

DOI:10.12025/j.issn.1008-6358.2018.20180194

合并症对老年肺癌患者化疗耐受性及生存期的影响

孙 燕, 胡 予*

复旦大学附属中山医院老年病科, 上海 200032

[摘要] **目的:**探讨合并症对老年肺癌患者化疗耐受性及生存期的影响。**方法:**回顾分析 51 例 65 岁以上老年肺癌患者的临床资料。采用老年疾病累计评定量表(CIRS-G)评估合并症,采用通用不良事件术语标准(CTCAE v3.0)评估化疗不良反应,分析患者合并症与化疗严重不良反应及生存期的相关性。**结果:**伴严重合并症的老年肺癌患者较不伴者发生 3~4 级肺部感染、皮疹等不良反应率显著增多($P=0.001$),化疗未完成率显著上升(69% vs 32% , $P=0.040$),因不能耐受化疗不良反应而改变化疗方案的发生率也显著上升(69% vs 26% , $P=0.021$)。合并症指数较高和较低组患者发生 3~4 级化疗不良反应及化疗完成率、化疗方案改变差异均无统计学意义($P=0.827, 0.174, 0.074$)。年龄 ≥ 75 岁、肺癌分期 III~IV 期、化疗方案改变是肺癌患者无进展生存期的独立预后因素;严重合并症与合并症指数较高对无进展生存期无显著影响($P=0.143, 0.868$),伴有严重合并症的患者无进展生存期有缩短趋势。**结论:**严重合并症可使老年肺癌患者化疗耐受性下降,化疗未完成率和化疗方案改变率增加,从而影响无进展生存期;严重合并症评分评估化疗耐受性和无进展生存期比合并症指数敏感性高,相关结论仍需进一步大样本研究证实。

[关键词] 老年肺癌患者;合并症;化疗不良反应;生存期**[中图分类号]** R 734.2 **[文献标志码]** A

Influence of comorbidities on chemotherapy-related toxicity and survival in elderly patients with lung cancer

SUN Yan, HU Yu*

Department of Geriatrics, Zhongshan Hospital, Fudan University, Shanghai 200032, China

[Abstract] **Objective:** To investigate the influence of comorbidities on tolerance to chemotherapy and patients' survival in elderly patients with lung cancer. **Methods:** Fifty-one elderly patients (over 65 years old) with lung cancer were enrolled in this retrospective study, and their clinical characteristics were analyzed. Comorbidities were assessed using the Cumulative Illness Rating Scale for Geriatrics (CIRS-G). Chemotherapy-related toxicity was graded using the common terminology criteria for adverse events (CTCAE v3.0). The correlation between comorbidities and chemotherapy-related serious adverse events and survival was analyzed. **Results:** The patients with severe comorbidities were more likely to have grade 3-4 lung infections and skin rashes ($P=0.001$), incomplete cycles (69% vs 32% , $P=0.040$), and changed chemotherapy regimens due to chemotherapy-related toxicities (69% vs 26% , $P=0.021$). The patients with high severity index had similar grade 3-4 chemotherapy-related toxicities as other patients, similar frequency of completing all cycles and chemotherapy regimens changing ($P=0.827$, $P=0.174$, and $P=0.074$). Age ≥ 75 years old, stage III-IV or chemotherapy regimens changing were independent predictors for progression-free survival in patients with lung cancer. There were no significant differences in progression-free survival when comparing patients with or without severe comorbidities ($P=0.143$) and patients with higher severity index versus those with the lower ($P=0.868$). But there was a tendency that the patients with severe comorbidity would have poorer progression-free survival. **Conclusions:** The patients with severe comorbidities had poorer tolerance to chemotherapy, were more likely to have incomplete cycles and changed chemotherapy regimens, and therefore might have poorer progression-free survival. The score of severe comorbidity was more sensitive than the severity index. However, these conclusions need to be further confirmed by trials with larger sample size.

[Key Words] elderly patients with lung cancer; comorbidity; chemotherapy-related toxicity; survival**[收稿日期]** 2018-02-28**[接受日期]** 2018-04-25**[基金项目]** 国家自然科学基金(81672349). Supported by National Natural Science Foundation of China (81672349).**[作者简介]** 孙 燕, 博士, 主治医师. E-mail: sunyansy00@163.com

* 通信作者(Corresponding author). Tel:021-64041990; E-mail: hu.yu@zs-hospital.sh.cn

肺癌是目前全球最常见的恶性疾病之一,也是导致癌症死亡的主要原因。肺癌主要发生于老年人,诊断中位年龄约为70岁,约60%的新发肺癌病例发生在老年人群^[1]。如何治疗老年肺癌患者已成为重要的临床和社会问题。老年与年轻肺癌患者化疗疗效相似^[2-3],但高龄患者常伴发多种合并症和功能障碍,常因担心化疗毒性和化疗对生活质量的影 响而不愿接受化疗;在多种临床试验及治疗中高 龄患者常被排除在外。这些合并疾病是否影响患 者的化疗耐受性,进而干扰后续治疗,影响长期生 存目前仍有待研究。

因此,本研究回顾分析了老年肺癌患者的临床 资料,旨在评估合并症对老年肺癌患者化疗耐受 性、化疗完成率及生存期的影响。

1 资料与方法

1.1 一般资料 收集2008年1月至2015年12月 在复旦大学附属中山医院新诊断并行化疗的51例 老年肺癌患者。入组标准:(1)年龄 ≥ 65 周岁;(2) 组织学或细胞学确诊为肺癌;(3)美国东部肿瘤协 作组(Eastern Cooperative Oncology Group, ECOG)评分 ≤ 2 分;(4)患者为新诊断肺癌,诊断后 接受足量含铂两药化疗至少1个周期,不管化疗前 是否接受手术或放疗。排除标准:(1)未接受化疗 者;(2)未定期随访血常规、肝功能、肾功能等,未定 期评估病情,资料不完整者。所有入选患者随访至 患者进展,未进展患者的随访数据截止至2017年 12月31日。

1.2 合并症分析 采用老年疾病累计评定量表 (Cumulative Illness Rating Scale for Geriatrics, CIRS-G)对14个器官系统的合并症进行评分。每个 量表的疾病依据严重程度分为0~4分。0分表示 未患疾病;1分表示目前的轻度疾病或过去的重 大疾病;2分表示中度功能不良或疾病,要求一线 治疗;3分表示严重/持续显著的疾病或“不可控”的 慢性疾病;4分表示非常严重、需要立即治疗的功能 严重受损或衰竭。记录合并症分布总的分类目录 数、总的分数、总分与总分类数的比值(合并症指 数)、处于3~4分水平的系统分类个数。参照文献^[4-5] 定义合并症指数 >2 分为合并症指数高,如患者伴有 1个或多个3~4分的合并症,则定义为伴有严重合 并症。

1.3 化疗不良反应及无进展生存期分析 采用常

见不良反应事件评价标准(Common Terminology Criteria for Adverse Events,CTCAE v3.0)评估化 疗不良反应,对化疗不良反应的分析主要集中在严 重不良反应,将发生3~4级血液学不良反应和(或) 3~4级非血液学不良反应定义为严重化疗不良反 应。无进展生存期(progression-free survival,PFS) 是指首次发现肺癌至第1次发生肿瘤进展[参考实 体瘤的疗效评价标准(Response Evaluation Criteria in Solid Tumors,RECIST 1.1)]或任何原因死亡的 时间。

化疗方案改变包括任何原因引起的药物治疗 方案延迟、剂量减少或终止(包括不良反应、肿瘤进 展和死亡)、治疗方案更改。病例入组后通过查询 完整归档的病例资料,记录患者年龄、性别、肿瘤分 类及TNM分期(参考第7版肺癌TNM分期)、实 验室指标、既往治疗方式、合并症严重程度,记录首 个化疗疗程内患者的化疗不良反应,如部分患者化 疗多于6次,则计算6次的化疗不良反应,患者化疗 期间实际所接受的治疗措施及改变、无进展生存期。

1.4 统计学处理 采用SPSS 12.0统计软件,采 用卡方检验分析严重合并症及合并症指数与患者 临床指标的相关性,以及严重合并症、合并症指数 与化疗不良反应、化疗完成率、化疗方案改变间的 相关性。采用Cox回归法进行生存分析,用 Kaplan-Meier方法作生存曲线。检验水准(α)为 0.05。

2 结果

2.1 一般资料 51例患者年龄65~86岁,平均 74.4岁。其中,男性40例,年龄65~87岁,平均 74.6岁;女性11例,年龄65~80岁,平均73.5岁。 小于75岁组为25例, ≥ 75 岁组为26例。病理类 型中,腺癌35例(69%)、鳞癌7例(14%)、小细胞肺 癌9例(17%)。其中27例患者在化疗前或同步进 行了手术、放疗或靶向治疗。

2.2 合并症指标与患者临床资料的相关性 51例 患者总CIRS-G评分最高者为13分,最低者为0 分。无合并症者38例(75%);伴有严重合并症患者 13例(25%);合并症指数 >2 的患者24例(47%)。 CIRS-G评分为3~4分者中,血管系统合并症最常 见(7例)。其中高血压5例;其次为呼吸系统合并 症(3例),均为慢性阻塞性肺疾病。

结果(表1、表2)表明: <75 岁组和 ≥ 75 岁组严

重合并症患病率分别为 16％(4/25)、35％(9/26)，但差异无统计学意义。而合并症指数的高低与年龄却无显著相关性。将患者根据是否伴有严重合并症和合并症指数高低分为两组，两组患者基线资料具有可比性。

表 1 严重合并症与患者临床特征的相关性					
临床特征	不伴严重合并症 (N=38)		伴严重合并症 (N=13)		P 值
	n	%	n	%	
性别					0.812
男	29	57	11	22	
女	9	18	2	4	
年龄					0.229
<75 岁	21	41	4	8	
≥75 岁	17	33	9	18	
ECOG 评分					0.744
0 分	20	39	6	12	
1 分	17	33	7	14	
2 分	1	2	0	0	
分期					0.540
I ~ II	12	24	6	12	
III ~ IV	26	51	7	14	
类型					0.376
腺癌	28	55	7	14	
鳞癌	4	8	3	6	
小细胞肺癌	6	12	3	6	
化疗前治疗					0.152
无	22	43	12	24	
手术	11	22	1	2	
放疗	3	6	0	0	
靶向治疗	2	4	0	0	

2.3 合并症对患者化疗效果的影响 51 例老年肺癌患者中 21 例发生了 3~4 级血液学和(或)非血液学不良反应,其中 11 例发生血液学不良反应,17 例发生非血液学不良反应者包括恶心呕吐、腹泻、肺部感染、皮疹、发热等,部分患者同时并发数种不良反应。在发生不良反应的患者中 19 例因不能耐受原化疗方案,从而延迟化疗、减量化疗、更改方案或改为靶向治疗、放疗、最佳支持治疗,1 例因化疗后出现急性脑梗死而死亡,其余无死于严重并发症患者。另 6 例患者因肺癌进展而更改方案或停药。30 例完成了总化疗疗程。

表 2 合并症指数与患者临床特征的相关性					
临床特征	低合并症指数 (N=27)		高合并症指数 (N=24)		P 值
	n	%	n	%	
性别					0.367
男	23	45	17	33	
女	4	8	7	14	
年龄					1.000
<75 岁	13	25	12	24	
≥75 岁	14	27	12	24	
ECOG 评分					0.127
0	11	22	15	29	
1	16	31	8	16	
2	0	0	1	2	
分期					0.569
I ~ II	11	22	7	14	
III ~ IV	16	31	17	33	
类型					0.607
腺癌	17	33	18	35	
鳞癌	4	8	3	6	
小细胞肺癌	6	12	3	6	
化疗前治疗					0.894
无	18	35	16	31	
手术	7	14	5	10	
放疗	1	2	2	4	
靶向治疗	1	2	1	2	

将患者分为伴和不伴严重合并症的两组,结果(表 3)发现:伴严重合并症组患者发生血液学、恶心呕吐以外其他 3~4 级不良反应率显著增多(54％ vs 8％,P=0.001),主要为肺部感染和皮疹病例。严重合并症患者发生 3~4 级血液学及非血液学化疗不良反应率比不伴者有增多趋势,分别为 62％(8/13)、34％(13/38),但差异无统计学意义(P=0.161)。伴严重合并症组患者化疗未完成率显著上升(69％ vs 32％,P=0.040),因不良反应延迟、减量或更改方案的发生率也随之显著上升(69％ vs 26％,P=0.021)。

将患者分为合并症指数高和低的两组,结果(表 4)发现:合并症指数高和低的两组患者发生 3~4 级血液学及非血液学化疗不良反应率差异无统计学意义(P=0.827)。

表 3 严重合并症对化疗的影响

变 量	不伴严重合并症		伴严重合并症		P 值
	n	%	n	%	
总 3~4 级化疗不良反应					0.161
无	25	49	5	10	
有	13	25	8	16	
3~4 级白细胞减少					1.000
无	33	65	11	22	
有	5	10	2	4	
3~4 级贫血					1.000
无	37	73	12	24	
有	1	2	1	2	
3~4 级血小板减少					1.000
无	37	73	12	24	
有	1	2	1	2	
3~4 级恶心呕吐					0.230
无	31	61	13	25	
有	7	14	0	0	
其他 3~4 级不良反应					0.001
无	35	69	6	12	
有	3	6	7	14	
完成化疗周期					0.059
<4 周期	8	16	7	14	
≥4 周期	30	59	6	12	
化疗疗程					0.040
化疗完成	26	51	4	8	
化疗未完成	12	24	9	18	
化疗方案改变					0.021
未改变	23	45	3	6	
因不良反应改变方案	10	20	9	18	
因疾病进展改变方案	5	10	1	2	

2.4 合并症对患者无进展生存期的影响 51 例患者随访至 2017 年 12 月 21 日,11 例未进展。无进展生存期最长为 75.5 个月,最短者为第 1 次随访即发现进展。

结果(表 5)显示:伴和不伴严重合并症患者的无进展生存期差异无统计学意义;合并症指数较高和较低患者间无进展生存期差异无统计学意义;年龄、ECOG 评分、肺癌分期、组织病理学分类、3~4 级白细胞减少、化疗方案改变是无进展生存期的重要预后因素。

表 4 合并症指数高低对化疗效果的影响

变 量	低合并症指数		高合并症指数		P 值
	n	%	n	%	
总 3~4 级化疗不良反应					0.827
无	15	29	15	29	
有	12	24	9	18	
3~4 级白细胞减少					0.867
无	24	47	20	39	
有	3	6	4	8	
3~4 级贫血					0.524
无	25	49	24	47	
有	2	4	0	0	
3~4 级血小板减少					1.000
无	26	51	23	45	
有	1	2	1	2	
3~4 级恶心呕吐					0.326
无	25	49	19	37	
有	2	4	5	10	
其他 3~4 级不良反应					0.119
无	19	37	22	43	
有	8	16	2	4	
完成化疗周期					0.731
<4 周期	9	18	6	12	
≥4 周期	18	35	18	35	
化疗疗程					0.174
化疗完成	13	51	4	8	
化疗未完成	12	24	9	18	
化疗方案改变					0.074
未改变	10	20	16	31	
因不良反应改变方案	12	24	7	14	
因疾病进展改变方案	5	10	1	2	

表 5 无进展生存期的单因素分析

变 量	HR	95%可信区间	P 值
性别(女)	0.678	0.320~1.436	0.310
年龄≥75 岁	2.270	1.135~4.538	0.020
ECOG 评分(1~2 分)	2.316	1.192~4.500	0.013
分期(Ⅲ~Ⅳ)	2.274	1.168~4.428	0.016
组织病理学分类(小细胞肺癌)	3.664	1.595~8.418	0.002
有 3~4 级化疗不良反应	1.537	0.815~2.899	0.184
有 3~4 级白细胞减少	2.785	1.127~6.883	0.027
有 3~4 级贫血	0.449	0.061~3.331	0.434
3~4 级血小板减少	0.313	0.043~2.295	0.253
3~4 级恶心呕吐	0.974	0.373~2.545	0.957
其他 3~4 级不良反应	1.473	0.642~3.379	0.361
完成化疗周期(≥4 周期)	0.976	0.485~1.964	0.945
化疗疗程(未完成)	1.548	0.815~2.941	0.182
化疗方案改变	2.040	1.082~3.848	0.028
严重合并症	1.685	0.838~3.388	0.143
合并症指数(高)	0.948	0.507~1.772	0.868

进一步行多变量生存分析,结果(表 6)发现:年龄(≥ 75 岁与 65~74 岁:HR 2.604,95% CI 1.243~5.452, $P=0.011$)、肺癌分期(Ⅲ~Ⅳ期与Ⅰ~Ⅱ期:HR 2.063,95% CI 1.006~4.228, $P=0.048$)、化疗方案改变(是与否:HR 2.033,95% CI 1.048~3.946, $P=0.036$)是无进展生存期的显著预后因素。生存曲线(图 1)显示:伴有严重合并症的患者无进展生存期较不伴有者有缩短的趋势($P=0.143$),而合并症指数较高和较低者间无进展生存期却类

似($P=0.868$)。

表 6 无进展生存期的多变量分析

变 量	HR	95%可信区间	P 值
年龄 ≥ 75 岁	2.604	1.243~5.452	0.011
ECOG 评分(1~2 分)	1.763	0.784~3.967	0.171
分期(Ⅲ~Ⅳ)	2.063	1.006~4.228	0.048
组织病理学分类(小细胞肺癌)	2.233	0.840~5.937	0.107
化疗方案改变	2.033	1.048~3.946	0.036

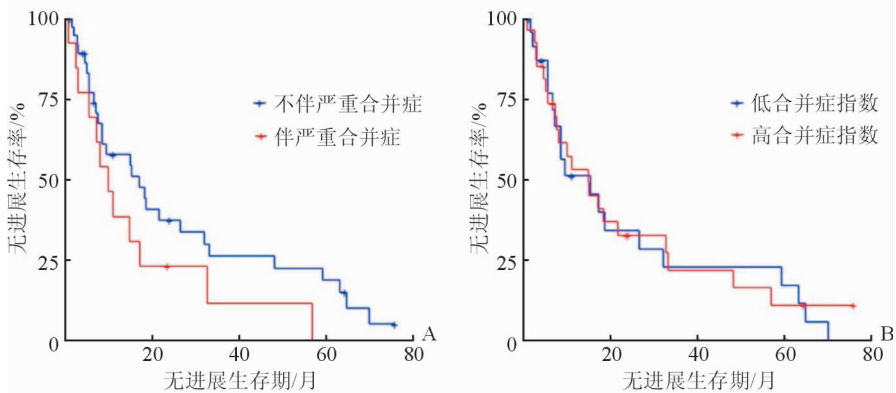


图 1 采用 Kaplan-Meier 分析合并症与患者无进展生存期的关系

A:严重合并症($P=0.143$);B:合并症指数($P=0.868$)

3 讨 论

随着人口老龄化,老龄肺癌患者越来越多。已有多项研究表明在老年患者中开展辅助化疗或姑息化疗可延长复发时间、总生存期^[6];在老年晚期非小细胞肺癌治疗中两药联合治疗优于单药治疗^[7],甚至是两药联合贝伐单抗在功能良好的老年患者中优于两药治疗^[8]。但老年人随年龄的增长,合并症逐渐增多,严重程度也增长。美国肿瘤登记处的数据表明,年龄 55~64 岁、65~74 岁和 ≥ 75 岁每组存在的合并症数目分别为 2.9、3.6、4.2 个,仅 4% 的老年患者非常健康^[9]。本研究纳入的 51 例老年肺癌患者,其合并症与年龄也密切相关,随着年龄增加,伴严重并发症的患者逐渐增多。合并症的增多和加重使老年人的脏器功能有不同程度下降。化疗不良反应在老年人中很常见,53% 患者经历至少 1 种 3~5 级化疗不良反应,其中 2% 患者因严重不良反应而死亡^[10]。因此老年肿瘤患者往往因为合并症担心不良反应而不愿意接受化疗^[11],在接受化疗的老年患者中,中断治疗和降低药物剂量的情况也较多^[12];另一方面是由于临床医师、患者家属和患者通常认为老年人预期生存寿命有限,化疗风

险较大。如何选择合适的患者,既可以避免严重的不良反应,又可保证患者得到有效治疗,已成为重要的临床和社会问题。

本研究采用老年疾病累计评定量表分析了 51 例患者合并症严重程度与化疗耐受性的相关性,发现严重合并症组老年肺癌患者较不伴严重合并症患者发生 3~4 级肺部感染、皮疹的不良反应率显著增多,发生总的 3~4 级血液学和非血液学不良反应有上升趋势,伴严重合并症患者因不良反应出现治疗延迟、剂量减少、中断治疗或更改方案的发生率显著上升,化疗完成率显著下降。一项来自挪威的研究,应用 CIRS-G 量表对 402 例接受含铂两药化疗的老年晚期非小细胞肺癌患者的合并症进行了评估,发现严重合并症患者的血小板减少、白细胞减少所致发热、白细胞减少所致感染死亡等不良反应显著增多,能完成的化疗周期数、完成化疗的人数减少,即使完成全部化疗周期也经历更多的治疗延迟^[13]。Ngeow 等^[14]的研究也表明严重合并症患者可能会经历更多的毒性反应,接受的化疗周期减少,药物剂量下降。但本研究也发现合并症指数较高和较低的两组患者发生 3~4 级血液学及非血液学化疗不良反应差异无统计学意义,化疗完成率及

化疗方案改变的发生率差异也无统计学意义。这表明在预测老年肺癌患者化疗不良反应的敏感性方面严重合并症优于合并症指数,合并症的严重程度而不是合并症的多少与化疗毒性及耐受性相关。这提示可以通过老年疾病累计评定量表对患者合并症进行评估,以保障患者安全的进行化疗。但是仍然需要更多像这样的研究数据来为上述问题提供明确的答案。

老年综合评估(Comprehensive Geriatric Assessment, CGA)也显示出对老年肿瘤患者的化疗毒副作用和死亡率的预测作用。应用CGA评估指导新诊断的老年癌症患者,可使治疗完成率改善和治疗方案改变下降^[15]。但是一项多中心前瞻性Ⅲ期临床试验比较了基于性能状态(PS)和年龄的化疗标准分配策略及基于CGA的分配策略对晚期非小细胞肺癌(NSCLC)老年患者的化疗指导作用,发现CGA并未改善治疗无失败生存期和总生存期,但略微降低治疗毒性^[16]。此外,由于时间和劳动强度大,目前CGA在日常实践开展不广泛。也有研究者正在探索更简便的评估手段。

本研究采用Cox回归分析无进展生存期的影响因素,发现老年肺癌患者的无进展生存期不受严重合并症影响。Kirkhus等^[17]采用老年疾病累计疾病评定量表评估了375例参加化疗的晚期非小细胞肺癌患者的合并症,也发现未能有效预测生存期。而因各种原因出现治疗延迟、剂量减少、中段治疗或改变化疗方案是其独立预后因素。Kaplan-Meier生存曲线提示严重合并症组患者生存期有缩短趋势,可能与严重合并症影响患者化疗完成度、改变化疗方案有关。Lund等^[18]的研究显示化疗次数少于75%计划周期数和化疗剂量小于50%标准剂量均可缩短患者的总生存期和无病生存期,但是化疗剂量减少至75%却与全剂量治疗同样有效,相应的化疗毒性显著降低。一项分析75岁以上的小细胞肺癌患者化疗与毒副作用及生存期相关性的研究中,发现完成化疗的患者生存率比没有完成的患者高,即使在剂量减少的情况下,完成化疗周期者也可从中获益。化疗剂量减少但完成所有化疗治疗周期的老年患者对于完成全剂量化疗周期的患者具有相似的生存率^[19]。本研究与上述两项研究均表明完成化疗周期数对患者生存期影响比化疗减量要大,这提示可以开展全剂量和初始剂量减量化疗对老年严重合并症和功能衰退患者的生存期及

化疗毒性影响的试验。通过对合并症的评估,选择对全剂量化疗耐受性差,难以完成全部化疗周期者进行减量化疗,而不会因为高龄或担心毒副作用得不到有益的治疗。

本研究的局限性在于:(1)选择的患者为已进行化疗的患者,一些患者由于严重合并症或多个合并症未被纳入化疗,一些患者因拒绝进一步化疗也未被纳入化疗,因此与临床试验相比,在真实临床情况下患者接受治疗时总存在选择性偏倚。(2)样本量较小。未来研究应采用前瞻性设计来追踪更大的样本,并使老年人群更加多样化。

综上所述,本研究提示严重合并症可使老年肺癌患者对化疗的耐受性和完成度下降,导致化疗方案改变,从而影响患者无进展生存期。然而,由于本研究的局限性,需要进一步精心设计的具有大量人群的前瞻性研究来证实这些发现,以确定能够耐受并从化疗中受益的老年患者及适合老年患者的化疗方案。

参考文献

- [1] LEWIS J H, KILGORE M L, GOLDMAN D P. Participation of patients 65 years of age or older in cancer clinical trials[J]. J Clin Oncol, 2003, 21(7):1383-1389.
- [2] GANTI A K, WILLIAMS C D, GAJRA A, et al. Effect of age on the efficacy of adjuvant chemotherapy for resected non-small cell lung cancer [J]. Cancer, 2015, 121 (15): 2578-2585.
- [3] SOCINSKI M A, BONDARENKO I, KARASEVA N A, et al. Weekly nab-paclitaxel in combination with carboplatin versus solvent-based paclitaxel plus carboplatin as first-line therapy in patients with advanced non-small-cell lung cancer: final results of a phase III trial[J]. J Clin Oncol, 2012, 30 (17):2055-2062.
- [4] FIRAT S, BYHARDT R W, GORE E. Comorbidity and Karnofsky performance score are independent prognostic factors in stage III non-small-cell lung cancer: an institutional analysis of patients treated on four RTOG studies. Radiation Therapy Oncology Group[J]. Int J Radiat Oncol Biol Phys, 2002, 54(2):357-364.
- [5] FIRAT S, BOUSAMRA M, GORE E, et al. Comorbidity and KPS are independent prognostic factors in stage I non-small-cell lung cancer[J]. Int J Radiat Oncol Biol Phys, 2002, 52(4):1047-1057.
- [6] CUFFE S, BOOTH M, PENG Y, et al. Adjuvant chemotherapy for non-small-cell lung cancer in the elderly: a population-based study in Ontario, Canada[J]. J Clin Oncol, 2012, 30(15):1813-1821.
- [7] QUOIX E, ZALCMAN G, OSTER J P, et al. Carboplatin

- and weekly paclitaxel doublet chemotherapy compared with monotherapy in elderly patients with advanced non-small-cell lung cancer: IFCT-0501 randomised, phase 3 trial [J]. *Lancet*, 2011, 378(9796):1079-1088.
- [8] DY G K, MOLINA J R, QI Y, et al. NCCTG N0821 (Alliance): a phase II first-line study of pemetrexed, carboplatin, and bevacizumab in elderly patients with advanced nonsquamous non-small-cell lung cancer with good performance status [J]. *J Thorac Oncol*, 2014, 9(8): 1146-1153.
- [9] YANCIK R. Cancer burden in the aged; an epidemiologic and demographic overview[J]. *Cancer*, 1997, 80(7):1273-1283.
- [10] HURRIA A, TOGAWA K, MOHILE S G, et al. Predicting chemotherapy toxicity in older adults with cancer: a prospective multicenter study[J]. *J Clin Oncol*, 2011, 29(25):3457-3465.
- [11] VAN ERNING F N, JANSSEN-HEIJNEN M L, CREEMERS G J, et al. Deciding on adjuvant chemotherapy for elderly patients with stage III colon cancer: a qualitative insight into the perspectives of surgeons and medical oncologists[J]. *J Geriatr Oncol*, 2015, 6(3):219-224.
- [12] GARG P, RANA F, GUPTA R, et al. Predictors of toxicity and toxicity profile of adjuvant chemotherapy in elderly breast cancer patients[J]. *Breast J*, 2009, 15(4):404-408.
- [13] GRONBERG B H, SUNDSTROM S, KAASA S, et al. Influence of comorbidity on survival, toxicity and health-related quality of life in patients with advanced non-small-cell lung cancer receiving platinum-doublet chemotherapy[J]. *Eur J Cancer*, 2010, 46(12):2225-2234.
- [14] NGEOW J, LEONG S S, GAO F, et al. Impact of comorbidities on clinical outcomes in non-small cell lung cancer patients who are elderly and/or have poor performance status[J]. *Crit Rev Oncol Hematol*, 2010, 76(1):53-60.
- [15] KALSI T, BABIC-ILLMAN G, ROSS P J, et al. The impact of comprehensive geriatric assessment interventions on tolerance to chemotherapy in older people[J]. *Br J Cancer*, 2015, 112(9):1435-1444.
- [16] CORRE R, GREILLIER L, LE CAËR H, et al. Use of a Comprehensive geriatric assessment for the management of elderly patients with advanced non-small-cell lung cancer: the phase III Randomized ESOGIA-GFPC-GECP 08-02 study[J]. *J Clin Oncol*, 2016, 34(13):1476-1483.
- [17] KIRKHUS L, JORDHOY M, ŠALTYTĖ BENTH J, et al. Comparing comorbidity scales: attending physician score versus the cumulative illness rating scale for geriatrics[J]. *J Geriatr Oncol*, 2016, 7(2):90-98.
- [18] LUND C M, NIELSEN D, DEHLENDORFF C, et al. Efficacy and toxicity of adjuvant chemotherapy in elderly patients with colorectal cancer: the ACCORE study[J]. *ESMO Open*, 2016, 1(5):e000087.
- [19] FISHER S, AL-FAYEA T M, WINGET M, et al. Uptake and tolerance of chemotherapy in elderly patients with small cell lung cancer and impact on survival [J]. *J Cancer Epidemiol*, 2012, 2012:708936.

[本文编辑] 廖晓瑜, 姬静芳