

DOI: 10.3969/j.issn.1005-8982.2020.11.021

文章编号: 1005-8982 (2020) 11-0098-05

R-CHOP 方案中影响弥漫大 B 细胞淋巴瘤 患者预后的因素分析

华蕾¹, 王春杰¹, 杨婷婷¹, 刘莉莉¹, 王艳艳¹, 李明霞¹, 王占聚²

(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 261031)

摘要:目的 探讨在利妥昔单抗使用的背景下影响弥漫大 B 细胞淋巴瘤(DLBCL)患者预后的因素。方法 回顾性分析 113 例病理诊断为 DLBCL 患者的临床及随访资料, 利用多因素二元非条件 Logistic 回归分析可能影响 DLBCL 患者预后的因素。结果 在应用 R-CHOP 方案(利妥昔单抗、环磷酰胺、羟基柔红霉素、长春新碱和泼尼松龙)治疗的 DLBCL 患者中, 年龄 [$\hat{OR}=1.144$ (95% CI: 1.071, 1.221)]、Ann Arbor 分期 [$\hat{OR}=4.633$ (95% CI: 1.321, 16.254)]、骨髓是否受累 [$\hat{OR}=9.688$ (95% CI: 1.346, 69.734)]、血红蛋白分级程度 Hb 2 级 (G2) [$\hat{OR}=9.492$ (95% CI: 1.269, 70.979)]、Hb3 级 (G3) [$\hat{OR}=48.456$ (95% CI: 5.926, 396.253)] 均是影响 DLBCL 患者预后的危险因素; 通过趋势检验发现贫血程度越严重, 患者预后越差 ($\chi^2=27.415$, $P=0.000$)。结论 在应用 R-CHOP 方案治疗的 DLBCL 患者中, 患者的年龄、临床分期、骨髓是否浸润、血红蛋白分级程度 (Hb2 级、Hb3 级) 对 DLBCL 患者的预后影响较大, 且化疗前贫血程度越严重, 患者的预后越差。

关键词: 弥漫大 B 细胞淋巴瘤; 淋巴瘤, 非霍奇金; 血红蛋白

中图分类号: R733.4

文献标识码: A

Multivariate binary unconditional logistic regression analysis of prognosis in patients with diffuse large B-cell lymphoma

Lei Hua¹, Chun-jie Wang¹, Ting-ting Yang¹, Li-li Liu¹, Yan-yan Wang¹, Ming-xia Li¹, Zhan-ju Wang²

(1. School of Clinical Medicine, Weifang Medical University, Weifang, Shandong 261053, China;

2. Department of Hematology, Affiliated Hospital of Weifang Medical University,
Weifang, Shandong 261031, China)

Abstract: Objective To explore the prognostic factors affecting patients with diffuse large B-cell lymphoma (DLBCL) in the context of rituximab, and to improve the quality of patients' prognosis. **Methods** A total of 113 cases of pathological diagnosis of clinical information and follow-up data for patients with DLBCL were retrospectively analyzed to find out the factors may affect the prognosis of patients with DLBCL. **Results** In patients with DLBCL using the R-CHOP regimen, age [$\hat{OR}=1.144$ (95% CI: 1.071, 1.221)], Ann Arbor stage [$\hat{OR}=4.633$ (95% CI: 1.321, 16.254)], bone marrow infiltration [$\hat{OR}=9.688$ (95% CI: 1.346, 69.734)], Hb2 grade (G2 100 to 80 g/L) [$\hat{OR}=9.492$ (95% CI: 1.269, 70.979)] and Hb3 grade (G3 <80 g/L) [$\hat{OR}=48.456$ (95% CI: 5.926, 396.253)] were the factors affecting the prognosis of patients with DLBCL; through the trend test found that the more severe the degree of anemia, the worse the prognosis of patients ($\chi^2=27.415$, $P=0.000$). **Conclusion** In patients with DLBCL using the R-CHOP regimen, the patient's age, clinical stage, bone marrow infiltration, hemoglobin grade (Hb G2, Hb G3) have great impact on the prognosis of patients with DLBCL. And the more severe the anemia before

收稿日期: 2019-12-14

[通信作者] 王占聚, E-mail: 342597873@qq.com

chemotherapy, the worse the prognosis of patients.

Keywords: lymphoma, large b-cell, diffuse; lymphoma, non-Hodgkin; hemoglobin

弥漫大 B 细胞淋巴瘤 (diffuse large B-cell lymphoma, DLBCL) 是最常见的非霍奇金淋巴瘤 (non-Hodgkin's lymphoma, NHL) 亚型, 占全部 NHL 的 30% ~ 40%^[1-2], 是最有代表性和侵袭性的非霍奇金淋巴瘤。尽管标准的免疫化学疗法, 如 R-CHOP 方案 (利妥昔单抗、环磷酰胺、羟基柔红霉素、长春新碱和泼尼松龙) 的不断完善和造血干细胞移植的应用, 已被证实对 DLBCL 患者预后有益, 但仍有 40% 的患者疗效差^[3], 因此通过预后评估系统早期识别这类患者显得尤为重要。国内外研究表明^[4-7], 性别、年龄、初诊分期、B 症状、血清乳酸脱氢酶 (lactate dehydrogenase, LDH)、东部肿瘤协作组 (Eastern Cooperative Oncology Group, ECOG) 评分、治疗前贫血程度等因素是影响 DLBCL 患者预后的危险因素。结合既往研究, 本研究拟探讨在使用利妥昔单抗的情况下, 影响 DLBCL 患者预后的因素。然而, 无论在未接受化疗的患者中, 还是在没有骨髓受累的患者中, 贫血通常与淋巴瘤有关^[8]。因此, 本研究也评估治疗前血红蛋白 (Hemoglobin, Hb) 的重要性及其对 DLBCL 患者预后的影响。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选取 2014 年 6 月—2018 年 3 月潍坊市人民医院收治临床资料完整的 DLBCL 患者 113 例。其中, 男性 62 例, 女性 51 例; 平均年龄 (56.82 ± 12.138) 岁。所有患者符合《中国弥漫大 B 细胞淋巴瘤诊断与治疗指南》(2013 年版)^[9] 中的相关诊断标准。纳入标准: ①所有病例根据实验室检查、临床表现及病理学结果符合 DLBCL 诊断标准。②初次确诊在本院治疗, 且至少应用 R-CHOP 方案治疗 6 个疗程。③临床资料完整。排除标准: ①合并急性感染或其他恶性肿瘤等不适合参与研究的患者。②严重肝、肾、心功能不全患者。③中途转院治疗或应用 R-CHOP 方案治疗少于 6 个疗程的患者。④临床资料不完整者。病例资料收集内容包括患者性别、初诊时年龄、初次确诊时间、复发或疾病进展时间、初诊时累及部位、B 症状的存在、实验室检查结果 [白蛋白 (Albumin, ALB)、Hb、LDH]、骨髓是否受累、Ann Arbor 分期、ECOG 评分。获得诊断后且在开始治疗前的全血细胞计数,

考虑到性别的差异会影响血红蛋白的水平, 结合我国贫血诊断标准, 将男性患者全血细胞计数中 Hb 水平的正常下限 (lower limit of normal, LLN) 设定为 120 g/L, 女性患者设定为 110 g/L^[10]。根据国家癌症研究所不良事件常用术语标准 4.0 版, 对贫血严重程度进行如下分级: 0 级 (G0) >LLN; 1 级 (G1), <LLN ~ 100 g/L; 2 级 (G2), <100 ~ 80 g/L; 3 级 (G3), <80 g/L 或进行输血; 4 级 (G4) 危及患者生命^[6]。所有入组患者在治疗前行 PET-CT 进行评估。

1.2 治疗方案及疗效标准

所有患者采用含有利妥昔单抗、环磷酰胺、多柔比星、长春新碱和泼尼松龙 (R-CHOP) 的标准免疫化学疗法。第 1 天给予 750 mg/m² 环磷酰胺, 50 mg/m² 多柔比星和 1.4 mg/m² (最大剂量 2.0 mg/m²) 长春新碱, 第 1 ~ 5 天, 100 mg/m² 泼尼松龙; 每周期 375 mg/m² 利妥昔单抗 (第 0 天给予); 21 d 为 1 个疗程, 至少接受 6 个疗程。患者治疗后进行 PET-CT 检查, 评价治疗效果, 评价疗效标准^[11] 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, 无新病灶。③疾病稳定, 未达到完全缓解、部分缓解或疾病进展。④复发或疾病进展, 任何新增加的病灶或原病灶, 直径增大 $\geq 50\%$ 。本研究将①、②界定为预后较好, 其余为较差。

1.3 随访

对所有入组患者通过电话或住院病历随访, 记录患者的生存相关情况。随访日期截止到 2019 年 3 月。

1.4 统计学方法

数据分析采用 SPSS 17.0 统计软件, 对纳入研究的因素进行多因素二元非条件 Logistic 回归模型分析, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 临床分期

Ann Arbor 分期: I、II 期 (早期) 46 例, III、IV 期 (进展期) 67 例; Hb: 0 级 19 例, 1 级 19 例, 2 级 31 例, 3 级 44 例; 有 B 症状者 69 例, 无 B 症状者 44 例; ECOG 评分: <2 分者 79 例, ≥ 2 分者 34 例; 骨髓受累

者 18 例,骨髓未受累者 95 例。

2.2 影响 DLBCL 患者预后的单因素分析

年龄、Ann Arbor 分期、ECOG 评分、骨髓是否受累、LDH、ALB、Hb 2 级 (G2)、Hb 3 级 (G3) 均是影响 DLBCL 患者预后的因素 ($P < 0.05$)。性别、B 症状、Hb 1 级 (G1) 在不同预后组别比较,差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。虽 Hb 1 级 (G1) 在不同预后组别比较无差异,但 Hb 整体这一因素 ($P = 0.000$) 是影响 DLBCL 患者的预后因素,故将其整体及每个分级纳入多因素分析。通过趋势检验发现贫血程度越严重,患者预后越差 ($\chi^2 = 27.415, P = 0.000$)。见表 1。

2.3 影响患者预后的多因素二元非条件 Logistic 回归模型分析

把单因素分析有统计学意义的变量纳入多因素二元非条件 Logistic 回归,分析发现,年龄越大其预后越差,Ann Arbor 分期 $\geq$ III 期的患者预后较差,骨髓受累的患者比骨髓未受累的预后差,以化疗前血红蛋白 G0 为对照组,化疗前 HB 1 级 (G1) 对患者预后尚好,化疗前 Hb $\geq$ 2 级 (G2) 的患者预后较差。拟合的 Logistic 回归方程为: $\text{Logit}(P) = -10.201 + 0.134 \times \text{年龄} + 1.533 \times \text{分期} + 2.271 \times \text{骨髓受累} - 0.744 \times 1 \text{ 级 (G1)} + 2.250 \times 2 \text{ 级 (G2)} + 3.881 \times 3 \text{ 级 (G3)}$ 。见表 2。

表 1 影响患者预后的单因素二元非条件 Logistic 回归分析参数

变量	<i>b</i>	<i>S_b</i>	Wald χ^2	<i>P</i> 值	$\hat{OR}$	95% CI	
						下限	上限
性别	0.472	0.389	1.476	0.224	1.604	0.748	3.437
年龄	0.115	0.024	22.947	0.000	1.121	1.070	1.175
Ann Arbor 分期	1.777	0.423	17.626	0.000	5.914	2.579	13.558
ALB	-0.090	0.038	5.626	0.018	0.914	0.848	0.984
骨髓受累	1.334	0.666	4.018	0.045	3.796	1.030	13.991
B 症状	-0.021	0.396	0.003	0.958	0.979	0.451	2.128
LDH	0.004	0.002	5.001	0.025	1.004	1.000	1.008
ECOG 评分	1.001	0.463	4.671	0.031	2.721	1.098	6.744
Hb			22.630	0.000			
1 级 (G1)	1.356	0.782	3.004	0.083	3.879	0.837	17.966
2 级 (G2)	2.568	0.743	11.936	0.001	13.037	3.038	55.953
3 级 (G3)	3.178	0.741	18.410	0.000	24.000	5.620	102.490

表 2 影响患者预后的多因素二元非条件 Logistic 回归模型分析参数

因素	<i>b</i>	<i>S_b</i>	Wald χ^2	<i>P</i> 值	$\hat{OR}$	95% CI	
						下限	上限
常量	-10.201	2.128	22.984	0.000	0.000		
年龄	0.134	0.033	16.181	0.000	1.144	1.071	1.221
Ann Arbor 分期	1.533	0.640	5.732	0.017	4.633	1.321	16.254
骨髓受累	2.271	1.007	5.085	0.024	9.688	1.346	69.734
Hb			17.854	0.000			
1 级 (G1)	-0.744	1.204	0.382	0.537	0.475	0.045	5.031
2 级 (G2)	2.250	1.027	4.806	0.028	9.492	1.269	70.979
3 级 (G3)	3.881	1.072	13.101	0.000	48.456	5.926	396.253

3 讨论

DLBCL 临床和预后均具有较大的异质性。尽管 R-CHOP 方案能较好地控制患者的病情,但每年仍有不少患者死于该疾病。因此,对 DLBCL 患者临床预后的分析相当重要。在单变量分析中,与较差预后相关的因素包括年龄、Ann Arbor 分期、Hb、ECOG 评分、骨髓是否受累、LDH、ALB,除年龄这一因素外与 MATSUMOTO 等^[6]的研究结果基本一致,这可能与本研究纳入患者的年龄基数有关。多变量分析显示年龄、Ann Arbor 分期 $\geq$ III 期、骨髓受累、Hb 2 级 (G2)、Hb3 级 (G3) 仍是 DLBCL 患者预后较差的危险因素。ADAMS 等^[10]研究发现治疗前贫血的 DLBCL 患者预后更差。本研究亦发现,治疗前 Hb 的分级影响患者预后情况,Hb 1 级 (G1) 与患者预后无关,治疗前 Hb $\geq$ 2 级 (G2) 的患者预后差,而且化疗前贫血程度越严重,患者的预后情况越差。MATSUMOTO 等^[6]分析显示 Ann Arbor 分期 $\geq$ III 期、Hb $\leq$ 100 g/L、骨髓受累是影响 DLBCL 患者预后的风险因素,且对该因素分别进行评分,并将其总和作为无进展生存期 (progression-free survival, PFS) 和总生存期 (overall survival, OS) 的预后指标进行测试,R-CHOP 方案患者的评分为 0 (79 例)、评分为 1 (81 例) 和评分为 2 (27 例) 的 3 年 PFS 分别为 89.1%、73.9% 和 35.5%,其 3 年 OS 分别为 94.6%、82.0% 和 61.4%。NAKAYAMA 等^[12]的最近一项研究发现 DLBCL 患者在治疗前存在贫血与更差的 OS 和 PFS 相关,对有和无贫血的患者,3 年 OS 分别为 46% 和 75%,PFS 分别为 36% 和 65%。本研究表明,在应用 R-CHOP 方案治疗的 DLBCL 患者中,患者的年龄、临床分期、骨髓是否受累和治疗前 Hb 的分级是影响患者预后的重要因素,这与国内外多数研究结果一致^[6-7, 11]。此外,本研究亦发现,DLBCL 患者治疗前贫血程度与预后相关,这可能为进一步提高患者的预后提供了新的思路。

由于 Hb 是标准的实验室参数,容易测量且价格便宜,而且在临床中有高度的可重复性,因此,Hb 相对容易纳入新的预后指数中。众所周知,在滤泡性淋巴瘤中,Hb $<$ 120 g/L 被认为是预后不良的因素,在临床实践中经常被用作评估预后的一部分,但 CHEN 等^[13]的研究数据表明,在应用利妥昔单抗的免疫化疗的 DLBCL 患者中,Hb $<$ 120 g/L 与较差的 PFS 或 OS 尚无相关性。最近,HONG 等^[7]的研究中,Hb $\leq$ 100 g/L 的贫血显示与较差的预后有关,与本研究结果一致。

Hb 影响 DLBCL 患者预后的原因仍然是不确定的,DLBCL 中发生贫血的机制与多种因素有关。目前相关研究中已经提出几种机制:骨髓受累,自身免疫性溶血,白细胞介素 -1、白细胞介素 -6、白细胞介素 -10 在内的旁分泌和内分泌细胞因子的抑制作用和促红细胞生成素产生的肿瘤坏死因子 α 以及体内红细胞生成素对红细胞生成素的反应受损均已被证实^[14-17]。在 TISI 等^[18]的一项研究中,特别是升高的 IL-6 被确定是 DLBCL 贫血发生的主要因素,而升高的血清 IL-6 也是 DLBCL 患者预后受损的指标^[19]。有研究^[20]显示贫血是侵袭性 NHL 患者 OS 的重要预后指标,但在 DLBCL 中鲜有报道。

本研究结果表明,在应用包含利妥昔单抗的标准疗法治疗的 DLBCL 患者中,治疗前的贫血程度可以作为预测患者预后的参考指标。治疗前 Hb $\geq$ 2 级 (G2),患者贫血程度越严重,其预后越差。因此,治疗前的 Hb 分级是 DLBCL 患者潜在的预后因子。综上所述,Hb 与 DLBCL 临床预后相关,有必要在临床治疗过程中予以关注。

参 考 文 献:

- [1] MARTELLI M, FERRERI A J, AGOSTINELLI C, et al. Diffuse large B-cell lymphoma[J]. Crit Rev Oncol Hematol, 2013, 87(2): 146-171.
- [2] TILLY H, VITOLO U, WALEWSKI J, et al. Diffuse large B-cell lymphoma (DLBCL): ESMO clinical practice guidelines for diagnosis, treatment and follow-up[J]. Ann Oncol, 2012, 23(Suppl 7): 78-82.
- [3] 李岩,刘爱春. 弥漫大 B 细胞淋巴瘤预后相关因素研究进展 [J]. 东南大学学报 (医学版), 2017, 36(4): 666-670.
- [4] 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.
- [5] 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.
- [6] 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.
- [7] HONG J, WOO H S, 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.
- [8] 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.
- [9] 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.
- [10] 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.

- [11] ADAMS H J, de KLERK J M, 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.
- [12] NAKAYAMA S, MATSUDA M, ADACHI T, et al. Novel prognostic index based on hemoglobin level and platelet count for diffuse large B-cell lymphoma, not otherwise specified in the R-CHOP era[J]. Platelets, 2018, 35(5): 1-9.
- [13] CHEN L P, LIN S J, YU M S. Prognostic value of platelet count in diffuse large B-cell lymphoma[J]. Clin Lymphoma Myeloma Leuk, 2012, 12(1): 32-37.
- [14] MEANS R T, DESSYPRIS E N, KRANTZ S B. Inhibition of human erythroid colony-forming units by interleukin-1 is mediated by gamma interferon[J]. J Cell Physiol, 1992, 150(1): 59-64.
- [15] JOHNSON R A, WADDELOW T A, CARO J, et al. Chronic exposure to tumor necrosis factor in vivo preferentially inhibits erythropoiesis in nude mice[J]. Blood, 1989, 74(1): 130-138.
- [16] MEANS R T, KRANTZ S B. Progress in understanding the pathogenesis of the anemia of chronic disease[J]. Blood, 1992, 80(7): 1639-1647.
- [17] RUSTEN L S, JACOBSEN S E. Tumor necrosis factor (TNF)-alpha directly inhibits human erythropoiesis in vitro: role of p55 and p75 TNF receptors[J]. Blood, 1995, 85(4): 989-996.
- [18] TISI M C, 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.
- [19] GIACHELIA M, VOSO M T, TISI M C, et al. Interleukin-6 plasma levels are modulated by a polymorphism in the NF-kappa B1 gene and are associated with outcome following rituximab combined chemotherapy in diffuse large B-cell non-Hodgkin lymphoma[J]. Leuk Lymphoma, 2012, 53(3): 411-416.
- [20] 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.

(王荣兵 编辑)

本文引用格式: 华蕾, 王春杰, 杨婷婷, 等. R-CHOP 方案中影响弥漫大 B 细胞淋巴瘤患者预后的因素分析 [J]. 中国现代医学杂志, 2020, 30(11): 98-102.