

doi:10.3971/j.issn.1000-8578.2014.05.012

• 临床研究 •

血红蛋白水平对老年晚期非小细胞肺癌患者化疗预后的判断价值

杨丽菲¹, 余敏², 丁振宇²**Prognostic Value of Hemoglobin Level in Elderly Patients with Advanced Lung Cancer Treated with Chemotherapy**YANG Lifei¹, YU Min², DING Zhenyu²*1. West China Medical School, Sichuan University, Chengdu 610041, China; 2. Department of Thoracic Cancer, West China Hospital, State Key Laboratory of Biotherapy, Sichuan University*
Corresponding Author: DING Zhenyu, E-mail: dingzy333@163.com

Abstract: Objective To explore the prognostic value of hemoglobin levels in the elderly lung cancer patients after treatment with chemotherapy. **Methods** We conducted retrospective cohort study of 73 elderly patients with non-small cell lung cancer (NSCLC). The hemoglobin (HGB) was measured before the start of chemotherapy. Patients with HGB level ≤ 110 g/L were assigned as the anemia group and others were the normal group. The efficacy and long-term survival were retrieved. **Results** Those with normal (normal group) or low HGB (anemia group) had similar demographic features ($P > 0.05$). Overall survival of normal group was longer than that of anemia group, and the difference showed a tendency toward statistical significance ($P = 0.137$). Multivariate analysis demonstrated a survival advantage for normal group ($P = 0.045$, $HR = 0.544$, $95\%CI = 0.300-0.985$). **Conclusion** HGB levels have a potential prognostic value for the chemotherapy treatment on elderly advanced NSCLC patients.

Key words: Non-small cell lung cancer; Elderly patients; Chemotherapy; Hemoglobin; Prognosis

摘要: 目的 探讨血红蛋白(HGB)水平对老年晚期NSCLC患者化疗的预后价值。**方法** 纳入老年NSCLC患者73例, 收集患者化疗前HGB水平。HGB水平 ≤ 110 g/L为贫血组, 否则为正常组。观察两组的近期疗效及远期生存情况。**结果** 贫血组和正常组患者的基线情况相似($P > 0.05$)。正常组的中位生存时间较贫血组长, 且差异达到有统计学意义的趋势($P = 0.137$)。经过Cox多因素分析, 发现HGB水平可能是独立预后因素。**结论** HGB水平可能对老年晚期NSCLC患者有潜在的预后判断价值。

关键词: 非小细胞肺癌; 老年; 化疗; 血红蛋白(HGB)水平; 预后

中图分类号: R734.2 文献标识码: A

0 引言

非小细胞肺癌(NSCLC)是发病率和死亡率均占首位的恶性肿瘤, 其中超过一半患者就诊时已失去手术时机。这部分患者的主要治疗手段是化疗。肺癌也是一种“老年病”。据估计, 老年患者占到总人数的30%~40%。对老年晚期NSCLC患者, 寻找合适的指标帮助判断化疗预后, 具有重要的意义。肿瘤组织缺氧是诱导化疗耐药的重要

原因。血红蛋白(HGB)是机体内携氧的主要分子。因而HGB水平与化疗预后的判断价值值得进一步探讨。本研究对73位年龄 ≥ 70 岁的非小细胞肺癌患者的临床病理资料、HGB水平进行回顾性分析, 以探讨HGB水平对老年肺癌患者化疗效果的预判作用。现将结果报告如下。

1 资料与方法

1.1 临床资料

2007年1月—2009年3月, 本研究共纳入8个医疗中心共计73例老年晚期NSCLC患者。本研究纳入病例包括两部分。一部分为我们之前开展的一项老年晚期NSCLC的多中心前瞻性注册临床研究(ChiCTR-TNC-00000226)^[1], 相关研究受到华西医院伦理委员会审核通过; 另一部分为同期收治

收稿日期: 2013-03-07; 修回日期: 2013-10-10

基金项目: 国家自然科学基金资助项目(30901756); 教育部博士点新教师基金资助项目(20090181120100)

作者单位: 1.610041成都, 四川大学华西临床医学院; 2.四川大学华西医院肿瘤中心胸部肿瘤科, 四川大学生物治疗国家重点实验室

通信作者: 丁振宇, E-mail: dingzy333@163.com

作者简介: 杨丽菲(1987-), 女, 硕士在读, 主要从事化疗的临床及基础研究

的其他接受化疗的老年晚期NSCLC患者。

1.2 入选和排除标准

入选标准：组织学或细胞学诊断证实为NSCLC；分期为湿性(胸水或心包积液)Ⅲb期或Ⅳ期；年龄≥70岁；至少有一个可测量的病灶；KPS≥70(PS≤2)；预期寿命大于3月；既往未接受放化疗；血液学及肝肾功能正常，合并有心肺疾患者病情稳定。排除标准：任何不稳定的系统性疾病(包括消化道溃疡、活动性感染、3级高血压、不稳定心绞痛、充血性心力衰竭、肝、肾、代谢性疾病或骨折、伤口未愈合)；在5年内患有任何其他恶性肿瘤(完全治愈的宫颈原位癌或基底细胞或鳞状上皮细胞皮肤癌除外)；体重下降明显，如6周内体重下降10%；骨转移灶为唯一观察指标者。所有纳入患者均接受一线化疗，化疗方案由经治医生决定。

1.3 分组标准

检索纳入病例病历资料，收集化疗前的血常规指标。将HGB值110 g/L作为截断值。患者HGB水平≤110 g/L为贫血组，否则为正常组。

1.4 评价标准

化疗前行头颅 MRI、胸部及上腹部螺旋增强CT和全身骨扫描作为基线。依据影像学检查结果进行疗效评价。按照 RECIST 1.0^[2]评价标准，分为完全缓解(complete response, CR)、部分缓解(partial response, PR)、稳定(stable disease, SD)和进展(progression disease, PD)。CR+PR 为客观缓解率(objective response rate, ORR)，CR+PR+SD 为疾病控制率(disease control rate, DCR)。肿瘤进展时间(time-to-progression, TTP)为患者开始接受化疗到肿瘤出现进展或症状明显恶化的时间。总生存时间(overall survival, OS)为患者开始接受化疗到由于任何原因死亡或未次随访的时间。

1.5 人口学基线资料

73例老年晚期NSCLC患者中，贫血组有22例，正常组有51例。全组中位年龄72岁。两组患者在性别、年龄、分期、病理类型、吸烟状况、体力状况、有无合并症方面均无统计学差异，具体临床特征见表1。

1.6 统计学方法

分析采用SPSS18.0软件进行。计数资料用McNemar chi-square检验，生存分析用Kaplan-Meier法，分组之间的比较用Log rank检验，多因素分析采用Cox 比例风险模型多因素分析。用双侧检验， $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

表1 晚期非小细胞肺癌患者贫血组与正常组患者基线特征

Table1 Clinical features of advanced non-small cell lung cancer patients between anemia and normal group

Clinical features	Group		P
	Anemia (n=22)	Normal (n=51)	
Gender			
Male	16 (72)	42 (82)	0.382
Female	6 (28)	9 (18)	
Age			
<72	12 (54)	24 (47)	0.345
≥72	10 (46)	27 (53)	
Stage			
Ⅲb	5 (23)	10 (20)	0.760
Ⅳ	17 (77)	41 (80)	
Pathological type			
Adeno or aquamous	17 (77)	42 (82)	0.856
Others	5 (23)	9 (18)	
Smoking			
Yes	13 (59)	18 (35)	0.648
No	9 (41)	33 (65)	
Performance status			
0	2 (9)	4 (8)	1.000
≥1	20 (91)	47 (92)	
Second line			
Yes	14 (64)	28 (55)	0.606
No	8 (36)	23 (45)	
Complications			
Yes	16 (72)	40 (78)	0.597
No	6 (28)	11 (22)	

2 结果

2.1 HGB水平与总体疗效

在正常组的51例患者中，化疗取得客观缓解的有6例，22例贫血组患者中取得客观缓解的有2例。两组在ORR方面无明显统计学差异($P=0.780$)。51例正常组患者中有25例患者疾病得到控制，而贫血组中13例疾病得到控制，DCR亦无差异($P=0.320$)，见表2。正常组的TTP为2.3月(95%CI: 1.2~3.4月)，贫血组的TTP为2.0月(95%CI: 1.4~2.5月)，两者TTP比较也无统计学意义($P=0.850$)，见图1。

表2 晚期非小细胞肺癌患者贫血组与正常组的总体疗效

Table2 The overall responses of advanced non-small cell lung cancer patients between anemia and normal group

Overall response	Anemia Group (n=22)	Normal Group (n=51)	P
CR	0	0	NA
PR	2 (9.1%)	6(11.8%)	0.780
ORR	2 (9.1%)	6(11.8%)	0.780
DCR	13(59.1%)	25(49.0%)	0.320
PD	9 (40.9%)	26(51.0%)	0.320

Notes:CR:complete response;PR:partial response;PD:progression disease;ORR:objective response rate;DCR:disease control rate;NA: not available

2.2 HGB水平与远期生存

73例患者平均生存时间为 17.501周。其中，贫血组患者的中位OS是10.6月(95%CI: 6.0~15.2月)，正常组患者的中位OS为14.0月(95%CI: 8.9~19.0月)。两组的总体OS有明显差异(3.2月)，但差异无统计学意义 ($P=0.137$)，见图1。经过Cox多因素分析，发现HGB水平可能是独立预后因素($P=0.045$ ，死亡风险比 $HR=0.544$ ，95%CI: 0.300~0.985)，见表3。

表3 晚期非小细胞肺癌患者Cox多因素分析结果

Table3 Cox Multivariate analysis results of advanced non-small cell lung cancer patients

Factors	n	Hazard ratio for death (95%CI)	P
Hemoglobin level			
≤110 g/L	22		
>110 g/L	51	0.544 (0.300-0.985)	0.045
Gender			
Male	58		
Female	15	0.816 (0.281-2.368)	0.709
Age			
<72	36		
≥72	37	1.562 (0.866-2.818)	0.138
Stage			
III b	15		
IV	58	0.725 (0.353-1.490)	0.382
Smoking			
Yes	31		
No	42	1.449 (0.615-3.419)	0.397
Performance status			
0	6		
1-2	67	1.602 (0.570-4.498)	0.371
Complications			
Yes	56		
No	17	1.380 (0.707-2.693)	0.345
Pathological type			
Adeno or aqumous	59		
Others	14	0.659 (0.317-1.372)	0.265
Second line			
Yes	42		
No	31	1.531 (0.873-2.685)	0.138

3 讨论

由于老年患者器官储备功能降低、社会支持减少、机体代谢减慢等原因，过去的临床研究常常将年龄大于70岁的患者排除在外，从而导致老年NSCLC患者临床决策不确定、治疗困难。根据ELVIS^[3]、MILES^[4]等专门针对老年晚期NSCLC患者的多中心、III期临床研究结果，第三代单药化疗优于最佳支持治疗。同时近年一项III期临床试验则发现联合化疗能带来更长的生存时间，但不良反应亦更大；其结果支持联合化疗^[5]。因而对老年患者的治疗，美国肿瘤协作组织推荐单药化

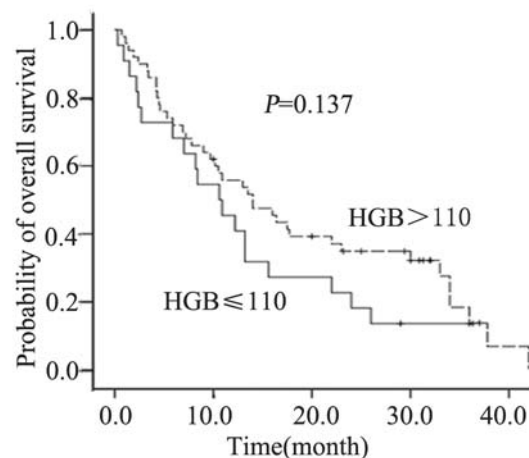
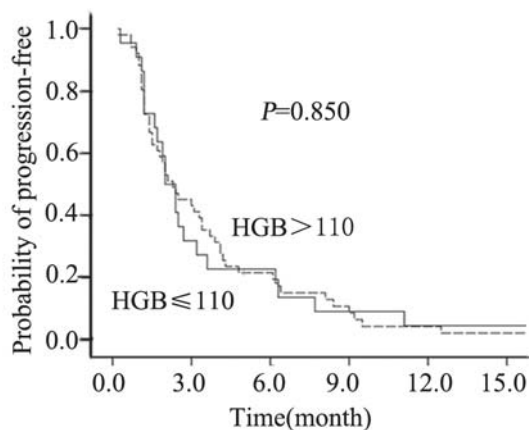


图1 晚期非小细胞肺癌患者贫血组与正常组的无疾病进展时间和总生存时间

Figure1 The PFS and OS of advanced non-small cell lung cancer patients between anemia and normal group

疗，或以铂类为基础的双药化疗。但联合化疗的不良不良反应不容忽视。一项在日本开展的III期临床研究，却因为联合化疗组效果不优于单药治疗且不良反应更大，而提前终止^[6]。

因此，对老年晚期NSCLC患者，如何选择适当的治疗策略，仍是临床亟待解决的问题。能否根据患者的临床及实验室特征，采用更合理的治疗方式，是值得探讨的。有研究认为采用量表可帮助判断老年患者的体质状况。但存在主观性强、临床实用性差的缺点。随着基因组学的发展，根据患者肿瘤不同基因表达状态选择合适的化疗方案，越来越受到重视。如根据ERCC1基因表达情况，判断铂类药物化疗疗效，是目前肿瘤研究的热点之一^[7]。但目前还没有统一量化标准。

HGB是一类红色含铁的携氧蛋白质，是体内携氧的主要分子。肿瘤组织缺氧是诱导化疗耐药的重要原因。早在1998年，Hasenclever等^[8]的研究表明HGB是晚期霍奇金淋巴瘤患者的独立预后因素之一。Hoff^[9]发现HGB与头颈肿瘤患者接受的放

射治疗的远期预后相关。在食管鳞癌中,治疗前HGB也是同步放化疗的预后因素^[10]。Walter等^[11]研究发现与血红蛋白正常的患者相比,治疗前血红蛋白低于11.5 g/ml的直肠癌患者接受术前新辅助放化疗后,肿瘤组织的退缩率及降期率要低于正常患者。Holgersson等^[12]研究了各期NSCLC患者化疗前的血红蛋白、血小板、白细胞的预后价值发现,这三种血清标志物均与NSCLC的总体预后相关。因而自身血红蛋白水平可能与预后相关。

本研究将年龄大于70岁的晚期肺癌患者纳入研究,虽然贫血组与正常组患者在基线特征、治疗缓解率、疾病控制率方面差异无统计学意义,但是正常组患者的总体生存时间更长。且发现HGB水平不依赖于患者性别、体力状态、临床分期等,可能是独立的预后因素。本研究结论也受到Holgersson等^[12]研究结果支持。

乏氧细胞普遍对放、化疗等治疗手段不敏感,HGB浓度低的患者治疗效果差,可能与这类患者肿瘤局部氧浓度低,乏氧细胞数增加有关^[13]。Kim等^[14]发现:乏氧诱导因子2 α (HIF2 α)与RAS协同作用促进肿瘤细胞发生上皮间质变(EMT)进而促进肿瘤细胞发生浸润、转移。由于本研究样本量较小,且两组患者不是随机分组,虽然贴近临床实际,但同样带来选择偏倚等不可避免的问题。总结起来,本研究对73例大于70岁的晚期肺癌患者做了分析研究,两组OS虽不同,但差异无统计学意义。经Cox分析,HGB是独立预后因素。因为贫血与预后的相关性难确定,但又有一定的因果关系,因此需要长期和多中心的研究观察。

参考文献:

- [1] Ding ZY, Zhou L, Liu YM, *et al.* Safety and efficacy of paclitaxel liposome for elderly patients with advanced non-small cell lung cancer: a multi-center prospective study[J]. Thoracic Cancer,2013,4(1):14-9.
- [2] Eisenhauer EA, Therasse P, Bogaerts J, *et al.* New response evaluation criteria in solid tumours: revised RECIST guideline (version 1.1)[J]. Eur J Cancer,2009,45(2):228-47.
- [3] The Elderly Lung Cancer Vinorelbine Italian Study Group. Effects

of vinorelbine on quality of life and survival of elderly patients with advanced non-small-cell lung cancer[J]. J Natl Cancer Inst,1999,91(1):66-72.

- [4] Gridelli C, Perrone F, Gallo C. Chemotherapy for elderly patients with advanced non-small-cell lung cancer: the multicenter Italian lung cancer in the Elderly Study (MILES) phase III randomized trial[J]. J Natl Cancer Inst,2003,95(5):362-72.
- [5] E Quoix,G Zalcmán,JP Oster,*et al.* Carboplatin and weekly paclitaxel doublet chemotherapy compared with monotherapy in elderly patients with advanced non-small-cell lung cancer: IFCT-0501 randomised, phase 3 trial[J].Lancet,2011,378(9796):1079-88.
- [6] Abe T,Yokoyama A,Takeda K, *et al.* Randomized phase III trial comparing weekly docetaxel(D)-cisplatin(P) combination with triweekly D alone in elderly patients(pts) with advance non-small cell lung cancer(NSCLC): an intergroup trial of JCOG0803/WJOG4307L [J]. J Clin Oncol, 2011,29:7509.
- [7] Zheng Z, Chen T, Li X, *et al.* DNA synthesis and repair genes RRM1 and ERCC1 in lung cancer[J]. N Engl J Med,2007,356(8):800-8.
- [8] Hasenclever D,Diehl VA prognostic score for advanced Hodgkin's disease. International Prognostic Factors Project on Advanced Hodgkin's Disease[J]. N Engl J Med,1998,339(21):1506-14.
- [9] Hoff CM.Importance of hemoglobin concentration and its modification for the outcome of head and neck cancer patients treated with radiotherapy[J]. Acta Oncol,2012,51(4):419-32.
- [10] Zhang HQ,Wang RB, Yan HJ, *et al.* Prognostic significance of CYFRA21-1,CEA and hemoglobin in patients with esophageal squamous cancer undergoing concurrent chemoradiotherapy[J]. Asian Pac J Cancer Prev,2012,13(1):199-203.
- [11] Walter CJ, Bell LT, Parsons SR, *et al.* Prevalence and significance of anaemia in patients receiving long-course neoadjuvant chemoradiotherapy for rectal carcinoma[J].Colorectal Dis,2012,15(1):52-6.
- [12] Holgersson G,Sandelin M,Hoye E,*et al.*Swedish lung cancer radiation study group: the prognostic value of anaemia, thrombocytosis and leukocytosis at time of diagnosis in patients with non-small cell lung cancer[J]. Med Oncol,2012,29(5):3167-82.
- [13] Solal-Céligny P, Roy P, Colombat P, *et al.* Follicular lymphoma international prognostic index[J]. Blood,2004,104(5):1258-65.
- [14] Kim WY, Perera S, Zhou B, *et al.* HIF2 α cooperates with RAS to promote lung tumorigenesis in mice[J]. J Clin Invest,2009,119(8):2160-70.

[编辑: 刘红武; 校对: 杨 卉]