

DOI:10.3724/SP.J.1008.2014.00637

· 论 著 ·

胰腺肿块良恶性鉴别诊断评分系统的建立与验证

杨 鸣^{1,2Δ}, 张晓兰^{1Δ}, 钱 维², 杨 帆^{1,2}, 蔡 晔¹, 朱 伟², 张永镇^{1,2}, 李兆申^{1,2*}, 蔡全才^{2*}

1. 第二军医大学长海医院消化内科, 上海 200433

2. 第二军医大学临床流行病学与循证医学中心, 上海 200433

[摘要] **目的** 建立胰腺肿块良恶性鉴别诊断的评分系统, 并评价其诊断效能。**方法** 回顾分析 2008 年 11 月至 2013 年 5 月在长海医院普通外科诊治并经病理确诊的胰腺肿块性病变患者的病例资料, 采用多重 logistic 回归分析方法建立胰腺肿块良恶性诊断的预测模型。基于模型中各变量的回归系数(β 值)建立胰腺良恶性肿块鉴别诊断的评分系统, 并进行外部人群验证。通过模型的一致性、区分能力和准确度评价评分系统的鉴别诊断效能。**结果** 共纳入 1 000 例合格研究对象, 建立的评分系统由年龄、纳差、糖尿病史、CA19-9 4 个变量组成, 分值范围为 0~14 分, 其预测的一致性较好($P=0.13$)。受试者工作特征(ROC)曲线下面积(95%CI)为 0.82(0.79, 0.86)($P<0.001$), 说明该评分系统区分度较好。以 2 分作为诊断界值, 其敏感度、特异度、准确率、阳性预测值、阴性预测值、阳性似然比、阴性似然比分别为 81.46%、66.88%、77.86%、88.26%、54.12%、2.46、0.28。胰腺恶性肿瘤在高风险人群(>2 分)中的比例明显高于低风险人群(≤ 2 分)中的比例(88.26% vs 45.88%, $P<0.001$)。该评分系统的外部人群验证结果显示, ROC 曲线下面积(95% CI)为 0.81(0.76, 0.86)($P<0.001$), 说明该预测模型的区分度较好, 同时一致性也较好($P=0.716$)。**结论** 胰腺良恶性肿块临床诊断的预测模型及其评分系统能够较好地对该类患者进行良恶性风险分层, 可以为胰腺肿块良恶性的临床鉴别诊断提供初步依据。

[关键词] 胰腺肿瘤; 鉴别诊断; 预测模型; 评分系统; 危险分层

[中图分类号] R 735.9

[文献标志码] A

[文章编号] 0258-879X(2014)06-0637-07

A scoring system for differential diagnosis of benign and malignant pancreatic lesions: establishment and validation

YANG Ming^{1,2Δ}, ZHANG Xiao-lan^{1Δ}, QIAN Wei², YANG Fan^{1,2}, CAI Ye¹, ZHU Wei², ZHANG Yong-zhen^{1,2}, LI Zhao-shen^{1,2*}, CAI Quan-cai^{2*}

1. Department of Gastroenterology, Changhai Hospital, Second Military Medical University, Shanghai 200433, China

2. Center of Clinical Epidemiology and Evidence Based Medicine, Second Military Medical University, Shanghai 200433, China

[Abstract] **Objective** To develop a scoring system for differential diagnosis of benign and malignant pancreatic lesions and to evaluate its diagnostic efficiency. **Methods** We retrospectively analyzed the medical records of patients with pancreatic lesions (with pathologically confirmed diagnosis); the patients were treated in Changhai Hospital from November 2008 to May 2013. A differential diagnosis model was created using multiple logistic regression analysis. A scoring system for differential diagnosis of benign and malignant pancreatic lesions was established based on each regression coefficient, and then was externally validated. The differential diagnosis efficiency of the scoring system was assessed by its consistency, differential ability and accuracy. **Results** A total of 1 000 eligible participants were included in our research. The scoring system, which was scored from 0 to 14 points, comprised 4 variables: age, anorexia, diabetes history and serum CA19-9. The system had good consistency ($P=0.13$), a good differential ability (area under the receiver operating characteristic [ROC] curve=0.82, 95% confidence interval [CI]: 0.79-0.86, $P<0.001$). When score 2 was used as the predictive cut-off value, the sensitivity, specificity, accuracy, positive predictive value, negative predictive value, positive likelihood ratio and negative likelihood ratio were 81.46%, 66.88%, 77.86%, 88.26%, 54.12%, 2.46, and 0.28, respectively. The risk (88.26%) of malignant

[收稿日期] 2014-02-28

[接受日期] 2014-05-18

[作者简介] 杨 鸣, 博士生. E-mail: guoguo_y911@163.com; 张晓兰, 博士生. E-mail: zhangxlfj@163.com

Δ共同第一作者(Co-first authors).

* 通信作者(Corresponding authors). Tel:021-31162775, E-mail: li.zhaoshen@hotmail.com; Tel:021-31162775, E-mail: qccai1026@gmail.com

pancreatic lesions in patients with high-risk scores (>2) was significantly higher than that (45.88%) in patients with low-scores (≤ 2) ($P < 0.001$). External validation results showed the scoring system had good differential ability (area under the ROC curve = 0.81, 95%CI: 0.76-0.86, $P < 0.001$) and consistency ($P = 0.716$). **Conclusion** The prediction model and its scoring system is of great value for risk stratification of benign and malignant pancreatic lesions, which may be serve as an initial evidence for differential diagnosis of pancreatic lesions.

[Key words] pancreatic neoplasms; differential diagnosis; prediction model; scoring system; risk stratification

[Acad J Sec Mil Med Univ, 2014, 35(6): 637-643]

胰腺癌作为恶性程度较高的肿瘤之一,病死率高^[1],且近年来其发病率及死亡率呈明显上升趋势^[1-4]。大多数胰腺癌在影像学检查中表现为胰腺实性肿块,然而少数低侵袭性恶性肿瘤如神经内分泌肿瘤及良性病变如自身免疫性胰腺炎等同样表现为实性肿块^[5-7]。胰腺良恶性肿瘤病变的治疗方案和预后截然不同,因此胰腺肿块的良恶性鉴别诊断对于临床治疗具有重要的指导意义。

尽管传统的胰腺癌诊断肿瘤标记物 CA19-9 灵敏度可达到 80%,但它的特异性较低^[8-9],该指标的升高也可出现在其他非肿瘤性的条件下,如急、慢性胰腺炎,肝炎,胆道梗阻等^[10-12]。超声内镜引导下细针穿刺活检术诊断胰腺癌的灵敏性和特异性都很高^[13],但属有创诊断方法,且存在穿刺胰腺引起出血、胰漏、胰腺炎等并发症的风险^[14],对操作医生的经验水平和医院规模要求较高^[15-16]。因此需要对胰腺肿块病变患者进行危险分层,以便考虑进一步的手术探查或有创检查明确诊断。目前为止,对于胰腺肿块病变良恶性鉴别的危险分层方法的相关研究^[17-19]并不多。

本研究回顾分析 2008 年 11 月至 2013 年 5 月在第二军医大学长海医院诊治的 1 000 例经手术切除并有病理诊断的胰腺肿块性病变患者的病例资料,随机抽取约 2/3 病例作为建模人群,通过单因素和多因素分析建立临床鉴别良恶性肿块的预测模型及其评分系统,利用其余 1/3 病例验证该模型的重复性和准确性,评价和探讨其鉴别良恶性胰腺肿块性病变的效能,以期更好地对该类患者进行风险分层,从而为胰腺肿块良恶性的鉴别诊断提供初步依据。

1 资料和方法

1.1 研究对象 以 2008 年 11 月至 2013 年 5 月在第二军医大学长海医院普通外科诊治的胰腺肿块性病变患者为研究对象。纳入标准:(1)初诊时年龄 ≥ 40 岁;(2)汉族;(3)B 超或 CT、MRI 等影像学检查

首次发现胰腺局灶性肿块;(4)在活检或手术前病变性质无法确定;(5)影像学检查无肿瘤转移的明确证据;(6)有明确的病理诊断;(7)无恶性肿瘤病史。排除标准:病例资料缺失。

1.2 临床资料收集 收集的临床资料包括病理诊断、一般情况、症状、既往史、个人史、家族史、生育史及月经史(女性患者)、体征、入院时实验室检查及影像学检查等。其中个人史包括吸烟史、饮酒史、职业是否经常接触有毒有害物质。吸烟标准为吸烟量按包年计算(每日吸烟根数 $\div 20 \times$ 吸烟年数,一般每包香烟 20 支);饮酒的标准定为每日摄入乙醇(g/d)^[20],换算标准为 12.8 g 乙醇/335 mL 啤酒,11.0 g 乙醇/118 mL 葡萄酒,14.0 g 乙醇/44 mL 白酒,0.5 盎司乙醇/4.8 盎司米酒^[21],每周摄入至少 140 g 乙醇为饮酒者;家族史包括亲属是否患有糖尿病、胰腺炎、胰腺癌及其他恶性肿瘤;体征包括营养状况、浅表淋巴结肿大、皮肤巩膜黄染、腹部压痛、腹部包块等;入院时实验室检查包括血常规检查、肝肾功能、血淀粉酶、三酰甘油、CA19-9、CEA 等;影像学检查包括各影像学检查中肿块部位、大小、肿块性质、形态规则以及不同检查所显示肿块的不同特征,如 B 超示肿块回声性质、是否均匀,CT 示病灶平扫及增强密度,MRI 示肿块平扫 T_1 、 T_2 加权和增强后弥散加权及密度,磁共振胰胆管成像(MRCP)示胰管是否扩张及超声内镜细针穿刺活检结果等。

1.3 预测模型及其评分系统的建立及评价 在 1 000 例患者中随机抽取约 2/3 病例作为建模人群,剩余人群作为验证人群。以胰腺肿块良恶性诊断作为应变量,其他变量作为自变量,进行单因素分析和多因素分析。自变量中连续变量如果符合正态分布与方差齐性要求则采用 t 检验,如不符合上述条件则采用非参数检验,分类变量采用 χ^2 检验进行单因素分析, $P < 0.1$ 且彼此无明显相关性的变量入选多因素分析^[22],为了便于临床应用,将该模型中入选的连续变量转化为分类变量。应用 logistic 回归分析

模型,采用后退法逐步回归,依据偏似然比检验的结果选入和剔除变量(选入变量的检验标准为 $P < 0.05$,剔除变量为 $P > 0.1$),得到回归方程及各个自变量的回归系数。以 logistic 回归分析模型中入选变量的最小回归系数(β 值)为被除数,其他 β 值为除数,相除后取整得到各变量各类别的分值^[23],建立胰腺良恶性肿块鉴别诊断评分系统。风险预测的一致性评价采用 Hosmer-Lemeshow 拟合优度检验方法, $P > 0.05$ 认为模型一致性较好^[22]。预测模型及其评分系统的区分能力通过受试者工作特征(ROC)曲线下面积反映,ROC 曲线下面积越接近 1.0 提示其预测的区分能力越强^[24]。准确度评价采用 ROC 曲线,选择合适 cut-off 值,计算该预测模型的灵敏度、特异度、准确率、阳性预测值、阴性预测值、阳性似然比及阴性似然比。

1.4 预测模型及其评分系统的外部人群验证 将上述预测模型中确定的变量作为自变量,采用 Enter 法对验证人群资料进行 logistic 回归分析,进行预测模型诊断效能评价(同上),验证该预测模型的临床诊断价值。

1.5 统计学处理 应用 EpiData3.02 软件,通过双录入核查方式建立数据库。采用 SPSS 18.0 软件进行统计分析。所有分析均为双侧检验。检验水准(α)为 0.05。

2 结果

2.1 研究对象基本情况 1 000 例患者中随机抽选入建模组 678 例(约 2/3),平均年龄为(59.25 ± 9.22)岁,男性 408 例(60.17%),女性 270(39.83%)例,病理结果为良性病变的 168 例(浆液性囊腺瘤 40 例、导管内乳头状黏液瘤 44 例、其他 84 例),恶性病变 510 例(导管腺癌 314 例、腺鳞癌 54 例、其他 142 例)。验证组 322 例(约 1/3),平均年龄为(59.58 ± 9.23)岁,男性 178 例(55.28%),女性 144 例(44.72%),病理结果为良性病变 100 例(浆液性囊腺瘤 26 例、导管内乳头状黏液瘤 24 例、其他 50 例),恶性病变 222 例(导管腺癌 161 例、恶性神经内分泌肿瘤 10 例、其他 51 例)。

2.2 预测模型及其评分系统的建立与评价 单因素分析结果显示,年龄、性别、腹痛、纳差、黄疸、糖尿病史、中性粒细胞计数、CEA、CA19-9 是胰腺恶性肿瘤发生风险的潜在预测因子($P < 0.1$,表 1)。为了便于临床应用,将上述模型中的连续性变量“年龄”及

“CA19-9 值”转换成分类变量后进行多重 logistic 回归分析,结果显示年龄、纳差、糖尿病史、CA19-9 是胰腺恶性肿瘤发生风险的独立预测因子($P < 0.05$,表 2)。基于 logistic 回归模型,建立的胰腺肿块良恶性鉴别诊断预测模型及评分系统由年龄、纳差、糖尿病史、CA19-9 4 个变量组成,其中年龄的 β 值最小(表 2),其他变量 β 值除以最小回归系数,结果取整得到各变量各类别的分值,分值范围为 0~14 分。随着分值的增高,研究对象中胰腺恶性肿瘤病变患者的比例呈增高趋势(表 3)。Hosmer-Lemeshow 拟合优度检验结果显示,logistic 回归模型的校准度较好($P = 0.13$)。ROC 曲线下面积(95% CI)为 0.824(0.788,0.859)($P < 0.001$),说明 logistic 回归模型的区分度较好。

根据上述评分系统的灵敏度及特异度确定 2 分为界值,将研究对象划分为胰腺恶性肿瘤变低风险人群(194 例,30.46%)和高风险人群(443 例,69.54%)(表 3)。高风险人群(>2 分)中胰腺恶性肿瘤病变的比例为 88.26%(391/443),明显高于低风险人群(≤ 2 分)中胰腺恶性肿瘤病变的比例(45.88%,89/194),差异有统计学意义($P < 0.001$)。预测界值下评分系统预测胰腺恶性肿瘤的敏感度、特异度、准确率、阳性预测值、阴性预测值、阳性似然比、阴性似然比分别为 81.46%、66.88%、77.86%、88.26%、54.12%、2.46、0.28。高风险人群中包含了 81.46%(391/480)的胰腺恶性肿瘤病例。如果仅对高风险人群进行预测,在减少 30.46%(194/637)胰腺肿块病变患者例数的情况下,可以预测出 88.26%的胰腺恶性肿瘤病例。

2.3 外部人群验证 应用该预测评分系统评价外部验证人群,高风险人群(>2 分)占 67.90%,低风险人群(≤ 2 分)占 32.10%,其中胰腺恶性肿瘤病变在两组人群中的比例分别为 83.09%和 41.05%($P < 0.001$),该比例与建模人群中的相似。ROC 曲线下面积(95% CI)为 0.81(0.76,0.86)($P < 0.001$),与该系统在建模人群的区分度(ROC 曲线下面积为 0.82)相近,该预测模型的区分度较好。Hosmer-Lemeshow 拟合优度检验结果显示,logistic 回归模型的一致性很好($P = 0.716$)。预测界值下评分系统预测胰腺恶性肿瘤的敏感度、特异度、准确率、阳性预测值、阴性预测值、阳性似然比、阴性似然比分别为 81.07%、62.22%、75.34%、83.08%、58.95%、2.15、0.30。

表 1 良恶性胰腺肿块临床诊断预测的单因素分析结果

Tab 1 Univariate analysis of differential diagnosis of benign and malignant pancreatic lesions

Variable ^a	Total ^b N=678	Benign N=168	Malignant N=510	P value
Categorical variable n(%)				
Sex				0.09
Male	408	92(22.55)	316(77.45)	
Female	270	76(28.15)	194(71.85)	
Abdominal pain				0.07
Yes	400	90(22.50)	310(77.50)	
No	272	78(28.68)	194(71.32)	
Jaundice				<0.001
Yes	162	14(8.64)	148(91.36)	
No	511	154(30.14)	357(69.86)	
Anorexia				<0.001
Yes	161	13(8.07)	148(91.93)	
No	511	154(30.14)	357(69.86)	
Diabetes				0.002
Yes	112	14(12.50)	98(87.50)	
No	556	149(26.80)	407(73.20)	
Continuous variable $\bar{x} \pm s$				
Age (year)	678	56.38±8.92	60.15±9.19	<0.000 1
Neutrophils ($\times 10^9, L^{-1}$)	676	3.71±2.22	5.23±2.26	0.007 0
CEA $z_B/(U \cdot mL^{-1})$	640	2.30±6.14	6.87±13.12	<0.000 1
CA19-9 $z_B/(U \cdot mL^{-1})$	643	47.84±153.71	401.16±447.32	<0.000 1

^a: Variables with $P > 0.1$ in univariate analyses were not showed in the table; ^b: The sums of patient numbers in different categories of one categorical variable or that of one continuous variable were not all equal to the sum of the title in the table due to the absence of medical records. CEA: Carcino-embryonic antigen

表 2 预测良恶性胰腺肿块临床诊断的回归模型及其评分系统

Tab 2 Logistic regression model for benign and malignant pancreatic lesions and the corresponding scoring system

Variable	Regression coefficient	P value	Adjusted odds ratio(95%CI)	Points assigned
Anorexia				
No			1	0
Yes	0.87	0.013	2.39(1.21,4.73)	2
Diabetes				
No			1	0
Yes	0.68	0.045	1.98(1.01,3.90)	1
Age (year)				
≤ 60			1	0
> 60	0.46	0.039	1.58(1.02,2.43)	1
CA19-9 $z_B/(U \cdot mL^{-1})$				
≤ 20.9			1	
21-253	1.15	<0.000 1	3.15(2.00,4.96)	3
≥ 253.1	3.42	<0.000 1	30.41(11.85,77.99)	7

3 讨论

本研究建立了一种鉴别胰腺良恶性肿块的诊断预测模型及其评分系统,由年龄、纳差、糖尿病史、CA19-9值4个变量构成。研究结果显示该评分系统在建模人群和外部验证人群中ROC曲线下面积分别为0.82和0.81(均大于0.80),说明该系统有较好的区分度。应用 Hosmer-Lemeshow 拟合优度检验法评价该模型在两组人群中的一致性,P值分别为0.13和0.716(均大于0.1),说明该模型风险预测一致性较高。以2分为界值,预测界值下评分系统预测建模人群胰腺恶性肿块的敏感性、特异度、

准确率、阳性预测值、阴性预测值、阳性似然比、阴性似然比分别为81.46%、66.88%、77.86%、88.26%、54.12%、2.46、0.28,预测验证人群胰腺恶性肿块的敏感性、特异度、准确率、阳性预测值、阴性预测值、阳性似然比、阴性似然比分别为81.07%、62.22%、75.34%、83.08%、58.95%、2.15、0.30,说明该系统准确度较高。综上所述,该模型不仅有较高的风险预测一致性、区分能力和准确度,应用该预测评分系统评价外部验证人群得到同样效果,说明该模型对于性质不明的胰腺肿块性病变患者进行风险分层有一定价值,可以为胰腺肿块良恶性的鉴别诊断提供初步依据。

表3 建模人群及验证人群中各种危险得分和不同危险分类恶性胰腺肿块诊断的预测风险
Tab 3 Risk for pancreatic cancer by risk score and risk category in derivation and validation cohorts

Risk score	Number	Malignant ^a n (%)	Risk category ^b	Total number ^c n (%)	Malignant ^a n (%)	
Derivation cohort				637(100.0)	480(75.35)	
0	105	40(38.10)	Low(0-2)	194(30.46)	89(45.88)	
1	69	36(52.17)				
2	20	13(65.00)	High(>2)	443(69.54)	391(88.26)	
3	90	64(71.11)				
4	64	50(78.13)				
5	42	40(95.24)				
6	28	23(82.14)				
7	47	47(100.00)				
8	78	77(98.72)				
9	53	51(96.23)				
10	33	31(93.94)				
11	8	8(100.00)	Validation cohort		296(100.0)	206(69.60)
0	52	17(32.69)	Low(0-2)	95(32.10)	39(41.05)	
1	39	20(51.28)				
2	4	2(50.00)	High(>2)	201(67.90)	167(83.09)	
3	39	21(53.85)				
4	35	28(80.00)				
5	23	20(86.96)				
6	7	7(100.00)				
7	22	20(90.91)				
8	35	34(97.14)				
9	21	19(90.48)				
10	17	16(94.12)				
11	2	2(100.00)				

^a: The prevalence rate of malignant pancreatic mass lesions; ^b: In both derivation and validation cohorts, there is a significant difference in prevalence of malignant pancreatic lesions across the 2 risk categories($P<0.001$); ^c: Proportion relative to all participants of the derivation or validation cohort

基于以下3个方面的原因表明该预测模型及其评分系统具有良好的临床可信度。首先,我们建立模型和验证模型的方法广泛应用于该类调查研究^[22-25];其次,我们考虑了该模型中纳入的所有恶性肿块的潜在预测因子,没有明显缺失项目;第三,本研究通过logistic回归分析模型得到与胰腺恶性肿瘤相关的4个变量(年龄、糖尿病史、纳差、CA19-9),该结果与之前一些多因素分析研究相似^[17-19]。

年龄是已知的明确与胰腺癌密切相关的危险因素。胰腺癌患病率和死亡率随年龄的增长而升高,尤其是50岁以后升高的趋势陡然明显。90%的胰腺癌患者年龄 ≥ 55 岁,大约一半的胰腺癌患者诊断年龄是71岁以后^[26]。尽管糖尿病是否为胰腺癌的病因仍存在争议,但是一些前瞻性研究结果支持该观点^[27-28]。最近一个纳入35项1966~2010回顾性研究的meta分析显示糖尿病患者发生胰腺癌的风

险是正常人群的2倍(合并RR值=1.94,95%CI:1.6~2.8),50岁以上新发糖尿病的患者发生胰腺癌的危险显著增高^[29]。这与我们的研究结果相似,19.4%恶性胰腺肿块患者有糖尿病史(多因素分析:OR=1.98,95%CI:1.01~3.90),而良性胰腺肿块中仅3.8%。尽管腹痛和黄疸等胰腺癌首发症状出现时通常已经是胰腺癌晚期阶段,一些非特异症状如纳差和体质量减轻等容易被患者和医生忽略而误诊为其他疾病和消化功能异常^[30-31]。因此重视这些症状也许有助于胰腺癌早期诊断和筛查。Lu等^[17]发现45.8%的胰腺癌患者有纳差症状,而健康对照组中只有0.5%,胰腺癌晚期患者承认有该症状的比例高达73%^[32]。

CA19-9升高是已知的与恶性胰腺病变独立且明显相关的因素,是诊断胰腺癌的重要指标^[33-35]。然而非恶性胰腺病变的梗阻性黄疸患者血清CA19-

9也会升高,尽管升高后很少超过100~120 U/mL^[10]。因此在鉴别胰腺癌和良性胰腺病变如胰腺炎,特别是伴随胆道梗阻的患者时,CA19-9升高作为诊断标志特异性较差。本研究多因素分析显示CA19-9 \geq 253.1 U/mL的胰腺肿块病变患者罹患恶性肿瘤的危险比CA19-9 \leq 20.9 U/mL者高(OR=30.407, 95%CI:11.854~77.993),上述包含该因素的预测模型特异度为82%,这与我们之前的研究^[18]及Perumal等^[19]的研究结果一致。

同时本研究也存在以下潜在的局限性,比如:

(1)最终有1000例患者符合入选条件纳入本研究,其中大约2/3用于建模,1/3用于外部验证,但是显然该预测模型还需要在更大样本人群中进一步验证,以评估其适用性和效能。(2)因为所有资料来自患者住院病历,因此在录入患者病例资料时,临床医生采集和书写病历的水平 and 患者的回忆偏倚可能会影响可以纳入的潜在危险因素。尽管可能存在上述不足,本评分系统作为一种简单准确的、可以对胰腺肿块病变患者进行有效危险分层的预测模型,对临床医生判断是否对患者行进一步有创检查或手术探查的临床决策有很大帮助。

4 利益冲突

所有作者声明本文不涉及任何利益冲突。

[参考文献]

- [1] Jemal A, Siegel R, Ward E, Murray T, Xu J, Thun M J. Cancer statistics, 2007[J]. *CA Cancer J Clin*, 2007, 57: 43-66.
- [2] Parkin D M, Bray F, Ferlay J, Pisani P. Global cancer statistics, 2002 [J]. *CA Cancer J Clin*, 2005, 55: 74-108.
- [3] Siegel R, Ward E, Brawley O, Jemal A. Cancer statistics, 2011: the impact of eliminating socioeconomic and racial disparities on premature cancer deaths [J]. *CA Cancer J Clin*, 2011, 61: 212-336.
- [4] 中国国家卫生部. 2012年中国卫生统计提要: 2011年部分市县前十位疾病死亡专率及死亡原因构成(合计) [EB/OL]. [2014-02-28]. <http://wsb.moh.gov.cn/>.
- [5] Vanbeckevoort D. Solid pancreatic masses: benign or malignant [J]. *JBR-BTR*, 2007, 90: 487-489.
- [6] Goldberg J, Rosenblat J, Khatri G, Schwender B, Kaushik N, Katz D, et al. Complementary roles of CT and endoscopic ultrasound in evaluating a pancreatic mass [J]. *AJR Am J Roentgenol*, 2010, 194: 984-992.
- [7] Sahani D V, Shah Z K, Catalano O A, Boland G W, Brugge W R. Radiology of pancreatic adenocarcinoma: current status of imaging [J]. *J Gastroenterol Hepatol*, 2008, 23: 23-33.
- [8] Ni X G, Bai X F, Mao Y L, Shao Y F, Wu J X, Shan Y, et al. The clinical value of serum CEA, CA19-9, and CA242 in the diagnosis and prognosis of pancreatic cancer [J]. *Eur J Surg Oncol*, 2005, 31: 164-169.
- [9] Goonetilleke K S, Siriwardena A K. Systematic review of carbohydrate antigen (CA 19-9) as a biochemical marker in the diagnosis of pancreatic cancer [J]. *Eur J Surg Oncol*, 2007, 33: 266-270.
- [10] Minghini A, Weireter L J Jr, Perry R R. Specificity of elevated CA 19-9 levels in chronic pancreatitis [J]. *Surgery*, 1998, 124: 103-105.
- [11] Maestranzi S, Przemioslo R, Mitchell H, Sherwood R A. The effect of benign and malignant liver disease on the tumour markers CA19-9 and CEA [J]. *Ann Clin Biochem*, 1998, 35 (Pt 1): 99-103.
- [12] Marrelli D, Caruso S, Pedrazzani C, Neri A, Fernandes E, Marini M, et al. CA19-9 serum levels in obstructive jaundice: clinical value in benign and malignant conditions [J]. *Am J Surg*, 2009, 198: 333-339.
- [13] Wiersema M J, Vilmann P, Giovannini M, Chang K J, Wiersema L M. Endosonography-guided fine-needle aspiration biopsy: diagnostic accuracy and complication assessment [J]. *Gastroenterology*, 1997, 112: 1087-1095.
- [14] Eloubeidi M A, Tamhane A, Varadarajulu S, Wilcox C M. Frequency of major complications after EUS-guided FNA of solid pancreatic masses: a prospective evaluation [J]. *Gastrointest Endosc*, 2006, 63: 622-629.
- [15] Iglesias-Garcia J, Dominguez-Munoz E, Lozano-Leon A, Abdulkader I, Larino-Noia J, Antunez J, et al. Impact of endoscopic ultrasound-guided fine needle biopsy for diagnosis of pancreatic masses [J]. *World J Gastroenterol*, 2007, 13: 289-293.
- [16] Bhutani M S, Logrono R. Endoscopic ultrasound-guided fine-needle aspiration cytology for diagnosis above and below the diaphragm [J]. *J Clin Ultrasound*, 2005, 33: 401-411.
- [17] Lu X H, Wang L, Li H, Qian J M, Deng R X, Zhou L.

- Establishment of risk model for pancreatic cancer in Chinese Han population [J]. *World J Gastroenterol*, 2006,12;2229-2234.
- [18] Cai Q C, Chen Y, Xiao Y, Zhu W, Xu Q F, Zhong L, et al. A prediction rule for estimating pancreatic cancer risk in chronic pancreatitis patients with focal pancreatic mass lesions with prior negative EUS-FNA cytology [J]. *Scand J Gastroenterol*, 2011,46:464-470.
- [19] Perumal S, Palaniappan R, Pillai S A, Velayutham V, Sathyanesan J. Predictors of malignancy in chronic calcific pancreatitis with head mass [J]. *World J Gastrointest Surg*, 2013,5:97-103.
- [20] Lyon J L, Mahoney A W, French T K, Moser R Jr. Coffee consumption and the risk of cancer of the exocrine pancreas: a case-control study in a low-risk population [J]. *Epidemiology*, 1992,3:164-170.
- [21] Cai H, Huang J, Xu G, Yang Z, Liu M, Mi Y, et al. Prevalence and determinants of metabolic syndrome among women in Chinese rural areas [J]. *PLoS One*, 2012,7:e36936.
- [22] Hosmer D W, Lemeshow S. *Applied logistic regression* [M]. 2nd ed. New York: John Wiley & Sons, 2000.
- [23] Moons K G, Harrell F E, Steyerberg E W. Should scoring rules be based on odds ratios or regression coefficients? [J]. *J Clin Epidemiol*, 2002,55:1054-1055.
- [24] Hanley J A, McNeil B J. The meaning and use of the area under a receiver operating characteristic (ROC) curve [J]. *Radiology*, 1982,143:29-36.
- [25] Steyerberg E W, Bleeker S E, Moll H A, Grobbee D E, Moons K G. Internal and external validation of predictive models: a simulation study of bias and precision in small samples [J]. *J Clin Epidemiol*, 2003,56:441-447.
- [26] American Cancer Society. *Cancer facts & figures 2013* [R]. Atlanta: American Cancer Society, 2013.
- [27] Wideroff L, Gridley G, Møller M, Chow W H, Linet M, Keehn S, et al. Cancer incidence in a population-based cohort of patients hospitalized with diabetes mellitus in Denmark [J]. *J Natl Cancer Inst*, 1997,89:1360-1365.
- [28] Gapstur S M, Gann P H, Lowe W, Liu K, Colangelo L, Dyer A. Abnormal glucose metabolism and pancreatic cancer mortality [J]. *JAMA*, 2000,283:2552-2558.
- [29] Ben Q, Xu M, Ning X, Liu J, Hong S, Huang W, et al. Diabetes mellitus and risk of pancreatic cancer: a meta-analysis of cohort studies [J]. *Eur J Cancer*, 2011,47:1928-1937.
- [30] Gullo L, Tomassetti P, Migliori M, Casadei R, Marrano D. Do early symptoms of pancreatic cancer exist that can allow an earlier diagnosis? [J]. *Pancreas*, 2001,22:210-213.
- [31] Holly E A, Chaliha I, Bracci P M, Gautam M. Signs and symptoms of pancreatic cancer: a population-based case-control study in the San Francisco Bay area [J]. *Clin Gastroenterol Hepatol*, 2004,2:510-517.
- [32] Gencer D, Kastle-Larralde N, Pilz L R, Weiss A, Buchheidt D, Hochhaus A, et al. Presentation, treatment, and analysis of prognostic factors of terminally ill patients with gastrointestinal tumors [J]. *Onkologie*, 2009,32:380-386.
- [33] Tessler D A, Catanzaro A, Velanovich V, Havstad S, Goel S. Predictors of cancer in patients with suspected pancreatic malignancy without a tissue diagnosis [J]. *Am J Surg*, 2006,191:191-197.
- [34] Lee H, Lee J K, Kang S S, Choi D, Jang K T, Kim J H, et al. Is there any clinical or radiologic feature as a preoperative marker for differentiating mass-forming pancreatitis from early-stage pancreatic adenocarcinoma? [J]. *Hepatogastroenterology*, 2007,54:2134-2140.
- [35] Bloomston M, Bekaii-Saab T S, Kosuri K, Cowgill S M, Melvin W S, Ellison E C, et al. Preoperative carbohydrate antigen 19-9 is most predictive of malignancy in older jaundiced patients undergoing pancreatic resection [J]. *Pancreas*, 2006,33:246-249.