

贫血与弥漫大B细胞淋巴瘤病人的预后相关性

华蕾¹, 王春杰¹, 李明霞¹, 姜慧慧¹, 葛金铭¹, 肖金铭¹, 王占聚²

作者单位:¹潍坊医学院临床医学院, 山东 潍坊 261053; ²潍坊医学院附属医院血液科, 山东 潍坊 261000

通信作者: 王占聚, 男, 教授, 主任医师, 硕士生导师, 研究方向为急性白血病、淋巴瘤的发病机制与诊治, E-mail: 342597873@qq.com

摘要:目的 研究贫血指标——血红蛋白(hemoglobin, Hb)与弥漫大B细胞淋巴瘤(diffuse large B-cell lymphoma, DLBCL)病人生存预后的关系。方法 回顾性分析2014年6月至2018年3月在潍坊医学院附属医院(48例)和潍坊市人民医院(73例)确诊的共121例DLBCL病人的临床资料和随访资料。利用Kaplan-Meier法绘制生存曲线并计算生存率, 利用对数秩检验比较不同等级Hb的DLBCL病人的单因素生存率。使用Cox比例风险回归模型进行影响DLBCL病人生存预后的单因素和多因素分析。结果 Kaplan-Meier生存曲线显示, DLBCL病人1年和3年总生存率分别为87.42%、72.56%; 1年和3年无进展生存率分别为80.07%、52.95%。多因素Cox比例风险回归分析发现如下因素均是影响DLBCL病人无进展生存期的预后危险因素: Ann Arbor分期($OR = 3.376, 95\%CI: 1.334 \sim 8.544$)、骨髓浸润($OR = 3.269, 95\%CI: 1.231 \sim 8.160$)、B症状($OR = 2.213, 95\%CI: 1.016 \sim 4.817$)、Hb G2 (100~80 g/L) ($OR = 4.261, 95\%CI: 1.108 \sim 16.390$)、Hb G3 (< 80 g/L) ($OR = 9.336, 95\%CI: 2.475 \sim 35.219$)。结论 Ann Arbor分期、骨髓浸润、B症状、Hb $\geq$ G2 (< 100 g/L)与DLBCL病人的无进展生存期的预后存在关系; DLBCL病人初诊时的贫血程度愈深, 无进展生存期愈短。

关键词: 淋巴瘤, 大B细胞, 弥漫性; 血红蛋白类; 无病生存; 抗肿瘤联合化疗方案; 因果律; 贫血

Correlation between anemia and the prognosis of patients with diffuse large B-cell lymphoma

HUA Lei¹, WANG Chunjie¹, LI Mingxia¹, JIANG Huihui¹, GE Jinming¹, XIAO Jinming¹, WANG Zhanju²

Author Affiliations: ¹School of Clinical Medicine, Weifang Medical University, Weifang, Shandong 261053, China; ²Department of Hematology, Affiliated Hospital of Weifang Medical University, Weifang, Shandong 261000, China

Abstract: Objective To explore the relationship between the anemia index hemoglobin (Hb) and the survival and prognosis of diffuse large B-cell lymphoma (DLBCL) patients. **Methods** The retrospective analysis method was used to analyze the clinical data and follow-up data of 121 DLBCL patients who had been diagnosed in The Affiliated Hospital of Weifang Medical College (48 cases) and Weifang People's Hospital (73 cases) from June 2014 to March 2018. Kaplan-Meier method was used to draw the survival curve and calculate the survival rate. Log-rank test was used to compare the single-factor survival rate of DLBCL patients with different grades of Hb. Cox proportional hazard regression model was used for univariate and multivariate analysis of survival and prognosis of patients with DLBCL. **Results** The Kaplan-Meier survival curves showed that the 1-year overall survival rate and the 3-year overall survival rate of DLBCL patients were 87.42% and 72.56% respectively; the 1-year progression-free survival rate and 3-year progression-free survival rate were 80.07% and 52.95% respectively. Multivariate Cox proportional risk regression analysis showed that Ann Arbor staging ($OR = 3.376, 95\%CI: 1.334 \sim 8.544$), bone marrow infiltration ($OR = 3.269, 95\%CI: 1.231 \sim 8.160$), B symptoms ($OR = 2.213, 95\%CI: 1.016 \sim 4.817$), Hb G2 (100-80 g/L) ($OR = 4.261, 95\%CI: 1.108 \sim 16.390$), Hb G3 (< 80 g/L) ($OR = 9.336, 95\%CI: 2.475 \sim 35.219$) were risk factors for the prognosis of patients with DLBCL during progression free survival. **Conclusions** Ann Arbor staging, bone marrow infiltration, B symptoms, and Hb $\geq$ G2 (< 100 g/L) were associated with the prognosis of patients who were diagnosed with DLBCL. The severer the degree of anemia at the time of initial diagnosis, the shorter the progression free survive.

Key words: Lymphoma, large B-cell, diffuse; Hemoglobins; Disease-free survival; Antineoplastic combined chemotherapy protocols; Causality; Anemia

弥漫大B细胞淋巴瘤(diffuse large B-cell lymphoma, DLBCL)是一种最常见的侵袭性非霍奇金淋

巴瘤(non-Hodgkin's lymphoma, NHL), 欧美国家每年新诊断的NHL中约有30%~40%的DLBCL^[1], 而

中国每年新诊断的NHL中约有50.7% DLBCL^[2]。由于DLBCL容易侵袭各器官及其他组织,并且其具有高度异质性的特点,治疗后复发甚至死亡的病人比例约为30%~50%^[3]。国内外相关研究^[2-6]发现影响DLBCL病人总生存期(OS)和无进展生存期(PFS)的预后危险因素分别是:性别、年龄、Ann Arbor分期、出现骨髓浸润、B症状、血清乳酸脱氢酶、ECOG评分、治疗前贫血程度等因素。结合以往学者的研究结果,本研究拟探讨在应用包括利妥昔单抗治疗方案的条件下影响DLBCL病人无进展生存期的预后因素,并在此基础上,进一步分析研究了不同贫血程度对DLBCL病人预后生存的影响。

1 资料与方法

1.1 一般资料 本研究为双中心研究,回顾性收集从2014年6月至2018年3月在潍坊医学院附属医院和潍坊市人民医院确诊的DLBCL病人的临床资料,剔除无效资料,共获得121例有效临床资料(前者48例,后者73例)。入选的病人都符合《中国弥漫大B细胞淋巴瘤诊断与治疗指南》(2013年版)^[7]的相关诊断标准。入选标准:(1)根据DLBCL诊断标准,如实验室检查、临床表现和病理学检查等,确定入选病例。(2)初次确诊的病人需进行至少6个疗程R-CHOP(利妥昔单抗、环磷酰胺、多柔比星、长春新碱和泼尼松龙)化疗方案治疗。(3)临床资料完整。排除标准:(1)不符合纳入研究的病人,如合并感染或其他恶性肿瘤。(2)患有严重心、肝、肾功能障碍的病人。(3)中途转院治疗。(4)少于6个疗程R-CHOP方案治疗的病人。(5)临床资料不完整者。病人的主要临床特征包括:年龄、性别、Ann Arbor分期、ECOG评分、骨髓浸润、B症状、血红蛋白(Hb)、血浆乳酸脱氢酶、血浆白蛋白。在开始治疗之前,收集DLBCL病人全血细胞计数。鉴于Hb水平会受性别影响,参考中国贫血的诊断标准,本研究将120 g/L的Hb水平设定为男性病人Hb的正常下限(lower limit of normal, LLN),女性病人设定为110 g/L。参考国际癌症研究所标准4.0版不良事件常用术语,根据不同Hb水平将贫血程度进行分级,如下所示:0级(G0),正常者,即高于LLN;1级(G1)LLN~100 g/L;2级(G2),100~80 g/L;3级(G3),低于80 g/L或进行了输血^[5]。所有入组病人在治疗前均行正电子发射计算机断层显像(PET-CT)检查评估。本研究严格遵循《世界医学协会赫尔辛基宣言》的科学研究要求,病人或其近亲属知情同意,完全符合伦理学原则。

1.2 治疗方案及疗效 所有入组病人都采用R-CHOP

化疗方案。利妥昔单抗(上海罗氏制药有限公司,生产批号H0264, H0268, H0270等)375 mg/m²、环磷酰胺750 mg/m²、多柔比星50 mg/m²、长春新碱1.4 mg/m²(最大2.0 mg)均于第1天给予,第1天至第5天给予泼尼松100 mg/d;每个周期21 d;至少治疗6个周期。完成治疗的病人再次接受PET-CT检查以评价其治疗的效果。

评价疗效标准^[8]为:(1)完全缓解:所有的病灶证据均消失。(2)部分缓解:可测量病灶缩小,没有新病灶。(3)疾病稳定:不完全缓解、部分缓解或疾病进展。(4)复发或疾病进展:任何新增病灶或原病灶,直径增加≥50%。

1.3 随访 以电话或住院病历随访等方式对所有入组病人进行随访,记录病人的生存情况。PFS定义为从R-CHOP治疗方案开始到淋巴瘤进展,或疾病复发或最后一次随访的时间。OS定义为DLBCL病人从诊断到死亡的时间,或从诊断到最后一次仍然活着的DLBCL病人随访的时间。临床随访日期截止到2019年3月。

1.4 统计学方法 采用SPSS 17.0统计学软件进行分析。采用Kaplan-Meier法、对数秩检验和Cox比例风险回归模型进行统计学分析。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 基本情况 本研究中的121例病人,女性为54例(44.6%),年龄(56.19 ± 10.63)岁;男性67例(55.4%),年龄(57.25 ± 13.12)岁。初诊Hb分级:G0 24例(19.8%),G1 20例(16.5%),G2 31例(25.6%),G3 46例(38%)。

2.2 生存分析 本研究中121例病人的1年OS率、PFS率分别为87.42%、80.07%;3年的OS率、PFS率分别为72.56%、52.95%(图1)。

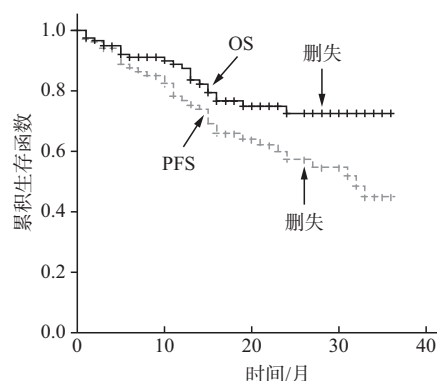


图1 弥漫大B细胞淋巴瘤121例的总生存期(OS)和无进展生存期(PFS)生存曲线

2.3 影响预后的单因素分析 通过Cox比例风险

回归模型单因素分析发现:年龄、Ann Arbor分期、白蛋白、乳酸脱氢酶、骨髓浸润、B症状、ECOG评分、Hb均是影响DLBCL病人PFS生存预后的因素,差异有统计学意义(均 $P < 0.05$)。而DCBCL病人的PFS生存预后与其性别差异无统计学意义($P > 0.05$)。见表1。

表1 弥漫大B细胞淋巴瘤121例临床特征与PFS之间的单因素分析

变量	回归系数	标准误	Wald值	P值	OR值	95%置信区间	
						下限	上限
性别	-0.212	0.339	0.393	0.531	0.809	0.416	1.570
年龄	0.031	0.016	3.997	0.046	1.032	1.001	1.064
白蛋白	-0.048	0.020	5.586	0.018	0.953	0.915	0.992
B症状	1.011	0.388	6.790	0.009	2.749	1.285	5.883
乳酸脱氢酶	0.002	0.001	5.539	0.019	1.002	1.000	1.004
ECOG评分	0.787	0.340	5.349	0.021	2.198	1.128	4.283
骨髓浸润	0.988	0.377	6.865	0.009	2.686	1.283	5.626
AnnArbor分期	1.609	0.452	12.668	0.000	4.996	2.060	12.114
Hb			12.336	0.006			
G0	对照						
G1	1.459	0.720	4.109	0.043	4.300	1.049	17.620
G2	1.638	0.653	6.287	0.012	5.145	1.430	18.515
G3	2.109	0.605	12.149	0.000	8.241	2.517	26.982

注:0级(G0),正常者,即高于正常下限(LLN);1级(G1)LLN~100 g/L;2级(G2),100~80 g/L;3级(G3),低于80 g/L或进行了输血

2.4 影响预后的多因素分析 将以上单因素分析中有意义的指标(年龄、Ann Arbor分期、白蛋白、乳酸脱氢酶、骨髓浸润、B症状、ECOG评分、Hb)纳入Cox多因素回归分析。结果发现,DLBCL病人的PFS生存预后与其年龄、ECOG评分、乳酸脱氢酶、白蛋白水平、Hb G1差异无统计学意义(均 $P > 0.05$);而与其PFS预后生存相关的危险因素是Ann Arbor分期、骨髓浸润、B症状和Hb $\geq$ G2(Hb $<$ 100 g),差异有统计学意义(均 $P < 0.05$)。见表2。

表2 弥漫大B细胞淋巴瘤121例临床特征与PFS之间的多因素分析

变量	回归系数	标准误	Wald值	P值	OR值	95%置信区间	
						下限	上限
B症状	0.794	0.397	4.002	0.045	2.213	1.016	4.817
骨髓浸润	1.153	0.483	5.711	0.017	3.169	1.231	8.160
Ann Arbor分期	1.217	0.474	6.595	0.010	3.376	1.334	8.544
Hb			12.456	0.001			
G0	对照						
G1	0.764	0.797	0.919	0.338	2.147	0.450	10.237
G2	1.449	0.687	4.446	0.035	4.261	1.108	16.390
G3	2.234	0.677	10.875	0.001	9.336	2.475	35.219

注:0级(G0),正常者,即高于正常下限(LLN);1级(G1)LLN~100 g/L;2级(G2),100~80 g/L;3级(G3),低于80 g/L或进行了输血

在纳入本研究的121例病人中,有77例病人Hb $\geq$ G2(63.6%)。

3 讨论

NHL的类型主要有:滤泡性淋巴瘤、DLBCL、伯基特淋巴瘤及T细胞淋巴瘤等,而DLBCL是最常见的类型。该疾病的发病机制尚不完全清楚。因为DLBCL具有高度异质性,不同的病人在临床特征、对治疗的反应、预后生存等方面均表现出较大的差异。因此,对于DLBCL病人临床预后的分析相当重要。本研究显示,病人的3年OS率为72.56%,3年PFS率为52.95%。

Matsumoto K等^[5]的研究结果显示,Ann Arbor分期、ECOG评分、乳酸脱氢酶、白蛋白、骨髓浸润、B症状、治疗前的Hb水平是影响DLBCL病人预后生存的因素。而本研究通过单因素分析发现,年龄亦是影响DLBCL病人PFS预后生存的影响因素,这可能与本次纳入研究病人的年龄基数有关。

无论是应用利妥昔单抗,在国际上IPI评分仍然是评估DLBCL病人生存预后的指标,并广泛应用于临床试验中^[9-10]。其组成临床指标包括:病人年龄、Ann Arbor分期、乳酸脱氢酶水平、ECOG评分、结外病变数量。本研究通过多因素Cox回归分析发现,在临床中使用R-CHOP方案治疗的DLBCL病人中,影响其PFS预后生存的危险因素是:Ann Arbor分期($OR = 3.376$, 95%CI: 1.334~8.544)、B症状($OR = 2.213$, 95%CI: 1.016~4.817)、骨髓浸润($OR = 3.169$, 95%CI: 1.231~8.160)、Hb G2($OR = 4.261$, 95%CI: 1.108~16.390)、Hb G3($OR = 9.336$, 95%CI: 2.475~35.219)。不同于国外研究^[5]的是,本研究中的B症状是影响病人PFS的预后因素,出现此结果可能与中国病人独特的发病特征有关。国内亦有研究表明,出现B症状提示DLBCL病人在很大程度上存在较高的肿瘤负荷^[3]。Hong J等^[6]选取157例DLBCL病人纳入研究,均使用R-CHOP方案进行治疗,其结果发现,Hb $<$ 100 g/L与较低的PFS率有关,本研究结果与其一致。Tropan KT等^[11]在一项双中心研究中,对应用含利妥昔单抗化疗方案的556例DLBCL病人进行研究分析,发现贫血是影响DLBCL病人PFS 5年生存率的危险因素($P < 0.001$),并表明治疗前的贫血指标水平是影响DLBCL病人预后的危险因素,该研究的结果还发现治疗前病人Hb $<$ 100 g/L是影响DLBCL病人PFS预后的危险因素。

贫血是淋巴瘤的常见症状,曾有研究报道其在DLBCL病人的发生率约为39%^[12],但是,DLBCL病人中贫血的确切发病机制尚不完全清楚。在DLBCL

中,多种因素均可导致贫血,Tisi MC等^[13]的研究结果表明,DLBCL中铁调素水平升高和促红细胞生成素反应不足,但白细胞介素-6(IL-6)升高是出现贫血的主要因素;另一方面,其发现存在骨髓浸润与出现贫血无关。最近Saito T等^[14]研究发现在接受R-CHOP方案化疗的淋巴瘤病人中,治疗前出现贫血可以作为化疗后出现严重神经病变的预后因素。相关研究发现治疗前的贫血水平可以被作为是侵袭性NHL病人PFS预后生存的指标^[15],但是在DLBCL的研究中揭示的较少。曾有文章指出在应用含利妥昔单抗治疗的DLBCL病人中,贫血与其较低的PFS相关^[6]。然而,Chen LP等^[16]研究表明贫血与较差的PFS或OS无相关性。因此,在使用R-CHOP方案治疗的条件下,需要进一步研究贫血与DLBCL病人预后之间的相关性。裴强等^[17]研究发现恶性淋巴瘤病人贫血发生率为46.7%,而DLBCL病人贫血的发生率为47.1%,并表明红细胞破坏或寿命缩短可能与贫血的发生有关,但未对贫血病人的预后生存进行分析。本研究表明,进行治疗前的贫血指标水平预示着DLBCL病人预后不良。潘丽等^[18]对27例原发肠道DLBCL病人的预后生存进行多因素分析未见独立预后不良因素,因此下一步我们将对DLBCL病人不同发病部位的生存预后进行分析。

总之,对于使用R-CHOP标准免疫治疗方案的DLBCL病人,治疗前贫血水平是影响病人预后生存的危险因素,因此DLBCL病人初次治疗前的贫血程度相当重要,有必要在临床中给予重视。

参考文献

- [1] CAZZOLA M. Introduction to a review series: the 2016 revision of the WHO classification of tumors of hematopoietic and lymphoid tissues[J]. Blood, 2016, 127(20): 2361-2364.
- [2] 农卫霞, 龙珍珠玛, 王燕. 弥漫性大B细胞淋巴瘤临床特征及预后相关因素分析[J]. 中西医结合心血管病电子杂志, 2018, 6(33): 194-195.
- [3] 傅志英, 朱军, 宋玉琴, 等. 525例弥漫大B细胞淋巴瘤预后影响因素分析[J]. 北京大学学报(医学版), 2014, 46(3): 405-411.
- [4] 许亚茹, 刘莉, 任秀红, 等. 148例原发性弥漫大B细胞淋巴瘤的生存分析[J]. 中国实验血液学杂志, 2019, 27(1): 61-66.
- [5] MATSUMOTO K, FUJISAWA S, ANDO T, et al. Anemia Associated with Worse Outcome in Diffuse Large B-Cell Lymphoma Patients: A Single-Center Retrospective Study[J]. Turk J Haematol, 2018, 35(3): 181-184.
- [6] HONG J, WOO HS, KIM H, et al. Anemia as a useful biomarker in patients with diffuse large B-cell lymphoma treated with R-CHOP immunochemotherapy[J]. Cancer Sci, 2014, 105(12): 1569-1575.
- [7] 中华医学会血液学分会, 中国抗癌协会淋巴瘤专业委员会. 中国弥漫大B细胞淋巴瘤诊断与治疗指南(2013年版)[J]. 中华血液学杂志, 2013, 34(9): 816-819.
- [8] 黄晓军, 吴德沛. 内科学 血液内科分册[M]. 北京: 人民卫生出版社, 2015: 126.
- [9] VOSE JM. Intensified chemotherapy for diffuse large B-cell lymphomas[J]. Lancet, 2011, 378(9806): 1828-1829.
- [10] SCHMITZ N, NICKELSEN M, ZIEPERT M, et al. Conventional chemotherapy (CHOEP-14) with rituximab or high-dose chemotherapy (MegaCHOEP) with rituximab for young, high-risk patients with aggressive B-cell lymphoma: an open-label, randomised, phase 3 trial (DSHNHL 2002-1) [J]. Lancet Oncol, 2012, 13(12): 1250-1259.
- [11] TROPAN KT, MELCHARDT T, DEUTSCH A, et al. The significance of pretreatment anemia in the era of R-IPi and NCCN-IPi prognostic risk assessment tools: a dual-center study in diffuse large B-cell lymphoma patients[J]. Eur J Haematol, 2015, 95(6): 538-544.
- [12] MOULLET I, SALLES G, KETTERER N, et al. Frequency and significance of anemia in non-Hodgkin's lymphoma patients[J]. Ann Oncol, 1998, 9(10): 1109-1115.
- [13] TISI MC, BOZZOLI V, GIACHELIA M, et al. Anemia in diffuse large B-cell non-Hodgkin lymphoma: the role of interleukin-6, hepcidin and erythropoietin[J]. Leuk Lymphoma, 2014, 55(2): 270-275.
- [14] SAITO T, OKAMURA A, INOUE J, et al. Anemia Is a Novel Predictive Factor for the Onset of Severe Chemotherapy-Induced Peripheral Neuropathy in Lymphoma Patients Receiving Rituximab Plus Cyclophosphamide, Doxorubicin, Vincristine, and Prednisolone Therapy[J]. Oncol Res, 2019, 27(4): 469-474.
- [15] SUZUKI K, TERUI Y, NISHIMURA N, et al. Prognostic value of C-reactive protein, lactate dehydrogenase and anemia in recurrent or refractory aggressive lymphoma[J]. Jpn J Clin Oncol, 2013, 43(1): 37-44.
- [16] CHEN LP, LIN SJ, YU MS. Prognostic value of platelet count in diffuse large B-cell lymphoma[J]. Clin Lymphoma Myeloma Leuk, 2012, 12(1): 32-37.
- [17] 裴强, 中浩睿, 张薇, 等. 恶性淋巴瘤伴贫血患者红细胞寿命测定意义初步探讨[J]. 中国实验血液学杂志, 2019, 27(1): 80-85.
- [18] 潘丽, 王华, 孙国平. 原发性肠道弥漫性大B细胞淋巴瘤的临床诊治及预后分析[J]. 安徽医药, 2017, 21(10): 1818-1822.

(收稿日期: 2019-07-01, 修回日期: 2019-07-15)