

辽宁省三城市居民白血病患者 10 年生存率及影响因素分析*

穆慧娟¹ 朱延焱² 安晓霞³ 徐绍和⁴ 吕 艺⁵ 赵玉涛² 毛志远² 孙 炜² 潘国伟^{2△}

【摘要】目的 本文旨在描述辽宁省城市白血病患者 10 年生存率并分析其影响因素,为评价辽宁省白血病防治效果提供参考依据。**方法** 在辽宁省肿瘤发病报告数据库中选取沈阳、鞍山和本溪市城市居民中于 2000.01.01-2002.12.31 期间确诊的所有白血病患者,对其生存状况开展主动随访与被动随访。用寿命表法计算观察生存率(observed survival rate, OSR)和中位生存期(median survival time, T50),使用 Ederer II 法计算期望生存率(expect survival rate, ESR)。相对生存率(relative survival rate, RSR)等于观察生存率除以期望生存率。生存曲线的估计用 Kaplan-Meier 法,生存曲线的检验使用 Log Rank Test 法,应用 Cox 比例风险模型进行多因素分析。**结果** 纳入分析的辽宁省 2000.01.01-2002.12.31 确诊的白血病病例共 410 例,10 年 OSR、RSR 和 T₅₀ 分别为 8.8%、9.6% 和 7.4 个月。男性患者 10 年 OSR、RSR 和 T₅₀ (9.7%、10.8% 和 8.8 个月)高于女性患者(7.6%、8.0% 和 6.6 个月);0~64 岁患者 10 年 OSR、RSR 和 T₅₀ (11.3%、11.8% 和 9.2 个月)高于 65 岁以上患者(1.9%、2.9% 和 2.7 个月);慢性白血病患者(11.1%、12.9% 和 25.4 个月)高于急性白血病患者(9.3%、9.9% 和 7.5 个月);采用化学治疗的白血病患者 10 年 OSR、RSR 和 T₅₀ (10.5%、11.2% 和 9.8 个月)高于未采用化学治疗患者 10 年 OSR、RSR 和 T₅₀ (6.4%、7.2% 和 3.2 个月)。多因素 Cox 模型分析显示,年龄(HR=2.054, 95% CI=0.913~1.375)、白血病分型(HR=2.111, 95% CI=1.491~2.989)、治疗方式(HR=0.717, 95% CI=0.581~0.886)为白血病患者预后的主要影响因素。**结论** 辽宁省城市白血病患者 10 年生存率水平远低于同期发达国家和地区。提高白血病早诊早治率以及根据个体病情采取个性化化疗方案将有助于提升辽宁省白血病患者 10 年生存率。

【关键词】 白血病 10 年生存率 人群 影响因素

【中图分类号】 R733.7

【文献标识码】 A

DOI 10.11783/j.issn.1002-3674.2024.02.025

白血病又称“血癌”,是血液内科最常见的恶性肿瘤之一。白血病是由于造血系统中某一系造血细胞在特定的分化阶段受阻并进一步地克隆性扩增导致的造血系统恶性肿瘤^[1]。根据 2012 年全球恶性肿瘤疾病负担估计的结果显示,在全球恶性肿瘤新发病例和死亡病例中,中国分别占 23.7% 和 30.2%,中国恶性肿瘤的发病和死亡处于全球 185 个国家或地区的中等偏上水平^[2-3]。据国家癌症中心发布的 2012 年中国肿瘤登记年报结果显示,我国白血病发病率排在恶性肿瘤发病顺位第 17 位,死亡率排在恶性肿瘤死亡顺位第 8 位^[4]。2012-2015 年我国白血病患者确诊患者的 5 年生存率为 25.4%^[5],远低于发达国家水平。

研究表明长期生存率是衡量白血病人预后的基本指标,被广泛应用于肿瘤治疗进展的监测评估以及不同时期或不同人群中治疗效果的比较^[6]。其中 5 年生存率和 10 年生存率是衡量病人生存情况最常用的指标^[7]。随着社会经济发展和医疗水平提高,癌症患者寿命超过 5 年的人数迅速增加,需要使用 10 年生存率这种指标了解目前肿瘤患者的生存情况,为后续评

估、制定肿瘤防治政策提供数据依据。目前我国广东^[8]、江苏^[9]等地报道了白血病患者 5 年生存率,但开展白血病患者十年生存率的研究较少,以人群为基础的研究只有江苏启东报道了白血病患者 10 年生存情况^[10],此研究未见对白血病预后因素的分析。

本团队前期对辽宁省城市居民白血病的生存状况进行了 5 年随访调查^[11],现进一步开展队列随访研究,以描述白血病患者 10 年生存率以及分析相关预后因素的影响。为辽宁省肿瘤监测、防治措施的制订提供参考依据。

资料与方法

1. 资料来源

本研究是在辽宁省城市白血病患者 5 年生存率研究的基础上进一步随访,病例来源于辽宁省肿瘤发病报告数据库,采用整群抽样的方法,从沈阳、鞍山和本溪 3 个肿瘤登记处选取 ICD-10 编码为 C91~C95 的白血病患者进行主动随访和被动随访。2000 年 1 月 1 日至 2002 年 12 月 31 日 3 市共报告白血病病例 620 例,除调查年以外确诊、非本地户籍、发病日期有错误的 94 例,确定 526 例作为调查对象,除死亡补发病 47 例、失访 67 例、最后诊断为良性、未确诊、边界性、原位癌或转移癌的 2 例,最后纳入分析 410 例。

2. 研究方法

使用自编肿瘤患者诊疗与生存状态随访单对辽宁省沈阳、鞍山和本溪 3 市的所有白血病肿瘤患者进行

* 基金项目:辽宁省兴辽英才计划项目(XLYC1802131);辽宁省自然科学基金指导计划(20180550495)

1. 辽宁省疾病预防控制中心(110005)

2. 中国医科大学公共卫生学院

3. 本溪市疾病预防控制中心

4. 鞍山市疾病预防控制中心

5. 沈阳市疾病预防控制中心

△通信作者:潘国伟, E-mail: gwpan@cmu.edu.cn

主动随访与被动随访。生存期调查的观察起始日期是患者的首次确诊日,观察截止日期为 2012 年 12 月 31 日。具体方法已在 5 年癌症生存分析的研究中描述^[12]。

3. 统计学方法

观察生存率(observed survival rate, OSR):指某单位时段开始时生存个体在该时段结束时仍然生存的概率。

相对生存率(relative survival rate, RSR):某组患者的观察生存率与假定其为一般人群的生存率(后者称之为期望生存率)的比值,校正了性别、年龄等因素对研究人群生存情况的影响,有助于不同地区不同人群生存率的比较。

本研究采用寿命表法计算观察生存率和中位生存期。通过 2000 年辽宁省三市(沈阳、鞍山、本溪)居民简略寿命表计算生存概率,应用 Ederer II 方法计算期望生存率,相对生存率=观察生存率/期望生存率。使用 Kaplan-Meier 法绘制生存率曲线,log-rank 法检验进行单因素分析,Cox 比例风险模型法进行多因素分析, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

结果

1. 一般人口学特征

本研究纳入分析的 410 例白血病患者中包括男性 226 例(55.1%),女性 184 例(44.9%);0~64 岁白血病患者 302 例(73.7%),65 岁以上患者 108 例(26.3%);急性白血病患者 268 例(65.4%),慢性白血病患者 45 例(10.9%),分型不明患者有 97 例(23.7%);采用化疗和未采用化疗患者分别有 238 例(58.0%)和 172 例(42.0%)(表 1)。

2. 白血病 10 年生存率及中位生存期

白血病患者 10 年 OSR 和 RSR 分别为 8.8% 和 9.6%, T_{50} 为 7.4 个月。全部患者中,男性 OSR, RSR, T_{50} 高于女性,但差异无统计学意义($P > 0.05$);0~64 岁组 OSR, RSR, T_{50} 显著高于 65+ 岁组($P < 0.05$);慢性白血病患者 OSR, RSR, T_{50} 高于急性白血病患者,OSR, RSR 差异无统计学意义($P > 0.05$), T_{50} 差异有统计学意义($P < 0.05$);治疗方式中化疗患者 OSR, RSR, T_{50} 均比非手术患者高,OSR, RSR 差异无统计学意义($P > 0.05$), T_{50} 差异有统计学意义($P < 0.05$)。(表 1)

表 1 辽宁省白血病患者一般情况、10 年生存率(%)及中位生存期

	n	构成比 (%)	10 年生存率 (%)				T_{50} (月)
			OSR	OSR 95% CI	RSR	OSR 95% CI	
性别							
男	226	55.1	9.7	5.8~13.6	10.8	6.4~15.1	8.8
女	184	44.9	7.6	3.7~11.5	8.0	3.8~12.1	6.6
年龄(岁)							
0~64	302	73.7	11.3	7.8~14.8	11.8	8.1~15.5	9.2
65+	108	26.3	1.9	0.0*~4.5	2.9	0.0*~6.8	2.7
分型							
慢性白血病	45	10.9	11.1	1.9~20.3	12.9	2.2~23.6	25.4
急性白血病	268	65.4	9.3	5.8~12.8	9.9	6.1~13.7	7.5
不明	97	23.7	6.2	1.5~10.9	6.7	1.6~11.8	4.1
治疗方式							
未化疗	172	42.0	6.4	2.7~10.1	7.2	3.0~11.4	3.2
化疗	238	58.0	10.5	6.6~14.4	11.2	7.0~15.4	9.8
合计	410	100.0	8.8	6.1~11.6	9.6	6.6~12.6	7.4

*95% CI 小于 0 则限定为 0

3. 单因素分析

采用 log-rank 检验对影响白血病患者生存时间影响因素进行单因素分析,结果显示白血病患者年龄、分型、治疗方式的差异有统计学意义($P < 0.05$)。生存曲线见图 1~4。

4. 多因素生存分析

将性别、年龄、白血病分型、治疗方式纳入 Cox 模型分析,结果显示,年龄、白血病分型和治疗方式是影响白血病肿瘤患者预后的独立影响因素($P < 0.05$)。65 岁以上患者死亡风险是 0~64 岁患者的 2.054 倍;急性白血病患者死亡风险是慢性白血病患者 2.111

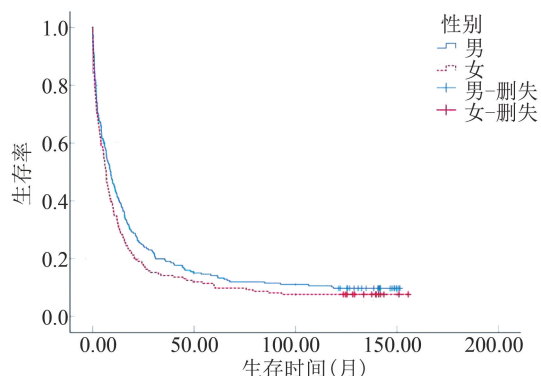


图 1 不同性别白血病患者生存率曲线

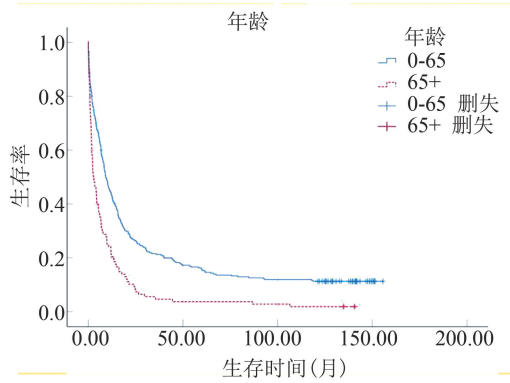


图 2 不同年龄段白血病患者生存率曲线

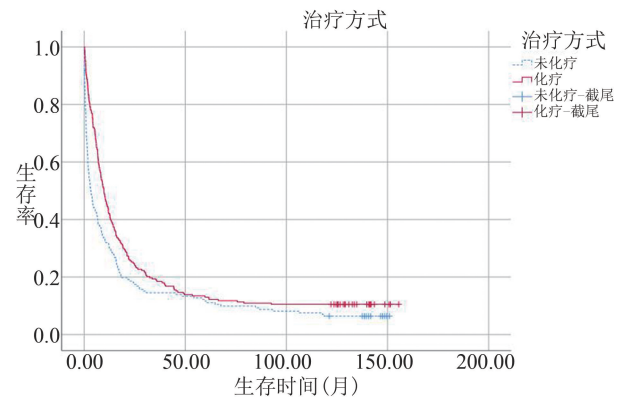


图 4 不同治疗方式白血病患者生存率曲线

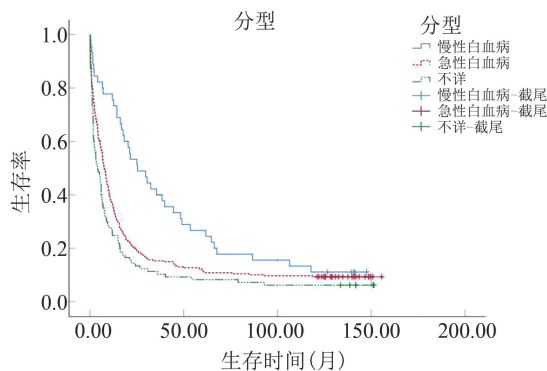


图 3 不同分型白血病患者生存率曲线

倍;分类不明患者死亡风险是慢性白血病患者 的 2.321 倍;采用化疗方式患者的死亡风险是非化疗患者死亡风险的 0.717 倍。

讨论

本研究首次报道了辽宁省三城市以人群为基础的白血病患者 10 年生存状况。辽宁省白血病 10 年 OSR、RSR 和 T_{50} 分别为 8.8%、9.6% 和 7.4 个月。与国内 10 年生存率研究相比,略高于 1972-2011 年江苏启

表 1 白血病患者预后因素的多因素分析

因素	变量	β	χ^2	P	HR	95% CI
性别	女 vs 男	0.114	1.188	0.276	1.120	0.913~1.375
年龄	65+ vs 0~64	0.720	35.041	<0.001	2.054	1.619~2.608
白血病分型	急性 vs 慢性	0.747	17.735	<0.001	2.111	1.491~2.989
	分类不明 vs 慢性	0.838	18.775	<0.001	2.312	1.583~3.378
治疗方式	化疗 vs 未化疗	-0.332	9.529	0.002	0.717	0.581~0.886

东的 10 年 OSR(3.8%) 与 RSR(4.64%)^[13]。与国外研究结果相比,10 年 RSR 低于 1993-2009 年日本研究结果(20.5%)^[13], 低于 2000-2002 年欧洲研究结果(30.3%)^[14], 10 年 RSR 未达到 2000-2002 年美国研究结果(34.2%) 的三分之一^[15]。这与我国白血病患者 5 年生存率低于国际发达国家分析结果相似。从以上比较可以得出辽宁省三城市白血病患者生存状况在各个国家地区中处于中等偏下水平, 远低于发达国家。欧洲的一项研究指出, 欧洲国家之间恶性肿瘤生存率的差异很大程度上是由各国的经济状况及实际用于医疗保健的资源造成的^[14]。我国白血病患者 10 年生存率远低于其他较发达国家和地区可能也是与当时的社会经济水平、医疗服务水平等因素与较发达国家和地区的差距较大有关。

本研究发现白血病的生存率与年龄有关, 患者 10 年生存率随年龄而降低。65 岁以下患者 10 年 RSR 为 11.8%, 而 65 岁以上 RSR 仅为 2.9%。这与国内外研究结果一致^[16]。德国研究发现对于所有病理分型的白血病, 预后随着年龄的增长而恶化; 70 岁以上患者的 5 年 RSR 仅为年轻人(15 至 40 岁)的一半^[17]。因

此在老年人的治疗过程中, 需要充分考虑老年人生理特点, 制定合理个性化的方案。此外, 白血病初期症状是非特异性的, 包括发烧、疲劳、体重减轻, 常被认为是感冒, 劳累过度, 所以存在患者就医延迟的现象^[18], 影响疾病预后效果。这提示我们应该加强白血病健康教育与健康促进, 开展白血病预防的宣教活动, 促进患者及时就医, 提高生存时间与生存质量。

本研究显示, 不同分型的白血病预后不同。慢性白血病患者 10 年 RSR(12.9%) 高于急性白血病患者(9.9%), 多因素分析显示白血病分型是白血病患者预后的影响因素, 这与已有研究结果一致^[19]。本研究中慢性白血病患者人数比较少, 占总人数比例为 10.9%, 对结果可能会有一定影响。我国白血病患者主要以急性髓系白血病患者为主, 其次为急性淋巴细胞白血病, 慢性髓系白血病患者人数比较少, 这同我们收集到的数据比例相一致^[20]。白血病根据恶变的细胞成熟程度及所属细胞学类型分为急性白血病和慢性白血病。慢性白血病细胞分化比较好, 即使不采用相应的治疗措施, 也可以生存数年^[21]。急性淋巴细胞白血病常见于儿童, 其他亚型在成人中更常见^[22], 因此, 在白血病

的防治工作中,应该更加重视儿童青少年的白血病防治工作。家长应该重视儿童期健康体检,做到早发现、早诊断和早治疗。如果发现不明原因的鼻衄、瘀斑及贫血等症状时,应立即就医。生活中注重选择环保的装修材料,避免甲醛等有害物质对儿童青少年的健康损害^[23]。

本研究发现治疗方式显著影响白血病患者10年预后生存。白血病并不是实质性肿瘤,无法通过外科手术去除,目前白血病常见治疗手段有支持治疗、化疗和造血干细胞移植(俗称骨髓移植)三种治疗手段^[22]。白血病对化疗非常敏感,所以化疗常作为白血病患者的首选治疗方式^[24]。本研究发现选择化疗方式的患者生存率显著高于未选择化疗方案的患者,化疗是白血病患者的预后影响因素。这与王卫敏等人研究结果相一致^[25]。因本次研究是基于人群开展的调查研究,缺少具体治疗方案和患者身体状况等临床信息,难以比较不同化疗方案的生存率。通过查阅相关文献发现,针对不同的病情,应采用不同的化疗方案^[26]。通过大队列及多中心的临床研究,根据危险度分层调整其化疗强度,实现精准治疗,从而提高治疗疗效,改善患者预后^[26]。因此,采用化疗治疗白血病,尤其是根据个体的病情采用个性化化疗方案可以显著提高白血病患者的生存率,降低死亡风险。

本研究表明,我省城市白血病患者的十年生存率显著低于发达国家和地区,提高我国白血病患者早诊早治率、关注青少年儿童白血病防治以及根据病情采取个性化的化疗方案,将提高我省白血病患者的长期生存率。

参 考 文 献

- [1] 王陆敏. 儿童白血病生物学特征的临床调查分析. 山东大学, 2013.
- [2] Torre LA, Bray F, Siegel RL, et al. Global cancer statistics, 2012. *CA Cancer J Clin*, 2015, 65(2):87-108.
- [3] Zhou M, Wang H, Zhu J, et al. Cause-specific mortality for 240 causes in China during 1990-2013; a systematic subnational analysis for the Global Burden of Disease Study 2013. *The Lancet*, 2016, 387(10015):251-272.
- [4] Chen W, Zheng R, Zuo T, et al. National cancer incidence and mortality in China, 2012. *Chin J Cancer Res*, 2016, 28(1):1-11.
- [5] Zeng H, Chen W, Zheng R, et al. Changing cancer survival in China during 2003-15; a pooled analysis of 17 population-based cancer registries. *Lancet Glob Health*, 2018, 6(5):e555-e567.
- [6] Ellison LF, An Empirical evaluation of period survival analysis using data from the Canadian Cancer Registry. *Ann Epidemiol*, 2006, 16(3):191-196.
- [7] Brenner H, Hakulinen T. Age adjustment of cancer survival rates; methods, point estimates and standard errors. *Br J Cancer*, 2005, 93(3):372-375.
- [8] 魏矿荣, 梁智恒, 岑惠珊. 广东省中山市1995~2009年主要癌症净生存率分析. *中国肿瘤*, 2016, 25(10):747-751.
- [9] 顾晓平, 王银存, 智恒奎, 等. 2008-2014年江苏省盐城市大丰区恶性肿瘤患者生存分析. *现代预防医学*, 2017, 44(2):196-199.
- [10] Chen JG, Zhu J, Zhang YH, et al. Cancer survival in Qidong between 1972 and 2011: A population-based analysis. *Mol Clin Oncol*, 2017, 6(6):944-954.
- [11] Li Y, Yu L, Na J, et al. Survival of Cancer Patients in Northeast China; Analysis of Sampled Cancers from Population-Based Cancer Registries. *Cancer Res Treat*, 2017, 49(4):1106-1113.
- [12] 于丽娅, 穆慧娟, 礼彦侠, 等. 辽宁省城市社区2000年肺癌患者分期和治疗方式与5年生存率关联分析. *中华肿瘤防治杂志*, 2018, 25(21):1477-1482.
- [13] Ito Y, Miyashiro I, Ito H, et al. Long-term survival and conditional survival of cancer patients in Japan using population-based cancer registry data. *Cancer Sci*, 2014, 105(11):1480-1486.
- [14] Brenner H, Francisci S, de Angelis R, et al. Long-term survival expectations of cancer patients in Europe in 2000-2002. *Eur J Cancer*, 2009, 45(6):1028-1041.
- [15] Gondos A, Arndt V, Holleczer B, et al. Cancer survival in Germany and the United States at the beginning of the 21st century: an up-to-date comparison by period analysis. *Int J Cancer*, 2007, 121(2):395-400.
- [16] 王晶. 152例成人急性淋巴细胞白血病患者临床特点及治疗效果. 安徽医科大学, 2021.
- [17] Nennecke A, Wienecke A, Kraywinkel K. Leukemia incidence and survival in Germany according to current standardized categories. *Bundesgesundheitsblatt Gesundheitsforschung Gesundheitsschutz*. 2014, 57(1):93-102.
- [18] 郭彩利, 孙春红, 卢蓉. 急性白血病患者患病后真实体验的质性研究. *解放军护理杂志*, 2013, 30(21):20-22.
- [19] 潘立民. 1940~69年间诊断的白血病患者存活率和白血病分类趋势. *国外医学参考资料(内科学分册)*, 1975(12):556.
- [20] 全国肿瘤防治研究办公室. 中国试点市、县恶性肿瘤的发病与死亡. 北京:中国医药科技出版社, 2002.
- [21] 武玉慧. 白血病预后相关因素、移植疗效及移植后复发防治的探讨. 南方医科大学, 2012.
- [22] Davis AS, Viera AJ, Mead MD. Leukemia: an overview for primary care. *Am Fam Physician*. 2014, 89(9):731-738.
- [23] 刘玉琴, 赵凤菊, 陈万青, 等. 中国2009年白血病发病和死亡资料分析. *中国肿瘤*, 2013, 22(7):528-534.
- [24] Tangen JM, Fløisand Y, Foss-Abrahamsen J, et al. Survival in adults with acute myelogenous leukemia. *Tidsskr Nor Laegeforen*, 2008, 128(10):1164-1167.
- [25] 王卫敏, 姜中兴, 孙玲, 等. 老年急性髓系白血病患者的临床特征和预后因素分析. *中华老年医学杂志*, 2019(9):1018-1023.
- [26] 黄婷婷, 王菊香, 周海霞, 等. CCLG-ALL2014方案治疗儿童急性淋巴细胞白血病的生存分析. *温州医科大学学报*, 2021, 51(11):891-895.

(责任编辑:邓妍)