

论著·临床研究

doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2023.20.008

网络首发 [https://link.cnki.net/urlid/50.1097.R.20230815.1116.002\(2023-08-15\)](https://link.cnki.net/urlid/50.1097.R.20230815.1116.002(2023-08-15))

结直肠神经内分泌肿瘤预后列线图的构建^{*}

廖志晓¹, 邓跃扬^{2,3}, 周京旭⁴, 朱津丽^{2,3△}

(1. 广州中医药大学第一临床医学院, 广州 510405; 2. 天津中医药大学第一附属医院肿瘤科, 天津 300380; 3. 国家中医针灸临床医学研究中心, 天津 300380; 4. 广州中医药大学第一附属医院肿瘤科, 广州 510405)

[摘要] **目的** 探讨结直肠神经内分泌肿瘤(NEN)患者的预后相关因素,并构建生存率列线图。**方法** 收集监测、流行病学和最终结果(SEER)数据库 4 272 例结直肠 NEN 患者的资料,基于 COX 回归分析的结果构建列线图,使用受试者工作特征(ROC)曲线和校准曲线进行内部验证。**结果** 性别、年龄、组织学类型、病理分级、肿瘤直径、T 分期、N 分期、肝转移、原发部位手术、化疗是总生存(OS)时间的影响因素($P<0.05$)。性别、肿瘤部位、组织学类型、病理分级、肿瘤直径、T 分期、N 分期、肝转移、原发部位手术、化疗是癌症特异性生存(CSS)时间的影响因素($P<0.05$)。曲线下面积 >0.9 ,校准曲线与参考线一致。基于列线图总分对患者进行风险分层,低危患者预后优于高危患者($P<0.05$)。**结论** 构建的结直肠 NEN 患者的预后列线图预测性能良好。

[关键词] 结直肠;神经内分泌肿瘤;预后;预测模型;列线图;监测、流行病学和最终结果数据库

[中图法分类号] R735.3 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1671-8348(2023)20-3081-07

Construction of prognostic nomogram for colorectal neuroendocrine neoplasm^{*}

LIAO Zhixiao¹, DENG Yueyang^{2,3}, ZHOU Jingxu⁴, ZHU Jinli^{2,3△}

(1. The First Clinical Medical College of Guangzhou University of Traditional Chinese Medicine, Guangzhou, Guangdong 510405, China; 2. Department of Oncology, First Teaching Hospital of Tianjin University of Traditional Chinese Medicine, Tianjin 300380, China; 3. National Clinical Medical Research Center for Chinese Medicine Acupuncture and Moxibustion, Tianjin 300380, China; 4. Department of Oncology, The First Affiliated Hospital of Guangzhou University of Traditional Chinese Medicine, Guangzhou, Guangdong 510405, China)

[Abstract] **Objective** To investigate the prognostic factors of patients with colorectal neuroendocrine neoplasm (NEN), and construct the survival nomograms. **Methods** The data of 4 272 colorectal NEN patients from the Surveillance, Epidemiology and End Results (SEER) database were collected. The nomogram was constructed based on the results of COX regression analysis, and the receiver operating characteristic (ROC) curve and calibration curve were used for internal verification. **Results** Gender, age, histological type, pathological grade, tumor diameter, T stage, N stage, liver metastasis, primary site surgery, and chemotherapy were the influencing factors associated with overall survival (OS) time ($P<0.05$). Gender, tumor site, histological type, pathological grade, tumor diameter, T stage, N stage, liver metastasis, primary site surgery, and chemotherapy were the influencing factors associated with cancer specific survival (CSS) time ($P<0.05$). The AUC values were greater than 0.9, and the calibration curves were consistent with the reference line. Risk stratification among patients was carried out based on the nomograms total score, and the low-risk group had a better prognosis than the high-risk group ($P<0.05$). **Conclusion** The constructed nomogram for predicting the prognosis of patients with colorectal NEN has good performance.

[Key words] colorectal; neuroendocrine neoplasm; prognosis; prediction model; nomogram; Surveillance, Epidemiology and End Results database

神经内分泌肿瘤(neuroendocrine neoplasm, NEN)是一类起源于肽能神经元和神经内分泌细胞,

^{*} 基金项目:天津市教委科研计划项目(自然科学)(2019KJ048)。 作者简介:廖志晓(1996—),住院医师,硕士,主要从事中西医结合防治恶性肿瘤研究。 △ 通信作者, E-mail:juju1130@126.com。

具有神经内分泌分化并表达类癌综合征的异质性肿瘤^[1]。NEN 既包括生长缓慢且静默的惰性肿瘤,也包括高转移性的恶性肿瘤。近年来由于内镜筛查的普及,结直肠 NEN 的发病率较前增加^[2-3],如美国 1973—2012 年 NEN 的发病率增加了 6.4 倍,达到 6.98/10 万人年^[4]。目前结直肠 NEN 的多数研究仍局限于病例报道或小样本量的回顾性研究,而监测、流行病学和最终结果(surveillance, epidemiology, and end results, SEER)数据库收录了大量的 NEN 病例。故本研究通过评估 SEER 数据库 4 272 例结直肠 NEN 患者的预后因素,构建列线图预测模型,以期帮助临床医生估计个体生存率并识别高危患者,提高对这少见病的认识,现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料

使用 SEER * Stat 8.3.9 软件下载临床数据。纳入标准:(1)诊断年份为 2010—2019 年;(2)年龄 ≥ 18 岁;(3)只有 1 个原发性肿瘤;(4)原发部位为结肠或直肠;(5)经阳性组织学确诊为 NEN[《国际疾病分类肿瘤学专辑第三版》(international classification of disease for oncology, ICD-O-3)编码包括:8013/3、8041/3、8240/3、8244/3、8246/3、8249/3]。排除标准:(1)通过尸检或仅根据死亡证明获得诊断;(2)生存时间或死亡原因未知和随访 1 个月内死亡的病例;(3)病理分级、TNM 分期、肿瘤直径、治疗记录、远处转移缺失或不完整。SEER 数据库的数据均已消除识别信息,故本研究不需要知情同意和伦理审查。

1.2 方法

纳入的变量包括性别、年龄、肿瘤部位、组织学类型、分化程度、肿瘤直径、T 分期、N 分期、远处转移情况、手术和放化疗情况。根据世界卫生组织(world health organization, WHO)第五版消化系统肿瘤分类将 NEN 分为神经内分泌瘤(neuroendocrine tumor, NET)、神经内分泌癌(neuroendocrine carcinoma, NEC)和混合性神经内分泌-非神经内分泌肿瘤(mixed neuroendocrine-non neuroendocrine neoplasm, MiNEN)。结局指标为总生存(overall survival, OS)时间和癌症特异性生存(cancer specific survival, CSS)时间,OS 时间被定义为诊断至任何原因导致死亡的随访时间,CSS 时间被定义为诊断至因原发肿瘤死亡的随访时间。

1.3 统计学处理

采用 SPSS26.0 和 R4.1.2 软件进行数据分析,将患者按 7:3 的比例分为训练集与验证集,训练集用于列线图构建,验证集用于模型验证。最佳截断值由 X-tile 软件确定。通过 χ^2 检验比较组间基线特征。使用 COX 比例风险回归分析筛选独立预后因素,根据多因素分析的结果建立 OS 和 CSS 列线图,并使用受试者工作特征(receiver operating character-

istic, ROC)曲线和校准曲线评估模型的区分度和校准度,以 Bootstrap 法进行 1 000 次重抽样。基于训练集患者的列线图总分建立风险分类系统,通过 Kaplan-Meier(KM)方法和 Log-rank 检验比较组间的生存差异,以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 流行病学和临床特征比较

本研究纳入 4 272 例结直肠 NEN 患者,年龄 18~95 岁,男性占 49.3%。肿瘤原发部位为直肠占比最高(70.5%),其次为右半结肠(20.6%)和左半结肠(8.9%)。组织学类型中 NET 最多(73.4%),其次为 NEC(24.8%),MiNEN 最少(1.8%)。高、中、低、未分化者分别占 73.1%、12.9%、9.2%、4.7%。肿瘤直径 0.1~<1.3 cm 占比最高(66.9%),1.3~<4.7、 ≥ 4.7 cm 各占 20.8%、12.4%。T1、T2、T3、T4 期各占 69.8%、8.3%、14.2%、7.6%。N0、N1、N2 期各占 77.0%、20.0%、3.0%。远处转移中肝转移占比最高(8.9%),其次为肺转移(1.1%)、骨转移(1.0%)和脑转移(0.2%)。绝大部分患者接受过原发部位手术(93.4%),小部分患者接受过远处转移部位手术(3.5%)、化疗(10.0%)和放疗(2.8%)。NET、NEC、MiNEN 患者 1、3 年 OS 率分别为 98.4%和 96.2%、74.4%和 61.0%、64.6%和 48.2%。训练集和验证集患者在基本临床病理特征方面比较,差异无统计学意义($P > 0.05$)。

2.2 独立预后因素分析

在单因素 COX 回归分析中,纳入的变量均是预后的影响因素($P < 0.05$)。多因素分析结果显示,性别、年龄、组织学类型、病理分级、肿瘤直径、T 分期、N 分期、肝转移、原发部位手术、化疗是 OS 时间的影响因素($P < 0.05$)。性别、肿瘤部位、组织学类型、病理分级、肿瘤直径、T 分期、N 分期、肝转移、原发部位手术、化疗是 CSS 时间的影响因素($P < 0.05$),见表 1。

2.3 列线图的建立和评估

基于上述的独立危险因素分别构建用于预测结直肠 NEN 患者 1、3 年 OS 或 CSS 的列线图,见图 1。在 OS 和 CSS 列线图中,病理分级对预后的影响最为明显,其次是肝转移、N 分期和肿瘤直径。年龄/肿瘤部位、原发部位手术、组织学类型、化疗对预后的影响中等,而 T 分期和性别对预后的影响不大。

ROC 曲线见图 2,OS 列线图训练集 1、3 年曲线下面积分别为 0.949、0.934,在验证集中分别为 0.936、0.932。CSS 列线图训练集 1、3 年曲线下面积分别为 0.970、0.973,在验证集中分别为 0.958、0.972,表明该模型的区分度良好。1、3 年 OS 和 CSS 的校准曲线贴合 45°对角线,提示列线图预测的存活率与实际观察值相一致。

列线图总分的最佳 OS 时间阈值为 228.95 个月,最佳 CSS 时间阈值为 221.27 个月。训练集和验证集

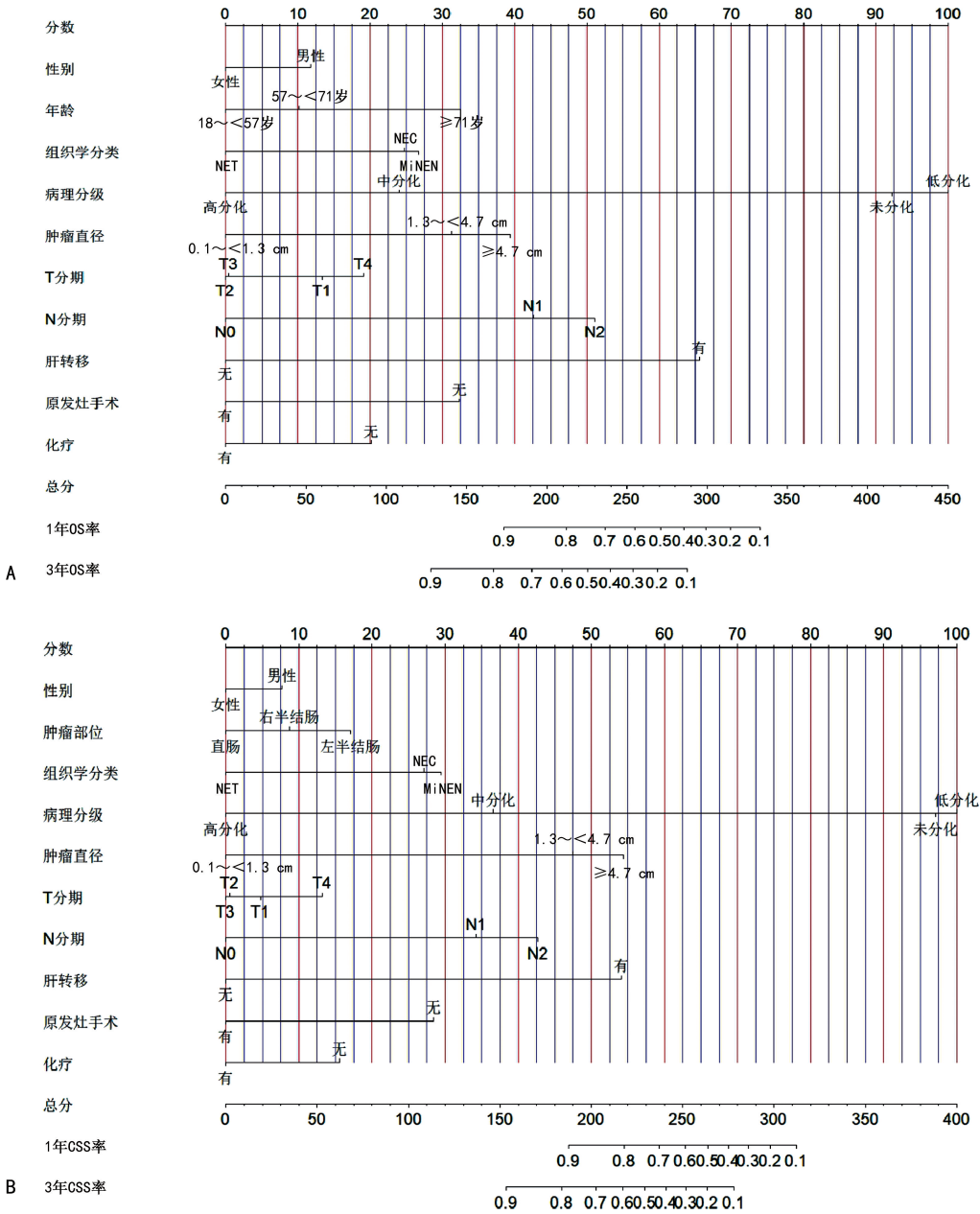
的 KM 曲线显示,低危组的预后优于高危组 ($P<0.05$),见图 3。

表 1 OS 和 CSS 时间的多因素 COX 回归分析

项目	OS 时间		CSS 时间	
	<i>HR</i> (95% <i>CI</i>)	<i>P</i>	<i>HR</i> (95% <i>CI</i>)	<i>P</i>
性别				
女性	参照			
男性	1.245(1.042~1.487)	0.016	1.221(0.994~1.500)	0.058
年龄		<0.001		0.214
18<57 岁	参照			
57~<71 岁	1.171(0.938~1.461)	0.163	0.961(0.745~1.240)	0.759
≥71 岁	1.811(1.401~2.341)	<0.001	1.212(0.903~1.627)	0.200
肿瘤部位		0.138		0.085
右半结肠	参照			
左半结肠	1.246(0.948~1.637)	0.114	1.295(0.961~1.744)	0.090
直肠	0.914(0.681~1.227)	0.550	0.862(0.613~1.213)	0.395
组织学分类		0.003		0.001
NET	参照			
NEC	1.590(1.213~2.085)	0.001	1.919(1.351~2.727)	<0.001
MiNEN	1.647(1.042~2.604)	0.033	2.133(1.269~3.587)	0.004
病理分级		<0.001		<0.001
高分化	参照			
中分化	1.584(1.138~2.206)	0.006	2.454(1.551~3.881)	<0.001
低分化	6.613(4.630~9.445)	<0.001	10.948(6.912~17.340)	<0.001
未分化	5.835(4.035~8.440)	<0.001	10.305(6.446~16.473)	<0.001
肿瘤直径		0.012		0.001
0.1~<1.3 cm	参照			
1.3~<4.7 cm	1.798(1.144~2.824)	0.011	3.352(1.684~6.674)	0.001
≥4.7 cm	2.059(1.276~3.322)	0.003	3.820(1.877~7.774)	<0.001
T 分期		0.024		0.081
T1	参照			
T2	0.787(0.486~1.274)	0.329	0.911(0.492~1.685)	0.766
T3	0.780(0.491~1.239)	0.293	0.915(0.511~1.637)	0.765
T4	1.083(0.665~1.764)	0.749	1.247(0.680~2.286)	0.475
N 分期		<0.001		<0.001
N0	参照			
N1	2.260(1.704~2.997)	<0.001	2.347(1.696~3.248)	<0.001
N2	2.603(1.802~3.761)	<0.001	2.776(1.860~4.143)	<0.001
肝转移				
无	参照			
有	3.451(2.747~4.336)	<0.001	3.919(3.047~5.040)	<0.001
肺转移				
无	参照			
有	0.891(0.576~1.380)	0.605	0.875(0.565~1.355)	0.549
骨转移				
无	参照			
有	1.149(0.729~1.811)	0.551	1.139(0.715~1.813)	0.583
脑转移				
无	参照			
有	2.073(0.819~5.250)	0.124	2.279(0.896~5.794)	0.084

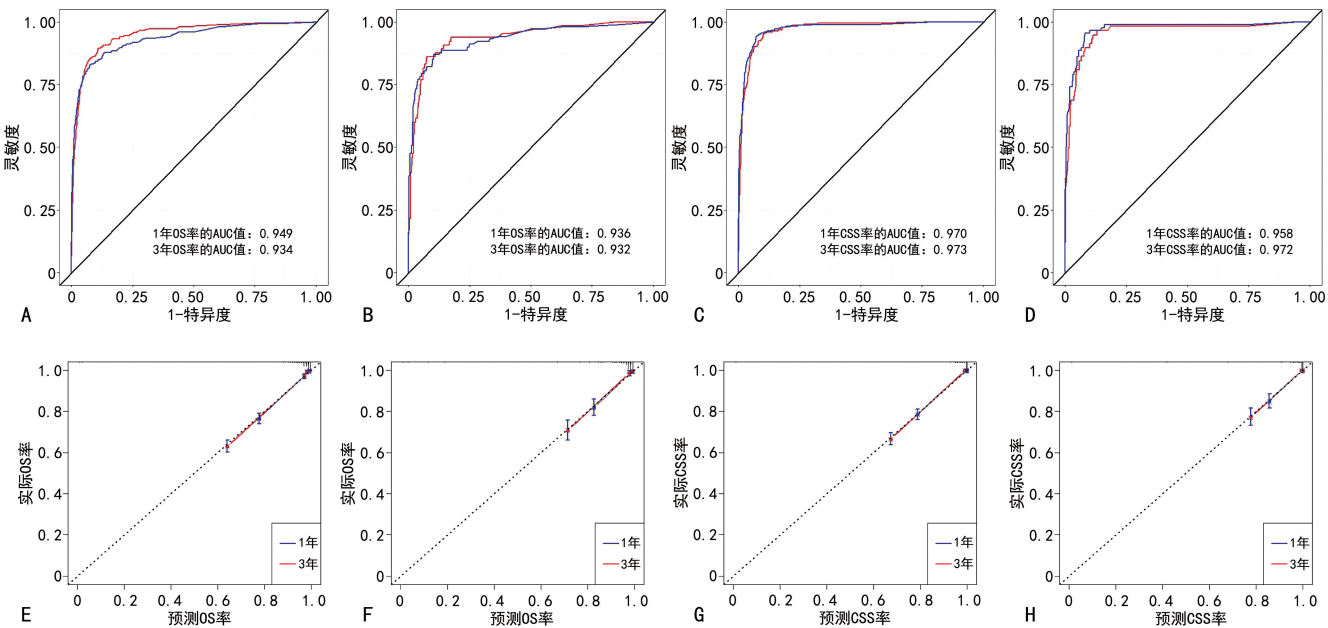
续表 1 OS 和 CSS 时间的多因素 COX 回归分析

项目	OS 时间		CSS 时间	
	HR(95%CI)	P	HR(95%CI)	P
原发部位手术				
无	参照			
有	0.524(0.385~0.714)	<0.001	0.515(0.362~0.732)	<0.001
转移部位手术				
无	参照			
有	0.950(0.715~1.264)	0.727	0.895(0.658~1.218)	0.481
化疗				
无	参照			
有	0.704(0.557~0.890)	0.003	0.712(0.552~0.917)	0.009
放疗				
无	参照			
有	0.954(0.673~1.354)	0.794	0.958(0.664~1.384)	0.821



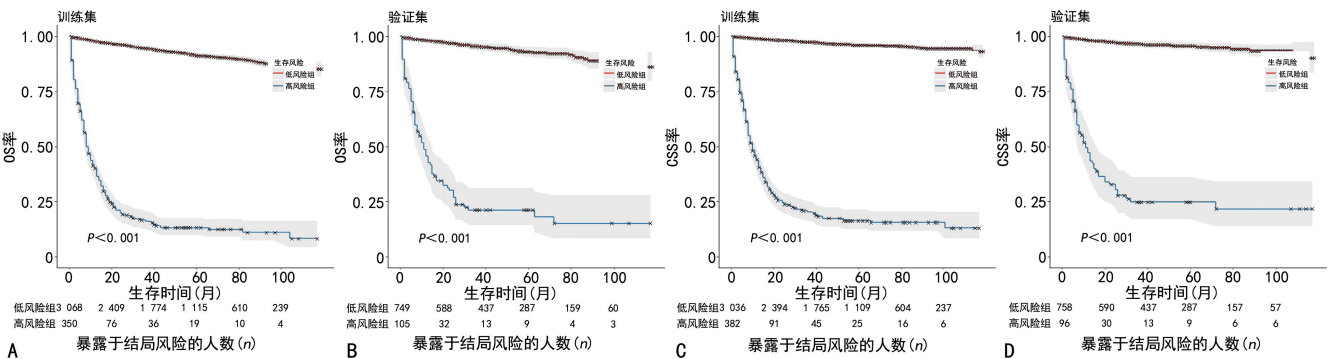
A: OS 列线图; B: CSS 列线图。

图 1 预测 1、3 年 OS 和 CSS 列线图



A: OS 训练集 ROC 曲线; B: OS 验证集 ROC 曲线; C: CSS 训练集 ROC 曲线; D: CSS 验证集 ROC 曲线; E: OS 训练集校准曲线; F: OS 验证集校准曲线; G: CSS 训练集校准曲线; H: CSS 验证集校准曲线。

图 2 训练集和验证集中预测 OS 和 CSS 的 ROC 曲线和校准曲线



A: OS 风险亚组训练集 KM 曲线; B: OS 风险亚组验证集 KM 曲线; C: CSS 风险亚组训练集 KM 曲线; D: CSS 风险亚组验证集 KM 曲线。

图 3 OS 风险亚组和 CSS 风险亚组在训练集和验证集中的 KM 曲线

3 讨 论

结直肠 NEN 具有与结直肠癌相似的基因特征^[5],其中 NEC 远处转移的风险明显高于高级别腺癌^[6],且中位 CSS 甚至低于印戒细胞癌^[7]。本研究表明,组织学分化差、肝转移、N1 和 N2 分期、肿瘤直径较大、年龄较大、右侧结肠和左侧结肠、无原发部位手术、NEC 和 MiNEN、无化疗、T1 和 T4 期、男性结直肠 NEN 患者的预后较差。利用 SEER 数据库样本量大、质量控制严格的特点,这一结果较有说服力。

肿瘤的组织学类型和分化程度是评估预后的重要指标^[8-9]。本研究表明,大多数 NEN 为高分化的 NET,其细胞特征与正常的内分泌细胞类似,预后良好。小部分为低分化的 NEC,异型性明显,核分裂象较高,预后较差^[10]。MiNEC 更为罕见,预后最差^[11]。

结直肠 NEN 常表现为惰性生长,然而一旦合并转移,其生存时间将明显缩短^[12-13],其中肝脏和远处淋巴结是最常见的转移部位^[14-15]。本研究同样发现伴肝转移和淋巴结转移者预后较差。还有研究发现,结肠 NEN 患者更容易伴发转移,这可能是由于直肠

NEN 患者可较早出现直肠出血和排便习惯改变,从而促进了癌症的早期发现^[12]。本研究发现,随着年龄增长,患者的 OS 逐渐恶化,这一结果与大部分肿瘤患者的生存趋势相符。但年龄却不是 NEN 患者 CSS 时间的独立危险因素,这提示高龄患者可能由于合并较多的基础疾病,对治疗耐受力降低,从而导致生存期缩短^[10]。

位于结肠或直肠及左半或右半结肠的肿瘤通常表现出不同的临床病理特征^[16]。直肠 NEN 通常是小病变,低至中度组织学分化,大多数可通过内镜治疗,预后良好^[2]。结肠 NEN 通常分化更差,更具侵袭性,需要手术治疗,预后更差^[4]。右半结肠肿瘤较大,呈外生性、息肉状向管腔生长,常导致贫血;左半结肠肿瘤是浸润型、呈环绕官腔的紧缩性生长,常导致梗阻,预后更差^[17]。

本研究发现,不同 T 分期的 HR 不随分期的增加而增加,且 T2、T3 的 HR 比较,差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。有研究通过分组分析也发现 TNM 分期在结直肠 NEN 的预后评估中不够准确^[18]。这可能

与 TNM 分期仅关注肿瘤细胞的生物学特性,预后分组的效率低下有关,也可能与本研究中诊断为 T2、T3、T4 期患者的数量较少有关。

目前结直肠 NEN 依旧缺少公认的治疗方案,治疗经验大多从结直肠腺癌和小细胞肺癌的证据推断而来。首先,对于可切除的结直肠 NEN,手术是首选的最佳治疗选择和治愈的唯一方法,应遵循根治性切除的原则进行手术切除和淋巴清扫^[11,19]。本研究同样表明,原发部位手术可给结直肠 NEN 患者带来生存获益。此外,有研究发现,合并肝转移的结直肠 NEN 患者也可以从原发手术中获益^[20-21]。欧洲神经内分泌肿瘤学会(European neuroendocrine tumor society, ENETS)指南提示,在发生转移时,原发病灶手术仍有利于缓解梗阻等局部症状和控制内分泌症状^[22]。其次,全身化疗是治疗症状明显、进展迅速的局部晚期或转移性疾病的主要手段^[23],多以铂类为主的联合化疗作为一线方案。欧洲医学肿瘤学会(European society for medical oncology, ESMO)指南建议对转移性 NEC 使用化疗^[24]。需注意的是,结直肠 NEN 对化疗不敏感,对于非晚期患者应积极争取手术,术后辅助化疗^[25]。

综上所述,性别、年龄、肿瘤部位、组织学类型、病理分级、肿瘤直径、T 分期、N 分期、肝转移、原发部位手术、化疗是结直肠 NEN 患者预后的影响因素。基于上述结果构建了预后列线图,并被证明具有良好的预测能力,其中的高危患者需要更积极的治疗和更密切的随访,对于临床医师判断 NEN 患者的预后有一定价值。但本研究存在一定的局限性:(1)SEER 数据库未收录有丝分裂计数、Ki-67 指数和生长抑素类似物、干扰素等治疗信息;(2)回顾性研究存在固有偏倚,直接删除存在缺失数据的患者可能会引入选择偏倚;(3)个别分组的病例数较少,可能会导致统计偏差。本研究的结果仍需要前瞻性试验加以证实。

参考文献

- [1] 中国抗癌协会神经内分泌肿瘤专业委员会. 中国抗癌协会神经内分泌肿瘤诊治指南(2022 年版)[J]. 中国癌症杂志, 2022, 32(6): 545-548.
- [2] STARZYNSKA T, LONDZIN-OLESIK M, BALDYS-WALIGORSKA A, et al. Colorectal neuroendocrine neoplasms-management guidelines (recommended by the Polish Network of Neuroendocrine Tumours) [J]. Endokrynol Pol, 2017, 68(2): 250-260.
- [3] REUMKENS A, SASTROWIJOTO P, GRAB-SCH H I, et al. Epidemiological, clinical and endoscopic characteristics of colorectal neuroendocrine neoplasms: a population-based study in the Netherlands[J]. Endosc Int Open, 2022, 10(7): E940-951.
- [4] 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.
- [5] CHEN L, LIU M, ZHANG Y, et al. Genetic characteristics of colorectal neuroendocrine carcinoma: more similar to colorectal adenocarcinoma[J]. Clin Colorectal Cancer, 2021, 20(2): 177-185.
- [6] SHAFQAT H, ALI S, SALHAB M, et al. Survival of patients with neuroendocrine carcinoma of the colon and rectum: a population-based analysis[J]. Dis Colon Rectum, 2015, 58(3): 294-303.
- [7] CHEN Y, TU J, ZHOU S, et al. Poorer prognosis for neuroendocrine carcinoma than signet ring cell cancer of the colon and rectum (CRC-NEC): a propensity score matching analysis of patients from the Surveillance, Epidemiology, and End Results (SEER) database[J]. Int J Colorectal Dis, 2021, 36(4): 745-756.
- [8] YU Y J, LI Y W, SHI Y, et al. Clinical and pathological characteristics and prognosis of 132 cases of rectal neuroendocrine tumors[J]. World J Gastrointest Oncol, 2020, 12(8): 893-902.
- [9] 张育建, 杨栋, 李永浩. 转移性小肠神经内分泌肿瘤预后列线图的建立[J]. 现代肿瘤医学, 2022, 30(7): 1233-1237.
- [10] 樊晴伶, 张蓉. 结肠神经内分泌肿瘤风险预测模型的建立与评估[J]. 山西医科大学学报, 2019, 50(10): 1323-1328.
- [11] 刘卓, 陶金华, 马德宁, 等. 结直肠神经内分泌癌患者临床病理特征与预后的关系[J]. 浙江医学, 2021, 43(12): 1276-1279.
- [12] WANG Z J, AN K, LI R, et al. Analysis of 72 patients with colorectal high-grade neuroendocrine neoplasms from three Chinese hospitals [J]. World J Gastroenterol, 2019, 25(34): 5197-5209.
- [13] ZOU J, CHEN S, LIAN G, et al. Prognostic and metastasis-related factors in colorectal neuroendocrine tumors: a cross-sectional study based on the Surveillance, Epidemiology and End Results[J]. Oncol Lett, 2019, 18(5): 5129-5138.
- [14] ZHENG Z, CHEN C, JIANG L, et al. Incidence and risk factors of gastrointestinal neuroendocrine neoplasm metastasis in liver, lung, bone, and brain: a population-based study[J]. Cancer Med, 2019, 8(17): 7288-7298.

- [15] WU Z, WANG Z, ZHENG Z, et al. Risk factors for lymph node metastasis and survival outcomes in colorectal neuroendocrine tumors[J]. *Cancer Manag Res*, 2020, 12: 7151-7164.
- [16] XU G H, ZOU H W, GROSSMAN A B. Difference in survival between right- versus left-sided colorectal neuroendocrine neoplasms[J]. *J Zhejiang Univ Sci B*, 2019, 20(11): 933-939.
- [17] 徐倩, 徐建明, 贾茹, 等. 基于 SEER 数据库左右半结肠神经内分泌肿瘤生存特征分析[J]. *中华肿瘤防治杂志*, 2018, 25(15): 1102-1109.
- [18] 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.
- [19] SHAH M H, GOLDNER W S, BENSON A B, et al. Neuroendocrine and adrenal tumors, version 2. 2021, nccn clinical practice guidelines in oncology[J]. *J Natl Compr Canc Netw*, 2021, 19(7): 839-868.
- [20] 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.
- [21] 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.
- [22] JANSON E T, KNIGGE U, DAM G, et al. Nordic guidelines 2021 for diagnosis and treatment of gastroenteropancreatic neuroendocrine neoplasms[J]. *Acta Oncol*, 2021, 60(7): 931-941.
- [23] CONTE B, GEORGE B, OVERMAN M, et al. High-grade neuroendocrine colorectal carcinomas: a retrospective study of 100 patients[J]. *Clin Colorectal Cancer*, 2016, 15(2): e1-7.
- [24] 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.
- [25] HYDE A J, NASSABEIN R, ALSHAREEF A, et al. Eastern canadian gastrointestinal cancer consensus conference 2018[J]. *Curr Oncol*, 2019, 26(5): e665-681.

(收稿日期: 2023-02-08 修回日期: 2023-06-10)
(编辑: 袁皓伟)

(上接第 3080 页)

- for osteoporosis and the level of knowledge about the disease in peri-and postmenopausal women[J]. *Prz Menopauzalny*, 2015, 14(1): 27-34.
- [17] 邵洁, 郭静波, 廖娟, 等. 自我效能感, 医疗依从性对超重/肥胖不孕症患者孕前减重影响的路径分析[J]. *解放军护理杂志*, 2021, 38(4): 37-40.
- [18] 周玲娟. 疼痛护理方案在老年骨质疏松症效果患者中的应用效果[J]. *护士进修杂志*, 2019, 34(23): 2188-2190.
- [19] 张玉龙, 焦成, 荣林. 单侧穿刺高黏度骨水泥 PVP 治疗老年 I 型 CSOVCF 的临床疗效[J]. *重庆医学*, 2022, 51(14): 2423-2427.
- [20] FAN J B, QIN Y, SHA L I. Multiple regression analysis to bone mineral density of the lumbar spine in med-old women[J]. *J Cervicodynia Lumbodynia*, 2011, 32(4): 284-287.
- [21] MIYAGI M, INOUE G, MURATA K, et al. Factors associated with pain-related disorders and gait disturbance scores from the Japanese orthopedic association back pain evaluation questionnaire and Oswestry Disability Index in patients with osteoporosis[J]. *Arch Osteoporos*, 2021, 17(1): 1.
- [22] 徐小东, 杨雨润, 朱前拯, 等. 腰背部软组织损伤对重度骨质疏松症患者经皮椎体成形术疗效的影响[J]. *中国骨质疏松症杂志*, 2021, 27(5): 717-720.
- [23] 邓睿华, 许小明, 钟际香, 等. 绝经后骨质疏松症妇女运动管理的最佳证据总结[J]. *护理研究*, 2022, 36(4): 640-644.
- [24] HUFFMAN F G, VACCARO J A, ZARINI G G, et al. Osteoporosis, activities of daily living skills, quality of life, and dietary adequacy of congregate meal participants[J]. *Geriatrics*, 2018, 3(2): 24.
- [25] 郑倩莲, 徐家林. 老年骨质疏松症病人自我管理效能感与服药依从性的关系研究[J]. *全科护理*, 2021, 19(6): 848-850.

(收稿日期: 2022-10-31 修回日期: 2023-08-11)
(编辑: 张芃捷)