

晚期非小细胞肺癌患者贫血相关因素及其对预后的影响

王 剑¹, 马若冰², 陈雪琴²

(1. 上虞市人民医院, 浙江 上虞 312300;

2. 杭州市第一人民医院, 杭州市肿瘤医院, 浙江 杭州 310006)

摘要: [目的] 分析晚期非小细胞肺癌患者贫血发生的危险因素及贫血对预后的影响。[方法] 统计 41 例晚期 NSCLC 患者治疗前后癌性贫血的发生率, 分析其与性别、年龄、临床分期、PS 评分的关系, 并探讨癌性贫血对患者预后的影响。[结果] 化疗 2 个周期后贫血发生率明显高于化疗前 (63.4% vs 24.4%, $P < 0.01$), 贫血严重程度随着化疗周期的增加而加重。单因素分析显示临床分期、PS 评分是发生癌性贫血的危险因素; 临床分期、PS 评分、癌性贫血是影响患者无进展生存的因素, 化疗前无贫血的患者较化疗前有贫血的患者中位无进展生存明显延长, 分别为 4.2 个月和 2.6 个月 ($P = 0.005$)。临床分期、癌性贫血也是影响晚期 NSCLC 患者生存的危险因素, 化疗后并发癌性贫血的患者中位生存期较未发生癌性贫血者明显缩短, 分别为 15 个月和 26 个月 ($P = 0.001$)。[结论] 晚期 NSCLC 患者有较高的贫血尤其是化疗相关性贫血的发生率, 无论化疗前发生的贫血还是化疗导致的贫血均严重影响患者的无进展生存和总生存。

关键词: 肺肿瘤; 癌性贫血; 预后

中图分类号: R734.2 **文献标识码:** A **文章编号:** 1671-170X(2013)09-0718-04

doi: 10.11735/j.issn.1671-170X.2013.09.B012

Correlative Factors of Anemia in Advanced Non-small Cell Lung Cancer Patients and Its Impact on Prognosis

WANG Jian¹, MA Ruo-bing², CHEN Xue-qin²

(1. the People's Hospital of Shangyu City, Shangyu 312300, China;

2. the First People's Hospital of Hangzhou City, Hangzhou 310006, China)

Abstract: [Purpose] To analyze the risk factors of anemia in patients with advanced non-small cell lung cancer (NSCLC), and to investigate the impact of anemia on prognosis of NSCLC patients. [Methods] Incidence of cancer-related anemia of 41 cases with NSCLC were investigated, and its relationship with gender, age, clinical stage, PS score was analyzed, and its impact on prognosis of NSCLC patients were investigated. [Results] The incidence of anemia after two cycles of chemotherapy was significantly higher than that before chemotherapy (63.4% vs 24.4%, $P < 0.01$), and the degree of anemia increased simultaneously with the cycles of chemotherapy. According to univariate analysis, clinical stage, PS score were closely related to incidence of cancer-related anemia. Clinical stage, PS score and cancer-related anemia were the risk factors of progression-free survival (PFS). Median PFS of patients without anemia before chemotherapy was significantly longer than that of patients with anemia before chemotherapy (4.2 months vs 2.6 months, $P = 0.005$). Cancer-related anemia, clinical stage were the risk factors of overall survival (OS) of NSCLC patients. The median survival of cancer-related anemia patients post-chemotherapy was significantly shorter than that in patients without anemia post-chemotherapy (15 months vs 26 months, $P = 0.001$). [Conclusion] NSCLC patients had a higher incidence of anemia, especially the incidence of chemotherapy-related anemia. No matter anemia pre-chemotherapy or chemotherapy-induced anemia, both significant influence on PFS and OS in NSCLC patients.

Subject words: lung neoplasms; cancer-related anemia; prognosis

肺癌是发病率和死亡率较高的恶性肿瘤之一, 并发贫血概率也较高, 高达 50% ~ 77%^[1]。由于肺癌

收稿日期: 2013-06-13; 修回日期: 2013-08-08

症状出现晚且缺乏特异性, 故确诊时约 80% 为晚期^[2], 放化疗是其主要治疗手段, 化放疗虽然可改善晚期肺癌患者的生活质量, 延长其生存期, 但是治疗诱发

的相关性贫血却显著降低患者的生活质量,并严重影响患者的治疗效果和预后,甚至危及生命。本文分析 41 例晚期非小细胞肺癌 (non-small cell lung cancer, NSCLC) 患者贫血的发病率,并探讨发生贫血的相关因素及其对一线化疗后中位无进展生存时间 (progression-free survival, PFS) 及中位总生存时间 (overall survival, OS) 的影响,现报道如下。

1 资料与方法

1.1 病例资料

初次收治的Ⅲb~Ⅳ期无法手术 NSCLC 患者 41 例,所有患者均有细胞学或病理学确诊并可随访,所有患者均接受至少 2 个周期一线联合化疗。采集患者如下数据:性别、初治时的年龄、病理类型、临床分期、治疗前后 ECOG 体能状态评分(performance status, PS)、初治前的血红蛋白(hemoglobin, Hb)水平以及每次治疗后 Hb 的最低值。41 例 NSCLC 患者男性 25 例,女性 16 例,中位年龄 65 岁(43~86 岁);鳞癌 13 例、腺癌 25 例、大细胞肺癌 2 例,未分化癌 1 例;绝大多数(39 例)患者的 PS 评分为 0~1 分,2 例患者的 PS 评分为 2~3 分;19 例患者为Ⅲb 期,22 例患者为Ⅳ期。所有患者均为初诊,住院前未接受化疗、放疗、手术等抗肿瘤治疗。

1.2 治疗

化疗方案采用含铂类(顺铂或卡铂)为主的一线两药联合化疗方案,其中铂类+吉西他滨方案 21 例,铂类+紫杉醇方案 4 例,培美曲塞+铂类方案 16 例。所有病例均在化疗 2 周期后按 RECIST(Response Evaluation Criteria in Solid Tumors)标准进行疗效评价。所有患者一线化疗后均未接受后续维持治疗或放疗,每 6 周复查胸部 CT 直到病情进展。

1.3 癌性贫血诊断

抽取清晨静脉血 2ml,置于 EDTA 抗凝管中,2h 内应用血细胞分析仪(XE-2100, Sysmex 公司)检测 Hb 值。贫血诊断采用 NCCN 标准,将 Hb<110g/L 定义为贫血, Hb100~110g/L 为轻度贫血, 80~100g/L 为中度贫血, <80g/L 为重度贫血。

1.4 随访

41 例患者均采用电话随访或短信随访的形式,无失访。生存期由确诊之日起至死亡或至 2012 年 8

月 20 日,生存时间以月表示。

1.5 统计学处理

采用 SPSS 17.0 软件进行数据分析,率的比较采用卡方检验,生存分析采用 Kaplan-Meier 法,组间比较采用 Log-Rank 检验。以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义,所有检验和 P 值均为双侧。

2 结果

2.1 贫血发生率及化疗前后 Hb 水平

本组 41 例晚期 NSCLC 患者中,化疗前贫血发生率为 24.4%(10/41),其中轻度贫血 5 例,中度贫血 3 例,重度贫血 2 例。化疗 2 周期后 41 例患者中贫血发生率为 63.4%(26/41),明显高于化疗前 ($P<0.01$),化疗 4 周期后贫血发生率为 75.6%(31/41),虽然高于化疗 2 周期后,但差异无统计学意义 ($P=0.385$)。化疗 4 周期后 31 例贫血患者中有轻度贫血 13 例,中度贫血 11 例,重度贫血 7 例。化疗前无贫血的 31 例患者中,化疗 4 周期后 21 例发生贫血,化疗相关性贫血发生率为 67.7%(21/31)。化疗前有贫血的患者化疗后均出现不同程度贫血,化疗后未出现贫血的患者治疗全程均无贫血,所以可以用化疗后贫血的情况代表整体贫血情况。

2.2 癌性贫血的危险因素分析

治疗后癌性贫血经单因素分析(Table 1),与年龄、性别未见明显相关,与临床分期($P=0.014$)、PS 评分($P=0.030$)相关。

2.3 贫血对预后的影响

至随访截止,41 例患者中,26 例(63.4%)死亡,中位 OS 为 13.9 个月,中位 PFS 为 3.8 个月。临床分期、PS 评分、癌性贫血是影响患者 PFS 的危险因素。化疗前无贫血的患者较化疗前有贫血的患者中位 PFS 明显延长,分别为 4.2 个月和 2.6 个月 ($P=0.005$) (Table 2);化疗后未发生贫血的患者的中位 PFS 也较并发癌性贫血患者延长,分别为 4.6 个月和 3.9 个月,但未见显著性差异 ($P=0.337$)。临床分期、癌性贫血也是影响患者生存的危险因素。化疗前贫血的 10 例患者,其中位 OS 较无贫血者明显缩短,分别 12 个月和 6.6 个月,但未见显著差异 ($P=0.052$)。化疗后并发癌性贫血的 31 例 NSCLC 患者的中位 OS 明显短于未发生癌性贫血者,分别为 15 个月和 26 个

月($P=0.001$) (Table 1, Figure 1, 2)。

3 讨 论

癌症相关性贫血产生的原因较多,至今尚未完全阐明。绝大多数肺癌患者贫血严重程度主要取决于肺癌本身和抗癌治疗的方案及强度^[3]。欧洲癌症相关性贫血调查^[4]收集了13 412例癌症患者,其中肺癌为1 898例,显示贫血发生率为77%,其中化疗组为83.13%,放疗组为50.15%,续贯放化疗组为56%,无治疗组为42.13%,而同步放化疗组则高达84.10%。国内许崇安等^[5]调查了240例肺癌患者中,癌性贫血发生率为52.5%,其中治疗前发生率为15.8%,治疗相关性贫血发生率为43.6%,化疗相关性贫血发生率为57.7%。本组患者中,化疗前贫血发生率为24.4%,由于本组采用的化疗方案均以铂类为基础的联合方案,患者随着化疗周期数的增加,贫血发生率亦逐渐升高,化疗2个周期后贫血发生率为63.4%,4个周期后为67.7%,化疗后化疗相关性贫血发生率为67.7%。在疾病的发展过程中由于化疗以及疾病本身等众多原因均可诱发或加重癌性贫血^[6],且随着化疗周期的增加,不但增加贫血的发生率,而且加重贫血的程度^[7]。本研究发现临床分期、PS评分与治疗NSCLC患者发生贫血密切相关,且治疗后贫血的发生率明显增高。化疗药物对骨髓有抑制作用,并对红细胞有毒性,尤其是铂类药物,损害肾脏,减少促红细胞生成素(E-PO)生成,导致癌性贫血^[5]。

贫血影响患者的组织供氧,影响脏器功能,常导致患者的情绪低落,认知功能下降,表现为疲劳、嗜睡、抑郁、呼吸困难等症状,直接影响患者的生活质量^[8]。本研究发现贫血者较非贫血者PS评分升高

Table 1 Univariate analysis of risk factors for anemia

Risk factors	n	Number of anemia	Incidence of anemia(%)	χ^2	P
Gender					
Male	25	19	76.0	0.005	0.942
Female	16	12	75.0		
Age (years)					
<65	19	14	73.7	0.071	0.790
≥65	22	17	77.3		
Stage					
III B	19	11	57.9	6.026	0.014
IV	22	20	90.9		
PS score					
0~1	25	16	64.0	4.682	0.030
2~3	16	15	93.8		
Histological type					
Adenocarcinoma	25	19	76.0	0.144	0.930
Squamous cell carcinoma	13	10	76.9		

Table 2 Univariate survival analysis of NSCLC patients

Risk factors	n	Median PFS (months)	P	Median OS (months)	P
Gender					
Male	25	4.0	0.904	13.3	0.323
Female	16	3.6		14.7	
Age (years)					
<65	19	3.9	0.676	17.8	0.143
≥65	22	3.6		13.0	
Stage					
III	19	4.1	0.001	14.0	0.020
IV	22	3.7		11.2	
PS scores					
0~1	25	4.5	0.037	15.5	0.080
2~3	16	3.0		13.2	
Histological type					
Adenocarcinoma	25	3.6	0.693	14.0	0.808
Squamous cell carcinoma	13	4.1		13.5	
Cancer-related anemia					
Yes	31	3.6	0.032	15.0	0.001
No	10	4.6		26.0	

($P=0.030$),但缺少生活质量量表来量化贫血对生活

质量的影响。

由于贫血可导致肿瘤组织缺氧使肿瘤细胞的基因表达改变,进而引起蛋白质组和基因组发生改变,从而使得肿瘤的侵袭性增强,导致肿瘤进展^[9]。另外,缺氧可促进肿瘤新生血管形成,并可诱导多种促凝因子表达,使肿瘤细胞更易于浸润和转移,而且可使肿瘤对放化疗的抵抗力增加,从而降低治疗效果,

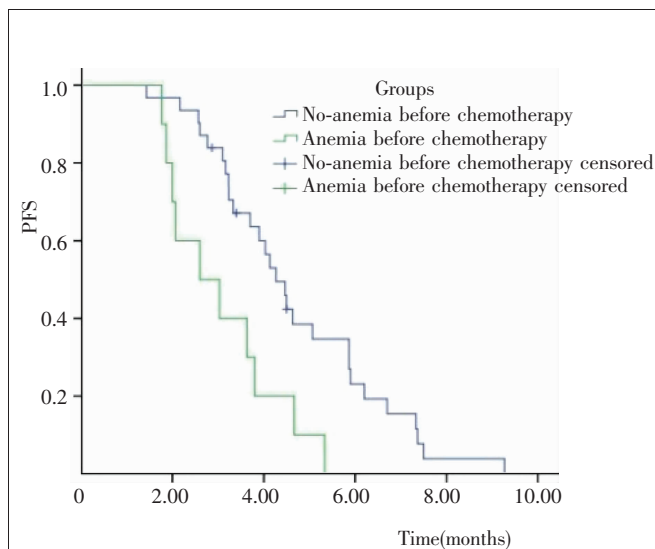


Figure 1 Relationship between anemia before chemotherapy and PFS in NSCLC patients

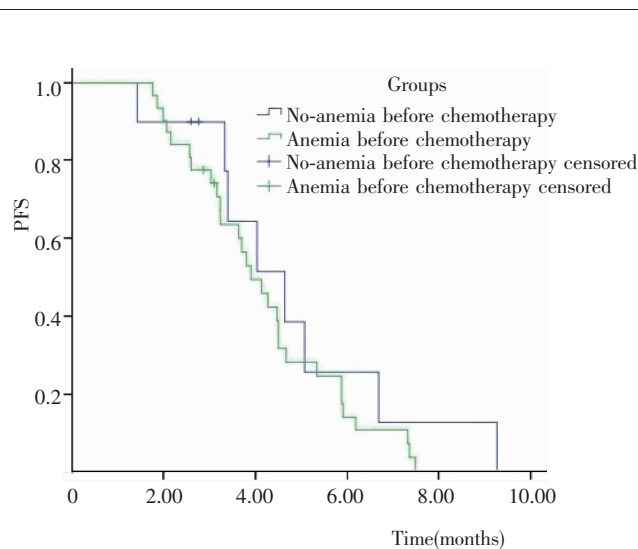


Figure 2 Relationship between anemia after chemotherapy and PFS in NSCLC patients

影响预后^[10]。本研究特意选取 41 例晚期 NSCLC 采用含铂类两药化疗后观察,直到病情进展,研究发现总体中位 PFS 为 3.8 个月。化疗后并发癌性贫血患者的中位 PFS 较未发生贫血的患者缩短 ($P=0.337$),化疗前无贫血的患者较化疗前有贫血的患者中位 PFS 明显延长 ($P=0.005$)。患者的 OS 受后续二线放化疗治疗、靶向治疗、支持治疗等多重因素影响,41 例患者中位 OS 为 13.9 个月,化疗后并发癌性贫血的 31 例肺癌患者的中位 OS 明显短于未发生癌性贫血者 ($P=0.001$);化疗前贫血的 10 例患者,其中位 OS 明显短于无贫血者但未达到统计学差异 ($P=0.052$)。本研究发现无论是治疗前发生的贫血还是治疗相关贫血均影响 NSCLC 患者的治疗效果和预后。

晚期 NSCLC 目前仍是不可治愈性疾病,其治疗主要目的是提高生活质量和延长生存。贫血严重影响患者的生活质量和预后,导致肺癌患者癌性贫血的原因众多,对于治疗前发生的癌性贫血,应积极寻找病因,在治疗病因的同时给予最佳支持治疗。

参考文献:

- [1] Aoe K, Hiraki A, Maeda T, et al. Serum hemoglobin level determined at the first presentation is a poor prognostic indicator in patients with lung cancer[J]. Intern Med, 2005, 44(8): 800-804.
- [2] Abuzallouf S, Wright J, El Hattab O. Anemia in patients with advanced or metastatic non-small cell lung cancer[J]. Gulf J Oncol, 2007, 1(1): 17-21.

- [3] Gu LP, Lu S. Anaemia and lung cancer[J]. Chinese Clinical Oncology, 2007, 12(6): 401-406. [顾琳萍, 陆舜. 贫血与肺癌[J]. 临床肿瘤学杂志, 2007, 12(6): 401-406.]
- [4] 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 anemia in cancer patients[J]. Eur J Cancer, 2004, 40(15): 2293-2306.
- [5] Xu CA, Li L, Gao Y, et al. Impact of malignant tumor anemia on quality of life and prognosis in patients with lung cancer [J]. Chinese Journal of Cancer Prevention and Treatment, 2010, 17(10): 763-766. [许崇安, 李琳, 高艳等. 癌性贫血对肺癌患者生活质量及预后的影响[J]. 中华肿瘤防治杂志, 2010, 17(10): 763-766.]
- [6] Campos S. The impact of anemia and its treatment on patients with gynecologic malignancies[J]. Semin Oncol, 2002, 29(3 Suppl 8): 7-12.
- [7] Dalton JD, Bailey NP, Barrent-Lee PJ, et al. Multicenter UK audit of anemia in patients receiving cytotoxic chemotherapy[J]. Proc ASCO, 1998, 17(3): 418-423.
- [8] Borget I, Tilleul P, Baud M, et al. A prospective study of quality of life and treatment of chemotherapy-induced anemia in lung cancer[J]. Rev Mal Respir, 2007, 24(1): 41-47.
- [9] Vaupel P, Mayer A, Briest S, et al. Oxygenation gain factor: a novel parameter characterizing the association between hemoglobin level and the oxygenation status of breast cancers[J]. Cancer Res, 2003, 63(22): 7634-7637.
- [10] Xu CA, Gao Y, Li L, et al. Impact of anemia on chemotherapy efficacy and prognosis in patients with advanced non-small cell lung cancer[J]. Chinese Journal of Lung Cancer, 2010, 13(10): 968-973. [许崇安, 高艳, 李琳等. 贫血对晚期非小细胞肺癌患者化疗疗效及预后的影响[J]. 中国肺癌杂志, 2010, 13(10): 968-973.]