (GEPNETs): results from the National Cancer Registry of Spain (RGETNE)[J]. *Ann Oncol*, 2010, 21(9): 1794-1803. DOI: 10.1093/annonc/mdq022.
- [20] BOYAR CETINKAYA R, AAGNES B, THIIIS-EVENSEN E, et al. Trends in Incidence of Neuroendocrine Neoplasms in Norway: A Report of 16,075 Cases from 1993 through 2010[J]. *Neuroendocrinology*, 2017, 104(1): 1-10. DOI:10.1159/000442207.
- [21] BASUROY R, SRIRAJASKANTHAN R, PRACHALIAS A, et al. Review article: the investigation and management of gastric neuroendocrine tumours[J]. *Aliment Pharmacol Ther*, 2014, 39(10): 1071-1084. DOI:10.1111/apt.12698.
- [22] 徐建明, 梁后杰, 秦叔逵, 等. 中国胃肠胰神经内分泌肿瘤专家共识(2016年版)[J]. 临床肿瘤学杂志, 2016, 21(10):927-946.
- [23] KARAKIEWICZ P I, BRIGANTI A, CHUN F K, et al. Multi-institutional validation of a new renal cancer-specific survival nomogram[J]. *J Clin Oncol*, 2007, 25(11): 1316-1322. DOI: 10.1200/JCO.2006.06.1218.
- [24] WANG Y Z, LI J, XIA Y, et al. Prognostic nomogram for intrahepatic cholangiocarcinoma after partial hepatectomy[J]. *J Clin Oncol*, 2013, 31(9): 1188-1195. DOI:10.1200/JCO.2012.41.5984.
- [25] Biostatistics H D O. Compute Predicted Values and Confidence Limits[J]. <https://cran.r-project.org/web/packages/rms/rms.pdf>.

[收稿日期] 2018-11-27

[修回日期] 2019-04-12

[本文编辑] 黄静怡