

文章编号 1006-8147(2019)06-0585-05

论 著

基于 SEER 数据库分析地理分布对髓母细胞瘤患者预后的影响

纪昕欣, 马 莉, 李文良

(天津医科大学肿瘤医院脑系肿瘤科, 国家肿瘤临床医学研究中心, 天津市“肿瘤防治”重点实验室, 天津市恶性肿瘤临床医学研究中心, 天津 300060)

摘要 目的: 确定社会因素与髓母细胞瘤患者预后之间的关系。方法: 通过获取 SEER 数据库中 1973–2015 年间确诊的髓母细胞瘤患者信息进行回顾性分析, 利用 χ^2 检验比较不同地区间肿瘤临床病理参数的差异, 并使用 Kaplan–Meier 生存分析和 Log-rank 法分析髓母细胞瘤患者 5 年生存率。将 Cox 比例风险回归模型应用于单因素和多因素分析, 并运用 GraphPad Prism 6 绘制生存曲线。结果: 地理分布与髓母细胞瘤患者的预后显著相关。美国中西部地区的患者 5 年生存率 (60.0%) 低于东北地区 (69.4%)、南部地区 (70.6%) 和西部地区 (69.6%)。结论: 地理分布可能在髓母细胞瘤恶性进展中起着重要作用, 有利于提高对髓母细胞瘤患者的精准治疗。

关键词 髓母细胞瘤; 地理分布; 预后; SEER

中图分类号 R739.41

文献标志码 A

Geographical distribution affects prognosis of patients with medulloblastoma: a SEER based study

Ji Xin-xin, Ma Li, Li Wen-liang

(Department of Brain Oncology, Tianjin Medical University Cancer Institute and Hospital, National Clinical Research Center for Cancer, Key Laboratory of Cancer Prevention and Therapy of Tianjin, Tianjin's Clinical Research Center for Cancer, Tianjin 300060, China)

Abstract Objective: The aim of this study was to identify the association between social factors and medulloblastoma patient prognosis. **Methods:** We retrospectively analyzed the information of patients with medulloblastoma diagnosed between 1973 and 2015 in the SEER (the Surveillance, Epidemiology, and End Results) database. The chi-square test was used to compare the difference of clinicopathological parameters of tumors between different regions. The 5-year survival rates of patients with medulloblastoma were analyzed by Kaplan–Meier survival analysis and Log-rank method. Cox proportional hazard regression model was applied to univariate and multivariate analysis, and GraphPad Prism 6 was used to draw survival curve. **Results:** Our results revealed that the geographical distribution was significantly associated with the prognosis of medulloblastoma patients based on the SEER database. Patients from the Midwest region of the USA had a lower 5-year survival rate (60.0%) than those from the Northeast (69.4%), South (70.6%), and West (69.6%). **Conclusion:** geographical distribution may play an important role in the malignant progression of medulloblastoma and could be beneficial for the precise treatment of patients with medulloblastoma.

Key words medulloblastoma; geographical distribution; prognosis; SEER

髓母细胞瘤是好发于儿童的颅内恶性肿瘤, 约占儿童中枢神经系统肿瘤的 30%, 占有中枢神经系统肿瘤的 12%~25%, 其恶性程度高, 属于高级别胶质瘤, 经常通过脑脊液发生转移, 因此, 髓母细胞瘤的患者往往预后不良^[1-2]。儿童每年的发病率为 5/100 000, 美国每年约 338 例儿童被确诊, 而髓母细胞瘤在成人中罕见, 每年的发病率为 0.05/100 000。

随着治疗手段的不断提高, 近年来髓母细胞瘤的生存率超过 70%^[1, 3-5]。目前手术辅助化疗、放疗能够显著改善髓母细胞瘤的治疗效果, 一些研究发现, 髓母细胞瘤的预后相关因素包括性别、年龄、组织学分型、肿瘤部位、分子亚型、手术切除范围、化疗和辅助放疗^[4, 6-7]。而精准医学作为新型医学概念与医疗模式, 它是根据同一疾病不同患者的特征而制定的治疗方法。这些个人特征包括年龄、性别、种族、家族史、基因组学、微生物群和社会因素, 如地域、经济状况、生活方式和环境暴露情况等^[8]。在本研究中, 回顾了美国国家癌症研究所 (Surveillance,

基金项目 国家自然科学基金青年项目资助 (81702481); 天津市自然科学基金青年项目资助 (15JCQNJC44800)

作者简介 纪昕欣 (1990–), 女, 硕士在读, 研究方向: 脑肿瘤的诊断和治疗; 通信作者: 李文良, E-mail: liwenliang2338@163.com。

Epidemiology, and End Results, SEER) 数据库的临床数据, 笔者研究了社会因素对髓母细胞瘤患者总生存期的影响, 并且认为地理分布可能是髓母细胞瘤的潜在预后相关因素。

1 资料与方法

1.1 研究对象 本研究选取了 SEER 数据库中 1973~2015 年经组织学确诊的髓母细胞瘤患者。数据库中提供了患者的基本信息、肿瘤大小及部位、组织分型、疾病程度、手术情况和婚姻状况等数据。排除标准: (1) 肿瘤组织学不明确的患者; (2) 肿瘤不符合国际规定的标准; (3) 同时伴发良性或交界性肿瘤; (4) 肿瘤个数 ≥ 3 个的患者; (5) 死于与该癌症无关的原因; (6) 由于各种原因中断回访或失访的患者。

1.2 数据统计 将预后因素分为 3 类: (1) 个人基本因素: 年龄 (>15 岁或 ≤ 15 岁)、性别、种族; (2) 临床因素: 肿瘤侧别 (单侧或双侧)、组织学分型、肿瘤大小 (>4 cm 或 ≤ 4 cm)、肿瘤部位 (幕上或幕下)、疾病程度 (局限于颅内或远处转移)、手术切除程度; (3) 社会因素: 婚姻 (单身或已婚)、保险 (有或无)、地铁情况 (有或无) 和地理分布情况 (东北部由康涅狄格州和新泽西州组成, 中西部由密歇根州和爱荷华州组成, 南部由乔治亚州、肯塔基州和路易斯安那州组成, 西部由加利福尼亚州、犹他州、新墨西哥州、华盛顿州、夏威夷州和阿拉斯加组成)。

1.3 统计学方法 用描述性统计方法对患者的特征进行总结, 采用卡方检验比较不同患者组的分类变量, 并用 Kaplan-Meier 生存分析和对数秩检验分析髓母细胞瘤患者 5 年生存率和总生存期。将 Cox 比例风险回归模型应用于单变量和多变量分析, 计算风险比 (HR) 和 95% 置信区间 (CI)。通过 SPSS 22.0 (IBM Corp, Armonk, NY) 和 GraphPad Prism 6 (GraphPad Software Inc.) 进行统计分析, 以 $P < 0.05$ 为差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 特征 1973~2015 年诊断出的 2 899 例髓母细胞瘤患者被纳入本研究。由于一些髓母细胞瘤患者的部分信息不完整, 缺乏个人亚组信息患者则被排除在外。因此, 每个亚组的患者数量不同。研究发现位于东北部、中西部、南部和西部的髓母细胞瘤患者 5 年存活率分别为 69.4%、60.0%、70.6%、69.6%。4 个地区患者临床特征之间的关系见表 1。

2.2 单因素、多因素分析 从个人基本情况、临床和社会因素 3 方面进行了预后相关性研究, 以确定髓母细胞瘤患者的预后因素。在我们的单因素分析

表 1 髓母细胞瘤患者的特征

Tab 1 Characteristics of patients with medulloblastoma

因素	东北部 n (%)	中西部 n (%)	南部 n (%)	西部 n (%)	P
年龄					0.656
< 15 岁	229(66.2)	298(67.6)	294(63.8)	1 075(65.1)	
≥ 15 岁	117(33.8)	143(32.4)	167(36.2)	576(34.9)	
性别					0.617
女	143(41.3)	171(38.8)	180(39.0)	621(37.6)	
男	203(58.7)	270(61.2)	281(61.0)	1 030(62.4)	
种族					<0.001
黑人	18(5.3)	52(11.8)	97(21.1)	65(3.9)	
白人	303(88.6)	378(86.1)	351(76.3)	1 388(84.3)	
其他	21(6.1)	9(2.1)	12(2.6)	193(11.7)	
肿瘤侧别					0.004
单侧	340(98.3)	441(100)	451(97.8)	1 638(99.2)	
双侧	6(1.7)	0	10(2.2)	13(0.8)	
组织学分型					0.011
非特指型	285(82.4)	399(90.5)	390(84.6)	1 407(85.2)	
促纤维增生/结节型	41(11.8)	31(7.0)	50(10.8)	189(11.4)	
髓肌母细胞瘤	2(0.6)	4(0.9)	1(0.2)	6(0.4)	
大细胞型	18(5.2)	7(1.6)	20(4.3)	49(3.0)	
肿瘤大小					0.125
≤ 40 mm	98(55.1)	120(52.2)	162(47.8)	535(46.8)	
> 40 mm	80(44.9)	110(47.8)	177(52.2)	609(53.2)	
肿瘤部位					0.328
幕上	8(7.6)	11(8.5)	11(4.6)	34(5.2)	
幕下	97(92.4)	118(91.5)	226(95.4)	620(94.8)	
疾病程度					0.015
局限颅内	211(84.1)	239(83.9)	386(91.0)	1 211(86.7)	
远处转移	40(15.9)	46(16.1)	38(9.0)	186(13.3)	
手术情况					<0.001
次全切	147(54.9)	108(40.9)	136(32.2)	460(33.9)	
全切	113(42.2)	144(54.5)	273(64.7)	870(64.1)	
未手术	8(3.0)	12(4.5)	13(3.1)	27(2.0)	
婚姻					0.971
单身	299(87.2)	384(87.7)	401(87.7)	1 423(87.0)	
已婚	44(12.8)	54(12.3)	56(12.3)	212(13.0)	
保险					0.031
有	117(92.1)	63(98.4)	139(90.8)	382(96.0)	
无	10(7.9)	1(1.6)	14(9.2)	16(4.0)	
地铁					<0.001
有	344(99.4)	366(83.0)	375(81.3)	1 489(90.2)	
无	2(0.6)	75(17.0)	86(18.7)	162(9.8)	

中, 髓肌母细胞瘤的患者预后较差 (非特指型与促纤维增生/结节型: $HR=0.74$, $95\% CI=0.60 \sim 0.93$, $P=0.009$; 非特指型与髓肌母细胞瘤: $HR=2.12$, $95\% CI=1.06 \sim 4.25$, $P=0.034$; 非特指型与大细胞型: $HR=1.69$, $95\% CI=1.23 \sim 2.32$, $P=0.001$); 肿瘤全切的患者预后更好 (次全切与全切: $HR=0.77$, $95\% CI=0.66 \sim 0.90$, $P=0.001$; 次全切与未手术: $HR=2.63$, $95\% CI=1.84 \sim 3.75$, $P<0.001$); 局限于颅内的髓母细胞瘤患者

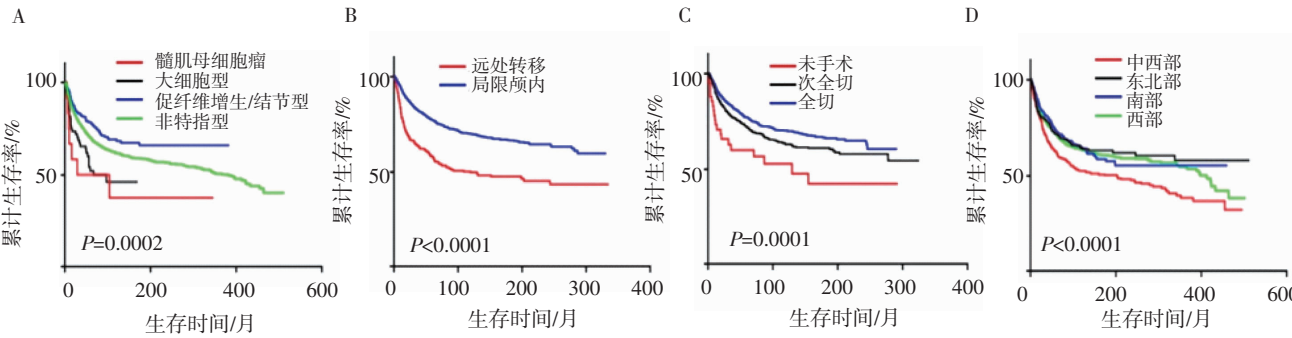
预后比发生远处转移的患者预后更好 (HR = 1.77, 95%CI=1.44~2.18, $P<0.001$)。此外,笔者还发现了两个可能发挥潜在预后作用的社会因素。有地铁毗邻的患者预后更好 (HR=1.24, 95%CI=1.04~1.48, $P=0.015$);中西部地区的患者预后较差[东北部与中西部:HR=1.45, 95%CI=1.16~1.82, $P=0.001$;东北部与南部:HR=0.99, 95%CI=0.78~1.27, $P=0.949$;东北部与西部:HR=1.03, 95%CI=0.85~1.26, $P=0.762$

(表 2)]。并且我们通过 Kaplan–Meier 生存分析和对数秩检验证实了预后相关因素对髓母细胞瘤患者生存期的影响(见图 1)。为了确定影响髓母细胞瘤患者生存期的独立危险因素,我们对单因素分析中的重要因素($P<0.05$)进行了多因素 Cox 回归分析,结果发现组织学分型、手术情况、疾病程度和地理分布因素具有统计学意义($P<0.05$),并认为地理分布可能是一个新的独立危险因素(表 2)。

表 2 单因素和多因素 Cox 比例风险回归分析髓母细胞瘤相关危险因素

Tab 2 Univariate and Multivariate cox proportional hazard regression analysis of the risk factors among patients with medulloblastoma

因素	单因素分析		多因素分析		因素	单因素分析		多因素分析	
	HR(95% CI)	P	HR(95% CI)	P		HR(95% CI)	P	HR(95% CI)	P
年龄					疾病程度				
<15 岁	1				局限颅内	1		1	
≥15 岁	0.95(0.83~1.07)	0.389			远处转移	1.77(1.44~2.18)	<0.001	1.72(1.38~2.13)	<0.001
性别					手术				
女	1				次全切	1		1	
男	1.08(0.95~1.22)	0.232			全切	0.77(0.66~0.90)	0.001	0.80(0.68~0.95)	0.009
种族					未手术	2.63(1.84~3.75)	<0.001	2.52(1.67~3.79)	<0.001
黑人	1				婚姻				
白人	0.98(0.74~1.31)	0.903			单身	1			
其他	0.90(0.72~1.11)	0.322			已婚	0.96(0.80~1.16)	0.692		
肿瘤侧别					保险				
单侧	1				有	1			
双侧	1.29(0.64~2.59)	0.473			无	1.58(0.83~3.01)	0.166		
组织学分型					地铁				
非特指型	1		1		有	1		1	
促纤维增生/结节型	0.74(0.60~0.93)	0.009	0.86(0.66~1.12)	0.260	无	1.24(1.04~1.48)	0.015	0.90(0.68~1.18)	0.438
髓母细胞瘤	2.12(1.06~4.25)	0.034	2.38(0.99~5.76)	0.054	地理分布				
大细胞型	1.69(1.23~2.32)	0.001	2.19(1.57~3.07)	<0.001	东北部	1		1	
肿瘤大小					中西部	1.45(1.16~1.82)	0.001	1.46(1.04~2.07)	0.031
≤ 40 mm	1				南部	0.99(0.78~1.27)	0.949	1.28(0.92~1.78)	0.145
> 40 mm	0.86(0.73~1.02)	0.080			西部	1.03(0.85~1.26)	0.762	1.26(0.94~1.68)	0.117
肿瘤部位									
幕上	1								
幕下	0.83(0.56~1.23)	0.340							



A.组织学分型;B.疾病程度;C.手术情况;D.地理分布

图 1 髓母细胞瘤患者的生存曲线

Fig 1 Survival curves of patients with medulloblastoma

3 讨论

在这项回顾性的研究中,我们分析了从 SEER 数据库中获取的髓母细胞瘤患者的个体、临床和社会特征信息。之前的研究发现,髓母细胞瘤在儿童出生后前 10 年高发,尤其是在 3~4 岁和 8~10 岁这两个时间段发病率最高^[3]。而在本研究中同样发现<15 岁(65.4%)的儿童发病率更高。并且我们通过对比髓母细胞瘤患者相关特征的分析,确定了本研究中髓母细胞瘤的预后相关因素,其中包括组织学分型、手术情况、疾病程度和地理分布因素,并将地理分布作为一个新的独立预后因素。目前,大多数癌症研究都集中在个体和临床因素上,而社会因素与癌症患者预后之间的关系往往被忽视。这是首次针对髓母细胞瘤患者地域性特征与其预后的相关性研究。

之前的研究表明,癌症死亡率的地域性差异可能与海拔、海岸或某些与高死亡率群的地质特征相关的环境暴露有关,例如自然界中存在一些与重金属有关的环境暴露^[9-10]。研究发现,在高暴露风险下的人群(如原子弹爆炸幸存者、核研究工作人员、铀矿工人和接受多次辐射成像等),具有癌症高发的特点^[11]。在一项动物实验模型的研究中发现,电离辐射可以诱导含杂合子 Ptc1 的新生小鼠髓母细胞瘤的产生,而电离辐射不仅促进中枢神经系统肿瘤的发生还可增加胶质瘤、肉瘤、结直肠癌中细胞的迁移^[12-13]。还有研究发现生活在美国和英国地区的亚洲人在任何年龄段,其中枢神经系统肿瘤的发病率都较低,而且美国与台湾地区中枢神经系统肿瘤的发生存在明显的地区差异性,在基础设施基本相同的条件下,台湾地区肿瘤患者的发病率是美国地区的一半,这种地区间的差异性可能与遗传性相关^[11,14]。而这种地区间的遗传性差异同样在髓母细胞瘤患者上也有明显体现,相关研究表明 WNT 型和 SHH 型髓母细胞瘤患者遗传的发生率较高^[15]。而且地区间饮食的差异性也是影响髓母细胞瘤发生的相关危险因素,一些研究表明孕妇在怀孕期间频繁食用叶酸、蔬菜、水果和大量维生素 C 可以降低幼儿髓母细胞瘤的发生率^[16-17]。然而地理分布的差异性也可以反映在气候上。许多研究已经证明了气候对人类健康的影响,特定的气候条件会增加死亡率,如日照、热流和冷空气暴露^[18-19]。而癌症患者的生理机能减弱,使他们更容易受到外界天气的影响,导致最终死亡^[20-21]。

在对鼻咽癌患者的研究中发现,外界环境温度每降低 5℃,血浆中 EB 病毒 DNA 的阳性率就会增

加 0.85%,这会有利于鼻咽癌的早期筛查及治疗,有利于患者预后^[22]。我国的鼻咽癌患者也存在地理分布差异,在华南地区常见,尤其在广东省和广西省有很高的发病率和死亡率^[23]。一些研究认为这与地质环境特征和传统生活方式有关^[24]。这些地区的人经常食用咸鱼,咸鱼里含有大量的致癌物(亚硝酸盐)^[25]。

同样地,胃癌也存在明显的地理分布差异,在东亚地区包括韩国、中国、日本在内的胃癌高危地区,大量证据表明,食盐的摄入和幽门螺杆菌感染在胃癌的发生和发展中起着协同作用^[26-27]。而且研究发现,居住在夏威夷的日本移民,其胃癌的发病率明显降低,这表明不同的生活方式和一些可变的因素影响了胃癌的发生^[28]。此外,生活方式,如饮酒、吸烟和水果食用少都是胃癌的潜在危险因素^[28-29]。

在本研究中,由于一些髓母细胞瘤患者的信息缺失,不能将倾向评分匹配分析应用于所有相关因素,因此不能将选择偏倚最小化。其次,精准医学是疾病管理的一个重要焦点,个体化治疗方案可以根据独特因素来制定,而社会因素在癌症发病率和死亡率中的作用以前可能被低估了^[8]。而本研究中使用的数据库缺乏诸如气候、生活方式、饮食习惯、家族史、微生物群和环境暴露等社会信息。因此,需要进一步的数据收集和研究,对不同地区不同条件下的患者的生存差异进行进一步的前瞻性研究。

总之,我们的研究表明组织学分型、手术情况、疾病程度和地理分布是髓母细胞瘤患者的重要预后因素,而且,髓母细胞瘤地理分布的影响首次被研究,我们的发现可能有助于未来对髓母细胞瘤患者进行精准治疗,延长患者总生存期。

参考文献:

- [1] Li Q, Dai Z, Cao Y, et al. Comparing children and adults with medulloblastoma: a SEER based analysis[J]. *Oncotarget*, 2018, 9(53): 30189
- [2] Yu J, Zhao R, Shi W, et al. Risk factors for the prognosis of pediatric medulloblastoma; a retrospective analysis of 40 cases [J]. *Clinics (Sao Paulo)*, 2017, 72(12): 790
- [3] Millard N E, Debraganca K C. medulloblastoma[J]. *J Child Neurol*, 2016, 31(12): 1341
- [4] Nalita N, Ratanalert S, Kanjanapradit K, et al. Survival and prognostic factors in pediatric patients with medulloblastoma in southern Thailand[J]. *J Pediatr Neurosci*, 2018, 13(2): 150
- [5] Heitzer A M, Ashford J M, Harel B T, et al. Computerized assessment of cognitive impairment among children undergoing radiation therapy for medulloblastoma[J]. *J Neurooncol*, 2019, 141(2): 403
- [6] Padovani L, Sunyach M P, Perol D A, et al. Common strategy for adult and pediatric medulloblastoma: a multicenter series of 253

- adults[J]. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2007, 68(2):433
- [7] Leal L F, Evangelista A F, De Paula F E, et al. Reproducibility of the NanoString 22-gene molecular subgroup assay for improved prognostic prediction of medulloblastoma [J]. *Neuropathology*, 2018, 38(5):475
- [8] Sengupta R, Honey K. AACR cancer progress report 2018: harnessing research discoveries for patient benefit[J]. *Clinical Cancer Research*, 2018, 24(18):4351
- [9] Montero-Oleas N, Nunez-Gonzalez S, Simancas-Racines D. The remarkable geographical pattern of gastric cancer mortality in Ecuador[J]. *Cancer Epidemiol*, 2017, 51(C):92
- [10] Torres J, Correa P, Ferreccio C A, et al. Gastric cancer incidence and mortality is associated with altitude in the mountainous regions of Pacific Latin America[J]. *Cancer Causes Control*, 2013, 24(2):249
- [11] Leece R, Xu J, Ostrom Q T, et al. Global incidence of malignant brain and other central nervous system tumors by histology, 2003–2007[J]. *Neuro Oncol*, 2017, 19(11):1553
- [12] Pazzaglia S, Mancuso M, Atkinson M J, et al. High incidence of medulloblastoma following X-ray-irradiation of newborn Ptc1 heterozygous mice[J]. *Oncogene*, 2002, 21(49):7580
- [13] Rieken S, Rieber J, Habermehl D, et al. Radiation induced motility alterations in medulloblastoma cells[J]. *Strahlenther Onkol*, 2014, 190(1):46
- [14] Chien L N, Gittleman H, Ostrom Q T, et al. Comparative brain and central nervous system tumor incidence and survival between the united states and taiwan based on population-based registry[J]. *Front Public Health*, 2016, 4:151
- [15] Waszak S M, Northcott P A, Buchhalter I, et al. Spectrum and prevalence of genetic predisposition in medulloblastoma: a retrospective genetic study and prospective validation in a clinical trial cohort[J]. *Lancet Oncol*, 2018, 19(6):785
- [16] Bunin G R, Kuijten R R, Buckley J D, et al. Relation between maternal diet and subsequent primitive neuroectodermal brain tumors in young children[J]. *N Engl J Med*, 1993, 329(8):536
- [17] Bunin G R, Kushi L H, Gallagher P R, et al. Maternal diet during pregnancy and its association with medulloblastoma in children: a children's oncology group study (United States)[J]. *Cancer Causes Control*, 2005, 16(7):877
- [18] Kim Y S, Park D K, Hwang I C, et al. Daily weather conditions and anticipated death from cancer[J]. *Iran J Public Health*, 2018, 47(4):591
- [19] Gorjanc M L, Flanders W D, Vanderslice J, et al. Effects of temperature and snowfall on mortality in Pennsylvania[J]. *Am J Epidemiol*, 1999, 149(12):1152
- [20] Cage T A, Clark A J, Aranda D, et al. A systematic review of treatment outcomes in pediatric patients with intracranial ependymomas[J]. *J Neurosurg Pediatr*, 2013, 11(6):673
- [21] McGehee M A, Mirabelli M. The potential impacts of climate variability and change on temperature-related morbidity and mortality in the United States[J]. *Environ Health Perspect*, 2001, 109(Suppl 2):185
- [22] Chan K, Chu S W, Lo Y. Ambient temperature and screening for nasopharyngeal cancer[J]. *N Engl J Med*, 2018, 378(10):962
- [23] Kuang K R, Wei, Rong R S, et al. Nasopharyngeal carcinoma incidence and mortality in China in 2010[J]. *Chin J Cancer*, 2014, 36(8):381
- [24] Wei K R, Zheng R S, Zhang S W, et al. Nasopharyngeal carcinoma incidence and mortality in China in 2010[J]. *Chin J Cancer*, 2014, 33(8):381
- [25] Xu Z X, Lin Z X, Fang J Y, et al. Mortality characteristic and prediction of nasopharyngeal carcinoma in China from 1991 to 2013[J]. *Asian Pac J Cancer Prev*, 2015, 16(15):6729
- [26] Sugano K. Screening of gastric cancer in Asia[J]. *Best Pract Res Clin Gastroenterol*, 2015, 29(6):895
- [27] Shin J Y, Kim J, Choi K S, et al. Relationship between salt preference and gastric cancer screening: an analysis of a nationwide survey in Korea[J]. *Cancer Res Treat*, 2016, 48(3):1037
- [28] 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
- [29] Choi Y J, Lee D H, Han K D, et al. The relationship between drinking alcohol and esophageal, gastric or colorectal cancer: A nationwide population-based cohort study of South Korea[J]. *PloS One*, 2017, 12(10):e0185778

(2018-02-27 收稿)