



doi:10.7659/j.issn.1005-6947.250160

http://dx.doi.org/10.7659/j.issn.1005-6947.250160

China Journal of General Surgery, 2025, 34(8):1696-1708.

· 专题研究 ·

基于随机生存森林模型的肝外胆管癌根治术后预后预测模型的构建与验证

吴市委¹, 肖哲泰¹, 秦占雨², 王博宇³, 侍阳¹

(1. 苏州大学附属第一医院 普通外科, 江苏 苏州 215000; 2. 嘉兴市第一医院 骨科, 浙江 嘉兴 314000; 3. 河南中医药大学人民医院 消化内科, 河南 郑州 450000)

摘要

背景与目的: 肝外胆管癌 (ECCA) 是一类起病隐匿、侵袭性强且预后较差的恶性肿瘤, 其术后复发率高, 5年生存率不足20%。现有多数预后模型基于Cox比例风险模型, 受比例风险假设及线性关系限制。随机生存森林 (RSF) 模型作为一种新型机器学习算法, 能够捕捉变量间复杂的交互和非线性效应, 但在ECCA领域的应用仍较少。因此, 本研究基于RSF模型这一机器学习算法, 构建根治术后ECCA患者预后模型, 旨在精准化、个体化评价根治术后ECCA患者的预后, 为临床决策制定提供参考。

方法: 回顾性纳入2016—2021年SEER数据库中符合纳入标准的根治术后ECCA患者515例, 按7:3比例随机分为训练集 (361例) 和测试集 (154例)。收集人口学及临床特征, 采用单、多因素Cox回归构建Cox模型, 并通过VIMP法与最小深度法筛选变量建立RSF模型。通过一致性指数 (C指数)、曲线下面积 (AUC)、Brier评分、校准曲线及决策曲线评估模型性能, 并结合Kaplan-Meier生存分析及可解释性工具 (SurvSHAP与SurvLIME) 进行解释。

结果: 多因素Cox回归筛选出年龄、人种、收入、T分期、N分期、肿瘤大小及化疗7个独立预后因素。RSF模型则筛选出年龄、肿瘤大小、区域淋巴结阳性率和化疗4个核心变量。测试集中, RSF模型的C指数为0.751, 优于Cox模型的0.711; RSF模型1、2、3年AUC分别为0.843、0.749和0.814, 整体性能更佳, 校准度与临床获益也优于Cox模型。进一步分析显示, 区域淋巴结阳性率、年龄及肿瘤大小与生存风险呈非线性关系, 化疗则显著降低死亡风险。分层生存曲线提示, 不化疗、淋巴结阳性率高、年龄>70岁及肿瘤大小>20 mm患者预后更差。

结论: 基于RSF的预后模型仅依赖4个临床可及变量, 预测性能优于Cox模型, 可为ECCA术后个体化生存预测及随访策略制定提供可靠依据。其结合可解释性分析, 具有较强的临床应用潜力, 有望改善患者生存质量与预后。

关键词

胆管肿瘤; 胆管, 肝外; 机器学习; 预后模型

中图分类号: R735.8

基金项目: 苏州市科技发展计划基金资助项目 (SLJ2021001)。

收稿日期: 2025-03-19; **修订日期:** 2025-08-09。

作者简介: 吴市委, 苏州大学附属第一医院硕士研究生, 主要从事肝胆胰方面的研究。

通信作者: 侍阳, Email: Shiyang999139@163.com

Development and validation of a random survival forest model for prognosis prediction in extrahepatic cholangiocarcinoma after radical resection

WU Shiwei¹, XIAO Zhetai¹, QIN Zhanyu², WANG Boyu³, SHI Yang¹

(1. Department of General Surgery, the First Affiliated Hospital of Soochow University, Suzhou, Jiangsu 215000, China; 2. Department of Orthopedics, Jiaying First Hospital, Jiaying, Zhejiang 314000, China; 3. Department of Gastroenterology, People's Hospital of Henan University of Chinese Medicine, Zhengzhou 450000, China)

Abstract

Background and Aims: Extrahepatic cholangiocarcinoma (ECCA) is a malignancy with insidious onset, strong invasiveness, and poor prognosis, characterized by a high postoperative recurrence rate and a 5-year overall survival of less than 20%. Most existing prognostic models are based on the Cox proportional hazards model, which is limited by the proportional hazards assumption and linearity constraints. The random survival forest (RSF) model, a novel machine learning algorithm, can capture complex interactions and nonlinear effects among variables; however, its application in ECCA remains scarce. Therefore, this study developed a prognostic model for ECCA patients after radical resection using the RSF algorithm, aiming to provide precise and individualized prognostic assessments and support clinical decision-making.

Methods: A total of 515 postoperative ECCA patients from the SEER database (2016–2021) were retrospectively enrolled and randomly divided into a training set ($n=361$) and a test set ($n=154$). Demographic and clinical variables were collected. Cox models were developed using univariate and multivariate regression, while RSF models were constructed using variable importance (VIMP) and minimal depth methods. Model performance was evaluated using the concordance index(C-index), time-dependent area under the curve(AUC), Brier scores, calibration plots, and decision curve analysis. Survival differences were assessed using Kaplan-Meier analysis, and interpretability was enhanced through the use of SurvSHAP and SurvLIME.

Results: Multivariate Cox regression identified seven independent prognostic factors: age, race, income, T stage, N stage, tumor size, and chemotherapy. The RSF model selected four key predictors: age, tumor size, lymph node positive rate, and chemotherapy. In the test cohort, the RSF model achieved a C-index of 0.751, outperforming the Cox model (0.711). The RSF model yielded AUCs of 0.843, 0.749, and 0.814 at 1, 2, and 3 years, respectively, with superior calibration, overall performance, and net clinical benefit. Nonlinear associations were observed for lymph node positive rate, age, and tumor size, while chemotherapy was associated with reduced mortality risk. Stratified survival curves indicated poorer prognosis in patients without chemotherapy, lymph node positive rate >0.1, age >70 years, or tumor size >20 mm.

Conclusion: The RSF model, based on only four readily available clinical variables, demonstrated superior predictive performance compared with the Cox model. It provides a reliable tool for individualized prognosis and postoperative management in ECCA patients. The integration of interpretability frameworks further enhances its clinical applicability, offering potential to improve survival outcomes and quality of life.

Key words

Bile Duct Neoplasms; Bile Ducts, Extrahepatic; Machine Learning; Prognostic Model

CLC number: R735.8

肝外胆管癌 (extrahepatic cholangiocarcinoma, ECCA) 是一种起源于胆管上皮细胞的恶性肿瘤, 包括肝门部胆管癌 (perihilar cholangiocarcinoma, PCCA) 和远端胆管癌 (distal cholangiocarcinoma, DCCA) [1-2]。ECCA 的发病率在全球范围内不断增加, 常见危险因素包括肥胖、饮酒和吸烟等。此外也有研究 [3-4] 表明, 2 型糖尿病、非酒精性脂肪性肝病和高血压也是 ECCA 的危险因素。ECCA 侵袭性较强, 并且起病隐匿, 大多患者在进行期才会出现胆道梗阻和黄疸等症状, 5 年生存率低于 20% [5-6]。根治性手术是目前治疗 ECCA 的重要方法, 但术后复发率依然较高 [7]。有研究 [8] 表明, 术后以吉西他滨或卡培他滨为基础的辅助放化疗可提高患者总生存率。Mizuno 等 [9] 发现, 对于 PCCA 伴淋巴结受累的患者, 术后接受辅助化疗, 5 年总生存率可显著提高至 32.9%, 中位生存时间也提升至 37 个月。然而, 一些患者也可能会受到过度治疗, 进而在经济与生活质量上造成不良影响 [10]。因此, 开发一个预测 ECCA 根治术后的预后模型有助于辅助临床决策。随机生存森林模型 (random survival forests, RSF) 是机器学习中的一种新算法, 将机器学习方法和传统生存分析相结合, 可为多种临床疾病提供预后信息 [11]。RSF 具有较高的灵活性和性能, 尤其在应对大样本数据时, 表现出更高的临床应用价值 [12]。然而, RSF 在预测 ECCA 术后预后方面研究甚少, 有待深入探索。本研究旨在比较 RSF 模型与传统 Cox 比例风险模型在根治术后 ECCA 患者中的表现, 以期为临床诊治提供参考。

1 资料与方法

1.1 患者选择

纳入标准如下: (1) 诊断时间为 2016—2021 年; (2) CS Schema AJCC 6 th Edition 定位为 Extra Hepatic Ducts; (3) Behavior code ICD-O-3 为 Malignant; (4) 进行根治性手术; (5) 诊断年龄 ≥ 18 岁且 < 90 岁。排除标准如下: (1) 区域淋巴结活检阳性数不明确; (2) 未进行区域淋巴结活检或活检数不明确; (3) 肿瘤大小 > 100 mm 或 < 5 mm 或大小不明确; (4) 其他肿瘤诊断; (5) TNM 分期不明确; (6) 随访数据不完整; (7) 生存时间 < 1 个月。最终纳入 515 例患者。

1.2 变量

本研究收集了一系列人口统计学信息, 包括年龄、性别、人种、居住地点、收入, 针对临床特征收集了肿瘤大小、TNM 分期、临床分期、淋巴结活检阳性率 (淋巴结活检阳性数/淋巴结活检数), 此外还包括化疗与放疗情况以及患者的生存状态与生存时间。

1.3 样本量估算

根据 Riley 等 [13] 提出的四步法, 计算出临床预测模型所需的最小样本量为 242 例。该方法考虑了预测因子的参数数量、时间点、阳性事件占比、校正决定系数和平均随访期, 以确保其准确性并防止过度拟合。

1.4 模型构建

使用 sample 函数按照 7:3 的比例进行训练集和测试集的划分, 训练集 ($n=361$) 用于模型构建, 测试集 ($n=154$) 用于模型评估。采用单因素 Cox 回归, 筛选出可能影响生存期的预后因素, 将单因素 Cox 回归 $P < 0.1$ 的变量纳入多因素 Cox 回归, 将多因素 Cox 回归 $P < 0.05$ 的变量纳入 Cox 比例风险模型。采用 VIMP (variable importance) 法和最小深度 (minimal depth, MD) 法进行筛选, 将筛选出的变量纳入 RSF 模型的构建。

1.5 模型的评估和解释

通过一致性指数 (C 指数)、不同时间点的曲线下面积 (AUC) 分析评估模型的区分度, 通过校准曲线分析评估模型的校准度, 通过 Brier 评分评估模型的整体性能, 此外通过决策曲线评估患者的临床获益 [14]。生存分析采用 Kaplan-Meier 法经 Log-rank 检验比较不同分组的患者生存时间的差异, 并绘制生存曲线。最后, 针对选定的模型, 从全局层面, 借助 SurvSHAP (t) 与预后因素的生存曲线进行解释; 从局部角度, 通过 SurvLIME 图对单例患者展开解释。

1.6 统计学处理

使用 R4.4.1 进行数据分析。对于患者的基线特征, 计量资料若符合正态分布使用均值 \pm 标准差 ($\bar{x} \pm s$), 偏态分布使用中位数 (四分位间距) [M (IQR)], 组间比较符合正态分布使用 t 检验或方差分析, 偏态分布使用秩和检验; 计数资料使用例数 (构成比) [n (%)], 组间比较采用 χ^2 检验或 Fisher 精确检验。检验水准 $\alpha=0.05$, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 患者临床特征

训练集中患者的中位年龄为 68.0 岁, 男性患者占 66.5%; 测试集中患者的中位年龄为 68.5 岁, 男性患者占 66.9%。训练集和测试集在性别、年龄、人种、收入和肿瘤学资料等方面差异均无统计学意义 (均 $P>0.05$) (表 1)。

表 1 患者基线特征
Table 1 Baseline characteristics of the enrolled patients

资料	测试组 (n=154)	训练组 (n=361)	P	资料	测试组 (n=154)	训练组 (n=361)	P
性别[n(%)]				N分期[n(%)]			
男	103(66.9)	240(66.5)	1.000	N0	75(48.7)	143(39.6)	0.159
女	51(33.1)	121(33.5)		N1	59(38.3)	165(45.7)	
收入[美元,n(%)]				N2	20(13.0)	53(14.7)	
<40 000	16(10.4)	28(7.8)	0.519	M分期[n(%)]			
40 000~90 000	78(50.6)	169(46.8)		M0	153(99.4)	349(96.7)	0.143
>90 000~120 000	47(30.5)	130(36.0)		M1	1(0.6)	12(3.3)	
>120 000	13(8.4)	34(9.4)		病理分期[n(%)]			
婚姻状态[n(%)]				I	9(5.8)	18(5.0)	0.939
已婚	97(63.0)	248(68.7)	0.246	II	95(61.7)	224(62.0)	
未婚	57(37.0)	113(31.3)		III	40(26.0)	99(27.4)	
居住地[n(%)]				IV	10(6.5)	20(5.5)	
城市	136(88.3)	332(92.0)	0.249	放疗[n(%)]			
农村	18(11.7)	29(8.0)		是	44(28.6)	104(28.8)	1.000
人种[n(%)]				否	110(71.4)	257(71.2)	
白人	108(70.1)	277(76.7)	0.287	化疗[n(%)]			
黑人	14(9.1)	25(6.9)		是	105(68.2)	237(65.7)	0.649
其他人种	32(20.8)	59(16.3)		否	49(31.8)	124(34.3)	
T分期[n(%)]				区域淋巴结活检阳性率[% ,M(IQR)]	3.00(0.0~13.0)	6.00(0.0~19.0)	0.063
T1	5(3.2)	17(4.7)	0.765	肿瘤大小[mm ,M(IQR)]	25.00(19.25~33.50)	24.00(18.00~32.00)	0.187
T2	32(20.8)	64(17.7)		疾病延误时间[d ,M(IQR)]	28.50(12.25~42.75)	26.00(7.00~42.00)	0.279
T3	99(64.3)	239(66.2)		年龄[岁 ,M(IQR)]	68.50(61.25~74.00)	68.00(61.00~76.00)	0.736
T4	18(11.7)	41(11.4)					

2.2 Cox比例风险模型

2.2.1 Cox单因素和多因素分析 单因素Cox回归共筛选出 11 个影响因素 (均 $P<0.1$), 将以上因素纳入多因素Cox回归, 结果显示, 年龄、人种、收入、T分期、N分期、化疗和肿瘤大小是影响患者总生存时间的独立预后因素 (均 $P<0.05$) (表 2)。

2.2.2 列线图的建立和评估 将年龄、T分期、N分期、人种、收入、肿瘤大小和化疗这 7 个变量纳入Cox比例风险模型, 并绘制列线图 (图 1)。结果显示, 测试集的 C 指数为 0.711 (95% $CI=0.691\sim0.737$), 1、2、3 年的 AUC 分别为 0.839、0.749、0.743 (图 2A), 这表明模型具有良好的区分性。测试集 Brier 评分为 0.167 (95% $CI=0.149\sim0.170$), 这表明模型具有良好的整体性能 (<0.25)。图 2B

展示了测试集高风险组与低风险组随时间变化的生存率趋势。高风险组的生存率呈现出快速下降的态势, 而低风险组的生存率下降相对缓慢。Log-rank 检验结果显示, 高风险组与低风险组之间的总生存期存在明显差异 ($P<0.000 1$)。此外, 模型第 1 年的校准曲线与对角线十分贴合, 第 2、3 年虽有波动但基本符合对角线分布, 这表明模型具有良好的校准度 (图 2C-E)。第 1 年的决策曲线表明, 风险阈值在 8%~68% 时患者能获得较高的净收益, 第 2 年的决策曲线表明, 风险阈值在 28%~89% 时能获得较高的净收益, 第 3 年的决策曲线表明患者, 风险阈值在 39%~91% 时能获得较高的净收益, 这表明模型能为患者带来良好的临床获益 (图 2F-H)。

表 2 单因素与多因素 Cox 回归分析

Table 2 Univariate and multivariate Cox regression analysis

因素	单因素分析		多因素分析	
	HR(95% CI)	P	HR(95% CI)	P
性别(男 vs. 女)	1.308(0.981~1.742)	0.067	0.976(0.707~1.346)	0.881
收入(vs. <40 000 美元)				
40 000~90 000 美元	0.746(0.472~1.179)	0.210	0.597(0.366~0.972)	0.038
>90 000~120 000 美元	0.741(0.462~1.187)	0.212	0.709(0.429~1.173)	0.181
>120 000 美元	0.483(0.240~0.970)	0.041	0.443(0.209~0.937)	0.033
婚姻状态(已婚 vs. 未婚)	1.303(0.969~1.753)	0.080	1.317(0.950~1.827)	0.099
居住地(城镇 vs. 农村)	0.849(0.528~1.363)	0.497	—	—
人种(vs. 白人)				
其他人种	1.049(0.704~1.562)	0.814	1.226(0.786~1.911)	0.369
黑人	2.024(1.251~3.274)	0.004	2.020(1.224~3.331)	0.006
T 分期(vs. T1)				
T2	1.230(0.563~2.687)	0.603	2.095(0.779~5.494)	0.133
T3	1.782(0.783~4.055)	0.168	2.364(0.999~5.593)	0.050
T4	1.866(0.910~3.826)	0.089	2.886(1.216~6.850)	0.016
N 分期(vs. N0)				
N1	1.766(1.108~2.815)	0.017	1.347(0.721~2.516)	0.350
N2	2.099(1.531~2.878)	<0.001	2.158(1.440~3.236)	<0.001
M 分期(M0 vs. M1)	2.499(1.274~4.902)	0.008	0.657(0.219~1.975)	0.455
病理分期(vs. I)				
II	2.330(1.133~4.794)	0.021	1.229(0.507~2.983)	0.648
III	2.772(1.308~5.873)	0.007	1.581(0.627~3.983)	0.332
IV	5.172(1.164~12.356)	<0.001	2.881(0.841~9.872)	0.092
放疗(是 vs. 否)	1.081(0.797~1.467)	0.616	—	—
化疗(是 vs. 否)	1.734(1.306~2.301)	<0.001	2.549(1.849~3.512)	<0.001
区域淋巴结活检阳性率	3.540(1.820~6.883)	<0.001	1.725(0.687~4.329)	0.246
肿瘤大小	1.018(1.007~1.029)	0.002	1.013(1.001~1.026)	0.038
疾病延误时间	0.998(0.993~1.003)	0.503	—	—
年龄	1.016(1.001~1.031)	0.035	1.018(1.002~1.034)	0.025

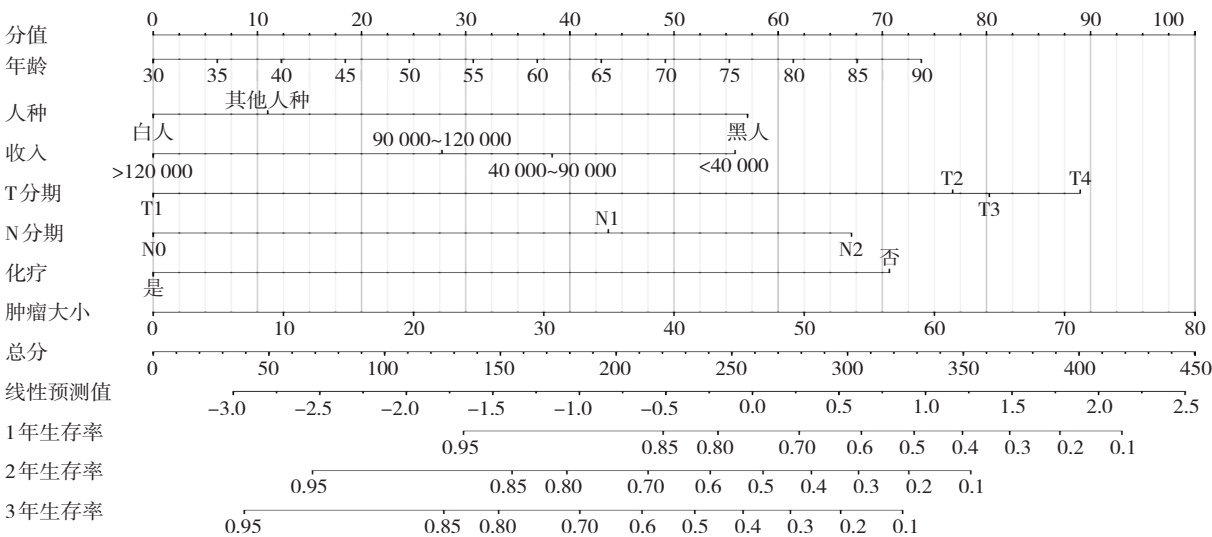


图 1 基于 Cox 比例风险模型的列线图

Figure 1 Nomogram based on the Cox proportional hazards model

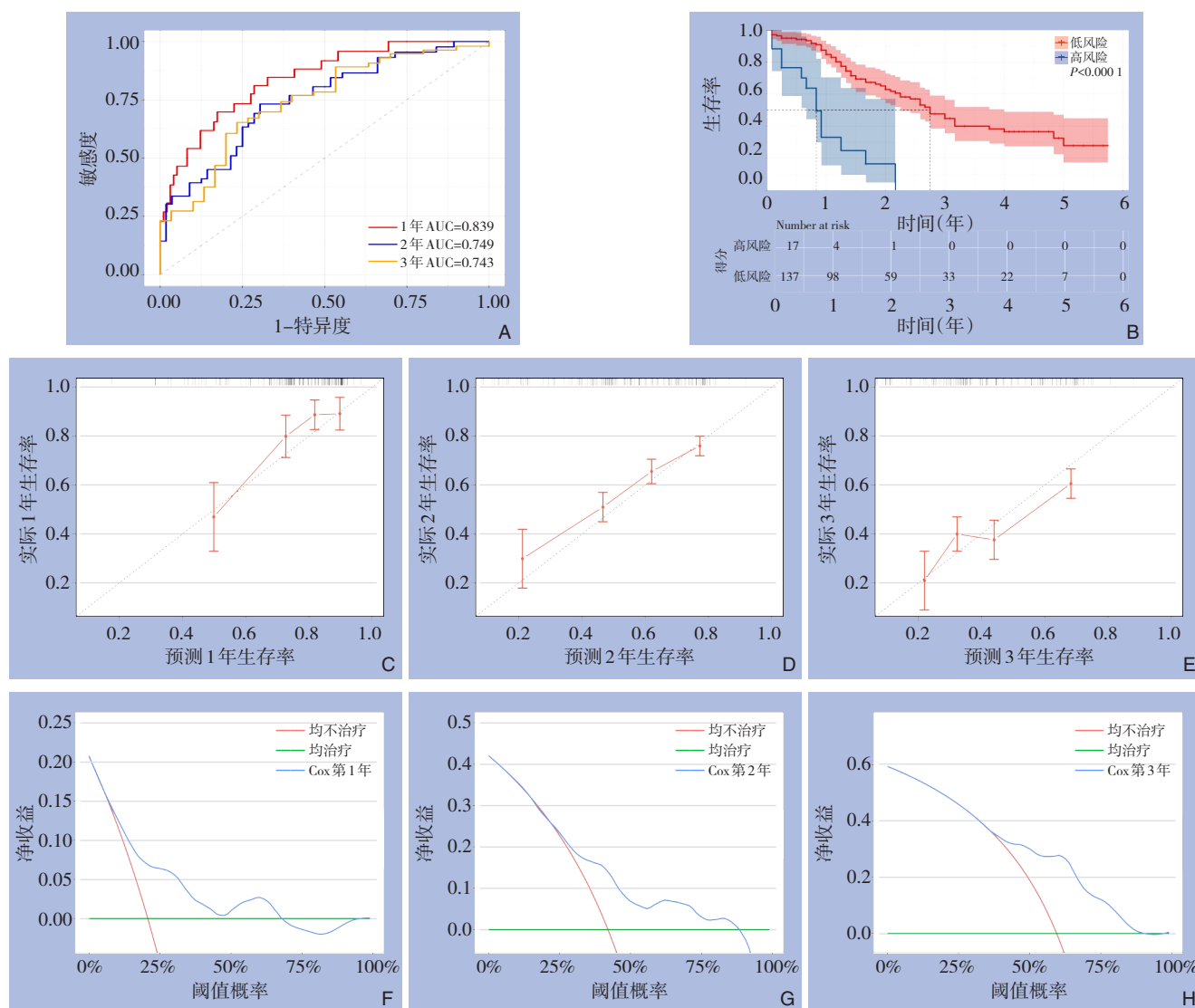


图2 Cox比例风险模型测试集的校准曲线与决策曲线 A: 测试集1、2、3年的AUC; B: 测试集Kaplan-Meier曲线; C: 第1年校准曲线; D: 第2年校准曲线; E: 第3年校准曲线; F: 第1年决策分析曲线; G: 第2年决策分析曲线; H: 第3年决策分析曲线

Figure 2 Calibration and decision curve analyses of the Cox model in the test cohort A: AUC at 1, 2, and 3 years in the test cohort; B: Kaplan-Meier curve in the test cohort; C: Calibration curve at 1 year; D: Calibration curve at 2 years; E: Calibration curve at 3 years; F: Decision curve analysis at 1 year; G: Decision curve analysis at 2 years; H: Decision curve analysis at 3 years

2.3 RSF模型

2.3.1 RSF模型构建 采用VIMP法和MD法筛选出年龄、化疗、肿瘤大小、区域淋巴结活检阳性率

是影响患者总生存时间的独立预后因素(图3)。对RSF模型进行参数调优,当参数nodesize=5与ntree=1 100时,模型的性能最优。

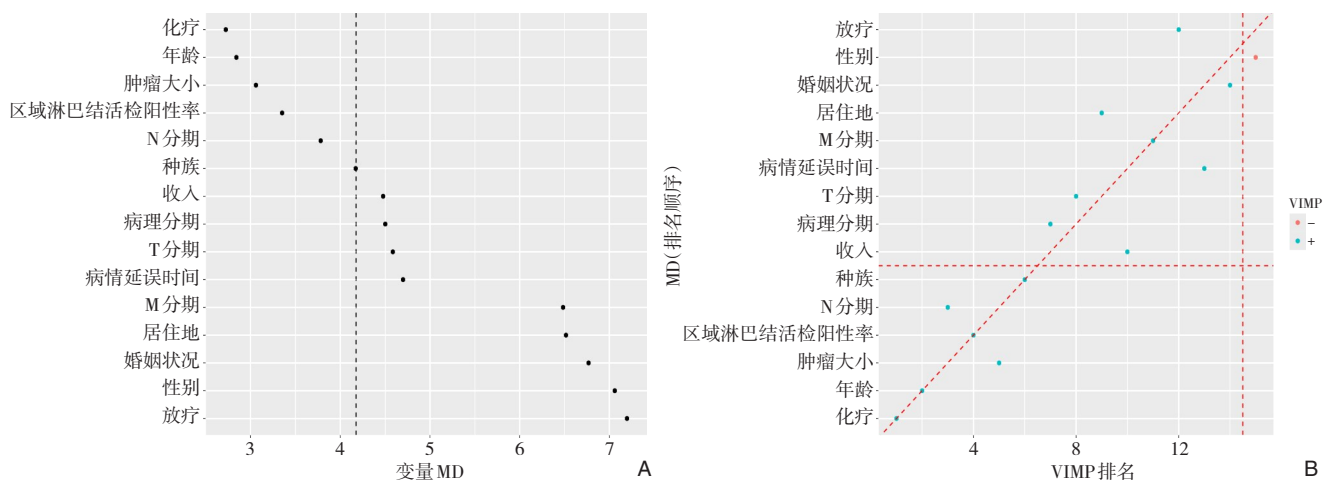


图3 RSF模型的建立 A: VIMP法变量筛选结果; B: VIMP法与MD法结合变量筛选结果

Figure 3 Development of the RSF model A: Variable selection results using the VIMP method; B: Variable selection results combining the VIMP and MD methods

2.3.2 RSF模型评估 使用RSF模型预测患者生存时间，测试集C指数为0.751（95% CI=0.701~0.788），1、2、3年的AUC分别为0.843、0.749、0.814（图4A），表明模型具有良好的区分性。测试集Brier评分为0.156（95% CI=0.145~0.187），表明模型具有良好的整体性能（ <0.25 ）。图4B展示了测试集高风险组与低风险组随时间变化的生存率趋势。高风险组的生存率呈现出快速下降的态势，而低风险组的生存率（红色曲线）下降相对缓慢。Log-rank检验结果显示，高风险组与低风险组之间的总生存期存在明显差异（ $P<0.0001$ ）。此外，第1、2、3年校准曲线与对角线都十分贴合，这表明模型具有良好的校准度（图4C-E）。第1年的决策曲线表明，风险阈值在8%~69%时患者能获得较高的净收益，第2年的决策曲线表明，风险阈值在22%~86%时能获得较高的净收益，第3年的决策曲线表明，风险阈值在36%~90%时能获得较高的净收益，这表明模型能为患者带来良好的临床获益（图4F-H）。

2.4 RSF模型与Cox比例风险模型的比较

本研究对RSF模型和Cox比例风险模型进行了全面的性能评估。在区分度方面，从不同时间点的AUC值来看，RSF模型1、2、3年的AUC分别为0.843、0.749和0.814，Cox比例风险模型1、2、3年的AUC分别为0.839、0.749、0.743；从C指数来看，RSF模型的C指数为0.751，而Cox模型的

C指数为0.711。在整体性能方面，RSF模型的Brier评分0.156，而Cox模型的Brier评分为0.163。在校准度方面，RSF模型与Cox比例风险模型相比校准曲线更加贴合对角线。综合以上内容，RSF模型的性能更优，因此选择RSF模型作为最终模型。

2.5 RSF模型的解释与应用

2.5.1 全局解释 在针对聚合SurvSHAP(t)值展开对区域淋巴结活检阳性率、化疗、年龄以及肿瘤大小这4个关键变量的深入分析。淋巴结活检阳性率、年龄以及肿瘤大小所对应的点，广泛散布于聚合SurvSHAP(t)值横轴的整个取值范围之内，并且颜色变化丰富多样。这表明，淋巴结活检阳性率、年龄以及肿瘤大小对模型结果的影响并非呈现简单的线性关系，而是呈现出较为复杂的情形。化疗的点高度聚焦于聚合SurvSHAP(t)值约为-0.1的附近区域，且颜色较深，这种现象揭示了接受化疗对患者死亡率产生了显著的负向影响（图5）。图6展示了化疗与不化疗，区域淋巴结活检阳性率 ≤ 0.1 与 > 0.1 ，年龄 ≤ 70 岁与 > 70 岁，肿瘤大小 ≤ 20 mm与 > 20 mm分组随时间变化的生存率趋势，Log-rank检验结果显示，不同组生存率差异均有统计学意义（均 $P<0.05$ ）。这一发现提示，分组因素对生存率影响重大，其中不化疗组、区域淋巴结活检阳性率 > 0.1 组、年龄 > 70 岁组和肿瘤大小 > 20 mm组的个体，面临着更高的生存风险。

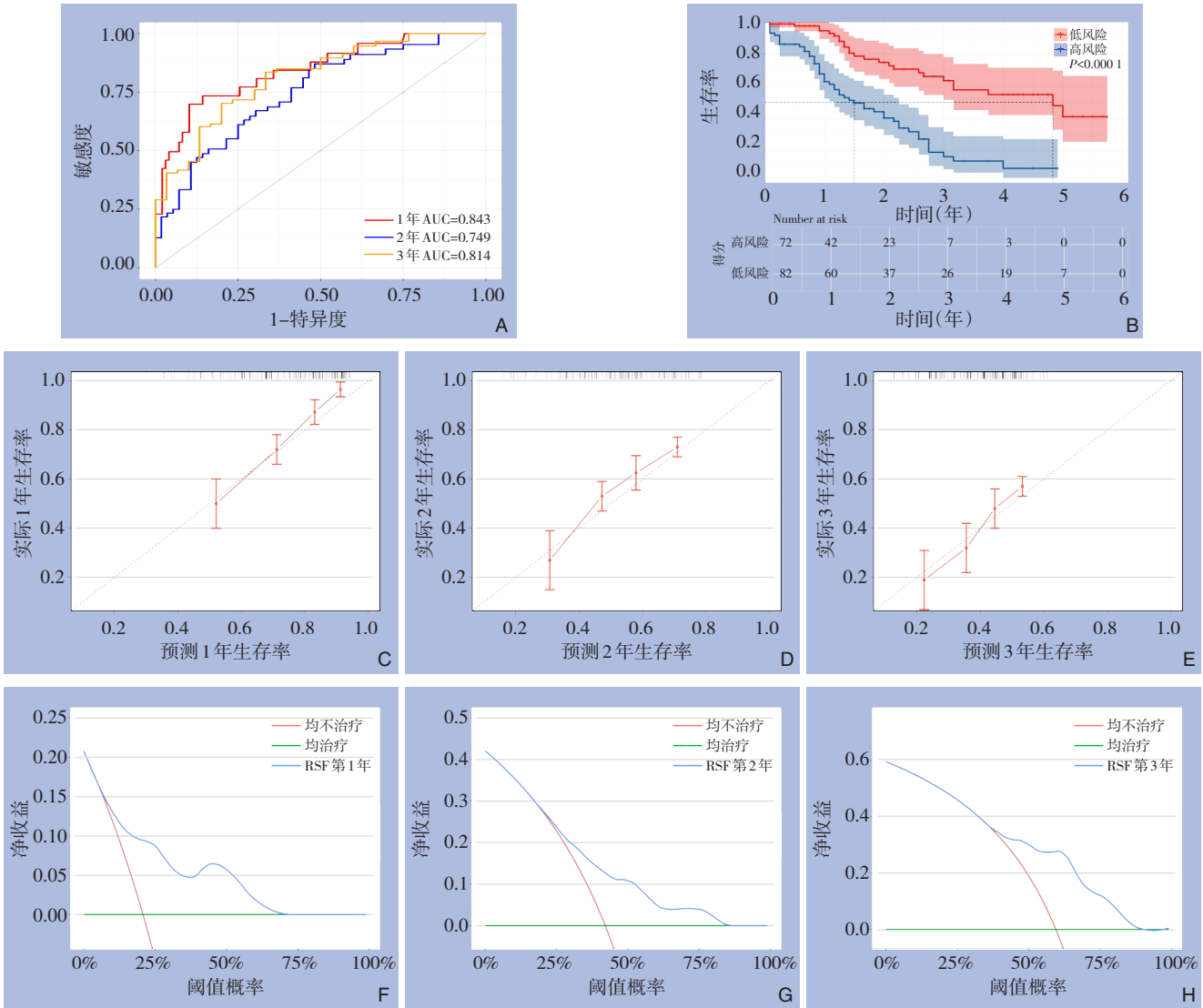


图4 Cox比例风险模型测试集的校准曲线与决策曲线 A: 测试集1、2、3年的AUC; B: 测试集Kaplan-Meier曲线; C: 第1年校准曲线; D: 第2年校准曲线; E: 第3年校准曲线; F: 第1年决策分析曲线; G: 第2年决策分析曲线; H: 第3年决策分析曲线

Figure 4 Calibration and decision curve analyses of the RSF model in the test cohort A: AUC at 1, 2, and 3 years in the test cohort; B: Kaplan-Meier curve in the test cohort; C: Calibration curve at 1 year; D: Calibration curve at 2 years; E: Calibration curve at 3 years; F: Decision curve analysis at 1 year; G: Decision curve analysis at 2 years; H: Decision curve analysis at 3 years

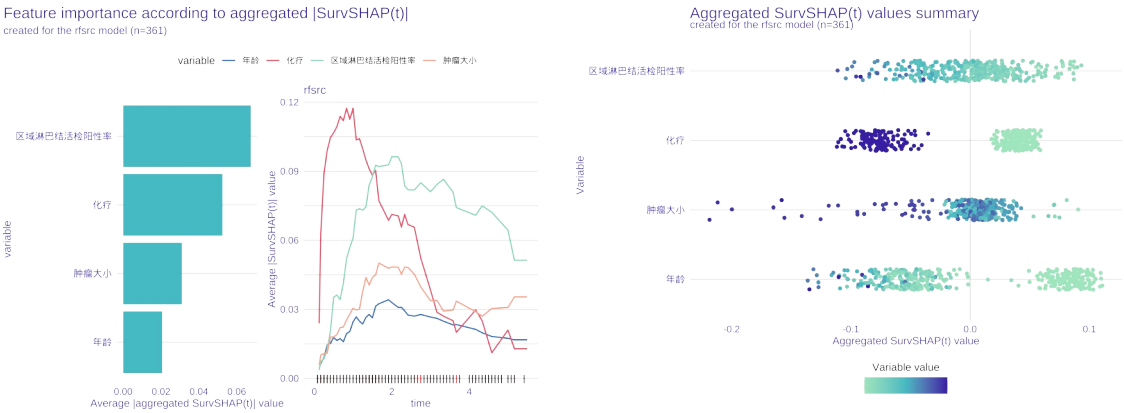


图5 基于SurvSHAP的模型解释
Figure 5 Model interpretation based on SurvSHAP

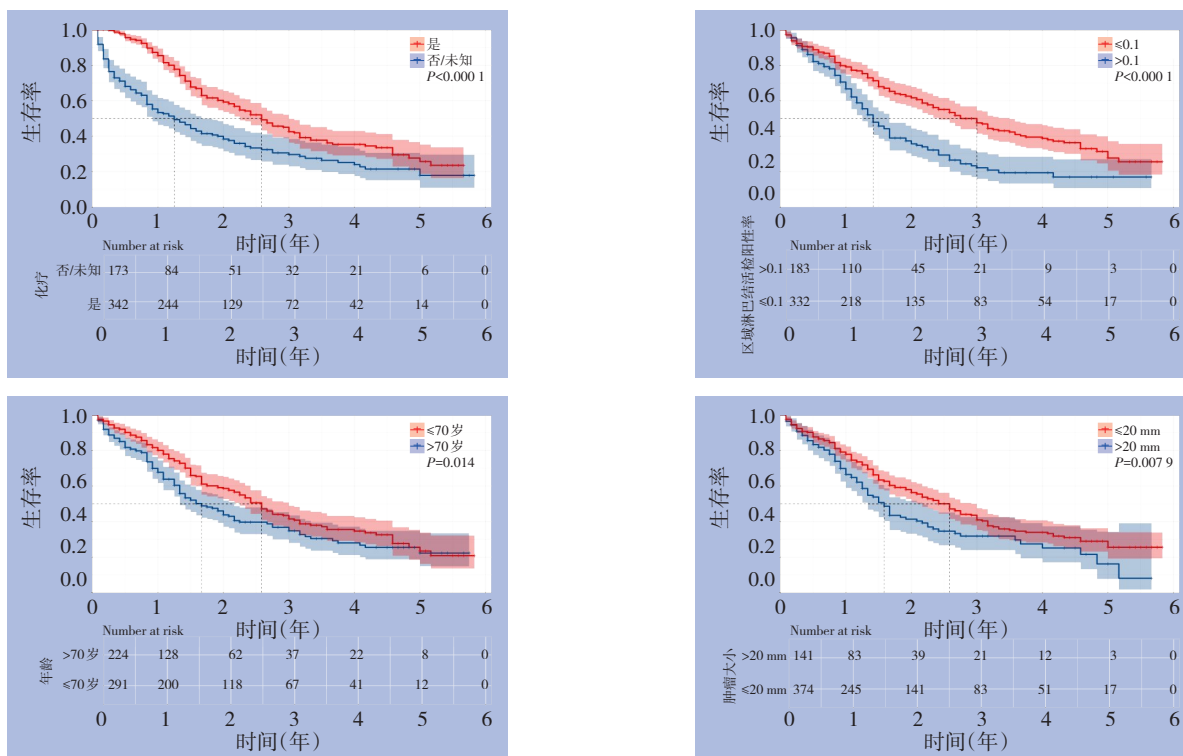


图6 各变量的Kaplan-Meier生存曲线

Figure 6 Kaplan-Meier survival curves of key variables

2.5.2 局部解释 选择2例患者纳入RSF模型。结果显示，年龄、区域淋巴结阳性率、肿瘤大小增加患者病死率，而化疗对病死率没有影响，RSF模型的预测与黑箱模型的预测曲线有一定偏差，这表明预测结果或许并不准确；化疗可降低患者病

死率，而年龄增加患者病死率，肿瘤大小与区域淋巴结阳性率影响极小，RSF模型的预测与黑箱模型的预测曲线较为贴近，这表明预测结果相对准确（图7）。

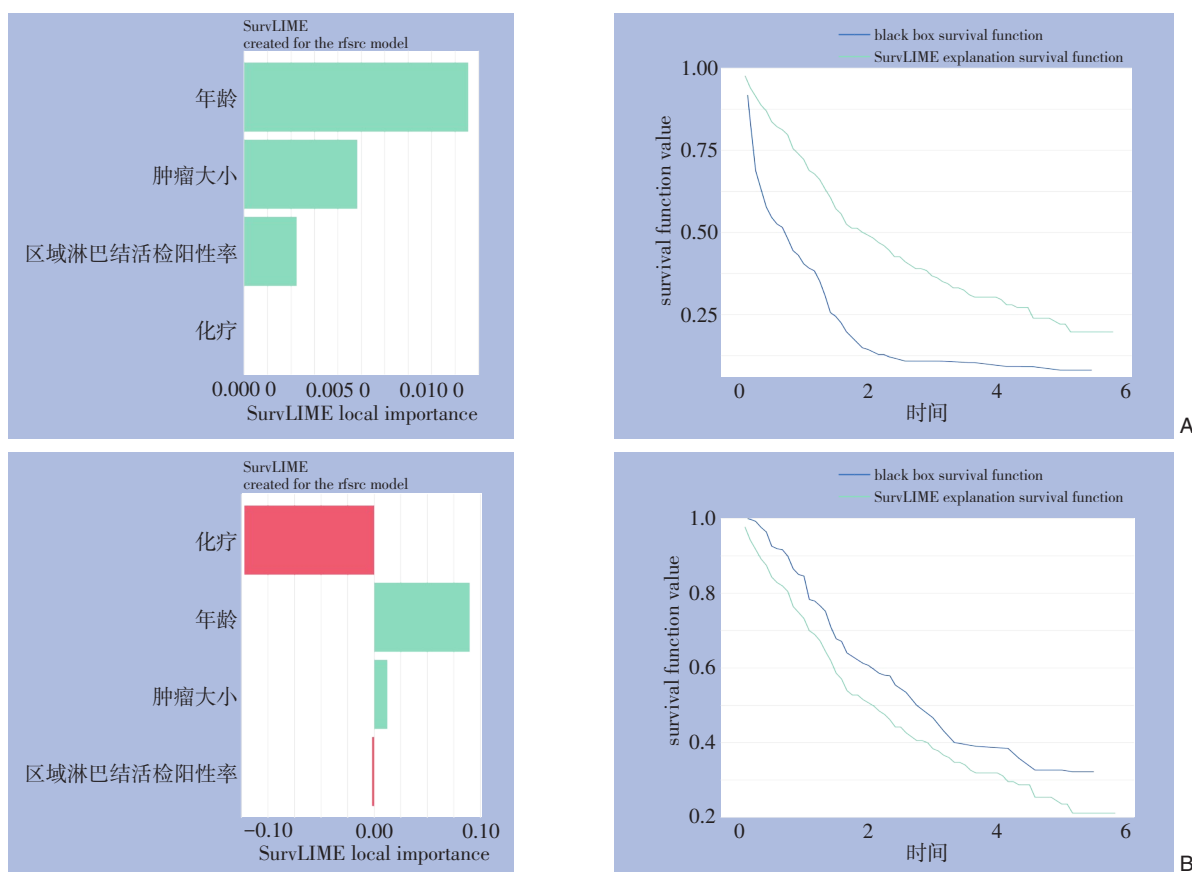


图7 单例患者的SurvLIME图(左边部分显示了每个变量对单个选定患者存活率的影响:红色表示降低死亡风险的变量,绿色表示增加死亡风险的变量,面积越大则影响越大;右边部分显示了RSF模型的预测与黑箱模型的预测之间的比较:两个函数越接近,模型结果就越准确) A:年龄72岁,未行化疗,淋巴结阳性率为24.0%,肿瘤大小为30 mm,研究终点为死亡,存活时间为3个月;B:年龄56岁,行化疗,淋巴结阳性率为0,肿瘤大小为10 mm,研究终点为存活,存活时间为68个月

Figure 7 SurvLIME plots for individual patients (the left panel shows the effect of each variable on the survival probability of the selected patient: red indicates variables that reduce mortality risk, green indicates variables that increase mortality risk, and larger areas represent greater influence; The right panel compares predictions from the RSF model with those from the black-box model: the closer the two curves are, the more accurate the model results)

A: Age 72 years, no chemotherapy, lymph node positive rate 0.24, tumor size 30 mm; endpoint: death, survival time 3 months; B: Age 56 years, received chemotherapy, lymph node positive rate 0, tumor size 10 mm; endpoint: survival, survival time 68 months

3 讨论

胆管癌起病隐匿、检查困难、不易预防,是预后较差的癌症之一,对人类的健康带来了巨大的威胁。目前对胆管癌的研究大多集中于肝内胆管癌,而对ECCA的研究相对较少。有研究表明,对于ECCA,采用手术干预联合辅助治疗或新辅助治疗,能获得更高的治愈机会,但仍只有少数患者能达到治愈效果,多数患者因确诊过晚或是受个体差异、基础疾病等多种因素影响,预后不佳^[15]。影响ECCA患者生存预后的因素众多,主要

包括年龄、人种、性别、婚姻状态、组织学类型、肿瘤TNM分期、肿瘤大小、是否接受过手术、放疗和化疗等^[16]。

本研究基于SEER数据库2016—2021年数据,纳入515例接受根治性手术的ECCA患者,首次构建并验证了基于RSF模型的术后总生存率预测模型。相较于传统Cox比例风险模型受限于比例风险假设及线性关系约束,RSF通过集成学习算法自动捕捉变量间复杂交互与非线性效应,为个体化预后评估提供了更优解^[17]。经严格性能验证,RSF模型在区分度、校准度及时间依赖性AUC上均显著

优于Cox比例风险模型。

乔新伟等^[18]基于2004—2015年SEER数据库筛选出3 102例ECCA患者,进行单因素和多因素Cox回归分析,以确定预后因素,并利用Cox回归开发预后列线图,研究结果显示,年龄、T分期、淋巴结转移、远处转移、肿瘤大小、手术治疗、辅助化疗以及婚姻状态是独立预后因素。Ma等^[19]收集了2010—2021年间在西安交通大学第一附属医院接受根治性切除的340例PCCA患者的临床资料,并采用LASSO回归、前向逐步Cox回归、Boruta特征选择、随机森林以及XGBoost等多种机器学习方法进行变量筛选,最终确定阳性切缘、淋巴结转移、总淋巴结计数以及肿瘤分化差为显著预后因素。Tang等^[20]纳入了2015—2022年中国6个医疗中心接受了根治性手术的400例DCCA患者。使用单因素Cox回归和Wald检验筛选出相关的变量。并根据贝叶斯信息准则进行逐步筛选以消除冗余变量,计算风险评分,并利用Cox回归建立列线图,最终确定分化程度、N分期、M分期、癌栓和化疗是其独立预后因素。Hu等^[21]利用2010—2020年SEER数据库并结合来自9家医院的228例DCCA患者数据,进行单因素和多因素Cox回归分析,以确定预后因素,并利用LASSO回归开发预后列线图,其分析表明,临床分期、M分期、手术和化疗是DCCA患者的独立预后因素。从以上研究可知,本研究确定的独立预后因素,均在以往研究中印证,以往研究的C指数也均低于本研究(0.751 vs. 0.713、0.714、0.601、NA)。目前ECCA相关预后模型主要集中在列线图,但它只能预测确切时间点的生存状况,对风险因素对个体结果的影响缺乏直觉,而RSF模型改善了预测的形式;生存概率曲线,从更精确的角度呈现了患者的术后预后;SHAP图能直观地解释风险因素对个体生存结果的影响。基于此,本研究首次证实RSF在ECCA预后预测中的临床转化价值,其生存曲线与SHAP可解释性框架可为制定风险适应性随访策略提供量化依据,有望改善当前依赖AJCC分期的管理模式。与在肿瘤学和医学中广泛用作预后工具的列线图相比,RSF模型提供了一种更灵活的预测方法^[22]。

RSF模型最终筛选出年龄、化疗、肿瘤大小和区域淋巴结阳性率4个变量,与传统Cox比例风险模型在变量选择上存在显著差异。Cox模型基于比例风险和对数线性假设^[23],以解释变量间的独立

效应为目标,因此纳入了包括N分期、人种、收入等7个变量。然而,该模型在处理非线性关系与交互作用方面存在局限。相比之下,RSF作为机器学习方法,以预测精度为核心目标,通过集成决策树自动捕捉变量间复杂的非线性及交互效应^[24]。其变量重要性评估更直接反映各变量对预测准确度的贡献。RSF的变量选择体现出更高信息浓度与临床适用性:区域淋巴结阳性率作为连续变量,替代了传统N分期,更精细地量化淋巴结转移负荷,提供更准确的预后信息。其余变量(年龄、化疗、肿瘤大小)则通过非线性和交互效应承载重要预测价值。该模型仅基于4个易获取的临床变量,即实现优越预测性能,具有良好的临床可操作性。研究表明,在ECCA预后评估中,应优先将区域淋巴结阳性率作为连续变量使用,而RSF为整合多变量、生成个体化生存预测提供了高效可靠的工具。

年龄的预后价值与Alvaro等^[25]多中心队列研究一致,可能归因于老年患者免疫衰老及术后并发症发生风险增加^[26]。因此,建议对≥70岁患者采用老年综合评估指导治疗强度调整。辅助化疗的生存获益在本研究中显著,但需强调药物特异性,基于BILCAP III期试验^[27],卡培他滨辅助治疗可延长中位总生存期,而吉西他滨方案未显示总生存期获益,这提示化疗方案选择是预后的关键调节变量,需结合分子分型等。肿瘤负荷的预后权重与Coelen等^[28]的发现一致。本研究通过阈值回归分析发现,肿瘤大小>20 mm时死亡风险骤增,提示该临界值可作为新辅助治疗适应证的重要参考,尤其适用于临界可切除病例。淋巴结转移的层级影响在RSF模型中尤为突出,区域淋巴结阳性率每增加10%,死亡风险升高32%,与Tella等^[29]基于SEER数据库的结论相印证,这强调了术中系统性淋巴结清扫的必要性。尽管AJCC第8版T分期是ECCA预后评估的基础工具^[30],但RSF模型中TNM分期均不显著。这可能由于某些分期患者占比过高削弱了分层区分能力,或提示TNM分期影响被淋巴结转移及辅助治疗效应所掩盖。未来需结合影像组学特征优化TNM分期评估。

本研究仍存在一些局限性。第一,回顾性研究设计可能导致潜在选择偏倚。尽管通过严格的纳入排除标准减少数据噪声,但SEER数据库未记录患者合并症及手术切缘状态等关键预后因素,

可能影响模型预测的全面性。未来需联合多中心前瞻性队列验证模型稳健性。第二,模型的外部泛化性需进一步验证。当前训练集与测试集均来自SEER数据库,虽采用7:3随机划分,但人群特征与亚洲等区域差异显著。建议后续纳入独立数据库,或开展跨人种队列验证,以评估模型普适性。第三,变量缺失限制模型精准性。SEER未记录化疗具体方案、药物剂量及遗传标记,而上述因素已被证实与胆管癌预后及治疗响应显著相关。整合基因组学数据及治疗细节,可构建“多组学-临床”联合模型提升预测效能。第四,辅助/新辅助治疗交互作用尚未解析。本研究仅将化疗作为二分类变量,未区分治疗时机及联合放疗的协同效应。需结合随机对照试验数据,建立动态预测框架评估不同治疗方案对生存的边际贡献,以指导个体化治疗决策。

本研究基于年龄、化疗、肿瘤大小、区域淋巴结活检阳性率建立RSF模型,并预测根治术后ECCA患者生存率。该模型表现出良好的性能,是预测根治术后ECCA患者预后的可靠工具,有望为后续个性化治疗方案的制定提供可靠的依据,进而在改善患者生存质量、延长患者生存期等方面发挥重要作用。

作者贡献声明:吴市委与侍阳共同设计研究;吴市委、肖哲泰和秦占雨共同完成数据提取、整理和分析;王博宇与秦占雨共同制作表格和图片;吴市委与王博宇共同撰写初稿;侍阳与肖哲泰共同校正图表并最后完成全文校正。

利益冲突:所有作者均声明不存在利益冲突。

参考文献

- [1] Elvevi A, Laffusa A, Scaravaglio M, et al. Clinical treatment of cholangiocarcinoma: an updated comprehensive review[J]. *Ann Hepatol*, 2022, 27(5):100737. doi:10.1016/j.aohep.2022.100737.
- [2] Vogel A, Bridgewater J, Edeline J, et al. Biliary tract cancer: ESMO Clinical Practice Guideline for diagnosis, treatment and follow-up[J]. *Ann Oncol*, 2023, 34(2): 127-140. doi: 10.1016/j.annonc.2022.10.506.
- [3] Yang Y, Zhang X. An overview of extrahepatic cholangiocarcinoma: from here to where? [J]. *Front Oncol*, 2023, 13:1171098. doi:10.3389/fonc.2023.1171098.
- [4] Vithayathil M, Khan SA. Current epidemiology of cholangiocarcinoma in Western countries[J]. *J Hepatol*, 2022, 77(6): 1690-1698. doi:10.1016/j.jhep.2022.07.022.
- [5] DeOliveira ML, Cunningham SC, Cameron JL, et al. Cholangiocarcinoma: thirty-one-year experience with 564 patients at a single institution[J]. *Ann Surg*, 2007, 245(5): 755-762. doi: 10.1097/01.sla.0000251366.62632.d3.
- [6] 瞿勇, 曹娟梅, 龚波, 等. 光动力疗法在肝外胆管癌的临床应用和研究进展[J]. *中国普通外科杂志*, 2023, 32(8):1255-1263. doi: 10.7659/j.issn.1005-6947.2023.08.014.
- [7] Farha N, Dima DN, Ullah F, et al. Precision oncology targets in biliary tract cancer[J]. *Cancers (Basel)*, 2023, 15(7): 2105. doi: 10.3390/cancers15072105.
- [8] Wheless M, Agarwal R, Goff L, et al. Current standards, multidisciplinary approaches, and future directions in the management of extrahepatic cholangiocarcinoma[J]. *Curr Treat Options Oncol*, 2024, 25(1): 127-160. doi: 10.1007/s11864-023-01153-5.
- [9] Mizuno T, Ebata T, Yokoyama Y, et al. Adjuvant gemcitabine monotherapy for resectable perihilar cholangiocarcinoma with lymph node involvement: a propensity score matching analysis[J]. *Surg Today*, 2017, 47(2): 182-192. doi: 10.1007/s00595-016-1354-0.
- [10] Istaitieh A, Patel S, Almeray T, et al. Surgical treatment for intrahepatic, peri-hilar, and distal cholangiocarcinoma: 20-single institutional year experience[J]. *Am Surg*, 2023, 89(4): 621-631. doi:10.1177/00031348211034751.
- [11] Tian D, Yan HJ, Huang H, et al. Machine learning-based prognostic model for patients after lung transplantation[J]. *JAMA Netw Open*, 2023, 6(5):e2312022. doi:10.1001/jamanetworkopen.2023.12022.
- [12] Li LW, Liu X, Shen ML, et al. Development and validation of a random survival forest model for predicting long-term survival of early-stage young breast cancer patients based on the SEER database and an external validation cohort[J]. *Am J Cancer Res*, 2024, 14(4):1609-1621. doi:10.62347/OJTY4008.
- [13] Riley RD, Ensor J, Snell KIE, et al. Calculating the sample size required for developing a clinical prediction model[J]. *BMJ*, 2020, 368:m441. doi:10.1136/bmj.m441.
- [14] Vickers AJ, Van Calster B, Steyerberg EW. Net benefit approaches to the evaluation of prediction models, molecular markers, and diagnostic tests[J]. *BMJ*, 2016, 352:i6. doi:10.1136/bmj.i6.
- [15] Doherty B, Nambudiri VE, Palmer WC. Update on the diagnosis

- and treatment of cholangiocarcinoma[J]. *Curr Gastroenterol Rep*, 2017, 19(1):2. doi:10.1007/s11894-017-0542-4.
- [16] Bertuccio P, Malvezzi M, Carioli G, et al. Global trends in mortality from intrahepatic and extrahepatic cholangiocarcinoma[J]. *J Hepatol*, 2019, 71(1): 104–114. doi: 10.1016/j.jhep.2019.03.013.
- [17] Zhou YF, Wang J, Wang XL, et al. A prediction model of elderly hip fracture mortality including preoperative red cell distribution width constructed based on the random survival forest (RSF) and Cox risk ratio regression[J]. *Osteoporos Int*, 2024, 35(4):613–623. doi:10.1007/s00198-023-06988-0.
- [18] 乔新伟, 邱煜婷, 李昊博, 等. 肝外胆管癌患者预后预测模型的建立:一项基于 SEER 数据库的研究[J]. *中国医刊*, 2021, 56(11): 1193–1199. doi:10.3969/j.issn.1008-1070.2021.11.008.
- Qiao XW, Qiu YT, Li HB, et al. Construction of a prediction model for prognosis of extra-hepatic cholangiocarcinoma patients: A SEER based research[J]. *Chinese Journal of Medicine*, 2021, 56(11):1193–1199. doi:10.3969/j.issn.1008-1070.2021.11.008.
- [19] Ma Y, Li Q, Tang Z, et al. Development and validation of a machine learning-based nomogram for survival prediction of patients with hilar cholangiocarcinoma after curative-intent resection[J]. *Sci Rep*, 2025, 15(1):25220. doi:10.1038/s41598-025-10329-y.
- [20] Tang Y, Xu L, Zhang G, et al. Survival analysis and prognostic nomogram for patients with cholangiocarcinoma after radical resection in Asia[J]. *Eur J Surg Oncol*, 2024, 50(12):108659. doi: 10.1016/j.ejso.2024.108659.
- [21] Hu J, Shi Y, Jin L, et al. Predicting survival rates: the power of prognostic nomograms in distal cholangiocarcinoma[J]. *Front Oncol*, 2025, 15:1478836. doi:10.3389/fonc.2025.1478836.
- [22] Balachandran VP, Gonen M, Joshua Smith J, et al. Nomograms in oncology: more than meets the eye[J]. *Lancet Oncol*, 2015, 16(4): e173–e180. doi:10.1016/S1470-2045(14)71116-7.
- [23] Shamsutdinova D, Stamate D, Stahl D. Balancing accuracy and Interpretability: an R package assessing complex relationships beyond the Cox model and applications to clinical prediction[J]. *Int J Med Inform*, 2025, 194: 105700. doi: 10.1016/j.ijmedinf.2024.105700.
- [24] 陈哲, 许恒敏, 李哲轩, 等. 随机生存森林:基于机器学习算法的生存分析模型[J]. *中华预防医学杂志*, 2021, 55(1):104–109. doi: 10.3760/cma.j.cn112150-20200911-01197.
- Chen Z, Xu HM, Li ZX, et al. Random survival forest: applying machine learning algorithm in survival analysis of biomedical data[J]. *Chinese Journal of Preventive Medicine*, 2021, 55(1):104–109. doi:10.3760/cma.j.cn112150-20200911-01197.
- [25] Alvaro D, Bragazzi MC, Benedetti A, et al. Cholangiocarcinoma in Italy: A national survey on clinical characteristics, diagnostic modalities and treatment. Results from the "Cholangiocarcinoma" committee of the Italian Association for the Study of Liver disease[J]. *Dig Liver Dis*, 2011, 43(1): 60–65. doi: 10.1016/j.dld.2010.05.002.
- [26] Fulop T, Larbi A, Dupuis G, et al. Immunosenescence and inflammation as two sides of the same coin: friends or foes? [J]. *Front Immunol*, 2018, 8:1960. doi:10.3389/fimmu.2017.01960.
- [27] Seita K, Ebata T, Mizuno T, et al. Phase 2 trial of adjuvant chemotherapy with S-1 for node-positive biliary tract cancer (N-SOG 09)[J]. *Ann Surg Oncol*, 2020, 27(7):2348–2356. doi:10.1245/s10434-020-08355-3.
- [28] Coelen RJS, Ruys AT, Wiggers JK, et al. Development of a risk score to predict detection of metastasized or locally advanced perihilar cholangiocarcinoma at staging laparoscopy[J]. *Ann Surg Oncol*, 2016, 23(Suppl 5): 904–910. doi: 10.1245/s10434-016-5531-6.
- [29] Tella SH, Kommalapati A, Yadav S, et al. Novel staging system using carbohydrate antigen (CA) 19-9 in extra-hepatic cholangiocarcinoma and its implications on overall survival[J]. *Eur J Surg Oncol*, 2020, 46(5): 789–795. doi: 10.1016/j.ejso.2020.01.016.
- [30] Lillemoe KD, Yeo CJ, Cameron JL. Pancreatic cancer: state-of-the-art care[J]. *CA Cancer J Clin*, 2000, 50(4):241–268. doi:10.3322/canjclin.50.4.241.

(本文编辑 姜晖)

本文引用格式: 吴市委, 肖哲泰, 秦占雨, 等. 基于随机生存森林模型的肝外胆管癌根治术后预后预测模型的构建与验证[J]. *中国普通外科杂志*, 2025, 34(8): 1696–1708. doi: 10.7659/j.issn.1005-6947.250160

Cite this article as: Wu SW, Xiao ZT, Qin ZY, et al. Development and validation of a random survival forest model for prognosis prediction in extrahepatic cholangiocarcinoma after radical resection[J]. *Chin J Gen Surg*, 2025, 34(8): 1696–1708. doi: 10.7659/j.issn.1005-6947.250160