

早期肺浸润型黏液腺癌的预后分析及预后模型的建立^{*}衣杏林,周向东[△]

(陆军军医大学第一附属医院呼吸内科,重庆 400038)

[摘要] **目的** 对比Ⅰ期纯浸润性黏液腺癌(pIMA)与不同分化的肺腺癌的预后,并建立预后模型。**方法** 从SEER数据库中纳入了322例Ⅰ期pIMA和3 326例肺腺癌患者,经倾向性评分减少混杂偏倚后,Kaplan-Meier生存分析和亚组生存分析用来比较pIMA和肺腺癌患者的生存差异。为了进一步评估pIMA患者的预后,利用向前逐步比例风险(Cox)筛选与pIMA的总生存期(OS)相关的独立预后因素,将变量纳入Cox回归模型并使用列线图进行可视化分析。受试者工作特征曲线(ROC曲线)、校正曲线和临床决策曲线(DCA)对列线图进行准确度及临床实用度评价。**结果** 经倾向性评分配对后的Kaplan-Meier生存分析结果显示Ⅰ期pIMA患者具有与Ⅰ期贴壁型腺癌(LA)相似的生存时间。亚组分析显示,在肺叶摘除术及右侧受累的亚组中,Ⅰ期pIMA患者拥有比LA更长的生存期。向前逐步Cox回归显示pIMA的独立预后因素包括年龄、性别、手术、胸膜浸润(VPI)和分化等级。ROC曲线、校正曲线和DCA曲线显示Ⅰ期pIMA列线图具有很好的预测准确性及临床实用度。**结论** 成功构建了可以精准预测Ⅰ期pIMA预后的列线图。

[关键词] 肺黏液腺癌;列线图;SEER;预后;早期癌症

[中图法分类号] R734

[文献标识码] A

[文章编号] 1671-8348(2023)02-0177-08

Prognosis analysis of early pulmonary infiltration type mucinous adenocarcinoma and its prognostic model construction^{*}YI Xinglin, ZHOU Xiangdong[△]

(Department of Respiratory Medicine, First Affiliated Hospital, Army Military Medical University, Chongqing 400038, China)

[Abstract] **Objective** To compare the prognosis between stage I pure pulmonary infiltrative mucinous adenocarcinoma (pIMA) and different differentiations of pulmonary adenocarcinoma, and to establish a prognosis model. **Methods** A total of 322 cases of stage I pIMA and 3 326 cases of pulmonary adenocarcinoma were included from the surveillance, epidemiology and end results (SEER) database. After the reducing the confounding bias by the propensity score, the Kaplan-Meier survival analysis and the subgroup survival analysis were used to compare the difference between the survivals of pIMA and the survivals of lung adenocarcinoma. For further assessing the prognosis of the patients with pIMA, the independent prognostic factors associated with the overall survival (OS) of pIMA were screened by using the forward stepwise proportional risk, the variables were included into the Cox regression model and the nomogram was used to conduct the visualized analysis (Cox). Then the receiver operating characteristic (ROC) curve, calibration curve and clinical decision curve analysis (DCA) were used to evaluate the accuracy degree and clinical practicality of the nomogram. **Results** After the propensity score matching, the Kaplan-Meier survival analysis results showed that the patients with stage I pTMA had the similar survival time to that of the patients with stage I adherent adenocarcinoma. The subgroup analysis showed that the patients with stage I pIMA had a longer survival than those with LA in the subgroup of lobectomy and right involvement. The forward stepwise Cox regression showed that the independent prognostic factors of pIMA included the age, sex, operation, pleural infiltration (VPI) and differentiation grade. The ROC curve, correcting curve and DCA curve showed that the stage I pIMA nomogram had very good predictive accuracy and practicality. **Conclusion** The nomogram precisely predicting the prognosis of stage I pTMA is successfully constructed.

[Key words] pulmonary invasive mucinous adenocarcinoma; nomogram; prognosis; SEER; early stage carcinoma

^{*} 基金项目:国家自然科学基金项目(81702293);陆军军医大学临床医学科研人才培养项目(2018XLC2002)。 作者简介:衣杏林(1997—),硕士,主要从事呼吸与重症、呼吸系统肿瘤相关临床研究。 [△] 通信作者, E-mail: xiangdongzhou@163.com。

2011 年国际肺癌研究协会/美国胸科协会/欧洲呼吸学会 (IASLC/ATS/ERS) 根据病理类型对肺癌进行了新的分类, 取消了支气管肺泡腺癌 (BCA) 一词, 并将其亚型黏液性 BCA 重命名为侵袭性黏液腺癌 (IMA)。同时也根据腺癌不同的病理类型提出了新的分级体系: 低级 (贴壁状)、中级 (腺泡/乳头状)、高级 (实性/微乳头状)。2015 年, WHO 又将 IMA 修订为一种新的肺腺癌亚型, 认为是腺癌的一种变体, 主要由纯浸润性黏液腺癌 (pIMA) 和混合性浸润性黏液腺癌/非黏液腺癌组成。

pIMA 发病率低, 仅占肺腺癌的 3%~10%, 细胞质内存在丰富黏液是其与非黏液腺癌主要的区别^[1]。IMA 难以通过影像学或组织学特点进行诊断, 通常需要手术标本才容易识别, 因此, pIMA 的诊断往往被延误^[2]。pIMA 可以表现为贴壁状、腺泡、乳头状、实性、微乳头状等多种形式生长, 其中又以贴壁状为主^[3], pIMA 也有其独特的分子特征, 最常见的基因突变是 KRAS 突变 (63%~90%)^[4], 而表皮生长因子受体 (EGFR) 突变却在 pIMA 中很少观察到^[5-6]。

有关 pIMA 的预后一直以来备受争议, YOSHIZAWA 等^[7]进行了回顾性分析发现 pIMA 患者无病生存期 (DFS) 处于低分化和中分化的非黏液腺癌之间。随后 WARTH 等^[8]发现 IMA 相比非黏液腺癌拥有更长的总生存期 (OS), 而 TRUINI 等^[9]的研究表明了在接受手术切除后的黏液和非黏液腺癌之间生存时间无明显差异。此外, 在 IMA 亚组类型之间的总生存率存在差异, LUO 等^[10]发现侵袭性黏液/非黏液腺癌患者的 OS 或 DFS 预后较 pIMA 差。近期的一项研究表明, pIMA 组的 DFS 明显长于非黏液腺癌组, 但 OS 无明显差异^[11]。有研究报道了肺胸膜浸润 (VPI) 是影响 pIMA 预后的独立因素, 出现脏层胸膜浸润的患者生存期普遍低于其他患者^[12]。一项基于 SEER 的人口流行病学研究发现, 年龄、性别、分级、手术、放疗和化疗均会影响 pIMA 的 OS^[11]。然而, 这些研究均为单中心的小样本量研究, 且仅纳入 pIMA 亚型患者的研究十分稀少, 因而针对 pIMA 的预后研究目前仍存在较大空缺。列线图作为一种新的评价预后的方式能够直观简洁的描述疾病的转归, 有关肺腺癌、鳞癌的列线图已被建立起来且获得了较好的评价。但有关 pIMA 的列线图至今仍然空缺, 因此, 本文拟构建能够准确地评价 pIMA 的 5 年、8 年、10 年生存率的列线图并对其进行验证。

1 资料与方法

1.1 一般资料

采用 SEER 数据库^[12], 使用 SEER 软件 (3.9.2 版本) 进行患者筛选, 起止时间为 2004 年 1 月至 2015 年 11 月。纳入标准: (1) 符合国际肿瘤疾病分类第 3 版代码 (ICD-O-3 代码) 的患者, 分别提取实性腺癌、pIMA、贴壁状腺癌 (LA)、乳头状腺癌、微乳头状腺癌、腺泡状腺癌; (2) 原发部位和形态学特征为肺部及支气管。排除标准: (1) 年龄 < 20 岁; (2) 接受放疗或辅助放疗; (3) 诊断方式为非病理组织活检; (4) 肿瘤

直径 > 40 mm 或有淋巴结或器官转移; (5) 肺癌非第一原位癌; (6) 临床病理信息不完整。最终共有 3 648 例患者被纳入队列, 其中包括 I 期 2 653 例 LA、595 例乳头状腺癌、2 例腺泡状腺癌、76 例实性腺癌和 322 例 pIMA 患者。

1.2 方法

收集年龄、性别、化疗情况、淋巴结摘除数目、婚姻状况、手术情况、肿瘤大小、VPI 情况、种族、肺受累情况、分化等级和组织学等。依据 2011 年 IASLC/ATS/ERS 分级系统, 把患者分为 pIMA 组、LA 组、腺泡/乳头状腺癌 (APA) 组、实性/微乳头状腺癌 (SMA) 组。将 OS 和肿瘤特异性生存期 (CSS) 作为观察指标, pIMA 与非黏液腺癌亚组之间的生存曲线采用 Kaplan-Meier 曲线, Log-rank 检验用来检验差异。为了消除混杂变量引起的偏倚, 使用倾向得分匹配法来平衡 pIMA 和 LA 之间的差异变量, 用 Kaplan-Meier 方法比较配对后的 pIMA 与 LA 的生存差异。通过“forestplot”R 包进行森林亚群分析来直观比较 pIMA 和 LA 的风险比 (HR)。为了直观地将预测模型可视化, 通过 R version 4.1.2 软件制作了预后列线图及其验证图。将 322 例 pIMA 患者按 7:3 的比例分为训练组和验证组, 比较分布差异。采用正向逐步选择法尽可能消除混杂偏倚并筛选出预后因素, 纳入最终的比例风险 (Cox) 回归模型。基于此 Cox 回归模型生成列线图 (基于 regplot R 包) 来评估 I 期 pIMA 患者 5 年、8 年和 10 年生存率。根据列线图计算公式, 建立了 5 年、8 年、10 年受试者工作特征曲线 (ROC 曲线), 并计算相应的曲线下面积 (AUC), 评估列线图的区分能力。采用 5 年、8 年、10 年的校准曲线和临床决策曲线 (DCA) 评价临床实践能力。根据列线图风险计算公式计算每位患者的总分, 将患者分为高低风险组, 用 Kaplan-Meier 曲线分析比较两组间生存差异。

2 结 果

2.1 患者特征与倾向性评分匹配

相比于其他 3 组, pIMA 组的患者中 ≥ 75 岁、发生 VPI 的比例更低 ($P < 0.001$)。相比于 APA 组及 SMA 组, 女性患者在 pIMA 组 (64.3%) 和 LA (67.9%) 组中占比较高 ($P < 0.001$), 见表 1。

邻居法将 pIMA 组和 LA 组的患者按 1:1 比例匹配后, pIMA 和 LA 队列中各自有 313 例患者, 两组所有变量之间无差异 ($P > 0.05$), 证明配对的有效性, 见表 2。

2.2 倾向性评分前后生存期比较

pIMA 组中位生存期为 147 个月, SMA 组中位生存期为 69 个月, pIMA 组和 SMA 组分别有最长和最短的 OS 和 CSS, 而 APA 组和 LA 组介于上述两组之间, 不同分组间的生存期有差异 ($P < 0.05$), 见图 1。倾向性评分配对前, pIMA 组的 OS 与 CSS 均与 LA 组相当, 两组间的生存时间无明显差异 ($P > 0.05$), 倾向性评分配对后, pIMA 组与 LA 组间的 OS 与 CSS 仍无差异 ($P > 0.05$), 见图 2。

表 1 各组临床特征基线对比[*n*(%)]

项目	pIMA 组(<i>n</i> =322)	LA 组(<i>n</i> =2 653)	APA 组(<i>n</i> =597)	SMA 组(<i>n</i> =76)	χ^2	P
性别					36.475	<0.001
女	207(64.3)	1 801(67.9)	337(56.4)	38(50.0)		
男	115(35.7)	852(32.1)	260(43.6)	38(50.0)		
化疗					2.896	0.407
未知/否	305(94.7)	2 483(93.6)	557(93.3)	68(89.5)		
是	17(5.3)	170(6.4)	40(6.7)	8(10.5)		
肿瘤直径					37.054	<0.001
≤10 mm	42(13.0)	286(10.8)	58(9.7)	7(9.2)		
>10~20 mm	124(38.5)	1 204(45.4)	216(36.2)	28(36.8)		
>20~30 mm	92(28.6)	827(31.2)	225(37.7)	28(36.8)		
>30~40 mm	64(19.9)	336(12.7)	98(16.4)	13(17.1)		
种族					4.926	0.177
其他	53(16.5)	444(16.7)	120(20.1)	10(13.2)		
白人	269(83.5)	2 209(83.3)	477(79.9)	66(86.8)		
年龄					38.199	<0.001
≤55 岁	51(15.8)	287(10.8)	62(10.4)	9(11.8)		
≥75 岁	60(18.6)	801(30.2)	131(21.9)	19(25.0)		
56~65 岁	78(24.2)	594(22.4)	163(27.3)	17(22.4)		
66~74 岁	133(41.3)	971(36.6)	241(40.4)	31(40.8)		
VPI					36.865	<0.001
无	291(90.4)	2 310(87.1)	492(82.4)	51(67.1)		
有	31(9.6)	343(12.9)	105(17.6)	25(32.9)		
手术					20.776	0.002
肺叶切除术	239(74.2)	1 978(74.6)	477(79.9)	55(72.4)		
无	9(2.8)	131(4.9)	13(2.2)	0		
亚叶切除术	74(23.0)	544(20.5)	107(17.9)	21(27.6)		

表 2 pIMA 和 LA 之间经过 1∶1 倾向性评分配对后的临床特征对比[*n*(%)]

项目	pIMA (<i>n</i> =313)	LA (<i>n</i> =313)	χ^2	<i>P</i>
性别			0.000	1.000
女	204(65.2)	203(64.9)		
男	109(34.8)	110(35.1)		
化疗			0.619	0.431
未知/否	302(96.5)	297(94.9)		
是	11(3.5)	16(5.1)		
婚姻状况			3.690	0.595
离婚	27(8.6)	28(8.9)		
已婚	202(64.5)	185(59.1)		
分离	1(0.3)	2(0.6)		
单身	32(10.2)	41(13.1)		
未知	6(1.9)	11(3.5)		
丧偶	45(14.4)	46(14.7)		
肿瘤直径			2.453	0.484
≤10 mm	39(12.5)	42(13.4)		
>10~20 mm	121(38.7)	123(39.3)		
>20~30 mm	81(25.9)	91(29.1)		
>30~40 mm	72(23.0)	57(18.2)		
种族			0.808	0.369
其他	42(13.4)	51(16.3)		
白人	271(86.6)	262(83.7)		

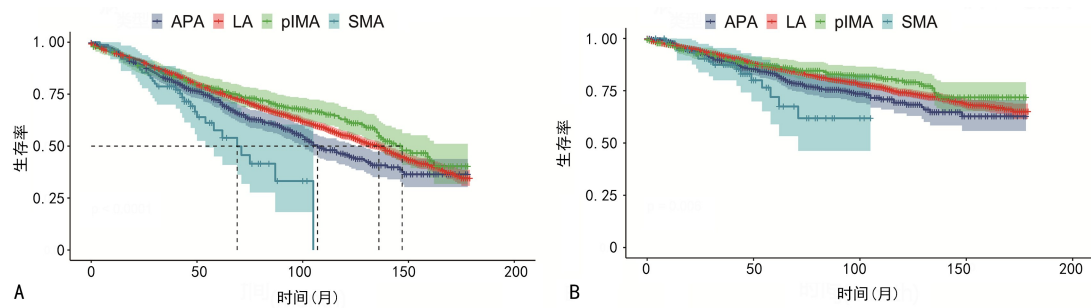
续表 2 pIMA 和 LA 之间经过 1∶1 倾向性评分配对后的临床特征对比[*n*(%)]

项目	pIMA (<i>n</i> =313)	LA (<i>n</i> =313)	χ^2	<i>P</i>
年龄			1.343	0.719
≤55 岁	42(13.4)	47(15.0)		
≥75 岁	60(19.2)	60(19.2)		
56~65 岁	69(22.0)	77(24.6)		
66~74 岁	142(45.4)	129(41.2)		
淋巴结切除数目			0.589	0.745
0	44(14.1)	45(14.4)		
≥5 个	181(57.8)	172(55.0)		
1~4 个	88(28.1)	96(30.7)		
侧肺受累			0.059	0.808
左侧	127(40.6)	131(41.9)		
右侧	186(59.4)	182(58.1)		
VPI			0.788	0.375
无	274(87.5)	282(90.1)		
有	39(12.5)	31(9.9)		
手术			0.399	0.819
肺叶切除术	235(75.1)	232(74.1)		
无	11(3.5)	9(2.9)		
亚叶切除术	67(21.4)	72(23.0)		

2.3 亚组生存分析

亚组分析结果显示,pIMA 与 LA 之间具有类
似的 OS($HR=0.881,95\%CI:0.720\sim1.078$)。在接
受肺叶切除术($HR=0.783,95\%CI:0.615\sim0.997$)

及右侧受累($HR=0.774,95\%CI:0.604\sim0.992$)的
亚组中,pIMA 比 LA 具有明显的生存优势。



A:OS;B:CSS。
图 1 各组 OS 和 CSS 的 Kaplan-Meier 曲线

2.4 pIMA 患者 OS 的预后列线图

将 322 例 pIMA 患者纳入了列线图的建立,训练
集和验证集之间无明显差异($P>0.05$),见表 3。

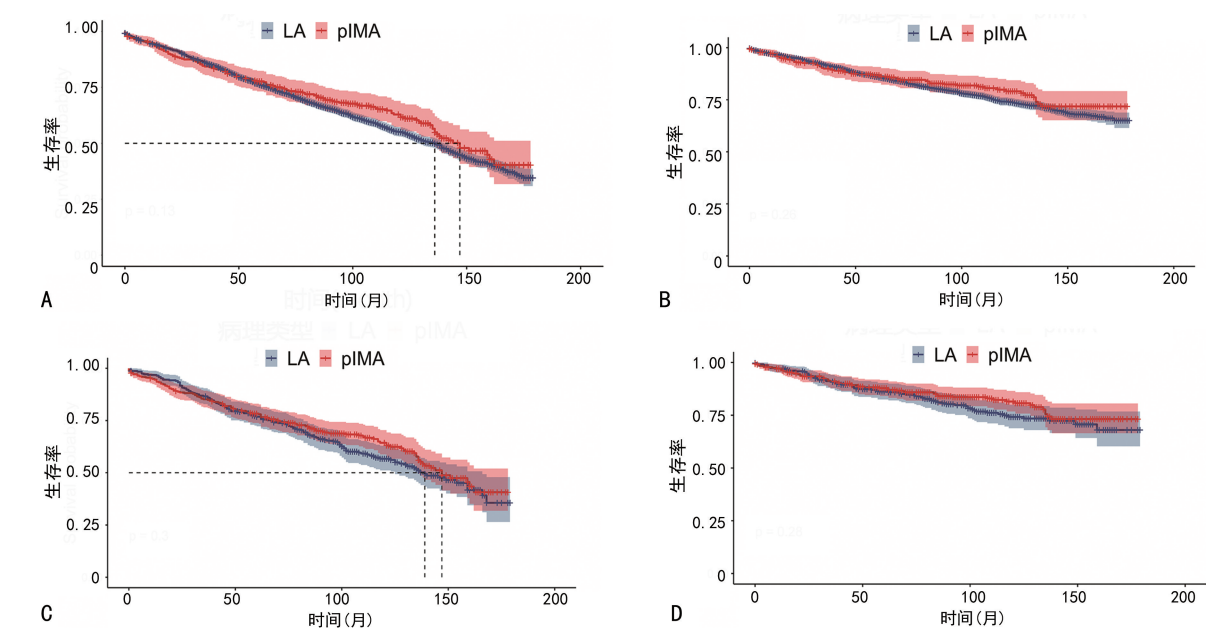
表 3 pIMA 患者训练集与验证集的临床特征
基线对比[n(%)]

项目	训练集 (n=225)	验证集 (n=97)	χ^2	P
年龄			4.289	0.232
≤55 岁	38(16.9)	13(13.4)		
≥75 岁	38(16.9)	22(22.7)		
56~65 岁	50(22.2)	28(28.9)		
66~74 岁	99(44.0)	34(35.1)		
性别			<0.001	1.000
女	145(64.4)	62(63.9)		
男	80(35.6)	35(36.1)		
化疗			<0.001	1.000
未知/否	213(94.7)	92(94.8)		
是	12(5.3)	5(5.2)		
淋巴结切除数目			0.088	0.956
0	32(14.2)	14(14.4)		
≥5 个	122(54.2)	54(55.7)		
1~4 个	71(31.6)	29(29.9)		
婚姻状况			1.752	0.882
离婚	19(8.4)	9(9.3)		
已婚	137(60.9)	53(54.6)		
分离	1(0.4)	1(1.0)		
单身	28(12.4)	16(16.5)		
未知	8(3.6)	4(4.1)		
丧偶	32(14.2)	14(14.4)		
手术			1.281	0.527
肺叶切除术	163(72.4)	76(78.4)		
无	7(3.1)	2(2.1)		
亚叶切除术	55(24.4)	19(19.6)		

续表 3 pIMA 患者训练集与验证集的临床特征
基线对比[n(%)]

项目	训练集 (n=225)	验证集 (n=97)	χ^2	P
肿瘤直径			0.389	0.942
≤10 mm	29(12.9)	13(13.4)		
>10~20 mm	87(38.7)	37(38.1)		
>20~30 mm	66(29.3)	26(26.8)		
>30~40 mm	43(19.1)	21(21.6)		
种族			0.230	0.631
其他	39(17.3)	14(14.4)		
白人	186(82.7)	83(85.6)		
VPI			0.119	0.729
无	202(89.8)	89(91.8)		
有	23(10.2)	8(8.2)		
侧肺受累			1.904	0.167
左侧	91(40.4)	48(49.5)		
右侧	134(59.6)	49(50.5)		
分化等级			2.087	0.554
未知	54(24.0)	21(21.6)		
I	141(62.7)	65(67.0)		
II	26(11.6)	11(11.3)		
III~IV	4(1.8)	0		

年龄、性别、手术、VPI、分化等级 5 个变量被筛选
出来纳入 Cox 回归模型,见图 3。5 年、8 年和 10 年
OS 的列线图校准曲线显示列线图的预测准确性较
高,DCA 曲线显示临床适用性高,见图 4、5。在训练
集中列线图的 5 年、8 年和 10 年生存率的 AUC 值分
别为 0.724、0.761、0.743,在验证集中分别为 0.798、
0.736、0.741,见图 6。各独立因子与列线图的 ROC
曲线比较结果显示,列线图在 5 年、8 年、10 年的鉴别
效能均优于所有独立因子,见图 7。列线图中高风险
组(总分数>90)患者在训练集和验证集上的 OS 均明
显短于低风险组($P<0.05$),见图 8。



A:倾向性评分前 OS;B:倾向性评分前 CSS;C:倾向性评分后 OS;D:倾向性评分后 CSS。

图2 倾向性评分前后 pIMA 组与 LA 组 OS 和 CSS 的 Kaplan-Meier 曲线

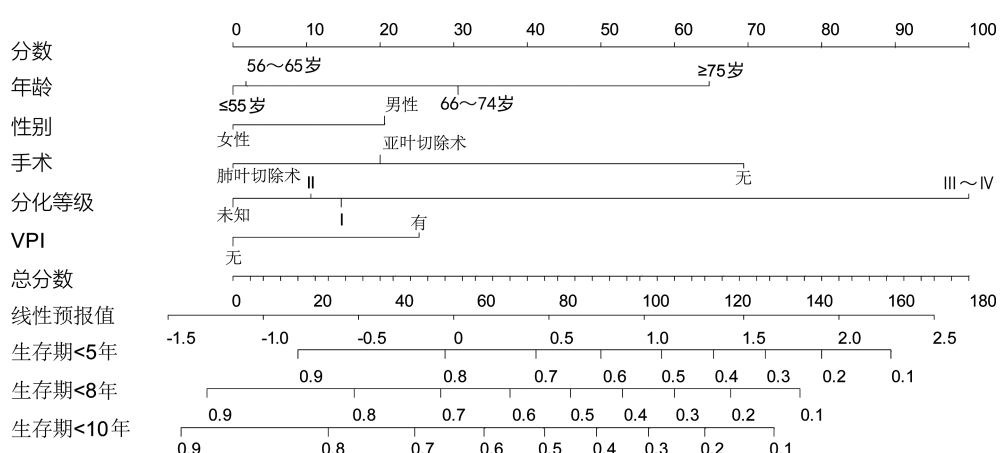
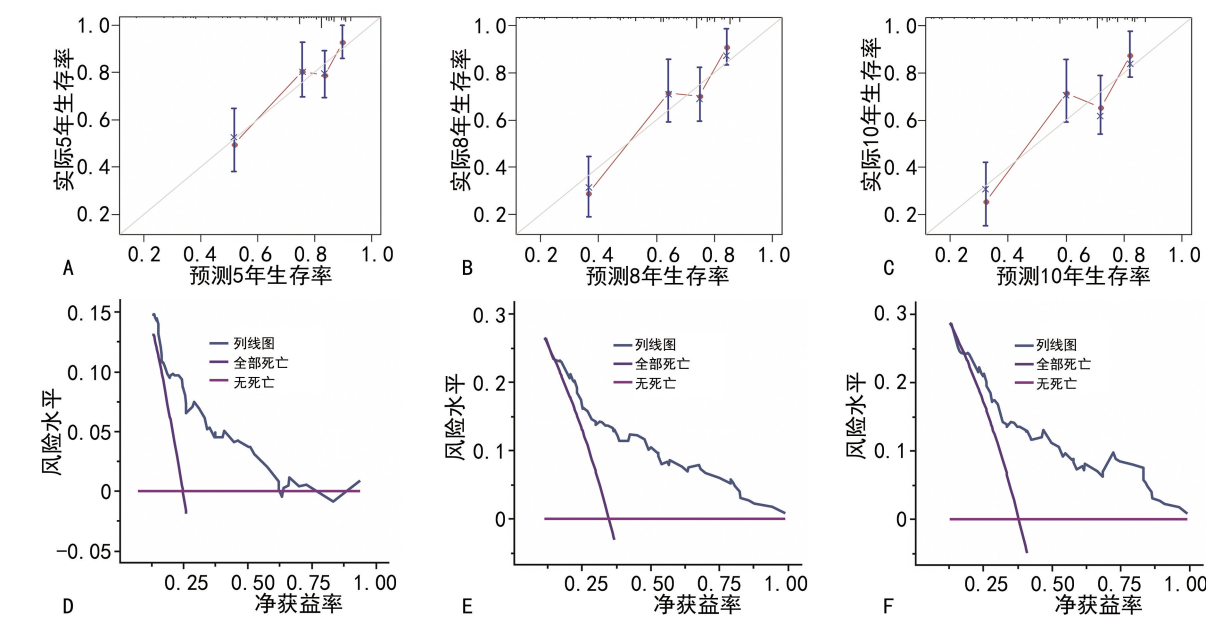


图3 预测 pIMA 生存率的列线图



A~C:校准曲线;D~F:DCA 曲线。

图4 训练集列线图校准曲线和 DCA 曲线

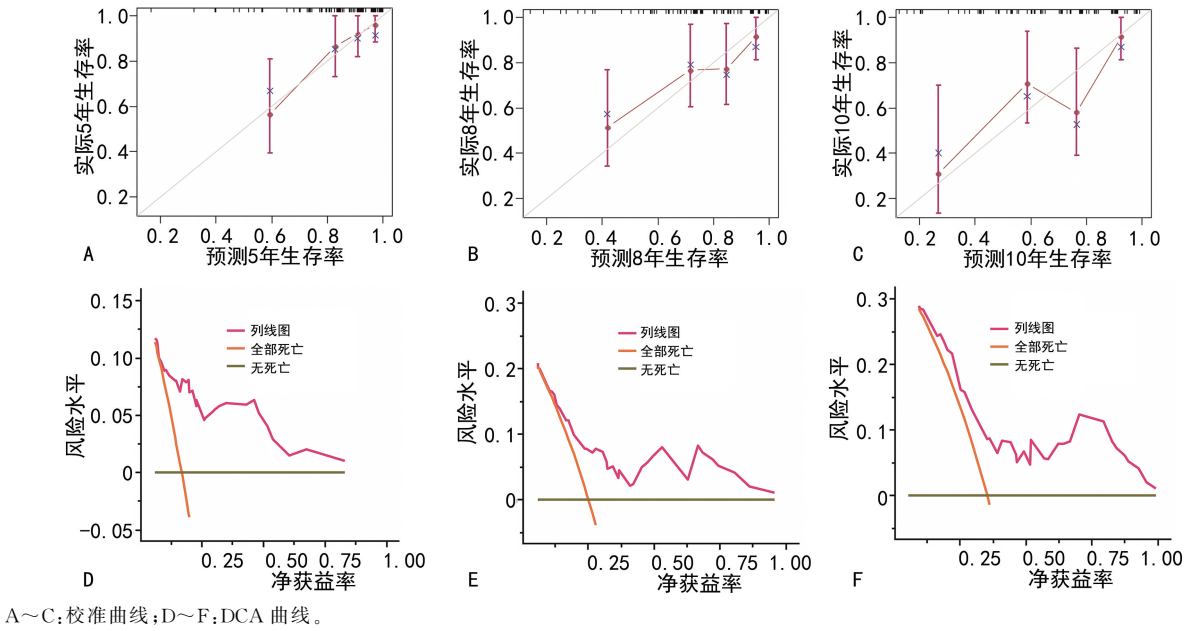


图 5 验证集列线图校准曲线和 DCA 曲线

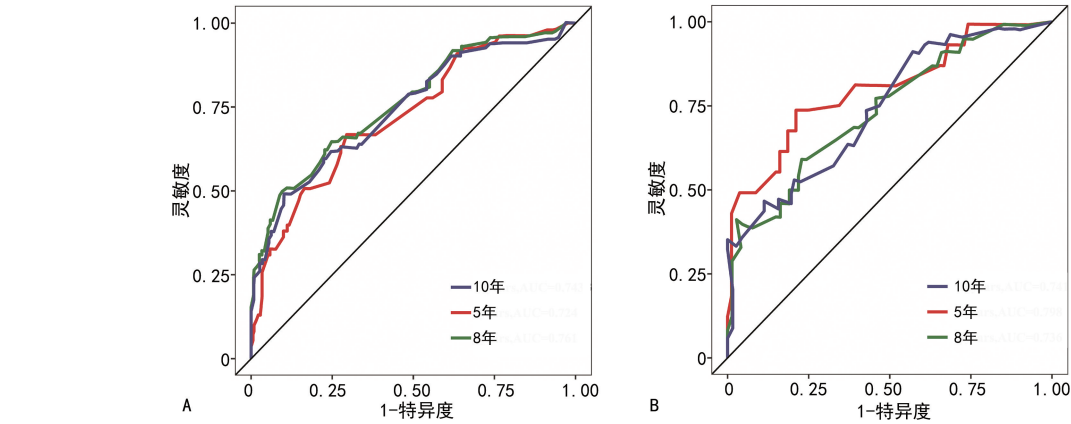


图 6 训练集和验证集生存率 ROC 曲线

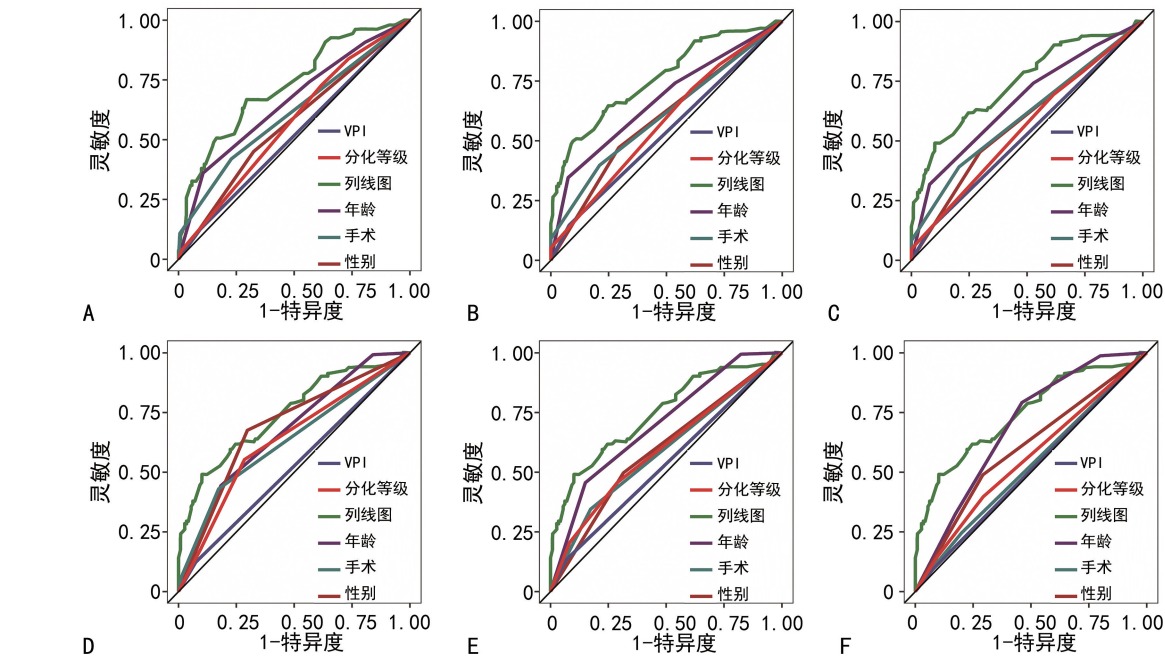


图 7 训练集和验证集中 5 年、8 年、10 年各因子 ROC 曲线对比

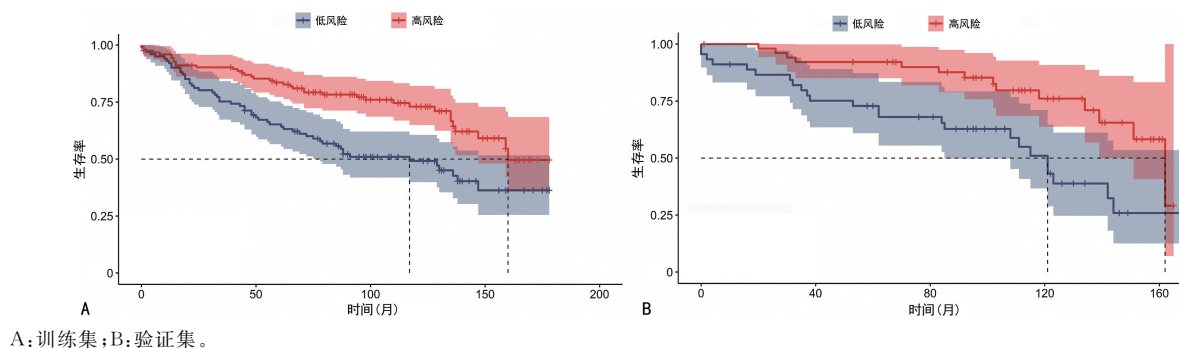


图 8 训练集和验证集列线图高低风险组之间 OS 的 Kaplan-Meier 曲线

3 讨 论

pIMA 的生存预后一直备受争议,而低发生率让此癌症的研究陷入困难。部分学者认为 pIMA 肺部黏液的存在使其易于播散且 KRAS 突变频率高于肺腺癌^[13-15],故预后并不满意^[16],但近期有证据表明 pIMA 与混合性浸润性黏液腺癌/非黏液腺癌具有相似的 OS^[17-20]。Kaplan-Meier 生存曲线及亚组分析的结果显示,pIMA 的 OS 及 CSS 与 LA 的预后相当,这符合近期的其他研究结论^[21-22]。但化疗对 pIMA 的作用似乎较为有限,这也许与大量杯状或柱状肿瘤细胞产生的胞浆内黏蛋白组织了化疗药物的扩散有关。CHEN 等^[18]发现高龄、手术范围、分化等级、淋巴结清扫范围、较高的 TNM 分期是 pIMA 患者 OS 的独立预测因素。本研究使用前向逐步选择来减少模型的多重共线性,并在一个新的模型中引入了 5 个参数:年龄、性别、手术、VPI、分化等级。在列线图中分化等级是最重要的预后因素,较高的分化等级预示着肿瘤细胞的分裂能力更强,转移和复发的风险愈高,预后也更差^[23]。年龄 ≥ 75 岁是 pIMA 预后的一个不利的危险因素,LEE 等^[24]分析了 132 例 pIMA 的患者的预后并发现年龄是 pIMA 预后相关的重要危险因素($P=0.002$),CAI 等^[25]通过回顾性研究 148 例 pIMA 的预后也得出了相似的结论,本研究同样也发现 VPI 为预后差的影响因素。手术已被证实能够明显改善 pIMA 患者的预后,在发现 pIMA 时尽早实施手术是目前治疗 pIMA 的共识。一项小规模预后研究显示 pIMA 与肺腺癌手术后的复发率无明显差异^[22],近期一项基于影像学的研究显示,在接受了根治性手术的 pIMA 患者中,年龄较大、吸烟史及 CT 表现为实性影、具有较大直径及淋巴结转移的患者的 OS 明显较短^[26]。

基于 Cox 回归模型筛选出的变量,笔者构建了预测 I 期 pIMA 预后的列线图,表明此列线图相比独立危险因素有更好的预测能力。5 年、8 年、10 年的校准曲线显示列线图的预测准确度高,而 DCA 曲线很好的验证了此列线图的临床实用性。然而,本研究有几个局限性:(1)SEER 数据库没有提供更多的信息,如共病、基因突变、个人病史和特定化疗方案。(2)所有的患者都来自 SEER 数据库,尽管训练和验证集的

AUC 都很好,但没有可用的外部队列纳入,而患者大多数来自高加索白人,是否能够具有推广性值得进一步的探讨。(3)研究是回顾性分析,具有内在的选择偏倚。

综上所述,I 期 pIMA 与 LA 有类似的生存预后,亚组分析显示,在肺叶摘除术及右侧受累的亚组中,I 期 pIMA 患者拥有比 LA 更长的生存期。Cox 回归模型显示年龄、性别、手术、VPI、分化等级是 I 期 pIMA 患者的独立预后因素。基于这些因素,成功构建了 I 期 pIMA 的预后列线图,经过验证,此列线图具有满意的区分度及临床实用度。

参考文献

- [1] NICHOLSON A G, TSAO M S, BEASLEY M B, et al. The 2021 WHO classification of lung tumors: impact of advances since 2015 [J]. J Thorac Oncol, 2022, 17(3): 362-387.
- [2] CHA Y J, SHIM H S. Biology of invasive mucinous adenocarcinoma of the lung [J]. Transl Lung Cancer Res, 2017, 6(5): 508-512.
- [3] SHIM H S, KENUDSON M, ZHENG Z, et al. Unique genetic and survival characteristics of invasive mucinous adenocarcinoma of the lung [J]. J Thorac Oncol, 2015, 10(8): 1156-1162.
- [4] BOLAND J M, MALESZEWSKI J J, WAMPFLER J A, et al. Pulmonary invasive mucinous adenocarcinoma and mixed invasive mucinous/nonmucinous adenocarcinoma-a clinicopathological and molecular genetic study with survival analysis [J]. Hum pathol, 2018, 71: 8-19.
- [5] UEDA D, ITO M, TSUTANI Y, et al. Comprehensive analysis of the clinicopathological features, targetable profile, and prognosis of mucinous adenocarcinoma of the lung [J]. J Cancer Res Clin Oncol, 2021, 147(12): 3709-3718.
- [6] HWANG D H, SHOLL L M, ROJAS-RUDILLA V, et al. KRAS and NKX2-1 mutations in invasive mucinous adenocarcinoma of the lung

- [J]. J Thorac Oncol, 2016, 11(4): 496-503.
- [7] YOSHIZAWA A, MOTOI N, RIELY G J, et al. Impact of proposed IASLC/ATS/ERS classification of lung adenocarcinoma: prognostic subgroups and implications for further revision of staging based on analysis of 514 stage I cases [J]. Mod Pathol, 2011, 24(5): 653-664.
- [8] WARTH A, MULEY T, MEISTER M, et al. The novel histologic International Association for the Study of Lung Cancer/American Thoracic Society/European Respiratory Society classification system of lung adenocarcinoma is a stage-independent predictor of survival [J]. J Clin Oncol, 2012, 30(13): 1438-1446.
- [9] TRUINI A, SANTOS PEREIRA P, CAVAZZA A, et al. Classification of different patterns of pulmonary adenocarcinomas [J]. Expert Rev Respir Med, 2015, 9(5): 571-586.
- [10] LUO J, WANG R, HAN B, et al. Analysis of the clinicopathologic characteristics and prognostic of stage I invasive mucinous adenocarcinoma [J]. J Cancer Res Clin Oncol, 2016, 142(8): 1837-1845.
- [11] WANG Y, LIU J, HUANG C, et al. Development and validation of a nomogram for predicting survival of pulmonary invasive mucinous adenocarcinoma based on surveillance, epidemiology, and end results (SEER) database [J]. BMC Cancer, 2021, 21(1): 148.
- [12] CRONIN K A, RIES L A, EDWARDS B K. The Surveillance, Epidemiology, and End Results (SEER) program of the national cancer institute [J]. Cancer, 2014, 120 Suppl 23: 3755-3757.
- [13] ICHINOKAWA H, ISHII G, NAGAI K, et al. Distinct clinicopathologic characteristics of lung mucinous adenocarcinoma with KRAS mutation [J]. Hum pathol, 2013, 44(12): 2636-2642.
- [14] TRAVIS W D, BRAMBILLA E, NOGUCHI M, et al. International Association for the Study of Lung Cancer/American Thoracic Society/European Respiratory Society international multidisciplinary classification of lung adenocarcinoma [J]. J Thorac Oncol, 2011, 6(2): 244-285.
- [15] MENG D, YUAN M, LI X, et al. Prognostic value of K-RAS mutations in patients with non-small cell lung cancer: a systematic review with meta-analysis [J]. Lung Cancer, 2013, 81(1): 1-10.
- [16] RUSSELL P A, WAINER Z, WRIGHT G M, et al. Does lung adenocarcinoma subtype predict patient survival: a clinicopathologic study based on the new International Association for the Study of Lung Cancer/American Thoracic Society/European Respiratory Society international multidisciplinary lung adenocarcinoma classification [J]. J Thorac Oncol, 2013, 6(9): 1496-1504.
- [17] PARK J S, HUH J W, PARK Y A, et al. Prognostic comparison between mucinous and non-mucinous adenocarcinoma in colorectal cancer [J]. Medicine, 2015, 94(15): e658.
- [18] CHEN Z, LI M, MA K, et al. Analysis of the clinicopathological characteristics, genetic phenotypes, and prognostic of pure mucinous adenocarcinoma [J]. Cancer Med, 2020, 9(2): 517-529.
- [19] LUO J, WANG R, HAN B, et al. Analysis of the clinicopathologic characteristics and prognostic of stage I invasive mucinous adenocarcinoma [J]. J Cancer Res Clin Oncol, 2016, 142(8): 1837-1845.
- [20] LEE H Y, CHA M J, LEE K S, et al. Prognosis in resected invasive mucinous adenocarcinomas of the lung: related factors and comparison with resected nonmucinous adenocarcinomas [J]. J Thorac Oncol, 2016, 11(7): 1064-1073.
- [21] ZHANG G, WANG X, JIA J, et al. Development and validation of a nomogram for predicting survival in patients with surgically resected lung invasive mucinous adenocarcinoma [J]. Transl Lung Cancer Res, 2021, 10(12): 4445-4458.
- [22] MATSUI T, SAKAKURA N, KOYAMA S, et al. Comparison of surgical outcomes between invasive mucinous and non-mucinous lung adenocarcinoma [J]. Ann Thorac Surg, 2021, 112(4): 1118-1126.
- [23] NIE K, NIE W, ZHANG Y X, et al. Comparing clinicopathological features and prognosis of primary pulmonary invasive mucinous adenocarcinoma based on computed tomography findings [J]. Cancer Imaging, 2019, 19(1): 47.
- [24] LEE M A, KANG J, LEE H Y, et al. Spread through air spaces (STAS) in invasive mucinous adenocarcinoma of the lung: incidence, prognostic impact, and prediction based on clinicoradiologic factors [J]. Thorac Cancer, 2020, 11(11): 3145-3154.

地加强 POCD 预防与干预,减少其发生率。

参考文献

- [1] COLAK Z, BOROJEVIC M, BOGOVIC A, et al. Influence of intraoperative cerebral oximetry monitoring on neurocognitive function after coronary artery bypass surgery: a randomized, prospective study[J]. *Eur J Cardiothorac Surg*, 2015, 47(3): 447-454.
- [2] AUSTIN E H, EDMOND H L, AUDEN S M, et al. Benefit of neurophysiologic monitoring for pediatric cardiac surgery[J]. *J Thorac Cardiovasc Surg*, 2018, 114(5): 707-715.
- [3] 苏恩博尔, 于建设, 都义日. 麻醉后术后认知功能障碍的研究进展[J]. *中国临床研究*, 2017, 30(12): 1699-1701.
- [4] SHIRASAKA T, OKADA K, KANO H, et al. New indicator of postoperative delayed awakening after total aortic arch replacement[J]. *Eur J Cardiothorac Surg*, 2019, 47(1): 101-105.
- [5] 刘宇, 张洪伟, 杨鹏, 等. 体外循环下心血管手术相关无症状性脑梗死研究进展[J]. *中国胸心血管外科临床杂志*, 2021, 28(6): 735-739.
- [6] 秦学伟, 陈宣伶, 姚兰. 老年心脏手术患者术中加强脑氧饱和度监测对术后认知功能状态的预测价值[J]. *中华医学杂志*, 2021, 101(5): 345-349.
- [7] 庄燕萍, 窦雯玥, 周兴梅, 等. 体外循环和非体外循环下冠状动脉旁路移植术中患者脑氧饱和度的变化趋势分析[J]. *中国现代医学杂志*, 2020, 30(8): 94-99.
- [8] 韩悦, 费婉琪, 郑晶晶, 等. 血源性单核细胞在体外循环诱发大鼠术后认知功能障碍中的作用[J]. *中国麻醉学杂志*, 2020, 40(8): 937-940.
- [9] FUDICKAR A, PETERS S, STAPELFELDT C, et al. Postoperative cognitive deficit after cardiopul-

monary bypass with preserved cerebral oxygenation: a prospective observational pilot study[J]. *BMC Anesthesiol*, 2011, 11: 7.

- [10] VEDEL A G, HOLMGAARD F, RASMUSSEN L S, et al. Perfusion Pressure Cerebral Infarct (PPCI) trial - the importance of mean arterial pressure during cardiopulmonary bypass to prevent cerebral complications after cardiac surgery: study protocol for a randomised controlled trial[J]. *Trials*, 2016, 17(1): 247.
- [11] 闵祥振, 高国豪, 郭蕊, 等. 脑氧饱和度监测技术指导术中干预措施在降低心脏术后认知功能障碍发生率的应用[J]. *蚌埠医学院学报*, 2019, 44(11): 1461-1464.
- [12] LIN R, ZHANG F, XUE Q, et al. Accuracy of regional cerebral oxygen saturation in predicting postoperative cognitive dysfunction after total hip arthroplasty: regional cerebral oxygen saturation predicts POCD[J]. *J Arthroplasty*, 2018, 28(3): 494-497.
- [13] JO Y Y, KIM J Y, LEE M G, et al. Changes in cerebral oxygen saturation and early postoperative cognitive function after laparoscopic gastrectomy: a comparison with conventional open surgery[J]. *Korean J Anesthesiol*, 2016, 69(1): 44-50.
- [14] 刘超, 韩建阁. 体外循环术后认知功能障碍的机制和相应预警指标的研究展望[J]. *中国医学科学院学报*, 2015, 37(1): 101-107.
- [15] 汪辉德, 钟庆, 翁艳. 老年全身麻醉患者血清 S-100 β 蛋白、神经元特异性烯醇化酶及脑氧饱和度与认知功能障碍的相关性[J]. *检验医学与临床*, 2018, 15(9): 1252-1254.

(收稿日期: 2022-04-18 修回日期: 2022-10-08)

(上接第 184 页)

- [25] CAI D, LI H, WANG R, et al. Comparison of clinical features, molecular alterations, and prognosis in morphological subgroups of lung invasive mucinous adenocarcinoma [J]. *Oncotargets Ther*, 2014, 7: 2127-2132.
- [26] YOON H J, KANG J, LEE H Y, et al. Recur-

rence dynamics after curative surgery in patients with invasive mucinous adenocarcinoma of the lung[J]. *Insights into imaging*, 2022, 13(1): 64.

(收稿日期: 2022-05-18 修回日期: 2022-09-28)