

上海多中心淋巴瘤患者贫血状况调查及分析

沈君¹ 郝思国² 陈波斌³ 王椿⁴

¹上海市第一人民医院宝山分院 200940; ²上海交通大学医学院附属新华医院 200092;

³复旦大学附属华山医院, 上海 200040; ⁴上海交通大学附属第一人民医院 200080

通信作者: 王椿, Email: wangchunsg@126.com

【摘要】 目的 研究淋巴瘤患者贫血的发生情况、影响因素及其对疗效的影响。方法 对上海地区4所综合性医院2017年1月至2018年6月住院的501例淋巴瘤患者进行6个月随访, 统计分析贫血相关临床资料。结果 501例淋巴瘤患者中178例(35.5%)伴有贫血; 初治淋巴瘤289例, 其中贫血患者99例(34.3%); 调查过程中新发贫血136例(42.1%); 整个调查过程, 贫血患病率达62.7%。单因素分析结果显示: 初治淋巴瘤患者贫血发生与年龄、病理类型、有无骨髓浸润、国际预后指数(IPI)评分及Ann Arbor分期相关; 初治淋巴瘤伴有贫血的患者较无贫血患者疗效差。多因素分析结果显示: IPI评分3~5分($P < 0.001$, $OR = 4.230$, 95% CI 2.339~7.650)及化疗($P < 0.001$, $OR = 11.049$, 95% CI 5.149~23.711)是新发贫血的独立危险因素, 患者的体能状态评分(PS评分)与贫血显著相关。结论 淋巴瘤患者贫血发病率及患病率高, 贫血的发生与严重程度与淋巴瘤患者疗效及体能状态密切相关。

【关键词】 淋巴瘤; 贫血; 影响因素

基金项目: 上海市宝山区科学技术委员会课题(17-E-3)

DOI: 10.3760/cma.j.issn.0253-2727.2020.02.007

A multicenter investigation and analysis on anemia in lymphoma patients in Shanghai

Shen Jun¹, Hao Siguo², Chen Bobin³, Wang Chun⁴

¹Baoshan Branch of Shanghai First People's Hospital, Shanghai 200940, China; ²Xin Hua Hospital Affiliated to Shanghai Jiao Tong University School of Medicine, Shanghai 200092, China; ³Huashan Hospital, Fudan University, Shanghai 200040, China; ⁴Shanghai Jiao Tong University Affiliated Shanghai First People's Hospital, Shanghai 200080, China

Corresponding author: Wang Chun, Email: wangchunsg@126.com

【Abstract】 **Objective** To investigate the occurrence and influencing factors of anemia in lymphoma patients and its effect on treatment. **Methods** A total of 501 lymphoma patients, who were hospitalized in four general hospitals in Shanghai from January 2017 to June 2018, were followed up for six months. The clinical data about anemia were collected and statistically analyzed. **Results** Among all the enrollment patients, there were 178 patients (35.5%) had anemia. Among 289 patients whom were initially treated for lymphoma, there were 99 patients (34.3%) with anemia. In the following-up time, there were 136 new cases (42.1%) of anemia. The total prevalence of anemia was 62.7%. The univariate analysis indicated that the anemia incidence for initially treated lymphoma patients was significantly related to their age, pathological type, bone marrow infiltration, IPI scores and Ann Arbor stage. The response to initially treatment in lymphoma patients with anemia was inferior to those without anemia. The multivariate analysis indicated that IPI scores 3-5 points ($P < 0.001$, $OR = 4.230$, 95% CI 2.339-7.650) and chemotherapy treatment ($P < 0.001$, $OR = 11.049$, 95% CI 5.149-23.711) were the independent influential factors to the emerging anemia incidence. PS score used to evaluate patient physical condition was obviously related to the anemia occurrence. **Conclusion** Lymphoma patients have a high prevalence and incidence of anemia. The occurrence and severity of anemia are closely related to the efficacy and physical condition of lymphoma patients.

【Key words】 Lymphoma; Anemia; Influence factors

Fund program: Shanghai Baoshan District Science and Technology Commission Project (17-E-3)

DOI: 10.3760/cma.j.issn.0253-2727.2020.02.007

肿瘤相关性贫血(CRA)是恶性肿瘤常见伴随疾病。《肿瘤相关性贫血临床实践指南(2015-2016)

版》^[1]显示: 上消化道肿瘤伴贫血发生率最高(66.99%), 其次是乳腺癌(64.29%)、肺癌(60.38%),

CRA 与患者生活质量密切相关。CRA 加重肿瘤细胞缺氧,导致肿瘤加速进展,是影响预后的独立危险因素^[2-3]。廖辉等^[4]在对 586 例肿瘤患者(血液系统肿瘤 75 例)的贫血发生率调查中发现,血液系统肿瘤患者的贫血发生率(58.67%)最高。但目前国内尚缺乏针对血液肿瘤相关贫血发生情况的报道。本调查为多中心研究,以淋巴瘤患者为调查对象,研究淋巴瘤患者贫血的发生情况及治疗现状,分析贫血对其体能状况及疗效的影响,现报道如下。

病例与方法

1. 病例资料:回顾性分析上海地区 4 所综合性医院(上海市第一人民医院宝山分院、上海交通大学附属第一人民医院、上海交通大学医学院附属新华医院及复旦大学附属华山医院)2017 年 1 月至 2018 年 6 月期间住院的经病理明确诊断的 501 例淋巴瘤患者,男 300 例,女 201 例,中位年龄 54(14~89)岁。其中,非霍奇金淋巴瘤(NHL)480 例,霍奇金淋巴瘤(HL)21 例;289 例为初治,125 例复发/进展,87 例为缓解期。Ann Arbor 分期:I 期 69 例,II 期 119 例,III 期 96 例,IV 期 217 例。入组病例根据国际预后指数(IPI)进行风险分层^[5],根据美国东部肿瘤协作组评分标准进行体能评分(PS 评分)^[6],根据 2007 年版国际工作组(IWG)修订的淋巴瘤疗效评价标准进行疗效评估^[7]。

2. 贫血标准:男性 HGB < 120 g/L,女性 HGB < 110 g/L 为贫血。依据美国国立肿瘤研究所(NCI)贫血标准^[8]分级:轻度(HGB 100 g/L~正常参考下限)、中度(HGB 80~99 g/L)、重度(HGB 65~79 g/L)、极重度(HGB < 65 g/L)。

3. 研究方法:本次研究方法参照 2004 欧洲肿瘤贫血调查(ECAS)^[9],对入组患者进行为期 6 个月的调查随访及资料收集。调查过程中 HGB 有 1 次低于正常参考值,即为发生贫血。贫血发生率:入组时贫血患者占总人数的百分比。贫血患病率:整个调查过程中贫血患者占总调查人数的百分比。贫血发病率:入组时无贫血而在调查过程中发生贫血的患者占入组时无贫血人数的百分比。

4. 统计学处理:采用 SPSS 23.0 进行统计分析,计数资料用卡方检验或 Fisher 精确概率法进行比较,受试者工作特征(ROC)曲线评价年龄与贫血发生的相关性,贫血程度与疗效的比较采用 Kruskal-

Wallis *H* 检验。多因素分析采用 Logistic 回归模型回归向前法进行分析。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

结 果

1. 入组时贫血发病情况:入组病例贫血发生率为 35.5%(178/501),其中轻度贫血 19.8%(99/501),中度贫血 11.0%(55/501),重度贫血 3.8%(19/501),极重度贫血 1.0%(5/501)。其中伴二系减少患者 34 例(伴有白细胞减少 20 例,伴有血小板减少 14 例),伴三系减少 6 例。480 例 NHL 患者中,贫血发生率为 36.5%(175/480);21 例 HL 患者中,贫血发生率为 14.3%(3/21)。289 例初治患者中,贫血发生率为 34.3%(99/289);125 例复发/进展患者中,贫血发生率为 44.0%(55/125);87 例缓解期淋巴瘤患者中,贫血发生率为 27.6%(24/87)。

2. 初治患者不同病理类型贫血发生率比较:289 例初治患者中 B 细胞淋巴瘤 227 例(78.5%),贫血 78 例(34.4%);T 细胞淋巴瘤 46 例(15.9%),贫血 19 例(41.3%);HL 16 例(5.5%),贫血 2 例(12.5%)。

初治患者不同病理类型贫血发生率由高至低依次为:弥漫大 B 细胞淋巴瘤(DLBCL)(43.2%, 54/125)、套细胞淋巴瘤(MCL)(42.9%, 3/7)、外周 T 细胞淋巴瘤(PTCL)(41.3%, 19/46)、Burkitt 淋巴瘤(40.0%, 2/5)、胃黏膜相关淋巴组织淋巴瘤(MALT 淋巴瘤)(30.0%, 3/10)、边缘区淋巴瘤(MZL)(28.6%, 2/7)、慢性淋巴细胞白血病/小细胞淋巴瘤(CLL/SLL)(25.0%, 1/4)、滤泡性淋巴瘤(FL)(22.7%, 5/22)、原发中枢神经系统淋巴瘤(PCNSL)(17.0%, 8/47)、HL(12.5%, 2/16)。不同病理类型之间贫血发生率差异有统计学意义($\chi^2 = 16.951$, $P = 0.049$)。

3. 初治患者不同疾病特征贫血发生率比较:初治患者男性贫血发生率为 36.0%(67/186),女性贫血发生率为 31.1%(32/103),差异无统计学意义($P = 0.439$)。130 例年龄 > 60 岁患者贫血发生率为 42.3%(55/130),159 例年龄 ≤ 60 岁患者贫血发生率为 27.7%(44/159),差异有统计学意义($P = 0.013$);ROC 曲线结果提示年龄预测贫血曲线下面积为 0.592,差异有统计学意义($P = 0.010$)(图 1)。

初治患者中 Ann Arbor 分期 I 期 47 例、II 期 66 例、III 期 54 例、IV 期 122 例, I ~ II 期贫血发生率为 14.2%(16/113), III ~ IV 期贫血发生率为 47.2%

(83/176), III ~ IV期患者贫血发生率明显高于 I ~ II期($P < 0.001$)。56例伴骨髓浸润,贫血发生率为62.5% (35/56), 233例无骨髓浸润,贫血发生率为27.5% (64/233), 差异有统计学意义($P < 0.001$)。IPI 0 ~ 2分贫血发生率为22.4% (41/183), 3 ~ 5分贫血发生率为54.7% (58/106), 随着评分的升高贫血发生率上升($P < 0.001$)。

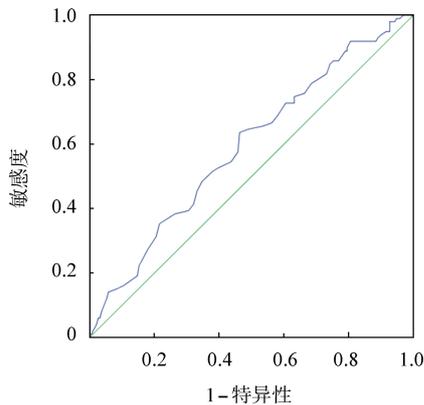


图1 289例初治淋巴瘤患者年龄预测贫血发生的受试者工作特征曲线

4. 调查过程中淋巴瘤相关贫血发病情况: 在323例入组时无贫血的患者中进行贫血发病率研究, 新发贫血136例, 发病率为42.1% (136/323), T细胞淋巴瘤为50.0% (30/60), B细胞淋巴瘤为40.4% (99/245), HL为38.9% (7/18), NHL发病率高于HL。调查过程中, 贫血患病率为62.7% (314/501)。单因素分析结果显示: 贫血发病与年龄、疾病分期、IPI评分、有无化疗及入组疾病状态相关(表1)。多因素分析结果显示: IPI评分及化疗是影响贫血发生的独立预后因素(表2)。由此可见, 化疗是病程中贫血发生的关键因素。289例初治患者中267例接受化疗, 其中贫血患者91例, 化疗过程中新发贫血88例, 6.82% (6/88)发生在化疗第1个疗程, 18.18% (16/88)发生在第2个疗程, 31.82% (28/88)发生在第3个疗程, 43.18% (38/88)发生在第4个疗程及以上, 随着化疗疗程的增加, 贫

表1 影响淋巴瘤患者病程中新发贫血的单因素分析[例(%)]

因素	新发贫血 (136例)	无新发贫血 (187例)	χ^2 值	P值
年龄			6.622	0.011
≤60岁	74(36.6)	128(63.4)		
>60岁	62(51.2)	59(48.8)		
入组疾病状态			37.725	<0.001
初治	94(49.5)	96(50.5)		
复发进展	37(52.9)	33(47.1)		
缓解	5(7.9)	58(92.1)		
Ann Arbor分期			18.882	<0.001
I ~ II期	46(29.7)	109(70.3)		
III ~ IV期	90(53.6)	78(46.4)		
IPI评分			28.094	<0.001
0 ~ 2分	80(33.5)	159(66.5)		
3 ~ 5分	56(66.7)	28(33.3)		
有无进行化疗			41.286	<0.001
无	12(13.5)	77(86.5)		
有	124(53.0)	110(47.0)		

表2 影响淋巴瘤患者病程中新发贫血的多因素分析

因素	P值	OR(95% CI)
有无进行化疗(无,有)	<0.001	11.049(5.149 ~ 23.711)
IPI评分(0 ~ 2分, 3 ~ 5分)	<0.001	4.230(2.339 ~ 7.650)

血发生率逐步升高。

5. 贫血与疗效相关性分析: 初治患者经3 ~ 4个疗程化疗后进行疗效评价, 可评价疗效患者267例, 其中完全缓解(CR)106例, 部分缓解(PR)99例, 疾病稳定(SD)25例, 疾病进展(PD)37例。入组时不同贫血程度患者与疗效的关系见表3, 随贫血程度的增加, 疗效逐渐变差($H = 32.482, P < 0.001$)。

6. PS评分影响因素分析: 通过单因素分析发现, PS评分与年龄、HGB分级及疾病分期相关(表4)。把HGB分级设置为哑变量, 采用Logistic回归向前法进行多因素分析提示, 年龄及HGB是PS的独立影响因素, 随着贫血的加重, PS评分升高(表5)。

表3 初治淋巴瘤患者贫血与疗效相关性分析[例(%)]

贫血程度	例数	疗效				H值	P值
		完全缓解	部分缓解	疾病稳定	疾病进展		
无贫血	176	81(46.02)	67(38.07)	12(6.82)	16(9.09)	32.482	<0.001
轻度贫血	50	21(42.00)	18(36.00)	6(12.00)	5(10.00)		
中度贫血	33	3(9.09)	11(33.33)	6(18.18)	13(39.39)		
重度贫血	5	1(20.00)	1(20.00)	1(20.00)	2(40.00)		
极重度贫血	3	0(0.00)	2(66.67)	0(0.00)	1(33.33)		

7. 贫血的治疗:314 例贫血患者中(入组 178 例,新发 136 例),接受过贫血治疗仅有 48 例(15.3%),其中 EPO 治疗 3 例,输血治疗 41 例,EPO+输血治疗 2 例,铁剂治疗 2 例。

表 4 影响淋巴瘤患者美国东部肿瘤协作组体能评分(PS 评分)单因素分析[例(%)]

因素	PS 评分≥2 分 (138 例)	PS 评分<2 分 (363 例)	χ^2 值	P 值
年龄			98.267	<0.001
≤60 岁	35(11.6)	268(88.4)		
>60 岁	103(52.0)	95(48.0)		
贫血程度分级			21.315	<0.001
无贫血	74(22.9)	249(77.1)		
轻度贫血	28(28.3)	71(71.7)		
中度贫血	21(38.2)	34(61.8)		
重度/极重度贫血	15(62.5)	9(37.5)		
Ann Arbor 分期			15.053	<0.001
I~II 期	33(17.6)	155(82.4)		
III~IV 期	105(33.5)	208(66.5)		

表 5 影响淋巴瘤患者美国东部肿瘤协作组体能评分(PS 评分)多因素分析

因素	P 值	OR(95%CI)
年龄(≤60, >60 岁)	<0.001	9.981(6.142~16.221)
重度/极重度贫血	<0.001	参照
无贫血	<0.001	0.088(0.033~0.232)
轻度贫血	<0.001	0.104(0.036~0.299)
中度贫血	0.002	0.173(0.056~0.529)

讨 论

淋巴瘤发病率逐年增高,在常见恶性肿瘤中排名前十。贫血是影响恶性肿瘤患者生存的独立危险因素^[10],但目前国内关于淋巴瘤患者贫血患病率、发病率以及治疗状况的研究鲜有报道。本次多中心调查参照 2004 年 ECAS^[9]研究方式进行,是国内首次针对淋巴瘤患者(不包含 14 岁以下儿童)贫血发生情况及治疗现状的多中心调查。

Birgegård 等^[11]统计了 ECAS 中 2 360 份淋巴瘤/多发性骨髓瘤病历结果显示入组时淋巴瘤贫血发生率为 45.3%。国内涂梅峰等^[12]的观察结果为淋巴瘤患者贫血发生率是 27.5%。本次调查结果显示,淋巴瘤具有较高的贫血患病率及发病率,入组时淋巴瘤贫血发生率为 35.5%,与 Birgegård 等^[11]调查结果相比,本研究贫血发生率略低。原因可能是 ECAS 所定贫血标准为 HGB < 120 g/L,而本研究贫血标准为男性 HGB < 120 g/L、女性 HGB < 110 g/L;

此外,可能疾病本身流行病学存在地区和人种之间的差异。

涂梅峰等^[12]研究发现,初治淋巴瘤中侵袭性淋巴瘤贫血发生率较高,排名前列的为血管免疫母细胞性 T 细胞淋巴瘤(AITL)、MCL、PTCL、DLBCL。Moulet 等^[13]在 NHL 患者贫血发生率调查中发现,确诊时伴有贫血的 NHL 占 32%,常见于小淋巴细胞淋巴瘤/淋巴浆细胞淋巴瘤(SLL/LPL)、MCL、DLBCL,但在 FL 和 MZL 中较少见。本研究结果显示,初治患者中 NHL 的贫血发生率高于 HL(35.5%对 12.5%),NHL 中 DLBCL、MCL、PTCL 等侵袭性淋巴瘤的贫血发生率高于 MZL、FL 等惰性淋巴瘤,贫血发生与病理类型相关,与上述文献报道基本一致。单因素分析提示,高龄、Ann Arbor III~IV 期、骨髓浸润、IPI 3~5 分、侵袭性淋巴瘤是初发淋巴瘤发生贫血的危险因素。

Birgegård 等^[11]统计数据显示,研究临近终点时,淋巴瘤贫血患病率为 67.6%,明显高于入组时的 45.3%。本研究在调查过程中新发贫血 136 例,贫血发病率为 42.1%,整个调查过程淋巴瘤贫血患病率达到了 62.7%,明显高于入组时的 35.5%。多因素分析结果表明,IPI 评分及有无化疗是影响贫血发生的独立预后因素。化疗是病程中贫血发生的关键因素,随着化疗疗程的增加,贫血发生率逐步升高。

Adams 等^[14]分析了 104 例 DLBCL 患者,房辉等^[15]分析了 1 225 例结外鼻型 NK/T 细胞淋巴瘤,结果均提示贫血是淋巴瘤预后不良因素。本次研究结果证实,初治淋巴瘤伴有贫血的患者较无贫血发生的淋巴瘤患者治疗效果差,与上述文献^[14-15]报道一致。但在本调查中仅有 15.3%的贫血患者接受过治疗,且主要是重度/极重度贫血时予以的输血治疗。Birgegård 等^[11]研究中也仅有 47.3%的淋巴瘤/多发性骨髓瘤伴有贫血的患者接受过贫血治疗,治疗方法主要包括 EPO、输血、铁剂单用或联合应用。提示,在我国目前的临床工作中,淋巴瘤贫血治疗并未得到应有重视。

本次研究表明患者的体能状况 PS 评分与贫血严重程度密切相关,62.5%重度贫血患者 PS 评分在 2 分以上,贫血程度分级是影响 PS 评分的独立因素。随着贫血改善,其体能状态也将被改善。肿瘤患者的生活质量是临床工作的重点,有效的治疗不仅应该延长生存,更应使肿瘤患者的精神状态及体能状况得到明显提升。了解淋巴瘤贫血的发生

情况及其影响因素,选择最合适的治疗,患者可更大获益。

参考文献

- [1] 马军,王杰军,张力,等.肿瘤相关性贫血临床实践指南(2015—2016版)[J].中国实用内科杂志,2015,11:921-930. DOI:10.7504/nk2015100202.
- [2] Weiss MJ. New insights into erythropoietin and epoetin alfa: mechanisms of action, target tissues, and clinical applications [J]. *Oncologist*, 2003, 8 Suppl 3:18-29. DOI: 10.1634/theoncologist.8-suppl_3-18.
- [3] Cella D, Dobrez D, Glaspy J. Control of cancer-related anemia with erythropoietic agents: a review of evidence for improved quality of life and clinical outcomes [J]. *Ann Oncol*, 2003, 14 (4):511-519. DOI: 10.1093/annonc/mdg167.
- [4] 廖辉,骆益宙,黄璜,等.586例肿瘤患者贫血发生率调查[J].癌症进展,2007,5(6):582-584,566. DOI: 10.3969/j.issn.1672-1535.2007.06.014.
- [5] International Non-Hodgkin's Lymphoma Prognostic Factors Project. A predictive model for aggressive non-Hodgkin's lymphoma [J]. *N Engl J Med*, 1993, 329 (14):987-994. DOI: 10.1056/NEJM199309303291402.
- [6] Oken MM, Creech RH, Tormey DC, et al. Toxicity and response criteria of the Eastern Cooperative Oncology Group [J]. *Am J Clin Oncol*, 1982, 5(6):649-655.
- [7] Cheson BD, Pfistner B, Juweid ME, et al. Revised response criteria for malignant lymphoma [J]. *J Clin Oncol*, 2007, 25(5): 579-586. DOI: 10.1200/JCO.2006.09.2403.
- [8] Groopman JE, Itri LM. Chemotherapy-induced anemia in adults: incidence and treatment [J]. *J Natl Cancer Inst*, 1999, 91 (19): 1616-1634. DOI: 10.1093/jnci/91.19.1616.
- [9] Ludwig H, Van Belle S, Barrett-Lee P, et al. The European Cancer Anaemia Survey (ECAS): a large, multinational, prospective survey defining the prevalence, incidence, and treatment of anaemia in cancer patients [J]. *Eur J Cancer*, 2004, 40(15):2293-2306. DOI: 10.1016/j.ejca.2004.06.019.
- [10] Caro JJ, Salas M, Ward A, et al. Anemia as an independent prognostic factor for survival in patients with cancer: a systemic, quantitative review [J]. *Cancer*, 2001, 91(12):2214-2221.
- [11] Birgegård G, Gascón P, Ludwig H. Evaluation of anaemia in patients with multiple myeloma and lymphoma: findings of the European CANCER ANAEMIA SURVEY [J]. *Eur J Haematol*, 2006, 77(5):378-386. DOI: 10.1111/j.1600-0609.2006.00739.x.
- [12] 涂梅峰,郑文,宋玉琴,等.恶性淋巴瘤贫血发生率调查分析 [J].中华肿瘤防治杂志,2014,21(3):224-227. DOI: 10.3969/j.issn.1673-5269.2014.03.015.
- [13] 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. DOI: 10.1023/a:1008498705032.
- [14] Adams HJ, de Klerk JM, Fijnheer R, et al. Prognostic Value of Anemia and C-Reactive Protein Levels in Diffuse Large B-Cell Lymphoma [J]. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk*, 2015, 15(11): 671-679. DOI: 10.1016/j.clml.2015.07.639.
- [15] 房辉,朱苏雨,徐利明,等.贫血在结外鼻型NK/T细胞淋巴瘤预后价值——中国淋巴瘤放疗协作组多中心研究 [J].中华放射肿瘤学杂志,2018,27(2):155-160. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1004-4221.2018.02.007.

(收稿日期:2019-07-29)

(本文编辑:刘爽)

·读者·作者·编者·

关于重视引用国内文献的意见

部分作者在撰写论文时,只引用国外文献(或非中文语种的文献)。诚然,在医学的许多领域,国内的研究水平确实有待提高,有引用国外文献的必要。但是,不引用国内相关文献,将存在以下问题:①作者没有阅读国内文献,这样作者阅读的文献就不全面,作者所撰写的论文、综述等的科学性、先进性就值得商榷。②不引用国内文献,就不能准确、全面地反映国内的研究水平和进展,毕竟本刊发表的文章主要的阅读对象是中国医师。③有的作者虽然阅读了国内文献,但未引用。不引用国内文献的想法可能更为复杂,如轻视或忽略国内同行,或暗示首创权。除非是专门的国外医学文摘或国外文献综述,均应有国内文献的复习、引用和注解。本刊倡导在论文的撰写中应维护参考文献的科学性,鼓励作者在引用国外文献的同时检索并引用国内相关的文献。

本刊编辑部