

不同放疗剂量治疗80岁以上高龄食管癌患者的预后分析

刘伟¹, 薛旭东¹, 罗文广¹, 沈琦¹, 钱立庭^{1,2}, 张红雁¹

1. 中国科技大学附属第一医院肿瘤放疗科, 安徽 合肥 230001; 2. 安徽省肿瘤医院, 安徽 合肥 230001

【摘要】目的: 回顾性分析不同放疗剂量治疗80岁以上高龄食管癌临床疗效、安全性和影响因素。**方法:** 回顾性分析2013年7月~2016年9月间行调强放疗的83例80岁以上高龄食管癌的临床资料, Kaplan-Meier法计算总生存率(OS)和无进展生存率(PFS), Log-rank法检验单因素预后分析和Cox回归模型检验多因素预后分析。**结果:** 中位随访时间37.2月, 1、2和3年OS分别为68.7%、46.7%和32.1%, 1、2、3年PFS率分别为61.1%、40.0%和24.7%, 中位OS和PFS分别为24.1月和19.4月。单因素分析显示影响OS和PFS的临床因素有放疗剂量($P=0.006$ 和 0.013), 老年营养风险指数(GNRI)($P=0.002$ 和 0.007)和成人合并症评估-27(ACE-27)评分($P=0.018$ 和 0.040)。多因素分析显示放疗剂量($P=0.015$ 和 0.029)和GNRI($P=0.007$ 和 0.019)是OS和PFS的独立预后因素。高剂量“ ≥ 60 Gy”组患者3级以上不良反应发生率为57.1%, 高于低剂量“ < 54 Gy”组的25.0%($P=0.037$)和较高剂量“54~60 Gy”组的26.2%($P=0.016$)。**结论:** 调强放疗治疗80岁以上高龄食管癌患者耐受性尚可, 患者营养状态和放疗剂量是影响患者预后的主要因素, 较高剂量“54~60 Gy”组预后较好且治疗毒副反应较轻, 可作为高龄食管癌优选放疗剂量。

【关键词】 高龄患者; 食管癌; 调强放疗; 放疗剂量; 预后; 合并症; 营养风险

【中图分类号】 R815; R735.1

【文献标志码】 A

【文章编号】 1005-202X(2020)08-0977-05

Prognosis in patients over the age of 80 years with esophageal cancer treated by different radiotherapy doses

LIU Wei¹, XUE Xudong¹, LUO Wenguang¹, SHEN Qi¹, QIAN Liting^{1,2}, ZHANG Hongyan¹

1. Department of Radiotherapy, the First Affiliated Hospital of University of Science and Technology of China, Hefei 230001, China; 2. Anhui Provincial Cancer Hospital, Hefei 230001, China

Abstract: Objective To retrospectively evaluate the clinical efficacy, safety and affecting factors of different radiotherapy doses for esophageal cancer in elderly patients aged 80 years or older. **Methods** The clinical information of 83 elderly patients (≥ 80 years old) with esophageal cancer who were treated with intensity-modulated radiotherapy from July 2013 to September 2016 were analyzed retrospectively. Kaplan-Meier method was used to calculate overall survival (OS) rates and prognostic-free survival (PFS) rates. Log-rank test was used for univariate prognosis analysis, and Cox regression model for multivariate prognostic analysis. **Results** The median follow-up time was 37.2 months. The 1-, 2- and 3-year OS rates were 68.7%, 46.7% and 32.1%, respectively; and the 1-, 2- and 3-year PFS rates were 61.1%, 40.0% and 24.7%, respectively. The median OS and PFS were 24.1 months and 19.4 months. The results of univariate analysis indicated that radiotherapy dose ($P=0.006$ and 0.013), geriatric nutritional risk index (GNRI) ($P=0.002$ and 0.007) and adult comorbidity evaluation-27 test (ACE-27) score ($P=0.018$ and 0.040) were the affecting factors for OS and PFS. The results of multivariate analysis showed that GNRI ($P=0.007$ and 0.019) and radiotherapy dose ($P=0.015$ and 0.029) were the independent prognostic factors for OS and PFS. The incidence of adverse reactions above grade 3 in the highest-dose group (≥ 60 Gy) was 57.1%, which was higher than 25% in low-dose group (< 54 Gy) ($P=0.037$) and 26.2% in the relatively higher-dose group (54-60 Gy) ($P=0.016$). **Conclusion** Intensity-modulated radiotherapy can be tolerated in esophageal cancer patients over 80 years old. The nutritional status and radiotherapy dose are the pivotal factors for the prognosis. The radiotherapy with the dose of 54-60 Gy can obtain better prognosis and has slighter adverse reactions. Therefore, 54-60 Gy is the preferred radiotherapy dose for elderly patients with esophageal cancer.

Keywords: elderly patient; esophageal cancer; intensity-modulated radiotherapy; radiotherapy dose; prognosis; comorbidity; nutritional risk

【收稿日期】 2020-01-17

【基金项目】 安徽省自然科学基金(1808085MH266)

【作者简介】 刘伟, 硕士, 主治医师, 研究方向: 食管癌放射治疗, E-mail: liuweizhuanyong@163.com

【通信作者】 张红雁, 主任医师, 研究方向: 消化道肿瘤放射治疗, E-mail: zhanghongyan3334@qq.com

前言

食管癌是我国常见的恶性肿瘤之一,发病率占恶性肿瘤第6位,死亡率占第4位。随着社会快速发展和人口老龄化,我国80岁以上高龄食管癌患者逐年增多^[1]。手术治疗目前仍是食管癌的主要治疗手段,由于年龄增长带来生理机能改变,高龄食管癌营养状况和免疫功能下降,合并症较多,多数患者很难耐受手术^[2]。放疗成为其主要治疗手段之一。目前80岁以上高龄食管癌患者临床研究较少,本研究总结中国科技大学附属第一医院放疗科和安徽省肿瘤医院收治的高龄食管癌患者(≥ 80 岁)行调强放疗的生存情况,并对其预后影响因素进行分析,为高龄食管癌治疗提供参考。

1 资料与方法

1.1 研究对象

收集2013年7月~2016年9月中国科技大学附属第一医院放疗科和安徽省肿瘤医院接受调强放疗的高龄食管癌患者83例。入组标准:(1)年龄 ≥ 80 岁;(2)病理明确诊断为食管鳞状细胞癌或腺癌;(3)按照美国癌症联合委员会(American Joint Committee on Cancer, AJCC)第7版分期原则分为IB~IIIC期;(4)体力状态评分(Performance Status, PS)为0~2分;(5)血常规、肝肾功能及电解质基本正常;(6)首次接受治疗。排除标准:(1)年龄 < 80 岁;(2)接受手术治疗;(3)严重肝肾功能损伤。入组83例患者中,男56例、女27例,平均年龄(83.62 ± 3.93)岁;肿瘤部位:颈段1例,胸上段5例,胸中段63例,胸下段14例;参照AJCC第7版分期标准:IB期4例,IIA期8例,IIIB期12例,IIIA期37例,IIIB期12例,IIIC10例;6例患者合并其他恶性肿瘤,2例合并前列腺癌,2例合并下咽癌,1例合并胃癌,1例合并膀胱癌;合并心血管疾病(如冠心病、高血压等)患者24例,合并糖尿病患者8例,合并呼吸系统疾病(如COPD、肺气肿和肺部感染等)11例。

1.2 治疗前数据收集

所有患者治疗前收集身高和体质量等指标,1周内检测血常规和生化等指标,营养风险指数(Nutritional Risk Index, NRI)=血清白蛋白值(g/L)+5×外周血淋巴细胞总数($\times 10^9/L$),将患者分为营养良好组($NRI \geq 45$)和营养不良组($NRI < 45$);老年营养风险指数(Geriatric Nutritional Risk Index, GNRI)= $1.519 \times$ 血清白蛋白值+ $41.7 \times$ (实际体质量/理想体质量),将患者分为正常组(≥ 98)、低风险组($92 \leq GNRI < 98$)、中风险组($82 \leq GNRI < 92$)和高风险组(< 82);中性粒细胞/淋巴细胞比值(Neutrophil-Lymphocyte Ratio, NLR)=治疗前中性粒细胞计数/淋巴细胞计数,将患者分为 $NLR \geq 2.5$ 组和 $NLR < 2.5$ 组;所有患者治疗前参照成人合并症评估-27(Adult Comorbidity

Evaluation-27 Test, ACE-27)评价并发症严重程度,0分正常,1分轻微,2分中度,3分严重。

1.3 治疗方式

1.3.1 放射治疗 所有入组患者均采用调强放疗(IMRT)。患者取仰卧位,用热塑模固定,使用螺旋CT模拟定位肿瘤部位,层厚0.5 cm,扫描范围自下颌骨下缘至肝下缘,扫描强度由弱变强,将扫描图像输入治疗计划系统内,由医师勾画显示的靶区及危及器官图像。靶区勾画:GTV包括影像学可见肿瘤病灶,GTVnd包括影像学可见转移淋巴结;累积野照射(Involved Field Irradiation, IFI):CTV-T包括GTV上下外放3 cm左右前后外放8 mm,PTV在CTV和GTVnd基础上三维外放5 mm。处方剂量:50~66 Gy/25~30次/5~6周。选择性淋巴结预防照射(Elective Node Irradiation, ENI):在CTV-T之外给予区域淋巴结预防照射CTV-N,PTV在CTV-N基础上三维外放5 mm,预防剂量:45~52 Gy/25~30次/5~6周。正常器官限量:双肺 $V_{20} \leq 25\%$, $V_5 \leq 60\%$;心脏 $V_{40} \leq 30\%$, $V_{30} \leq 40\%$;脊髓 $D_{max} \leq 45$ Gy。

1.3.2 同步化疗 83例患者中治疗期间有36例患者接受替吉奥单药同步化疗,化疗方案:替吉奥40 mg/m²,两次/d,连用2周,间隔1周。另47例患者接受单纯放疗。

1.4 不良反应评价与随访

急性不良反应按照不良事件通用术语标准(Common Terminology Criteria for Adverse Events, CTCAE)3.0进行评估。治疗结束后1月进行近期疗效评估,以后第1年每3月随访1次,1年后每6月随访1次。采用电话、书信、门诊复诊方式回访,随访截止时间2019-09-21。

1.5 统计学分析

采用SPSS 23.0进行统计学分析,计数资料采用卡方检验,计量资料采用 t 检验,采用Kaplan-Meier法计算总生存率和无进展生存率,Log-rank法进行单因素分析,Cox比例风险模型进行多因素分析。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 治疗完成情况

入组患者的一般临床资料见表1。全组83例患者均完成放疗,3例患者因治疗副反应未按计划完成放疗,1例患者治疗期间死亡;44例患者接受IFI,39例患者接受ENI;20例患者食管病灶接受根治剂量 < 54 Gy,42例患者接受剂量54~60 Gy,21例患者接受剂量 ≥ 60 Gy。

2.2 治疗结果和预后分析

中位随访时间为37.2月(21.3~48.9月)。所有患者均可评估近期疗效,完全缓解(CR)71例,部分缓解(PR)

表 1 患者一般临床资料及患者总生存率和无进展生存率单因素分析

Tab.1 General clinical data and the univariate prognosis analysis of overall survival and prognostic-free survival rates in elderly patients with esophageal cancer

项目	例数(%)	总生存率			无进展生存率		
		中位数	HR(95% CI)	P 值	中位数	HR(95% CI)	P 值
年龄				0.906			0.772
80~84 岁	55(66.3)	24	0.968(0.567-1.654)		19	0.924(0.543-1.573)	
≥85 岁	28(33.7)	23	1.000		17	1.000	
性别				0.418			0.576
男	56(67.5)	19	1.247(0.730-2.131)		17	1.166(0.680-2.000)	
女	27(32.5)	32	1.000		27	1.000	
部位				0.990			0.991
上段	6(7.2)	24	0.955(0.324-2.816)		19	0.931(0.320-2.709)	
中段	63(75.9)	24	1.017(0.511-2.026)		20	0.982(0.508-1.897)	
下段	14(16.9)	16	1.000		10	1.000	
分期				0.216			0.345
I/II	24(28.9)	28	0.601(0.303-1.195)		23	0.792(0.412-1.524)	
IIIA	37(44.6)	30	0.627(0.343-1.147)		24	0.651(0.357-1.184)	
IIIB/IIIC	22(26.5)	17	1.000		13	1.000	
病灶长度				0.517			0.665
≤5 cm	42(50.6)	24	0.846(0.510-1.403)		19	0.896(0.546-1.471)	
>5 cm	41(49.4)	18	1.000		17	1.000	
NRI				0.781			0.752
≥45	36(43.4)	30	0.781(0.462-1.320)		24	0.752(0.452-1.249)	
<45	47(56.6)	18	1.000		13	1.000	
GNRI				0.002			0.007
≥92	39(47.0)	34	0.436(0.259-0.735)		27	0.501(0.303-0.829)	
<92	44(53.0)	13	1.000		10	1.000	
NLR				0.956			0.639
≥ 2.5	38(45.8)	24	1.015(0.607-1.696)		17	1.127(0.683-1.859)	
< 2.5	45(54.2)	23	1.000		23	1.000	
ACE-27				0.018			0.040
0~1 分	31(37.3)	36	0.496(0.278-0.888)		33	0.574(0.338-0.976)	
2~3 分	52(62.7)	17	1.000		13	1.000	
照射方式				0.911			0.652
IFI	44(53.0)	18	1.030(0.620-1.709)		17	1.121(0.683-1.840)	
ENI	39(47.0)	28	1.000		20	1.000	
放疗剂量				0.006			0.013
≥60 Gy	21(25.3)	30	0.393(0.210-0.735)		24	0.412(0.221-0.767)	
54~60 Gy	42(50.6)	28	0.460(0.232-0.911)		23	0.529(0.267-1.046)	
<54 Gy	20(24.1)	8	1.000		6	1.000	
同步化疗				0.997			0.927
是	36(43.4)	18	1.001(0.601-1.667)		18	1.024(0.622-1.683)	
否	47(56.6)	24	1.000		19	1.000	

NRI: 营养风险指数; GNRI: 老年营养风险指数; NLR: 中性粒细胞/淋巴细胞比值; ACE-27: 成人合并症评估-27; IFI: 累积野照射; ENI: 选择性淋巴结预防照射

11例,完全缓解率为85.5%。所有患者1、2和3年总生存率(Overall Survival, OS)分别为68.7%、46.7%和32.1%,中位生存时间24.1月;1、2和3年无进展生存率(Progress Free Survival, PFS)分别为61.1%、40.0%和24.7%,中位无进展生存时间19.4月。不同放疗剂量的高龄食管癌患者生存曲线见图1。单因素分析显示

影响OS的临床因素有GNRI($P=0.002$),ACE-27评分($P=0.018$)和放疗剂量($P=0.006$),影响PFS的临床因素有GNRI($P=0.007$),ACE-27($P=0.040$)和放疗剂量($P=0.013$),见表1。多因素分析显示GNRI($P=0.007$ 和0.019)和放疗剂量($P=0.015$ 和0.029)是OS和PFS的独立预后因素,见表2。

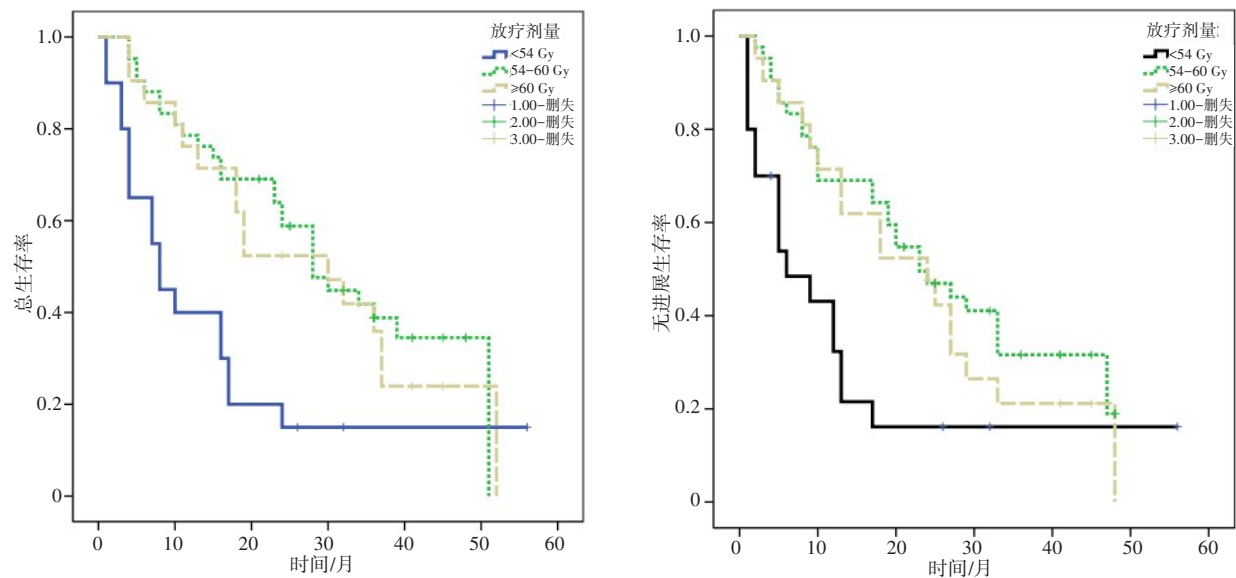


图1 不同放疗剂量的高龄食管癌患者生存曲线

Fig.1 Survival curve of elderly patients with esophageal cancer receiving different radiotherapy doses

表2 高龄食管癌患者总生存率和无进展生存率多因素分析

Tab.2 Multivariate prognosis analysis of overall survival and prognostic-free survival rates in elderly patients with esophageal cancer

项目	总生存率		无进展生存率	
	HR(95% CI)	P值	HR(95% CI)	P值
GNRI(≥ 92 vs <92)	2.076(1.220-3.533)	0.007	1.844(1.105-3.078)	0.019
放疗剂量(<54 Gy vs ≥ 54 Gy)	2.084(1.156-3.759)	0.015	1.937(1.071-3.503)	0.029
ACE-27(0-1 vs 2-3)	0.576(0.318-1.045)	0.069	0.641(0.370-1.110)	0.113

2.3 失败模式

随访时间截止时,入组患者中63例患者出现复发,复发率为75.9%,照射野内复发42例(50.6%),照射野外复发13例(15.7%),野内和野外同时复发8例(9.6%);23例患者出现远处转移:肺转移17例,肝转移8例,骨转移5例;61例患者死亡,其中7例患者因突发心脏疾病死亡,5例死于感染性疾病,1例死于胃癌,1例死于出血性休克,1例死于意外事件,3例原因不明。

2.4 毒副反应

入组患者放疗期间3级以上不良反应发生率33.7%(28/83),其中3级以上放射性食管炎发生率16.8%(14/83),3级以上放射性肺炎发生率2.4%(2/83),1例患者治疗期间因出现食管血管瘘死亡。高剂量组(≥ 60 Gy)高

龄食管癌患者3级以上不良反应发生率为57.1%(12/21),明显高于低剂量组(<54 Gy组)的25.0%(5/20)($\chi^2=4.361$, $P=0.037$)和较高剂量组(54~60 Gy)组的26.2%(11/42)($\chi^2=5.786$, $P=0.016$)。

3 讨论

对于年龄 ≥ 80 岁的老年患者,因生理机能退化,且往往合并多种疾病,如高血压、糖尿病、呼吸及心血管系统疾病等,机体修复功能及免疫力下降,手术并发症多,风险较高。目前多项研究显示老年食管癌患者手术并发症明显增加,围手术期死亡率增加^[2-3]。对无法进行手术老年患者,放疗作为一种非侵入性治疗成为主要治疗手段。本研究显示老年食

管癌(≥ 80 岁)患者接受IMRT治疗后3年总生存率为32.1%,中位生存时间24.1月,3级以上放射性食管炎发生率为16.8%,大部分患者可顺利完成放疗,IMRT治疗高龄食管癌患者尚可耐受。

RTOG 9405研究推荐食管癌根治性放射治疗的标准剂量为50~50.4 Gy。JCOG0303研究显示与低剂量(50 Gy)组相比,高剂量(60 Gy)组未增加患者总生存率,但其研究结果仍存在争议^[4]。Suh等^[5]研究比较高剂量组(>60 Gy)与低剂量组(<60 Gy)接受同步放化疗食管癌患者预后,高剂量组在OS和PFS要优于低剂量组。Zhao等^[6]的研究显示老年食管癌患者接受 ≥ 56 Gy为最优剂量。本研究单因素分析显示老年食管癌(≥ 80 岁)高剂量组(≥ 60 Gy)和较高剂量组(54~60 Gy)的OS和PFS优于低剂量组(<54 Gy),多因素分析显示放疗剂量为高龄食管癌独立预后因素。毒副反应分析显示高剂量组(≥ 60 Gy)3级以上不良反应发生率明显高于较高剂量组(54~60 Gy)和低剂量组(<54 Gy)。较高剂量组(54~60 Gy)预后较好,且3级以上不良反应发生率较低,较适宜作为高龄食管癌放疗的适宜照射剂量。但本研究样本量较少,且低剂量组中包含部分因副反应较重减少照射剂量的患者,所以放疗剂量选择仍需进一步前瞻性试验证实。

PF方案同步放化疗是非手术食管癌治疗标准方案^[7]。多项研究表明老年患者接受PF方案化疗可耐受,但3级以上不良反应率增加。替吉奥为5-氟尿嘧啶的改进型制剂,抗癌活性更强,药物毒性小,口服给药方便^[8-9]。Song等^[8]的Meta分析显示同步替吉奥化疗较单纯放疗,可提高老年患者近期有效率,提高1年及2年生存率,且不增加患者不良反应。本研究结果显示替吉奥同步化疗相较单纯放疗未增加80岁以上高龄患者的OS和PFS。Wang等^[10]研究显示70岁以上老年食管癌患者IFI与ENI相比,可减少患者不良反应,且不影响患者预后,建议老年患者一般不行淋巴结预防照射,靶区勾画范围不宜过大。本研究结果也显示与IFI相比,ENI照射并未能改善患者OS和PFS。

老年食管癌患者由于疾病及自身脏器储备差等原因,营养风险较高,放疗引起食管黏膜损伤加重营养摄入困难,造成或加重患者营养不良。严重营养不良既不利于患者治疗顺利进行,又降低机体免疫及修复能力,影响患者预后^[11]。Zhou等^[12]研究显示患者治疗前NRI和NLR是老年食管癌预后的影响因素。本研究未显示NRI和NLR与高龄食管癌预后有关,GNRI可能更适合作为高龄食管癌的预后评估指标。

老年食管癌患者由于生理机能减退,常伴随多种合并症。严重的并发症减弱老年患者对放化疗的耐受性,增加患者死亡风险。Schimansky等^[13]研究发现头颈部肿瘤患者并发症严重程度是影响患者总生存的独立预后因素。Yano等^[14]研究显示ACE-27评分影响接受手术的老年肺癌患者预后,建议术前评

估患者ACE-27评分。本研究结果显示老年食管癌患者(≥ 80 岁)ACE-27评分为中重度患者所占比例较高,可达62.7%(52/83),单因素分析显示高龄食管癌患者ACE-27“0~1分”组的OS和PFS优于“2~3分”组,多因素分析ACE-27评分不是的独立预后因素。ACE-27评分是否可作为老年食管癌独立预后评估指标还需进一步研究证实。

综上所述,放疗剂量和治疗前营养风险评估是老年食管癌(≥ 80 岁)的独立预后因素;IMRT治疗老年食管癌(≥ 80 岁)患者尚可耐受,较高剂量组“54~60 Gy”预后较好且副反应较轻,是老年食管癌(≥ 80 岁)的优选放疗剂量,同步化疗、放疗靶区范围以及治疗剂量需要前瞻性临床试验进一步优化。

【参考文献】

- [1] 贺宇彤,李道娟,梁迪,等. 2013年中国食管癌发病和死亡估计[J]. 中华肿瘤杂志, 2017, 39(4): 315-320.
- [2] HE Y T, LI D J, LIANG D, et al. Evaluation of incidence and mortality of esophageal cancer in China, 2013[J]. Chinese Journal of Oncology, 2017, 39(4): 315-320.
- [3] JING W, GUO H, KONG L, et al. Clinical outcomes of elderly patients (≥ 70 years) with resectable esophageal squamous cell carcinoma who underwent esophagectomy or chemoradiotherapy: a retrospective analysis from a single cancer institute[J]. Medicine (Baltimore), 2016, 95(50): e5630.
- [4] SHER D J, YAN J S, DAY A, et al. Comparative effectiveness of primary radiotherapy versus surgery in elderly patients with locally advanced oropharyngeal squamous cell carcinoma[J]. Oral Oncol, 2019, 88: 18-26.
- [5] SHINODA M, ANDO N, KATO K, et al. Randomized study of low-dose versus standard-dose chemoradiotherapy for unresectable esophageal squamous cell carcinoma (JCOG0303)[J]. Cancer Sci, 2015, 106(4): 407-412.
- [6] SUH Y G, LEE I J, KOOM W S, et al. High-dose versus standard-dose radiotherapy with concurrent chemotherapy in stages II-III esophageal cancer[J]. Jpn J Clin Oncol, 2014, 44: 534-540.
- [7] ZHAO L, ZHOU Y, PAN H, et al. Radiotherapy alone or concurrent chemoradiation for esophageal squamous cell carcinoma in elderly patients[J]. J Cancer, 2017, 8(16): 3242-3250.
- [8] SERVAGI-VERNAT S, CREHANGE G, ROULLET B, et al. Phase II study of a platinum-based adapted chemotherapy regimen combined with radiotherapy in patients 75 years and older with esophageal cancer[J]. Drugs Aging, 2015, 32(6): 487-493.
- [9] SONG G M, TIAN X, LIU X L, et al. Concurrent chemo-radiotherapy with S-1 as an alternative therapy for elderly Chinese patients with non-metastatic esophageal squamous cancer: evidence based on a systematic review and meta-analysis[J]. Oncotarget, 2017, 8(23): 37963-37973.
- [10] SONG L Q, GAI J J. Clinical observation of three-dimensional conformal radiotherapy combined with S-1 for elderly patients with esophageal cancer[J]. Chin J Pharm, 2014, 21: 179-182.
- [11] WANG J, ZHU H, GUO H B, et al. Feasibility of elective nodal irradiation (ENI) and involved field irradiation (IFI) in radiotherapy for the elderly patients (aged 70 Years) with esophageal squamous cell cancer: a retrospective analysis from a single institute[J]. PLoS One, 2015, 10(12): e0143007.
- [12] WANG Y, WANG L, FANG M, et al. Prognostic value of the geriatric nutritional risk index in patients exceeding 70 years old with esophageal squamous cell carcinoma[J]. Nutr Cancer, 2019, 8: 1-7.
- [13] ZHOU Y C, CHEN L L, XU H B, et al. Aging-related prognosis analysis of definitive radiotherapy for very elderly esophageal cancer[J]. Cancer Med, 2018, 7(5): 1837-1844.
- [14] SCHIMANSKY S, LANG S, BEYNON R, et al. Association between comorbidity and survival in head and neck cancer: results from head and neck 5000[J]. Head Neck, 2019, 41(4): 1053-1062.
- [15] YANO T, SHIMOKAWA M, KAWASHIMA O, et al. The influence of comorbidity on the postoperative survival in elderly (≥ 75 years old) with lung cancer[J]. Gen Thorac Cardiovasc Surg, 2018, 66(6): 344-350.

(编辑:黄开颜)