

【DOI】 10.3969/j.issn.1671-6450.2022.12.008

论著·临床

胃肠胰神经内分泌肿瘤肝转移患者预后列线图的建立

赖琪琪, 危潇, 李明, 谭诗云

基金项目: 国家自然科学基金资助项目(82004114)

作者单位: 430060 武汉大学人民医院消化内科

通信作者: 谭诗云, E-mail: tanshiyun@medmail.com.cn

【摘要】目的 分析胃肠胰神经内分泌肿瘤(GEP-NEN)肝转移患者的预后影响因素,并建立有效的列线图模型。方法 收集美国国立癌症研究所监测、流行病学和最终结果(SEER)数据库2010—2018年GEP-NEN肝转移患者的临床信息,基于COX比例风险回归模型筛选的预后独立影响因素构建预测患者1、3、5年癌症特异性生存率(CSS)的列线图,并评估该模型的区分度及校准度。结果 共纳入GEP-NEN肝转移患者1 154例,其中建模组808例,验证组346例。COX多因素分析显示,年龄 ≥ 59 岁、分化程度低分化和未分化、N1和N2分期为预后不良的独立危险因素[$HR(95\%CI) = 1.84(1.51 \sim 2.24)$ 、 $4.80(3.59 \sim 6.43)$ 、 $3.29(2.30 \sim 4.70)$ 、 $1.37(1.09 \sim 1.72)$ 、 $3.16(1.91 \sim 5.22)$] ,原发性肿瘤位于小肠、胰腺及行原发灶手术为其独立保护因素[$HR(95\%CI) = 0.38(0.23 \sim 0.63)$ 、 $0.66(0.44 \sim 0.99)$ 、 $0.46(0.35 \sim 0.60)$]。建模组和验证组的一致性指数分别为0.805($95\%CI 0.755 \sim 0.846$)和0.814($95\%CI 0.733 \sim 0.875$) ,2组1、3、5年特异性生存率的受试者工作特征曲线下面积分别为0.900、0.893、0.853和0.879、0.879、0.856,校准曲线表明模型预测的生存率与实际生存率之间具有良好的一致性。结论 年龄 < 59 岁、小肠和胰腺原发肿瘤、分化程度好、N0分期、行原发灶手术的患者预后较好,由以上因素建立的列线图模型对GEP-NEN肝转移患者的预后具有良好的预测能力。

【关键词】 胃肠胰神经内分泌肿瘤;肝转移;预后;列线图;SEER数据库

【中图分类号】 R735.2

【文献标识码】 A

Establishment of prognostic nomogram for patients with gastrointestinal pancreatic neuroendocrine tumors with liver metastasis Lai Qiqi, Wei Xiao, Li Ming, Tan Shiyun. Department of Gastroenterology, Renmin Hospital of Wuhan University, Hubei Province, Wuhan 430060, China

Corresponding author: Tan Shiyun, E-mail: tanshiyun@medmail.com.cn

Funding program: National Natural Science Foundation of China (82004114)

【Abstract】 **Objective** To analyze the prognostic factors of patients with gastrointestinal pancreatic neuroendocrine tumor (GEP-NEN) with liver metastasis, and establish an effective nomogram model. **Methods** Collect the clinical information of GEP-NEN patients with liver metastasis from 2010 to 2018 in the National Cancer Institute Surveillance, Epidemiology and End Results (SEER) database. Based on the independent prognostic factors screened by COX proportional hazard regression model, an nomograph was constructed to predict the 1, 3, and 5 year cancer specific survival (CSS) of patients, and the differentiation and calibration of the model were evaluated. **Results** 1 154 patients with liver metastasis from GEP-NEN were enrolled, including 808 in the modeling group and 346 in the validation group. COX multivariate analysis showed that age ≥ 59 years, poorly differentiated and undifferentiated, N1 and N2 stage were independent risk factors for prognosis [$HR(95\%CI) = 1.84(1.51 - 2.24)$, $4.80(3.59 - 6.43)$, $3.29(2.30 - 4.70)$, $1.37(1.09 - 1.72)$, $3.16(1.91 - 5.22)$]. Primary tumors located in the small intestine and pancreas and primary focus surgery were independent protective factors [$HR(95\%CI) = 0.38(0.23 - 0.63)$, $0.66(0.44 - 0.99)$, $0.46(0.35 - 0.60)$]. The consistency indexes of the modeling group and the validation group were 0.805 ($95\%CI 0.755 - 0.846$) and 0.814 ($95\%CI 0.733 - 0.875$), respectively. The area under the working curve of the subjects with 1, 3, and 5-year specific survival rates in the two groups were 0.900, 0.893, 0.853, and 0.879, 0.879, 0.856, respectively. The predicted survival rate of the model was in good consistency with the actual survival rate. **Conclusion** The patients with age < 59 years, primary tumors of small intestine and pancreas, good differentiation, N0 staging, and primary focus surgery had a good prognosis. The nomogram model established by the above factors had a good predictive ability for the prognosis of patients with GEP-NEN liver metastasis.

[Key words] Gastroenteropancreatic neuroendocrine neoplasms; Liver metastasis; Prognosis; Nomogram; SEER database

胃肠胰神经内分泌肿瘤 (gastroenteropancreatic neuroendocrine neoplasm, GEP-NEN) 是一类起源于胃、肠、胰腺等神经内分泌细胞的异质性罕见肿瘤。近年来,随着对疾病认识的深入和相关诊疗技术的发展,GEP-NEN 发病率在全球范围内显著上升。如美国的发病率从 1975 年的 1.05/10 万人年上升至 2015 年的 5.45/10 万人年^[1];日本 2016 年 GEP-NEN 发病率为 2.84/10 万人年^[2];我国 GEP-NEN 的发病率同样呈上升趋势,从 1996 年的 0.244/10 万人年上升至 2015 年的 3.162/10 万人年^[3]。GEP-NEN 患者多合并远处转移,其中肝脏是最常见的转移器官^[4]。与早期患者相比,GEP-NEN 肝转移患者生存时间更短。已有研究证实,肝转移是 GEP-NEN 患者预后不良的主要危险因素^[1,5]。由于其生物学行为的异质性和治疗的复杂性,GEP-NEN 患者的预后难以评估。目前,对于此类患者的预后判断主要根据美国癌症联合委员会和欧洲神经内分泌肿瘤学会制定的 TNM 分期系统。在第 8 版分期标准中,将存在肝转移的 GEP-NEN 患者分为 IV 期^[6]。研究发现,采用 TNM 分期评估预后简单方便,但缺乏准确性^[7]。单一的解剖学分期系统未考虑其他临床病理特征如年龄、肿瘤分化、肿瘤大小、肿瘤部位、手术方式等对预后的影响^[1]。而基于多种预后因素分析构建的预测模型,有望解决现有分期系统的局限性。近年来已陆续有研究开发验证 GEP-NEN 预后模型,但高质量系统性的 GEP-NEN 肝转移预后模型少见^[5]。本研究通过美国国立癌症研究所监测、流行病学和最终结果 (surveillance epidemiology and end results, SEER) 数据库提取 GEP-NEN 肝转移患者临床信息,分析预后相关因素,建立预测 GEP-NEN 肝转移患者 1、3、5 年癌症特异性生存率 (cancer specific survival, CSS) 的列线图模型,旨在帮助临床医生快速识别高危患者并制定个体化治疗方案,报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 使用 SEER * Stat 软件 (8.4.0 版本) 提取 SEER 数据库中 2010—2018 年登记的 GEP-NEN 患者临床病理及预后资料。纳入标准: (1) 选择 ICD-O-3 解剖学代码: 胃 C16.0 ~ C16.9, 小肠 C17.0 ~ C17.9 和 C24.1, 阑尾 C18.1, 结肠 C18.0 和 C18.2 ~ C18.9, 直肠 C19.9 和 C20.9, 胰腺 C25.0 ~ C25.9; (2) 选择 ICD-O-3 组织学代码: 8013、8041、8150 ~ 8157、8240 ~ 8249; (3) 伴肝转移。排除标准: (1) 多个

原发肿瘤; (2) 病例来源于死亡或尸检报告; (3) 未经组织学或脱落细胞学确诊; (4) 伴骨、脑、肺等其他器官转移; (5) 随访信息不完整且随访 1 个月内死亡; (6) 肿瘤分化程度、肿瘤大小、T 分期、N 分期等重要数据缺失。经病例筛选流程最终选取 GEP-NEN 肝转移患者 1 154 例。

1.2 研究方法 纳入性别、年龄、种族、婚姻状态、原发肿瘤部位、肿瘤大小、分化程度、T 分期、N 分期、原发灶手术、转移灶手术、化疗、随访等信息。将 1 154 例患者按照 7:3 比例随机分为建模组和验证组。对上述所有变量进行单因素和多因素分析,筛选出影响预后的独立危险因素构建列线图,并进行内部验证。生存时间定义为从确诊日期至死亡或末次随访的日期。观察终点为癌症特异性生存。将末次随访时仍存活或非因肿瘤死亡或死亡原因不明者作为删失数据处理。

1.3 统计学方法 使用 R 软件 (4.1.2 版本) 和 SPSS 26.0 分析数据。计数资料采用频数或率 (%) 表示,组间比较采取 χ^2 检验。利用 R 中的 “survivalROC” 包计算最佳截断值,将连续性变量转化为分类变量。采用单因素和多因素 COX 比例风险回归确定预后的独立影响因素。纳入多因素分析中 $P < 0.05$ 的变量建立列线图模型,绘制受试者工作特征曲线 (receiver operating curve, ROC),通过一致性指数 (concordance index, C-index) 及曲线下面积 (area under curve, AUC) 评估模型的区分度,以校准曲线评估模型预测与实际生存率的差异,以 Bootstrap 法进行 500 次重复抽样。生存分析采用 Kaplan-Meier 法 (Log-Rank 检验),生存曲线由 GraphPad Prism 9.0 绘制。 $P < 0.05$ 为差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 患者临床病理特征 共从 SEER 数据库中提取 GEP-NEN 肝转移患者 1 154 例,其中建模组 808 例,验证组 346 例,2 组患者基线资料比较差异无统计学意义 ($P > 0.05$),具有可比性,见表 1。

2.2 GEP-NEN 肝转移患者生存分析 GEP-NEN 肝转移患者总体中位生存时间为 64 个月,其中建模组患者的中位生存时间为 57 个月,其 1、3、5 年 CSS 分别为 75.2%、59.1%、49.7%;验证组的中位生存期为 84 个月,其 1、3、5 年 CSS 分别为 76.5%、60.8%、53.3%。利用 COX 比例风险回归模型对建模组所有变量进行单因素分析,结果显示,GEP-NEN 肝转移患者生存预后与年龄、肿瘤部位、分化程度、肿瘤大小、N 分期、化

表 1 GEP-NEN 肝转移患者临床病理特征 [例(%)]

Tab. 1 Clinical and pathological characteristics of patients with liver metastasis from GEP-NEN

项 目	总人群 ($n=1\ 154$)	建模组 ($n=808$)	验证组 ($n=346$)	χ^2 值	P 值
性别	男	614(53.2)	440(54.5)	1.689	0.194
	女	540(46.8)	368(45.5)		
年龄(岁)	<59	559(48.4)	385(47.6)	0.676	0.411
	≥59	595(51.6)	423(52.4)		
婚姻状态	未婚	196(17.0)	134(16.6)	4.070	0.254
	已婚	693(60.0)	495(61.2)		
	离异/丧偶	203(17.6)	142(17.6)		
	未知	62(5.4)	37(4.6)		
种族	白种人	939(81.3)	669(82.8)	4.066	0.131
	黑种人	139(12.2)	92(11.4)		
	其他	76(6.5)	47(5.8)		
原发肿瘤部位	胃	47(4.1)	35(4.3)	2.839	0.417
	小肠	433(37.5)	303(37.5)		
	结直肠	284(24.6)	189(23.4)		
	胰腺	390(33.8)	281(34.8)		
肿瘤分化程度	高分化	571(49.5)	406(50.2)	1.339	0.720
	中分化	242(21.0)	170(21.1)		
	低分化	227(19.7)	152(18.8)		
	未分化	114(9.8)	80(9.9)		
肿瘤大小(cm)	<2	195(16.9)	139(17.2)	0.776	0.679
	2~4	435(37.7)	298(36.9)		
	≥4	524(45.4)	371(45.9)		
T 分期	T1	39(3.4)	28(3.5)	2.417	0.660
	T2	221(19.2)	163(20.2)		
	T3	496(43.0)	345(42.7)		
	T4	306(26.5)	207(25.6)		
	TX	92(7.9)	65(8.0)		
N 分期	N0	348(30.2)	243(30.3)	1.318	0.725
	N1	725(62.8)	502(62.1)		
	N2	33(2.9)	25(3.1)		
	NX	48(4.1)	36(4.5)		
原发灶手术	无	366(31.8)	268(33.2)	2.625	0.105
	有	788(68.2)	540(66.8)		
转移灶手术	无	780(67.6)	552(68.3)	0.648	0.421
	有	374(32.4)	256(31.7)		
化疗	无	697(60.4)	476(58.9)	2.963	0.085
	有	457(39.6)	332(41.1)		

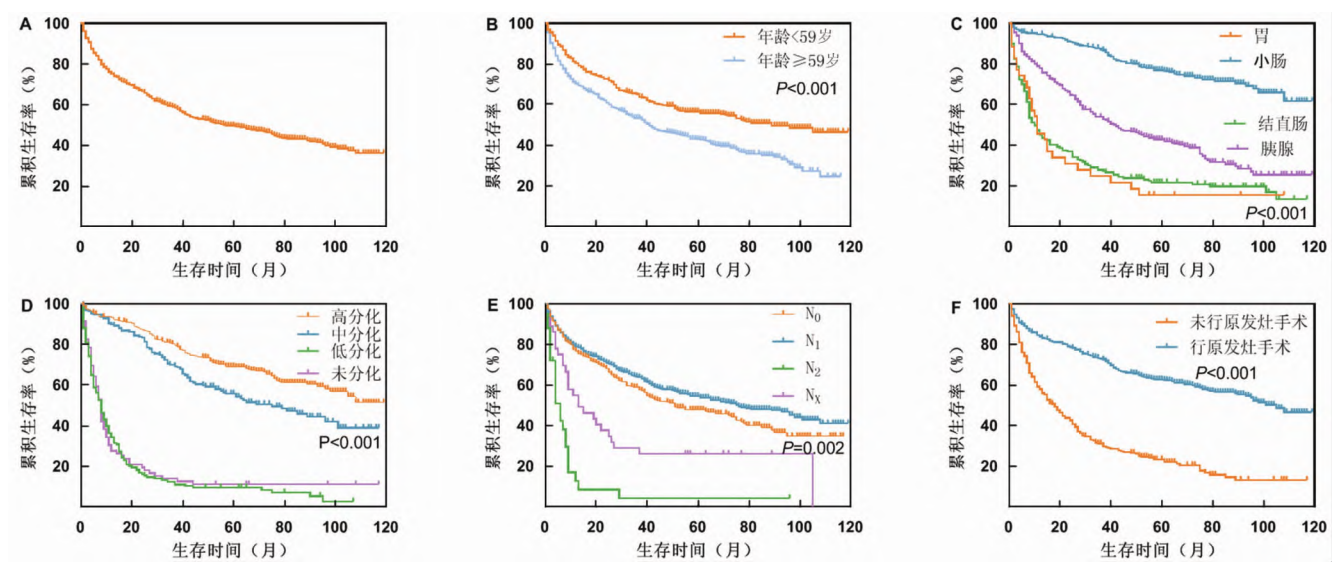
疗和原发灶、转移灶手术密切相关(P 均 <0.05),而与性别、T分期等因素无关(P 均 >0.05),见表2。进一步多因素分析显示,年龄 ≥ 59 岁、分化程度低分化、未分化、N1、N2分期是 GEP-NEN 肝转移患者预后不良的独立危险因素(P 均 <0.01)。原发肿瘤位于小肠($HR=0.38, 95\% CI 0.23 \sim 0.63, P<0.001$)和胰腺($HR=0.66, 95\% CI 0.44 \sim 0.99, P=0.042$)及行原发灶手术($HR=0.46, 95\% CI 0.35 \sim 0.60, P<0.001$)的患者预后更好。对上述独立预后因素进行亚组分析, Log-rank 检验表明,亚组之间的生存差异均有统计学意义(P 均 <0.01),生存曲线见图1。

2.3 预后列线图模型的建立及验证 纳入多因素分

析有统计学意义的变量构建预测 GEP-NEN 肝转移患者1、3、5年CSS的列线图模型,见图2。在列线图中计算各个预测变量的数值得到总分,然后根据总分轴向下作垂直线得到对应的预测生存率。通过C-index和ROC曲线评价模型的区分度,建模组C-index为0.805($95\% CI 0.755 \sim 0.846$),1、3、5年CSS的AUC分别为0.900、0.893、0.853。验证组的C-index为0.814($95\% CI 0.733 \sim 0.875$),1、3、5年CSS的AUC分别为0.879、0.879、0.856,见图3。绘制校准曲线来评价模型的准确性,见图4。在建模组和验证组中,模型预测的生存率与实际生存率之间均具有良好的一致性,提示该列线图能准确预测患者的生存预后情况。

表 2 影响建模组生存预后的单因素和多因素分析
Tab.2 Single factor and multi factor analysis of modeling group

项 目		单因素 COX 回归		多因素 COX 回归	
		HR(95% CI)	P 值	HR(95% CI)	P 值
性别	男	1			
	女	0.86(0.71 ~ 1.04)	0.124		
年龄(岁)	<59	1			
	≥59	0.65(0.53 ~ 0.78)	<0.001	1.84(1.51 ~ 2.24)	<0.001
肿瘤部位	胃	1			
	小肠	0.15(0.10 ~ 0.22)	<0.001	0.38(0.23 ~ 0.63)	<0.001
	结直肠	0.89(0.60 ~ 1.32)	0.559	1.19(0.79 ~ 1.81)	0.408
	胰腺	0.47(0.32 ~ 0.69)	<0.001	0.66(0.44 ~ 0.99)	0.042
分化程度	高分化	1			
	中分化	1.54(1.17 ~ 2.01)	0.002	1.31(1.00 ~ 1.72)	0.052
	低分化	7.99(6.25 ~ 10.21)	<0.001	4.80(3.59 ~ 6.43)	<0.001
	未分化	6.98(5.19 ~ 9.39)	<0.001	3.29(2.30 ~ 4.70)	<0.001
肿瘤大小(cm)	<2	1			
	2-4	1.67(1.18 ~ 2.36)	0.004	1.05(0.73 ~ 1.52)	0.777
	≥4	3.63(2.61 ~ 5.06)	<0.001	1.15(0.78 ~ 1.69)	0.486
T 分期	T1	1			
	T2	1.15(0.65 ~ 2.01)	0.631		
	T3	0.81(0.47 ~ 1.41)	0.458		
	T4	1.12(0.64 ~ 1.95)	0.698		
	TX	2.64(1.47 ~ 4.75)	0.001		
N 分期	N0	1			
	N1	0.82(0.67 ~ 1.01)	0.066	1.37(1.09 ~ 1.72)	0.007
	N2	4.77(3.04 ~ 7.48)	<0.001	3.16(1.91 ~ 5.22)	<0.001
	NX	1.96(1.30 ~ 2.96)	0.001	1.16(0.76 ~ 1.78)	0.482
化疗	无/未知	1			
	有	2.33(1.93 ~ 2.82)	<0.001	0.95(0.75 ~ 1.19)	0.647
转移灶手术	无	1			
	有	0.42(0.33 ~ 0.53)	<0.001	0.82(0.62 ~ 1.07)	0.135
原发灶手术	无	1			
	有	0.32(0.26 ~ 0.38)	<0.001	0.46(0.35 ~ 0.60)	<0.001



注:A. 总人群生存曲线;B. 年龄;C. 肿瘤部位;D. 分化程度;E. N 分期;F. 原发灶手术

图 1 建模组不同亚组 K-M 生存曲线

Fig.1 K-M survival curve of different subgroups of modeling group

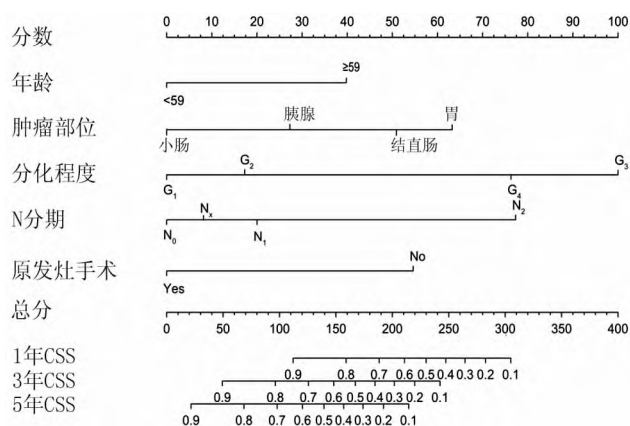
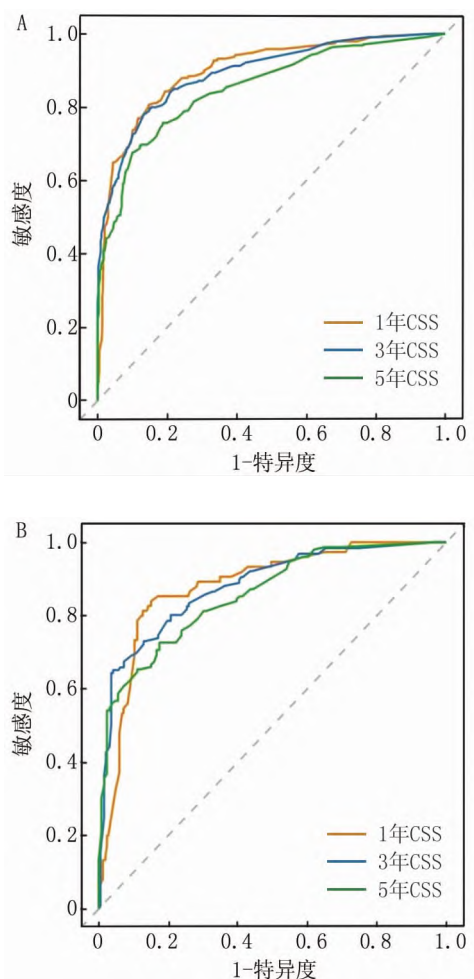


图2 预测 GEP-NEN 肝转移患者 1、3、5 年 CSS 的列线图模型

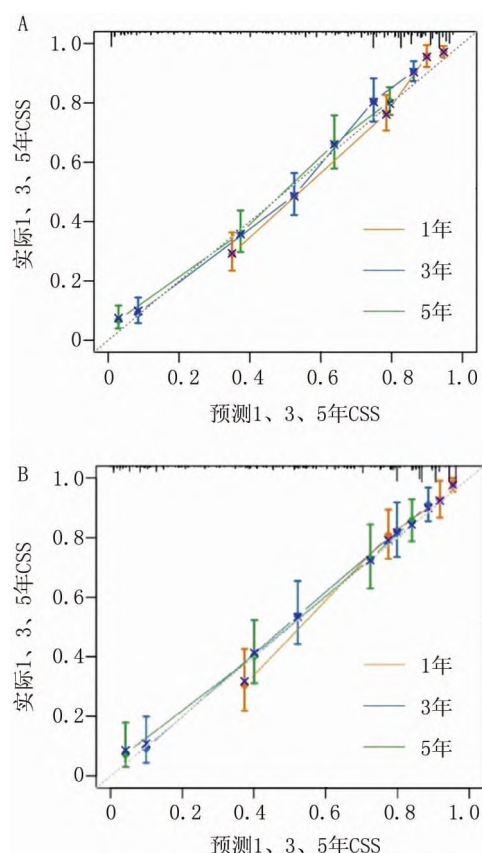
Fig. 2 nomograph model for predicting CSS in patients with GEP-NEN liver metastasis in 1, 3 and 5 years



注: A. 建模组 B. 验证组

图3 列线图预测患者 1、3、5 年 CSS 的 ROC 曲线

Fig. 3 nomogram predicts the ROC curve of CSS of patients in 1, 3 and 5 years



注: A. 建模组 B. 验证组

图4 预测 1、3、5 年 CSS 的校准曲线

Fig. 4 Forecast the calibration curve of CSS in the first, third and fifth years

3 讨论

近 30 年来, GEP-NEN 发病率呈持续上升趋势, 据 SEER 数据库统计, 其总体发病率增加了 6 倍左右^[1]。GEP-NEN 患者多无特异性临床表现, 常在体检时偶然发现, 少数患者存在肿瘤压迫、转移症状或特异性综合征。因其发病较隐匿, 就诊时间晚, 往往初诊时便发现合并远处转移, 其中肝脏是最常见转移部位, 8.7% ~ 21.0% 的患者伴发肝转移^[1, 8-9]。肝转移患者容易出现类癌综合征, 有发生胆道梗阻甚至肝衰竭并发症的可能, 其生活质量通常较低。研究发现, GEP-NEN 肝转移患者 5 年生存率仅为 18% ~ 43%^[8, 10]。因此, 有必要为此类患者建立一个准确有效的预测模型。列线图是目前预测癌症患者预后最为简单可靠的决策工具之一, 已被广泛应用于临床。既往研究已证实列线图能较好地评估胃 NEN、小肠 NEN 和胰腺 NEN 等的生存情况^[11-13]。然而, 针对 GEP-NEN 肝转移的预测模型较少且不全面^[9]。本研究基于 SEER 数据库中大量 GEP-NEN 肝转移患者的临床数据来构建列线图模型,

以期准确评估此类患者预后。

本研究发现,年龄、肿瘤分化程度、肿瘤部位、N 分期和原发灶手术是 GEP-NEN 肝转移患者预后的独立影响因素。其中分化程度是影响预后的最重要因素。在列线图模型中可观察到,肿瘤分化程度线段最长,相应得分占比最大。多因素分析显示,低分化或未分化患者的死亡风险是高、中分化患者的 3~4 倍。分化程度差与 GEP-NEN 肝转移患者的预后不良密切相关^[1,10]。本研究表明,T 分期与患者预后无关,与之前研究报道一致,究其原因,可能是患者已发生远处转移,疾病已进展至晚期,T 分期影响有限。对于 N 分期与预后的关系,不同研究结论不一,可能与其纳入的 N 分期患者不同有关^[8,10]。在本研究中,N2 分期预后较差。此外,不同肿瘤部位的患者,其生存时间存在显著差异。研究报道,原发肿瘤位于小肠、胰腺、胃和结直肠的 NEN 肝转移患者的中位生存时间分别为 42、23、13 和 10 个月^[10]。本研究得出了相似结果,小肠 NEN 肝转移患者预后最好,胰腺次之,胃和结直肠 NEN 患者预后较差。其原因可能为小肠 NEN 尤其是合并肝转移的患者多有类癌综合征表现,临床上易被早期诊断与治疗。功能性 NEN 好发于胰腺,其可分泌生理功能不同的激素,常表现为特异性综合征,同样易被早期诊治^[14-15]。而胃和结直肠 NEN 多为无功能性肿瘤,临床症状不典型,易被误诊和漏诊,肝转移后更具侵袭性,因此其长期生存率远低于小肠 NEN 和胰腺 NEN。对于老年高危人群,笔者建议定期行胃肠镜检查以便早期发现和诊治胃肠 NEN。

GEP-NEN 肝转移患者最有效的治疗方式是手术切除原发灶和转移灶,只有少数患者符合根治性手术要求,即使不能完整切除,切除 90% 以上的肝转移瘤也能降低肿瘤负担,使患者生存受益^[15]。虽然目前指南尚未推荐对肝转移患者常规行原发灶手术切除,但多数研究已表明,无论是否切除转移灶,原发灶手术均能显著延长 GEP-NEN 肝转移患者的总体生存率^[16-18]。本研究中接受原发灶手术患者的死亡风险减少 54% ($P < 0.01$)。原发灶切除能改善预后的可能原因是:一方面原发灶切除可以减轻肿瘤负担,减少激素分泌,缓解类癌综合征和局部肿瘤压迫症状,降低并发症发生率(如肠梗阻、肠缺血坏死等)^[16]。另一方面,原发灶可能具有诱导转移灶癌旁组织产生促进转移瘤增殖的必需激素和生长因子的重要作用,原发灶切除后可在一定程度上延缓肝转移进展。因此,笔者建议对能耐受手术的患者积极行原发灶切除。此外,本研究还探讨了化疗对 GEP-NEN 肝转移患者生存预

后的影响,单因素分析显示化疗与预后有关,但多因素分析结果表明化疗不是独立预后因素。目前将化疗纳入 GEP-NEN 预后分析的研究较少,后续仍需更多研究验证。

本研究纳入临床常见预测因素建立并验证了 GEP-NEN 肝转移患者的预后模型,并用列线图将其可视化。建模组和验证组 C-index 及 AUC 均较高,且其 1、3、5 年 CSS 的校准曲线拟合较好,提示该模型的区分度及校准度良好,对于临床医师评估 GEP-NEN 肝转移患者的生存预后有较高价值。当然,本研究也存在一些不足之处。首先,这是一项回顾性研究,选择偏倚造成的系统误差不可避免;其次 SEER 数据库缺乏肿瘤 ki-67 指数、放化疗方案及疗程、具体手术方式、临床症状等重要信息,因此在本研究中无法分析这些因素对预后的影响;再者,本研究排除了临床病理资料不全的病例,这可能会导致结果有所偏差。此外,尽管本研究结果显示该列线图模型预测能力较好,但其仅进行了内部验证,未来仍需多中心、大样本、前瞻性的临床研究来验证其长期性能和外部适用性。

利益冲突:所有作者声明无利益冲突

作者贡献声明

赖琪琪:设计研究方案,资料收集整理,实施研究过程,论文撰写;危潇:资料收集整理,实施研究过程,文献调研与整理;李明:统计学分析,论文修改;谭诗云:提出研究思路,论文审核

参考文献

- [1] Xu Z, Wang L, Dai S, et al. Epidemiologic trends of and factors associated with overall survival for patients with gastroenteropancreatic neuroendocrine tumors in the United States[J]. JAMA Netw Open, 2021, 4 (9): e2124750. DOI: 10. 1001/jamanetworkopen. 2021. 24750.
- [2] Masui T, Ito T, Komoto I, et al. Recent epidemiology of patients with gastro-entero-pancreatic neuroendocrine neoplasms (GEP-NEN) in Japan: a population-based study[J]. BMC Cancer, 2020, 20 (1): 1104. DOI: 10. 1186/s12885-020-07581-y.
- [3] Chang JS, Chen LT, Shan YS, et al. An updated analysis of the epidemiologic trends of neuroendocrine tumors in Taiwan[J]. Sci Rep, 2021, 11 (1): 7881. DOI:10. 1038/s41598-021-86839-2.
- [4] Cloyd JM, Ejaz A, Konda B, et al. Neuroendocrine liver metastases: A contemporary review of treatment strategies[J]. Hepatobiliary Surg Nutr, 2020, 9 (4): 440-451. DOI:10. 21037/hbsn. 2020. 04. 02.
- [5] Xie S, Li L, Wang X, et al. Development and validation of a nomogram for predicting the overall survival of patients with gastroenteropancreatic neuroendocrine neoplasms[J]. Medicine (Baltimore), 2021, 100 (2): e24223. DOI:10. 1097/MD. 00000000000024223.
- [6] Amin MB, Greene FL, Edge SB, et al. The Eighth Edition AJCC Cancer Staging Manual: Continuing to build a bridge from a population-based to a more "personalized" approach to cancer staging[J]. CA Cancer J Clin, 2017, 67 (2): 93-99. DOI:10. 3322/caac. 21388.

- [7] Gong P, Chen C, Wang Z, et al. Prognostic significance for colorectal carcinoid tumors based on the 8th edition TNM staging system[J]. *Cancer Med*, 2020, 9(21): 7979-7987. DOI: 10. 1002/cam4. 3431.
- [8] Ding X, Tian S, Hu J, et al. Risk and prognostic nomograms for colorectal neuroendocrine neoplasm with liver metastasis: a population-based study[J]. *Int J Colorectal Dis*, 2021, 36(9): 1915-1927. DOI: 10. 1007/s00384-021-03920-y.
- [9] Dasari A, Shen C, Halperin D, et al. Trends in the incidence, prevalence, and survival outcomes in patients with neuroendocrine tumors in the United States[J]. *JAMA Oncol*, 2017, 3(10): 1335-1342. DOI: 10. 1001/jamaoncol. 2017. 0589.
- [10] Xu G, Xiao Y, Hu H, et al. A nomogram to predict individual survival of patients with liver-limited metastases from gastroenteropancreatic neuroendocrine neoplasms: A US Population-Based Cohort Analysis and Chinese Multicenter Cohort Validation Study[J]. *Neuroendocrinology*, 2022, 112(3): 263-275. DOI: 10. 1159/000516812.
- [11] 王游梁, 郭宇, 张日虹, 等. 胃神经内分泌肿瘤的生存预测列线图模型的建立和验证[J]. *中华胃肠外科杂志*, 2021, 24(10): 883-888. DOI: 10. 3760/cma. j. cn. 441530-20210716-00283.
- [12] Levy S, van Veenendaal LM, Korse CM, et al. Survival in patients with neuroendocrine tumours of the small intestine: Nomogram validation and predictors of survival[J]. *J Clin Med*, 2020, 9(8): 2502. DOI: 10. 3390/jcm9082502.
- [13] Cai JS, Chen HY, Lu YF, et al. A prognostic nomogram in patients with distant metastasis of pancreatic neuroendocrine tumors: a population-based study[J]. *Future Oncol*, 2020, 16(2): 4369-4379. DOI: 10. 2217/fon-2019-0545.
- [14] 中华医学会消化病学分会胃肠激素与神经内分泌肿瘤学组. 胃肠胰神经内分泌肿瘤诊治专家共识(2020·广州)[J]. *中华消化杂志*, 2021, 41(2): 76-87. DOI: 10. 3760/cma. j. cn3113672021010400007.
- [15] Zheng M, Li Y, Li T, et al. Resection of the primary tumor improves survival in patients with gastro-entero-pancreatic neuroendocrine neoplasms with liver metastases: A SEER-based analysis[J]. *Cancer Med*, 2019, 8(11): 5128-5136. DOI: 10. 1002/cam4. 2431.
- [16] Polcz M, Schlegel C, Edwards GC, et al. Primary tumor resection offers survival benefit in patients with metastatic midgut neuroendocrine tumors[J]. *Ann Surg Oncol*, 2020, 27(8): 2795-2803. DOI: 10. 1245/s10434-020-08602-7.
- [17] Pavel M, Oberg K, Falconi M, et al. Gastroenteropancreatic neuroendocrine neoplasms: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up[J]. *Ann Oncol*, 2020, 31(7): 844-860. DOI: 10. 1016/j.annonc. 2020. 03. 304.
- [18] Givi B, Pommier SJ, Thompson AK, et al. Operative resection of primary carcinoid neoplasms in patients with liver metastases yields significantly better survival[J]. *Surgery*, 2006, 140(6): 891-898. DOI: 10. 1016/j. surg. 2006. 07. 033.

(收稿日期: 2022-09-16)

(上接 1263 页)

- Liu L, Dong J, Zhang Y. Expression and significance of tumor metastasis related gene 1 and vascular endothelial growth factor C in lung cancer[J]. *Journal of Clinical Internal Medicine*, 2021, 38(12): 822-825. DOI: 10. 3969/j. issn. 1001-9057. 2021. 12. 008.
- [18] Nomori H, Yamazaki I, Machida Y, et al. Lobectomy versus segmentectomy: a propensity score-matched comparison of postoperative complications, pulmonary function and prognosis[J]. *Interact Cardiovasc Thorac Surg*, 2022, 34(1): 57-65. DOI: 10. 1093/icvts/ivab212.
- [19] Tane S, Nishio W, Nishioka Y, et al. Evaluation of the residual lung function after thoracoscopic segmentectomy compared with lobectomy[J]. *Ann Thorac Surg*, 2019, 108(5): 1543-1550. DOI: 10. 1016/j. athoracsurg. 2019. 05. 052.
- [20] 朱云柯, 周健, 蒲强, 等. “肺表面段间比例标志”用于肺段切除术段间平面识别的初步验证研究[J]. *中国胸心血管外科临床杂志*, 2021, 28(12): 1476-1481. DOI: 10. 7507/1007-4848. 202111054.
- Zhu YK, Zhou J, Pu Q, et al. A preliminary validation of the “lung surface intersegmental constant proportion landmarks” in identifying intersegmental planes during segmentectomy[J]. *Chin J Clin Thorac Cardiovasc Surg*, 2021, 28(12): 1476-1481. DOI: 10. 7507/1007-4848. 202111054.
- [21] Xu Z, Gao X, Ren B, et al. A bibliometric analysis of segmentectomy versus lobectomy for non-small cell lung cancer research (1992-2019)[J]. *Medicine (Baltimore)*, 2021, 100(13): e25055. DOI: 10. 1097/MD. 00000000000025055.
- [22] 宫莉莉, 鲍沈平, 李鹏飞. 肺癌合并间质性肺疾病临床特征及外科治疗[J]. *临床军医杂志*, 2021, 49(4): 385-388, 391. DOI: 10. 16680/j. 1671-3826. 2021. 04. 09.
- Gong LL, Bao SP, Li PF. Analysis of clinical features and surgical treatment of lung cancer combined with interstitial lung disease[J]. *Clinical Journal of Medical Officers*, 2021, 49(4): 385-388, 391. DOI: 10. 16680/j. 1671-3826. 2021. 04. 09.
- [23] 张典钊, 江立群, 冷云华, 等. 单孔与多孔胸腔镜切除右上肺叶治疗早期非小细胞肺癌: 单中心回顾性倾向配比研究[J]. *中国临床医学*, 2021, 28(1): 23-26. DOI: 10. 12025/j. issn. 1008-6358. 2021. 20202530.
- Zhang DD, Jiang LQ, Leng YH, et al. Comparison of uniport and multiport video-assisted thoracoscopic surgery for the surgical resection of non-small-cell lung cancer in superior lobe of right lung: a retrospective propensity matching analysis[J]. *Chinese Journal of Clinical Medicine*, 2021, 28(1): 23-26. DOI: 10. 12025/j. issn. 1008-6358. 2021. 20202530.
- [24] 张雷, 李小军, 贡会源, 等. 胸腔镜肺段切除手术的安全性及降低耗材使用的临床分析[J]. *中华全科医学*, 2022, 20(2): 206-208, 331. DOI: 10. 16766/j. cnki. issn. 1674-4152. 002313.
- Zhang L, Li XJ, Gong HY, et al. Clinical analysis of safety and reduce consumables of thoracoscopic pulmonary segmentectomy[J]. *Chinese Journal of General Practice*, 2022, 20(2): 206-208, 331. DOI: 10. 16766/j. cnki. issn. 1674-4152. 002313.
- [25] Anayama T, Hirohashi K, Miyazaki R, et al. Fluorescence visualization of the intersegmental plane by bronchoscopic instillation of indocyanine green into the targeted segmental bronchus: determination of the optimal settings[J]. *J Int Med Res*, 2021, 49(2): 300060521990202. DOI: 10. 1177/0300060521990202.

(收稿日期: 2022-09-14)