

非小细胞肺癌合并肌肉减少症的危险因素分析及预测模型建立

曹琬琪, 刘亚岚, 郭 旦, 周 露, 张 辉

(南华大学衡阳医学院附属邵阳医院血液肿瘤科, 湖南 衡阳 421001)

摘要:目的 通过探讨非小细胞肺癌患者合并肌肉减少症的危险因素, 构建列线图模型预测非小细胞肺癌患者出现肌肉减少症的概率, 为个体化预后干预提供参考依据。方法 选取 2020 年 12 月-2022 年 3 月我院 85 例非小细胞肺癌患者作为研究对象, 收集患者年龄、性别、吸烟情况、体质指数(BMI)、肿瘤病理分型、肿瘤 TNM 分期、血清白介素 6(IL-6)、肿瘤坏死因子 α (TNF- α)、C 反应蛋白(CRP)水平。根据亚洲肌肉减少症工作组(AWGSOP)制定标准将患者分为肌肉减少症组及非肌肉减少症组, 通过单因素分析及多因素 Logistics 回归分析筛选出影响非小细胞肺癌患者出现肌肉减少症的危险因素, 将筛选出的危险因素纳入 R 软件构建列线图预测模型, 采用 Bootstrap 方法进行内部验证。结果 85 例患者肌肉减少症组 40 例, 非肌肉减少症组 45 例; 肌肉减少症组男性比例、鳞癌及其它类型癌比例、血清 TNF- α 、IL-6 水平高于非肌肉减少症组, 腺癌、BMI、白蛋白低于非肌肉减少症组, 差异有统计学意义($P < 0.05$); 两组吸烟情况、CRP 水平、肿瘤分期比较, 差异无统计学意义($P > 0.05$); 单因素分析显示, 性别、白蛋白、TNF- α 、IL-6、CRP、BMI 与非小细胞肺癌并发肌肉减少症相关($P < 0.05$); 多因素 Logistic 回归分析显示, 高 TNF- α 、高 IL-6、高 CRP、低 BMI 是非小细胞肺癌并发肌肉减少症的独立危险因素($P < 0.05$); 基于 Logistic 回归分析结果建立列线图预测模型, ROC 曲线显示, 该模型 C 指数为 0.913, 准确度好; 校准曲线提示预测模型预测发生不良结局风险与实际发生不良结局风险的平均误差为 0.036, 预测结果和观察结果之间有良好的 consistency。结论 基于非小细胞肺癌患者合并肌肉减少症的危险因素建立的列线图对于判断非小细胞肺癌患者的营养状态及治疗预后均具有重要意义。

关键词: 肌肉减少症; 非小细胞肺癌; 列线图模型

中图分类号: R734.2

文献标识码: A

DOI: 10.3969/j.issn.1006-1959.2022.24.013

文章编号: 1006-1959(2022)24-0063-06

Risk Factors Analysis and Prediction Model Establishment of Non-small Cell Lung Cancer with Sarcopenia

CAO Wan-qi, LIU Ya-lan, GUO Dan, ZHOU Lu, ZHANG Hui

(Department of Hematology and Oncology, Shaoyang Hospital, Hengyang Medical College, University of South China, Hengyang 421001, Hunan, China)

Abstract: **Objective** To investigate the risk factors of patients with non-small cell lung cancer complicated with sarcopenia, construct a line graph model to predict the probability of sarcopenia in patients with non-small cell lung cancer, and provide reference for individualized prognostic intervention. **Methods** From December 2020 to March 2022, 85 patients with non-small cell lung cancer in our hospital were selected as the research objects. The age, gender, smoking status, body mass index (BMI), tumor pathological classification, tumor TNM stage, serum interleukin 6 (IL-6), tumor necrosis factor α (TNF- α) level and C-reactive protein (CRP) level were collected. According to the criteria established by the Asian Working Group on Sarcopenia (AWGSOP), the patients were divided into sarcopenia group and non-sarcopenia group. The risk factors affecting sarcopenia in patients with non-small cell lung cancer were screened by univariate analysis and multivariate Logistics regression analysis. The selected risk factors were included in R software to construct a nomogram prediction model, and Bootstrap method was used for internal verification. **Results** There were 40 patients in the sarcopenia group and 45 patients in the non-sarcopenia group. The proportion of males, the proportion of squamous cell carcinoma and other types of cancer, the levels of serum TNF- α and IL-6 in the sarcopenia group were higher than those in the non-sarcopenia group, and the adenocarcinoma, BMI and albumin were lower than those in the non-sarcopenia group ($P < 0.05$). There was no significant difference in smoking, CRP level and tumor stage between the two groups ($P > 0.05$). Univariate analysis showed that gender, albumin, TNF- α , IL-6, CRP, BMI were associated with sarcopenia in non-small cell lung cancer ($P < 0.05$). Multivariate Logistic regression analysis showed that high TNF- α , high IL-6, high CRP and low BMI were independent risk factors for sarcopenia in non-small cell lung cancer ($P < 0.05$). Based on the results of Logistic regression analysis, a nomogram prediction model was established. The ROC curve results showed that the C index was 0.913, and the accuracy was good. The calibration curve suggested that the average error between the predicted risk of adverse outcomes and the actual risk of adverse outcomes was 0.036, and there was a good consistency between the predicted results and the observed results. **Conclusion** The nomogram based on the risk factors of sarcopenia in patients with non-small cell lung cancer is of great significance for judging the nutritional status and treatment prognosis of patients with non-small cell lung cancer.

Key words: Sarcopenia; Non-small cell lung cancer; Nomogram model

基金项目: 2022 年湖南省卫健委科研立项项目(编号: 202203103104)

作者简介: 曹琬琪(1996.7-), 女, 湖南邵阳人, 硕士, 住院医师, 主要从事肿瘤学研究

通讯作者: 张辉(1964.1-), 男, 湖南邵阳人, 本科, 主任医师, 主要从事肿瘤学研究

目前,我国肺癌(lung cancer)的发病率及死亡率均位居第1,严重威胁着人们的身体健康^[1]。肺癌分为两种主要亚型,即小细胞肺癌和非小细胞肺癌,其中非小细胞肺癌约占肺癌所有病理类型的85%,在疾病的发生发展过程中患者会出现不同程度的肌肉萎缩,肌肉功能减退^[2,3]。肌肉减少症是一种以进行性骨骼肌功能障碍为特征的综合征,其特点是骨骼肌质量、力量减少及功能障碍。肺癌患者常并发肌肉减少症。有研究表明^[4],肌肉减少症是肺癌患者死亡风险增加的独立危险因素,且与癌症分期无关。因此,个体化预测非小细胞肺癌患者合并肌肉减少症的发生风险,并提前进行临床干预具有重要意义。本研究通过筛选非小细胞肺癌患者合并肌肉减少症的危险因素,并以危险因素为变量建立列线图预测模型,以期为非小细胞肺癌患者的全程管理及疗效整体改善提供参考,现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选择2020年12月–2022年3月在南华大学衡阳医院附属邵阳市医院血液肿瘤科经组织病理学初诊为非小细胞肺癌的85例患者为研究对象,并根据亚洲肌肉减少症工作组(AWGSOP)制定标准将其分为肌肉减少症组(40例)及非肌肉减少症组(45例)。纳入标准:①年龄40~80岁;②于我科经临床病理初次诊断为I~IV期非小细胞肺癌,且肿瘤病灶可测量;③体能状况(performance status, PS)评分0~1分;④就诊期间完成了人体成分分析检测、步速、握力测试等检查。排除标准:①合并消耗性疾病或严重器官功能不全,如除肺癌以外其他恶性肿瘤、甲亢、糖尿病等;②合并精神疾病、不能配合相关检查者;③近期有手术、外伤史者。本研究经南华大学衡阳医学院附属邵阳医院伦理委员会批准,患者或其家属均知情同意并签署知情同意书。

1.2 方法 收集患者年龄、性别、吸烟情况、体质指数(body mass index, BMI)、肿瘤病理分型,肿瘤TNM分期等资料。采集患者晨起空腹外周静脉血,检测血清白蛋白、白介素6(IL-6)、肿瘤坏死因子 α (TNF- α)及C反应蛋白(CRP)水平,其中TNF- α 及IL-6通过流式细胞仪测定。“吸烟”定义为一生中连续或累积吸烟6个月及以上者。

1.3 肌肉减少症诊断标准 根据AWGSOP制定标准,将四肢骨骼肌肌量减少伴肌肉力量或躯体功能降低判断为肌肉减少症^[5]。

1.3.1 四肢骨骼肌肌肉量 采用韩国Biospace公司的InBody 720人体成分分析仪测定四肢骨骼肌肌肉量。嘱受试者于晨起空腹状态下,将鞋袜脱去后站立于测试仪上,并使受试者双侧后脚跟、脚掌、手掌分别接触于设备电极以进行四肢肌肉量检测。骨

骼肌质量指数(skeletal muscle mass index, SMI)=四肢肌肉量/身高²(kg/m²)。若男性SIM<7.0 kg/m²,女性SIM<5.7 kg/m²,则判定为肌肉质量降低。

1.3.2 握力 采用香山EH1001握力计来测量优势侧握力。调整握力计与受试者的手大小相适应,嘱受试者站立,双臂下垂,双脚分开,优势手持握力计,并使用最大力握紧握力计的把柄,反复测试3次,每次测试之间休息时间大于1 min,取3次测量值中的最大值为该受试者的握力。若男性握力<28 kg,女性握力<18 kg,则判定为肌力降低。

1.3.3 步速 采用6米步速法,即以正常步速行走6米所需时间,若步速<1 m/s则判定为躯体功能降低。

1.4 统计学方法 采用SPSS 25.0统计学软件进行数据分析,使用R studio(version 4.1.0)进行二元Logistic回归分析,基于多因素分析结果绘制列线图、ROC曲线及校准曲线,采用Bootstrap随机重复抽样1000次进行模型内部验证,使用Graphpad Prism 8.3.0绘制森林图。首先使用Kolmogorov-Smirnow对数据进行正态性检验,符合正态分布的计量资料采用($\bar{x} \pm s$)表示,行独立样本 t 检验,采用非正态分布的计量资料采用 $[M(P_{25}, P_{75})]$ 表示,并使用Mann-whitney U 检验进行组间比较。计数资料则采用 $[n(\%)]$ 表示,组间比较采用 χ^2 检验,如果超过20%的格子期望频数小于5,则使用Fisher法检验;使用二元Logistic回归模型评估肺癌合并肌肉减少症患者的独立影响因子,并计算优势比(OR)和95%置信区间(CI)。 $P<0.05$ 表示差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组基线资料比较 85例患者肌肉减少症组40例(47.06%),非肌肉减少症组45例(52.94%);肌肉减少症组男性比例、鳞癌及其它类型癌比例、血清TNF- α 、IL-6水平高于非肌肉减少症组,腺癌、BMI、白蛋白低于非肌肉减少症组,差异有统计学意义($P<0.05$);两组吸烟情况、CRP水平、肿瘤分期比较,差异无统计学意义($P>0.05$),见表1。

2.2 非小细胞肺癌合并肌肉减少症的单因素及多因素Logistics回归分析 单因素分析显示,性别、白蛋白、TNF- α 、IL-6、CRP、BMI与非小细胞肺癌并发肌肉减少症相关($P<0.05$);将单因素分析有意义的变量作为自变量纳入多因素分析,结果显示高TNF- α 、高IL-6、高CRP、低BMI是非小细胞肺癌并发肌肉减少症的独立危险因素($P<0.05$),见表2、图1。

2.3 非小细胞肺癌合并肌肉减少症的列线图预测模型 使用R(version 4.1.0)将年龄、TNF- α 、CRP、IL-6、BMI纳入二元Logistic回归,并以此回归方程绘制列线图,见图2,同时计算C指数、绘制校准曲线以及ROC曲线图。

表 1 两组基线资料比较[$\bar{x}\pm s, M(P_{25}, P_{75})$]

项目	非肌肉减少症组($n=45$)	肌肉减少症组($n=40$)	统计值	P
年龄(岁)	62.38±9.62	63.75±7.27	$t=-0.740$	0.470
男[$n(\%)$]	26(57.78)	33(82.50)	$\chi^2=6.100$	0.010
吸烟史[$n(\%)$]	15(33.33)	16(40.00)	$\chi^2=0.410$	0.520
白蛋白(g/L)	39.36±3.96	37.43±4.33	$t=2.150$	0.040
TNF- α (ng/ml)	1.65(0.99, 1.92)	3.51(2.03, 19.40)	$Z=-5.690$	0.000
IL-6(pg/ml)	7.11(3.12, 19.34)	43.88(11.61, 81.62)	$Z=-4.710$	0.000
CRP(mg/L)	15.97(1.73, 25.35)	21.37(3.95, 50.05)	$Z=-1.770$	0.080
BMI(kg/m ²)	63.00±8.57	63.00±8.57	$t=6.070$	0.000
肿瘤类型[$n(\%)$]			$\chi^2=11.090$	0.010
腺癌	33(73.33)	15(37.50)		
鳞癌	9(20.00)	18(45.00)		
其它	3(6.67)	7(17.50)		
肿瘤分期[$n(\%)$]			$\chi^2=0.010$	0.940
1 期	11(24.44)	8(20.00)		
2 期	4(8.89)	5(12.50)		
3 期	8(17.78)	9(22.50)		
4 期	22(48.89)	18(45.00)		

表 2 非小细胞肺癌并发肌肉减少症的单因素及多因素 Logistic 回归分析

项目	单因素分析		多因素分析	
	OR(95%CI)	P	OR(95%CI)	P
年龄	1.019(0.969~1.072)	0.460	/	/
性别(男)	0.290(0.106~0.795)	0.016	/	/
吸烟	1.333(0.550~3.233)	0.524	/	/
白蛋白	0.892(0.800~0.994)	0.039	/	/
TNF- α	1.292(1.054~1.584)	0.014	1.234(1.043~1.458)	0.014
IL-6	1.065(1.030~1.102)	0.000	1.064(1.015~1.116)	0.010
CRP	1.023(1.004~1.041)	0.017	1.044(1.004~1.085)	0.030
BMI	0.414(0.279~0.613)	0.017	0.446(0.242~0.822)	0.010

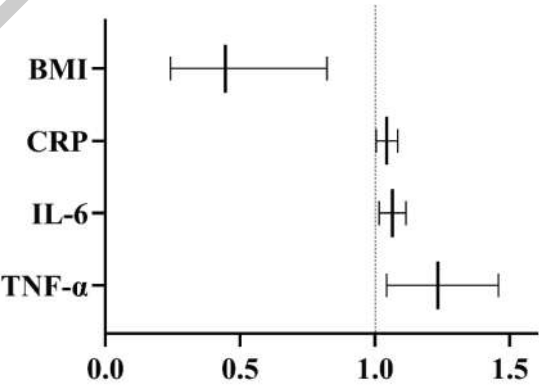


图 1 非小细胞肺癌并发肌肉减少症的多因素分析可视化森林图

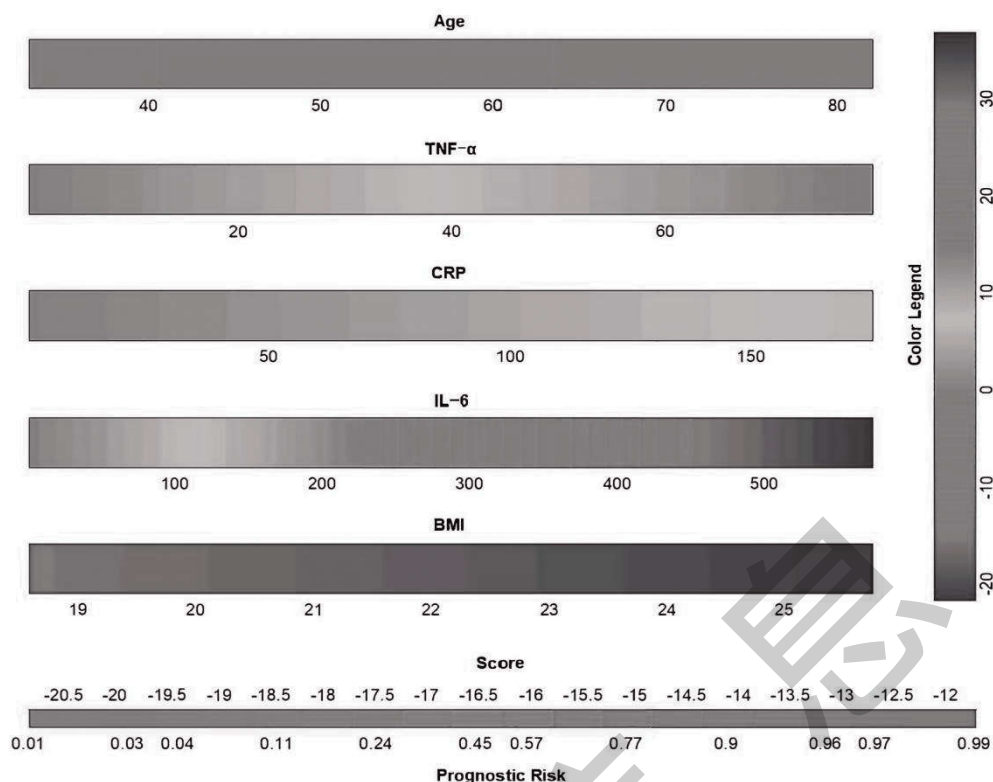


图 2 非小细胞肺癌合并肌肉减少症的列线图预测模型建立

2.4 非小细胞肺癌患者合并肌肉减少症的列线图预测模型验证 列线图的 ROC 曲线见图 3, 曲线下面积(AUC)=0.913, 区分度高, 列线图预测性能良好。使用校准曲线对列线图进行校准, 训练集校准曲线见图 4, 显示预测模型预测患者发生不良结局风险与实际发生不良结局风险的平均误差为 0.036, 与

观察结果之间有良好的一致性。列线图的 C 指数为 0.913, 准确度好。使用 Bootstrap 方法对模型重复抽样 1000 次, 结果显示内部验证 AUC=0.912 (95% CI: 0.911~0.914), C 指数=0.912, 模型预测准确度良好。

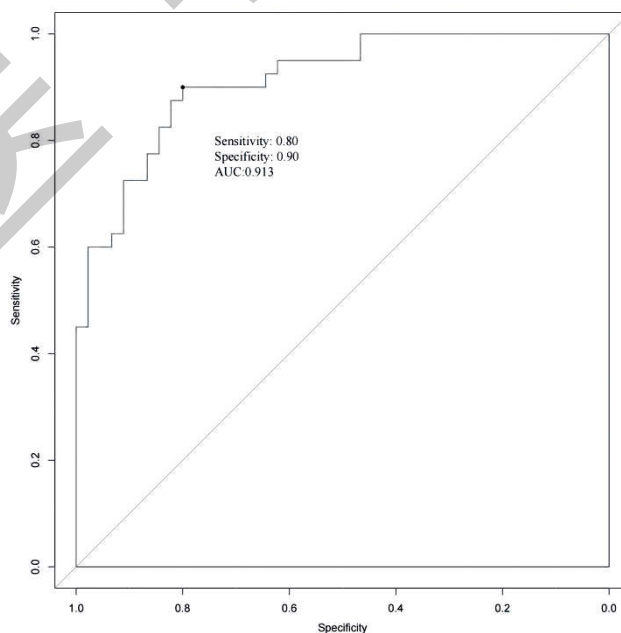


图 3 列线图预测模型的 ROC 曲线

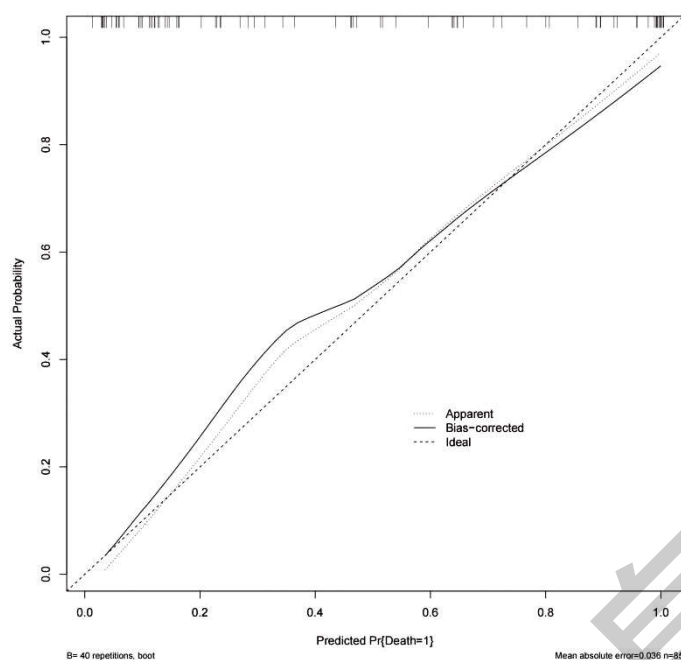


图 4 列线图预测模型的校准曲线

3 讨论

肺癌患者常合并有营养代谢障碍性疾病,且多数患者在疾病早期阶段就可能出现营养不良、肌肉减少症甚至恶病质风险,这可能与厌食、活动量减低、促炎状态相关^[6,7]。本研究中非小细胞肺癌患者肌肉减少症的发生率为 47.06%。通过 Logistic 回归分析发现高 TNF- α 、高 IL-6、高 CRP、低 BMI 是非小细胞肺癌并发肌肉减少症的独立危险因素。

癌症通常被认为是一种促炎状态,可以激活全身炎症反应,分泌大量炎症介质(如 TNF- α 、IL-1、IL-6、趋化因子等),从而影响蛋白质分解过程,加速肌肉的消耗^[8,9]。其中促炎因子 TNF- α 及 IL-6 在肌肉质量及力量减少的过程中发挥着重要作用。TNF- α 可通过 NF- κ b 依赖性方式去稳定 MyoD 蛋白抑制肌源性分化,从而抑制骨骼肌再生并可能导致肌肉消耗^[10,11]。此外 TNF- α 和 IL-6 也可以通过激活泛素-蛋白酶体系统的 FOXO3a 介导的途径,协同促进骨骼肌丢失,抑制蛋白质合成并促进蛋白质分解,从而增加了肌肉减少症的患病风险^[12]。Tuttle 等^[13]研究显示,高水平 IL-6 及高水平 TNF- α 可增加肌肉质量和肌肉力量的丢失风险。另有研究发现^[14],肌肉减少与炎症介质有关,如血清 TNF- α 及 IL-6。本研究发现,血清 TNF- α 、IL-6 水平升高与非小细胞肺癌合并肌肉减少症相关,但是考虑到疾病复杂性, TNF- α 及 IL-6 是否直接参与并导致非小细胞肺癌患者并发肌肉减少症仍需论证。

CRP 是一种主要由肝细胞合成的急性相蛋白,参与了机体的炎症反应及免疫过程,且大多数肿瘤

患者均存在不同程度的血清 CRP 水平升高。研究表明^[15],CRP 和 hs-CRP 浓度与肌肉力量呈显著负相关。肌少症患者外周血中 CRP、IL-6 的水平高于正常人群^[16]。然而,目前关于 CRP 与肌肉减少症的关系研究甚少,仍需大量研究进一步证明。此外,研究发现^[17],与非肌肉减少症患者相比,肌肉减少症患者的 BMI 明显降低,这与本研究结果一致。以上结果可能与肿瘤患者常伴有厌食症和乏力症相关,而这种饮食习惯改变常常使得患者能量及蛋白质摄入减少,从而导致体重减轻、肌肉质量及功能的损失^[18]。癌症所继发的厌食症常与化学药物、抑郁状态、呕吐、便秘、胃排空减少、吞咽困难、口腔黏膜炎、味觉减弱或改变、疼痛、肿瘤代谢产物及宿主因素相关,且这种厌食症被认为是体重减轻、肌肉减少症的直接危险因素^[19]。

肌肉减少症是一种进行性和全身性骨骼肌疾病,包括肌肉质量和功能的加速丧失,可以增加跌倒、功能减退、虚弱和死亡率等不良后果发生^[20]。有研究显示^[21-24],肿瘤相关性肌肉减少症不仅可以增加抗肿瘤药物毒性反应、术后并发症及不良预后风险,也可降低患者生活质量及生存率。对于肺癌患者,其治疗目标除了需要提高患者的生存率,也要注重改善患者的生活质量,维持机体的正常功能,从而改善患者的临床预后。因此,探讨非小细胞肺癌患者合并肌肉减少症的危险因素,构建预测模型,对于尽早识别非小细胞肺癌患者合并肌肉减少症的高危人群具有重要意义。

列线图可以用于多指标联合诊断或预测疾病发

病或进展,由于其使预测模型的结果更具可读性及方便使用,越来越受临床医师广泛重视^[25]。本研究对非小细胞肺癌合并肌肉减少症的危险因素进行筛选并建立列线图,根据患者的年龄、血清 TNF- α 、CRP、IL-6 水平及 BMI 得出各自所对应的分值,将所有分值相加即可个体化得出非小细胞肺癌患者合并肌肉减少症的概率,从而为患者制定个体化治疗方案,以期延长患者生存时间,提高生活质量。列线图 ROC 曲线显示,AUC 为 0.913,C-index 值高于 0.9,表明该列线图模型预测效能好。此外,通过使用 Bootstrap 方法进行内部验证后,进一步证明该列线图模型预测准确度良好。但本研究选取的样本量较少,可能会在一定程度上造成选择的偏差和不准确性,因此后期将通过收集大样本、多中心的前瞻性数据继续修正调整,以便该模型更好的应用于临床。

综上所述,基于非小细胞肺癌患者合并肌肉减少症的危险因素建立的列线图预测模型对该病的区分度与一致性良好,对于判断非小细胞肺癌患者的营养状态及预后均具有重要意义。

参考文献:

- [1]Bray F,Ferlay J,Soerjomataram I,et al.Global cancer statistics 2018:GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries [J].CA Cancer J Clin, 2018,68(6):394-424.
- [2]Kazemi-Bajestani SMR,Mazurak VC,Baracos V.Computed tomography-defined muscle and fat wasting are associated with cancer clinical outcomes[J].Semin Cell Dev Biol,2016,54:2-10.
- [3]MolinaJR,Yang P,CassiviSD,et al.Non-small cell lung cancer: epidemiology, risk factors,treatment,and survivorship [J].Mayo Clin Proc,2008,83(5):584-594.
- [4]Buentzel J,Heinz J,Bleckmann A,et al.Sarcopenia as prognostic factor in lung cancer patients: asystematic review and meta-analysis[J].Anticancer Res,2019,39(9):4603-4612.
- [5]ChenLK,Woo J,Assantachai P,et al.Asian working group for sarcopenia: 2019 consensus update on sarcopenia diagnosis and treatment[J].J Am Med Dir Assoc,2020,21(3):300-307.e2.
- [6]Jain R,Coss C,Whooley P,et al.The role of malnutrition and muscle wasting in advanced lung cancer [J].Curr Oncol Rep, 2020,22(6):54.
- [7]Nakamura R,Inage Y,Tobita R,et al.Sarcopenia in resected NSCLC: effect on postoperative outcomes [J].J Thorac Oncol, 2018,13(7):895-903.
- [8]Singh N,Baby D,RajguruJP,et al.Inflammation and cancer [J].Ann Afr Med,2019,18(3):121-126.
- [9]Bano G,Trevisan C,Carraro S,et al.Inflammation and sarcopenia: a systematic review and meta-analysis[J].Maturitas,2017,96: 10-15.
- [10]LangenRC,vander VeldenJL,ScholsAM,et al.Tumor necrosis factor -alpha inhibits myogenic differentiation through MyoD protein destabilization[J].FASEB J,2004,18(2):227-237.
- [11]Reid MB,Li YP.Tumor necrosis factor -alpha and muscle wasting: a cellular perspective[J].Respir Res,2001,2(5):269-272.
- [12]Xia Z,Cholewa J,Zhao Y,et al.Targeting inflammation and downstream protein metabolism in sarcopenia: abrief up-dated description of concurrent exercise and leucine-based multimodal intervention[J].Front Physiol,2017,8:434.
- [13]Tuttle CSL,Thang LAN,Maier AB.Markers of inflammation and their association with muscle strength and mass: a systematic review and meta-analysis[J].Ageing Res Rev,2020,64:101185.
- [14]Byun MK,Cho EN,Chang J,et al.Sarcopenia correlates with systemic inflammation in COPD [J].Int J Chron Obstruct Pulmon Dis,2017,12:669-675.
- [15]Shokri-Mashhadi N,Moradi S,Heidari Z,et al.Association of circulating C-reactive protein and high-sensitivity C-reactive protein with components of sarcopenia: a systematic review and meta-analysis of observational studies[J].Exp Gerontol,2021,150: 111330.
- [16]王一栋,陈艳,王双双,等.老年肌少症患者外周血白细胞及淋巴细胞亚群的分析[J].温州医科大学学报,2019,49(2):137-139,142.
- [17]Martone AM,Bianchi L,Abete P,et al.The incidence of sarcopenia among hospitalized older patients:results from the Glis-ten study[J].J Cachexia Sarcopenia Muscle,2017,8(6):907-914.
- [18]Peixotoda Silva S,Santos JMO,Costa EMP,et al.Cancer cachexia and its pathophysiology: links with sarcopenia, anorexia and asthenia [J].J Cachexia Sarcopenia Muscle,2020,11 (3):619-635.
- [19]Sanford AM.Anorexia of aging and its role for frailty[J].Curr Opin Clin Nutr Metab Care,2017,20(1):54-60.
- [20]Cruz -Jentoft AJ,Sayer AA.Sarcopenia [J].Lancet,2019,393 (10191):2636-2646.
- [21]Vashi PG,Gorsuch K,Wan L,et al.Sarcopenia supersedes subjective global assessment as a predictor of survival in colorectal cancer[J].PLoS One,2019,14(6):e0218761.
- [22]Kim GW,Nam JS,Bin ZMF,et al.Impact of body mass index and sarcopenia on short - and long -term outcomes after esophageal cancer surgery: an observational study [J].Ann Surg Oncol,2022,29(11):6871-6881.
- [23]Baracos VE,Arribas L.Sarcopenic obesity:hidden muscle wasting and its impact for survival and complications of cancer therapy[J].Ann Oncol,2018,29(suppl_2):ii1-ii9.
- [24]Bozzetti F.Forcing the vicious circle: sarcopenia increases toxicity, decreases response to chemotherapy and worsens with chemotherapy[J].Ann Oncol,2017,28(9):2107-2118.
- [25]Bossi P,Delrio P,Mascheroni A,et al.The spectrum of malnutrition/cachexia/sarcopenia in oncology according to different cancer types and settings:a narrative review [J].Nutrients,2021,13 (6):1980.

收稿日期:2022-09-14;修回日期:2022-10-08

编辑/成森