

· 老年人血液疾病专栏 ·

76例非霍奇金淋巴瘤患者死亡原因及影响因素分析

丁晓蕾, 程敬敬, 张 弦, 徐丽叶, 孙秀华*

(大连医科大学附属第二医院肿瘤4科, 大连 116027)

【摘要】目的 分析非霍奇金淋巴瘤(NHL)患者的不同死亡原因及其影响因素, 为临床工作提供参考。**方法** 回顾性分析了2004年1月~2014年12月期间, 在大连医科大学附属第二医院因NHL死亡的患者, 共计76例。通过对相关临床资料的统计, 总结死亡原因。针对死亡原因与研究因素进行单因素分析, 将单因素分析中有统计学差异的纳入logistic行多因素分析, 以确定最终与死因有关的危险因素。**结果** Ann Arbor分期Ⅳ期和B症状是脏器功能衰竭为死亡原因的独立危险因素。合并糖尿病及原发于淋巴结内是感染为死亡原因的独立危险因素。**结论** 治疗前应对NHL患者进行正确评估, 重视与死亡相关的各种高危因素, 进一步改善患者预后。

【关键词】 非霍奇金淋巴瘤; 死亡原因; 影响因素

【中图分类号】 R733

【文献标识码】 A

【DOI】 10.11915/j.issn.1671-5403.2015.11.186

Cause of death and its influencing factors for non-Hodgkin's lymphoma: analysis on 76 patients

DING Xiao-Lei, CHENG Jing-Jing, ZHANG Xian, XU Li-Ye, SUN Xiu-Hua*

(Fourth Department of Oncology, the Second Hospital, Dalian Medical University, Dalian 116027, China)

【Abstract】Objective To analyze the different causes of death and influencing factors for non-Hodgkin's lymphoma (NHL) in order to provide reference for clinical practice. **Methods** Clinical data of 76 patients who died of NHL in our hospital from January 2004 to December 2014 were collected and retrospectively analyzed to summarize the causes of death. Univariate analysis was performed to estimate single-factor based on cause of death, and the obtained related factors further underwent multivariate logistic analysis. **Results** Ann Arbor IV phase and B symptoms were the independent risk factors for the organ failure induced death. The combined diabetes and primary lymph nodes tumor were the independent risk factors for the infection induced death. **Conclusion** NHL patients should be properly evaluated before the treatment. Attention should be paid to high-risk factors related to death in order to improve the prognosis.

【Key words】 non-Hodgkin's lymphoma; cause of death; influencing factor

This work was supported by the Project of Science and Technology Plan of Dalian (2014E21SF001).

Corresponding author: SUN Xiu-Hua, E-mail: 3038668@vip.sina.com

非霍奇金淋巴瘤(non-Hodgkin's lymphoma, NHL)是对放疗、化疗敏感的肿瘤, 部分患者经综合治疗后可以治愈。NHL患者除了因疾病进展死亡以外, 还可能死于感染或其他并发症。本文旨在研究NHL患者的直接死因, 分析多种临床因素与不同死因的相关性, 总结经验, 指导临床实践。

1 对象与方法

1.1 对象

研究对象为2004年1月~2014年12月期间, 在大连

医科大学附属第二医院因NHL死亡的患者, 共计76例。其中男45例, 女31例, 确诊年龄范围为11~89岁。

1.2 方法

统计其直接死因、死亡年龄、性别、是否合并糖尿病、首发部位(淋巴结内或外)、美国东部肿瘤协作组(Eastern Cooperative Oncology Group, ECOG)评分、Ann Arbor分期、国际预后指数(international prognostic index, IPI)评分、乳酸脱氢酶(lactic dehydrogenase, LDH)、血沉(erythrocyte sedimentation

rate, ESR)、 β_2 微球蛋白(β_2 -microglobulin, β_2 -MG)、血红蛋白(hemoglobin, Hb)、细胞来源、化疗周期、有无B症状等作为研究因素。

1.3 统计学处理

采用SPSS20.0软件进行统计分析。计量资料采用均数 $\pm$ 标准差($\bar{x} \pm s$)表示,两组间比较采用 t 检验。计数资料以百分率表示,两组间比较采用 χ^2 检验。对单因素分析有统计学意义的指标进行多因素logistic回归分析,筛选出独立的危险因素。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 一般情况

调查结果显示,在76例NHL患者中:合并糖尿病患者17例;原发于淋巴结者39例;B细胞来源者58例;弥漫大B细胞淋巴瘤(diffuse large B cell lymphoma, DLBCL)45例;套细胞淋巴瘤(mantle cell lymphoma, MCL)7例;滤泡细胞淋巴瘤(follicular lymphoma, FL)6例;T细胞来源者13例(外周T细胞淋巴瘤10例;T淋巴母细胞瘤3例);有B症状者40例。部分研究因素因未检测,视作缺失。病例数不足76的研究因素包括ESR, β_2 -MG和细胞来源,其有效样本数分别为34, 38和71。76例NHL患者的中位生存期为13.0个月(图1),其中B细胞来源患者的中位生存期为13.9个月, T细胞来源患者的中位生存期为10.4个月,两者相比较,差异无统计学意义($P = 0.987$;图2)。

2.2 死因分析

根据国际疾病分类中直接死因分类方法, NHL患者肿瘤相关性直接死因分为4类:脏器衰竭、感染、出血和栓塞。统计本组76例NHL患者死因:53例(69.7%)死于恶病质或肿瘤累及远处组织器官所致的脏器衰竭(这类患者均为慢性、预期性死亡);14例(18.5%)死于免疫功能低下所致严重感染;7例(9.2%)死于出血所致失血性休克;2例(2.6%)死于肺栓塞。我们对例数占绝对优势的死因(脏器衰竭和感染)进行单因素分析和多因素logistic回归分析。

2.2.1 脏器衰竭 单因素分析结果示死亡原因是否为脏器衰竭仅与Ann Arbor分期IV期及B症状有相关性($P < 0.05$;表1)。将单因素分析中有统计学差异的因素纳入logistic回归,行多因素分析示:分期IV期(OR 3.83, 95%CI 1.19~12.33, $P = 0.024$)和B症状(OR 3.17, 95%CI 1.09~9.22, $P = 0.034$)是脏器衰竭死因的独立危险因素。

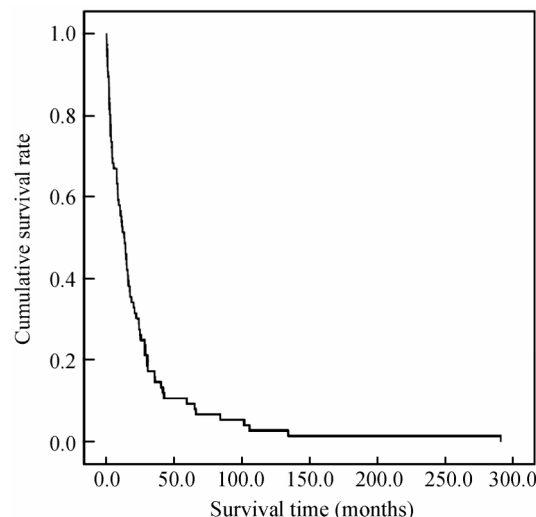


图1 76例NHL患者生存曲线
Figure 1 Survival curve of 76 NHL patients

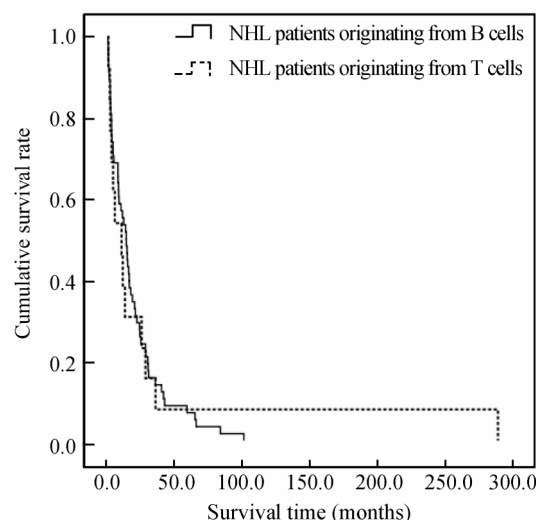


图2 不同细胞来源NHL患者生存曲线
Figure 2 Survival curves of NHL patients originating from different sources of cells

2.2.2 感染 单因素分析结果显示死亡原因是否为感染仅与淋巴结为首发部位及合并糖尿病有相关性($P < 0.05$;表2)。将单因素分析中有统计学差异的因素纳入logistic回归,行多因素分析示:淋巴结首发(OR 5.14, 95%CI 1.19~22.15, $P = 0.028$)及合并糖尿病(OR 6.00, 95%CI 1.56~23.03, $P = 0.009$)是死因为感染的独立危险因素。

3 讨论

脏器功能衰竭包括:肿瘤远处脏器转移;恶病质状态所致的全身衰竭;上腔静脉综合征出现的呼吸道梗阻;淋巴瘤侵及中枢所致的呼吸抑制。远处转移脏器包括肺、骨、脑、肝、骨髓、胃、肠、肾、睾丸、卵巢等。贾等^[1]曾报道了1982年至2002年期间,死亡原因包括全身衰竭、感染、出血和严重化疗药物毒副反应的23例恶性淋巴瘤患者。冯等^[2]也

表1 脏器衰竭组与非脏器衰竭组各指标的比较
Table 1 Comparison of indices between organ failure group and non-organ failure group

Item	Organs failure group (n = 53)	Non-organ failure group (n = 23)	P
Age(years, $\bar{x} \pm s$)	58.32 ± 15.61	59.61 ± 17.53	0.751
Male[n(%)]	32 (60.4)	13 (56.6)	0.753
LDH(IU/L, $\bar{x} \pm s$)	353.31 ± 271.89	383.78 ± 472.74	0.724
ESR(mm/h, $\bar{x} \pm s$)	31.04 ± 34.07	28.60 ± 22.61	0.837
β_2 -MG(mg/L, $\bar{x} \pm s$)	3.22 ± 2.16	2.96 ± 1.72	0.704
Hb(g/L, $\bar{x} \pm s$)	116.57 ± 22.81	116.78 ± 24.34	0.971
Chemotherapy cycle(n, $\bar{x} \pm s$)	8.72 ± 6.81	6.74 ± 4.66	0.209
Combined diabetes[n(%)]	10 (18.9)	7 (30.4)	0.266
Primary lymph nodes tumor[n(%)]	25 (47.2)	14 (60.9)	0.272
Stage IV[n(%)]	26 (49.1)	5 (21.8)	0.026
ECOG score ≥ 2 [n(%)]	21 (39.6)	4 (17.4)	0.058
IPI score ≥ 2 [n(%)]	43 (81.1)	15 (65.2)	0.147
Source of B cell[n(%)]	43 (81.1)	15 (65.2)	0.055
B symptoms[n(%)]	32 (60.3)	8 (34.8)	0.040

LDH: lactic dehydrogenase; ESR: erythrocyte sedimentation rate; β_2 -MG: β_2 -microglobulin; Hb: hemoglobin; ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; IPI: international prognostic index

表2 感染组与非感染组各指标的组间比较
Table 2 Comparison of indices between infection group and non-infection group

Item	Infection group (n = 14)	Non-infection group (n = 62)	P
Age(years, $\bar{x} \pm s$)	62.07 ± 12.85	57.95 ± 16.75	0.391
Male[n(%)]	8 (57.1)	37 (59.7)	0.698
LDH(IU/L, $\bar{x} \pm s$)	393.89 ± 578.43	355.45 ± 268.85	0.707
ESR(mm/h, $\bar{x} \pm s$)	34.25 ± 21.69	29.12 ± 33.40	0.687
β_2 -MG(mg/L, $\bar{x} \pm s$)	2.95 ± 1.84	3.21 ± 2.09	0.724
Hb(g/L, $\bar{x} \pm s$)	111.07 ± 27.13	117.89 ± 22.17	0.322
Chemotherapy cycle(n, $\bar{x} \pm s$)	8.36 ± 4.29	8.06 ± 6.67	0.876
Combined diabetes[n(%)]	7 (50.0)	10 (16.1)	0.003
Primary lymph nodes tumor[n(%)]	11 (78.6)	28 (45.2)	0.024
Stage IV[n(%)]	4 (28.6)	26 (41.9)	0.175
ECOG score ≥ 2 [n(%)]	2 (14.3)	23 (37.1)	0.101
IPI score ≥ 2 [n(%)]	10 (71.4)	48 (77.4)	0.157
Source of B cell[n(%)]	10 (71.4)	48 (77.4)	0.230
B symptoms[n(%)]	6 (42.3)	34 (54.9)	0.417

LDH: lactic dehydrogenase; ESR: erythrocyte sedimentation rate; β_2 -MG: β_2 -microglobulin; Hb: hemoglobin; ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; IPI: international prognostic index

曾报道过1960年至2000期间因放疗导致肠穿孔死亡1例。而本研究中未发现因严重毒副反应致死的病例,考虑与病例数较少有关。

本研究中53例患者最终因脏器功能衰竭死亡。统计学分析提示Ann Arbor分期Ⅳ期是死因为脏器衰竭的独立危险因素。目前临床上对进展期Ⅲ期和Ⅳ期的NHL治疗原则相同,对局限期Ⅰ期和Ⅱ期的治疗原则相同。多项研究表明Ⅲ/Ⅳ期预后较Ⅰ/Ⅱ期差^[3,4]。本研究显示,31例Ⅳ期的患者中26例死于脏器衰竭,而45例Ⅰ/Ⅱ/Ⅲ期患者中27例死于脏器衰竭。说明确诊时已有远处脏器受累的患者死亡风险更大。

本研究发现B症状是死因为脏器功能衰竭的另一个独立危险因素。在40例有B症状的患者中,32例死于脏器衰竭。这提示我们对于临床中有B症状的患

者,应警惕发生脏器衰竭的可能性。

本研究中18.5%的患者死因为严重感染。感染部位主要以下呼吸道为主,与文献报道一致^[5]。感染的主要原因为淋巴瘤患者自身免疫系统功能异常。放化疗作为NHL治疗的主要手段,对机体免疫功能又有损伤作用。因此,严重感染成为NHL死亡的主要原因。

本文研究提示合并糖尿病是淋巴瘤患者最终因感染死亡的危险因素。研究发现^[6-8]NHL合并糖尿病患者使用含糖皮质激素的化疗方案是可行的。但应用激素会使血糖升高,增加感染风险。合并糖尿病的淋巴瘤患者,化疗期间要注意激素对血糖的影响,密切监测血糖水平,严格控制血糖,加强对感染的预防。

本文研究提示首发部位为淋巴结是死因为感染的另一个危险因素。淋巴结作为人体免疫细胞的主

要源地,一旦受侵,人体免疫系统即受到侵害,易于发生感染。对于原发于淋巴结外器官或组织的NHL,通过局部放疗、手术切除等手段可以高效率杀灭肿瘤细胞,而且对人体的免疫系统造成的威胁相对小,人体免疫系统仍然能发挥免疫功能且有效地杀灭肿瘤细胞,有助于机体抵抗各种病原菌的入侵,减少机会性感染的风险。

有研究认为^[9,10],在NHL的早期诱导缓解期治疗阶段,患者感染死亡的风险较大。而本研究发现化疗周期的多少与感染死因无明显相关性,化疗虽然对机体免疫功能和正常细胞有不可避免的损伤作用,但是化疗可以通过杀伤肿瘤细胞,解救淋巴结,恢复部分淋巴结免疫监视和应答功能,增强对外界病原菌抵抗力。

钱等^[11]认为NHL患者医院感染与患者的年龄相关,年龄>60岁患者感染风险增加。本研究未发现年龄与感染相关,可能与病例数少有关。

统计资料中显示NHL患者肿瘤相关性死亡原因有出血和肺栓塞^[12-14]。本研究发现,76例患者中:7例死于出血所致失血性休克;2例死于肺栓塞。提示我们在诊疗过程中要警惕出血和栓塞性疾病的发生。

综上所述,脏器功能衰竭和感染是NHL患者死亡的主要原因。因此,在治疗前应对患者进行全面正确的评估和诊断,同时要特别重视与死亡相关的危险因素,尽可能地避免和减少患者死亡的发生。

【参考文献】

- [1] Jia CS, Zhang L, Guo Y. To explore the cause of death for children's malignant lymphoma[J]. J Appl Clin Pediatr, 2002, 17(3): 198-199. [贾苍松, 张玲, 郭玉. 恶性淋巴瘤死亡原因分析[J]. 实用儿科临床杂志, 2002, 17(3): 198-199.]
- [2] Feng SQ, Huang WC, Liu LM, *et al.* The pathological analysis of enterobrosis induced death in patients with lymphoma[J]. Cancer Res Preven Treat, 2002, 29(3): 232. [冯嗣青, 黄文臣, 刘丽梅, 等. 淋巴瘤患者肠穿孔死亡的病理分析[J]. 肿瘤防治研究, 2002, 29(3): 232.]
- [3] Yu H, Hong XN, Li J, *et al.* Prognostic factors of invasive non-Hodgkin's lymphoma[J]. Chin J Oncol, 2007, 29(6): 461-463. [于慧, 洪小南, 李进, 等. 侵袭性非霍奇金淋巴瘤预后相关因素分析[J]. 中华肿瘤杂志, 2007, 29(6): 461-463.]
- [4] Shen L, Wang ZR, Zhang HD, *et al.* Analysis of the prognosis-related factors and therapy for elderly patients with diffuse large B-cell lymphoma[J]. Geriatr Health Care, 2013, 19(1): 17-20. [沈琳, 王振荣, 张红娣, 等. 老年弥漫性大B细胞淋巴瘤预后因素及治疗分析[J]. 老年医学与保健, 2013, 19(1): 17-20.]
- [5] Cooke GS, Siddiqui MR. Host genetics and the dissection of mycobacterial immunity[J]. Clin Exp Immunol, 2004, 135(1): 9-11.
- [6] Moreno A, Colon-Otero G, Solberg LA Jr. The prednisone dosage in the CHOP chemotherapy regimen for non-Hodgkin's lymphomas (NHL): is there a standard[J]? Oncologist, 2000, 5(3): 238-249.
- [7] Zhu LY, Tian AP, Ma QH. Clinical observation of non-Hodgkin's lymphoma patients with diabetes mellitus[J]. J Med Forum, 2007, 28(19): 105-107. [朱丽英, 田爱萍, 马秋红. 非霍奇金氏淋巴瘤合并糖尿病临床观察[J]. 医药论坛杂志, 2007, 28(19): 105-107.]
- [8] Shen LD, Zhang CZ, Ren HX, *et al.* Therapy experience in NHL patients with diabetes[J]. Cancer Res Clin, 2006, 18(6): 391-392. [沈丽达, 张灿珍, 任宏轩, 等. 非霍奇金淋巴瘤合并糖尿病患者的治疗体会[J]. 肿瘤研究与临床, 2006, 18(6): 391-392.]
- [9] Ridola V, Chachaty E, Raimondo G, *et al.* Candida infections in children treated with conventional chemotherapy for solid tumor (transplant recipients excluded): The Institute Gustave Roussy Pediatric Department experience[J]. Pediatr Blood Cancer, 2004, 42(4): 332-337.
- [10] Mao YN, Liu W, Li YG, *et al.* Analysis of chemotherapy related death cause in pediatric hematologic malignancies[J]. Henan Med Res, 2013, 22(2): 206-208. [毛彦娜, 刘炜, 李彦格, 等. 儿童恶性肿瘤化疗后相关死亡原因分析[J]. 河南医学研究, 2013, 22(2): 206-208.]
- [11] Qian HL, Shen ZJ, Hu XD, *et al.* Risk factors and preventive measures of infections in patients with non-Hodgkin's lymphoma[J]. Chin J Nosocomiol, 2007, 17(6): 663-665. [钱红兰, 沈志坚, 胡旭东, 等. 非霍奇金淋巴瘤患者医院感染危险因素分析[J]. 中华医院感染学杂志, 2007, 17(6): 663-665.]
- [12] Hu GY, Yuan ZH, Deng MY. Dynamic change of coagulation parameters in patients with malignant lymphoma and its clinical significance[J]. J Clin Res, 2007, 24(12): 2133-2135. [胡国瑜, 袁朝晖, 邓明扬. 恶性淋巴瘤患者凝血参数动态变化及其临床意义[J]. 医学临床研究, 2007, 24(12): 2133-2135.]
- [13] Fu AL, Shen G, Wang XG, *et al.* Clinical and hematological features of malignant lymphoma combined with venous thromboembolism[J]. Chin J Clin Oncol, 2015, 42(4): 226-230. [傅爱林, 沈刚, 汪小葛, 等. 恶性淋巴瘤合并静脉血栓栓塞的临床特征及血液学指标检测[J]. 中国肿瘤临床, 2015, 42(4): 226-230.]
- [14] Liu PF, Li YN, Wang HQ. Progress in the research on venous thromboembolism in malignant lymphoma[J]. Chin J Clin Oncol, 2014, 41(6): 408-410. [刘鹏飞, 李亚妮, 王华庆. 恶性淋巴瘤血栓形成的研究进展[J]. 中国肿瘤临床, 2014, 41(6): 408-410.]

(编辑: 吕青远)