

成人原发扁桃体弥漫大 B 细胞淋巴瘤预后 预测模型的构建及其临床意义

刘睿¹ 黄方¹ 厉嘉琪¹ 万江波¹ 郝思国¹

[摘要] **目的:**分析成人原发扁桃体弥漫大 B 细胞淋巴瘤(PTDLBCL)的临床特征,构建预后预测模型。**方法:**从美国 SEER 数据库获取 2004—2015 年诊断为 PTDLBCL 患者的临床资料、治疗记录及生存信息进行分析,共纳入符合条件的 PTDLBCL 患者 711 例。对这些患者的数据进行 COX 模型逐步回归分析筛选预后因素,采用 rms R 软件包拟合 COX 回归方程并建立列线图模型,利用 Bootstrap 法进行模型的内部验证,通过计算 Harrell's C 指数验证模型的区分度,通过绘制校准曲线和计算 Brier 评分评价模型的准确度。**结果:**逐步回归分析结果显示,高龄(≥ 66 岁)、Ann Arbor 分期达 III 或 IV 期、有 B 症状及未接受放疗为 PTDLBCL 患者预后的不良影响因素。将 5 个预后因素纳入 cph R 软件函数构建的回归方程,据此绘制列线图,计算 Harrell's C 指数为 0.759, Brier 分数为 0.121。利用 Bootstrap 法重复抽样 1000 次进行内部验证得到 Harrell's C 指数为 0.753, Brier 分数为 0.124, 3 年、5 年生存率校准曲线均接近理想曲线,表明该模型的精准度、区分度良好。**结论:**构建的 PTDLBCL 预后预测模型具有良好的预测价值,可协助临床对 PTDLBCL 患者的生存预后进行个体化分析。

[关键词] 成人原发扁桃体弥漫大 B 细胞淋巴瘤;SEER 数据库;预后预测分析

DOI:10.13201/j.issn.1004-2806.2021.03.011

[中图分类号] R733.4 **[文献标志码]** A

Survival predictive model establishment of primary tonsillar diffuse large B-cell lymphoma and its clinical significance

LIU Rui HUANG Fang LI Jiaqi WAN Jiangbo HAO Siguo

(Department of Hematology, Xinhua Hospital Affiliated to Shanghai Jiaotong University School of Medicine, Shanghai, 200092, China)

Corresponding author: HAO Siguo, E-mail: haosiguo@xinhumed.com

Abstract Objective: To analyze the clinical characteristics of primary tonsillar diffuse large B-cell lymphoma (PTDLBCL), and built a prediction model to predict individual's prognosis. **Methods:** The characteristic information, treatment record and survival information of 711 patients with PTDLBCL diagnosed from 2004 to 2015 were obtained from the Surveillance, Epidemiology, and End Results(SEER) Database of American National Cancer Institute. Prognostic factors were screened by COX model stepwise regression analysis in 711 cases. COX regression equation was fitted by rms R software package and a nomogram model was established. Bootstrap method was used to verify the model internally. The discriminant degree was verified by calculating Harrell's C index, and its accuracy was evaluated by drawing calibration curve and calculating Brier score. **Results:** The stepwise regression analysis results showed that the elderly(≥ 66 years), Ann Arbor stage III or IV, with B symptoms and did not receive radiation and chemotherapy for PTDLBCL patients were adverse factors. Five prognostic factors were incorporated into the regression equation constructed by cph R software function. Based on this, the nomograph was drawn, and the Harrell's C index and Brier score were calculated as 0.759 and 0.121 respectively. Bootstrap method was used for internal verification, and the Harrell's C index and Brier score were 0.753 and 0.124 respectively. The calibration curves of 3-year and 5-year overall survival were all close to the ideal curve, indicating that the accuracy and differentiation of this model were good. **Conclusion:** The prognostic prediction model of PTDLBCL we built has good predictive value, which can assist clinical individualized analysis for survival and prognosis of PTDLBCL patients.

Key words primary tonsillar diffuse large B-cell lymphoma; SEER database; prognostic prediction analysis

¹上海交通大学医学院附属新华医院血液科(上海,200092)
通信作者:郝思国,E-mail:haosiguo@xinhumed.com

[25] Borowczyk M, Wojtaszewska M, Lewandowski K, et al. The JAK2 V617F mutational status and allele burden may be related with the risk of venous thromboembolic events in patients with Philadelphia-negative myeloproliferative neoplasms[J]. *Thromb Res*, 2015, 135(2):272-280.

[26] Iványi JL, Marton E, Plander M. A JAK2V617F-mutáció jelentősége krónikus myeloproliferative neoplasias beteginkben[Significance of the JAK2V617F mutation in patients with chronic myeloproliferative neoplasia][J]. *Orv Hetil*, 2011, 152(45):1795-1803.

(收稿日期:2020-11-05)

弥漫性大 B 细胞淋巴瘤 (diffuse large B-cell lymphoma, DLBCL) 是非霍奇金淋巴瘤 (non-Hodgkin lymphoma, NHL) 中最常见的类型, 占有 NHL 的 29%~40%^[1-3]。原发扁桃体弥漫大 B 细胞淋巴瘤 (primary tonsillar diffuse large B-cell lymphoma, PTDLBCL) 是指原发部位局限于扁桃体, 病理类型明确为 DLBCL 的一类特殊类型的恶性淋巴瘤, 是否被归为结外型淋巴瘤尚存争议^[4]。扁桃体是韦氏环中最大的器官, PTDLBCL 约占韦氏环淋巴瘤的 34%~62%, 占有 NHL 的 3%~15%。目前 PTDLBCL 临床表现缺乏特异性, 早期表现不易引起重视, 易误诊和漏诊, 且容易局部复发, 多数还出现远处转移。现有关 PTDLBCL 预后的研究亦极少, 多为单中心研究, 且样本量有限。目前该病的临床特征尚无明确描述, 治疗方案缺乏共识, 预后影响因素亦不明确。美国国立癌症研究所数据库 (Surveillance, Epidemiology, and End Results), 简称 SEER 数据库, 是北美最具代表性的大型肿瘤登记注册数据库之一, 收集了大量循证医学的相关数据。数据库中肿瘤信息通过 SEER * Stat 软件进行统一和规范, 并定期更新发布, 为临床医师的循证实践及临床医学研究提供了系统的证据支持和宝贵的第一手资料。本研究通过提取 PTDLBCL 详细的临床数据并进行分析, 筛选相关的预后因素及构建用于个体化生存预测的列线图, 对临床的个体化决策起到一定的协助作用。

1 资料与方法

1.1 研究资料的来源及纳入和排除标准

通过 SEER * Stat 软件 (v8.3.6.1) 获取并筛选 SEER 数据库中 2004—2015 年原发部位为扁桃体且病理诊断明确为 PTDLBCL 的病例资料。纳入标准: 年龄大于 18 岁, ICD-O-3 形态学分型为 DLBCL, 原发部位为扁桃体, 是第一种原发肿瘤。排除标准: 合并其他肿瘤, 没有完整的随访信息, 没有明确的治疗相关信息, 没有明确 Ann Arbor 分期, B 症状信息不详。

1.2 研究对象的基本信息

共纳入 711 例患者, 其中男 411 例 (57.8%), 女 300 例 (42.2%); 确诊中位年龄为 60 岁 (19~105 岁), 19~66 岁 438 例 (61.6%), 66~80 岁 181 例 (25.5%), ≥80 岁 92 例 (12.9%); 白人 543 例 (76.4%), 黑人 48 例 (6.8%), 其他种族 120 例 (16.9%); 病灶位于单侧者 651 例 (91.6%), 双侧者 60 例 (8.4%); Ann Arbor 分期 I 期 232 例 (32.6%), II 期 376 例 (52.9%), III 期 48 例 (6.8%), IV 期 55 例 (7.7%); 595 例 (83.7%) 患者无 B 症状, 116 例 (16.3%) 患者有 B 症状; 139 例 (19.5%) 患者接受了放疗, 572 例 (80.5%) 患者没有放疗; 622 例 (87.5%) 患者接受了化疗, 89 例

(12.5%) 患者没有化疗。

1.3 预测模型的构建及评价

使用 R 软件 (v4.0.2) 进行统计分析建模。以纳入符合条件的 711 例患者资料作为建模数据, 以生存作为研究终点。采用 coxph 函数拟合包括 8 个潜在预后因子在内的 COX 回归模型, 利用 stepAIC 功能进行逐步回归筛选预后因子。将筛选出的预后因子纳入 cph 函数构建的回归方程并构建列线图。利用 Bootstrap 重抽样法 (等量有放回自抽样 1000 次) 进行模型的内部验证, 计算该模型的 Harrell's C 一致性指数进行区分度验证, 通过计算 Brier 评分和利用 calibrate 包绘制校准曲线对其进行准确度评价。Harrell's C 主要用于计算生存分析中 COX 模型预测值与真实之间的区分度, 统计中 C-index 0.50~0.70 为较低区分度, 0.71~0.90 为中等区分度, 高于 0.90 为高区分度。校准曲线和 Brier 分数常用来评价模型的准确度, Brier 的计算公式为 $Brier = (Y - p)^2$, 其中 Y 为实际的结局变量 (0 或者 1), p 是模型计算出来的预测概率, Brier 评分越接近于 0 说明模型的准确度越好。

2 结果

2.1 一般资料

依据生存时间, 通过 X-tile 软件分析得出年龄的最佳截断值为 66 岁和 80 岁, 据此将年龄分成 3 组, 即 19~66 岁、66~80 岁及 ≥80 岁。3 个年龄段患者的生存情况差异有统计学意义, 6 年的总生存 (OS) 率分别为 85.4%、68.6% 和 26.8% (图 1)。

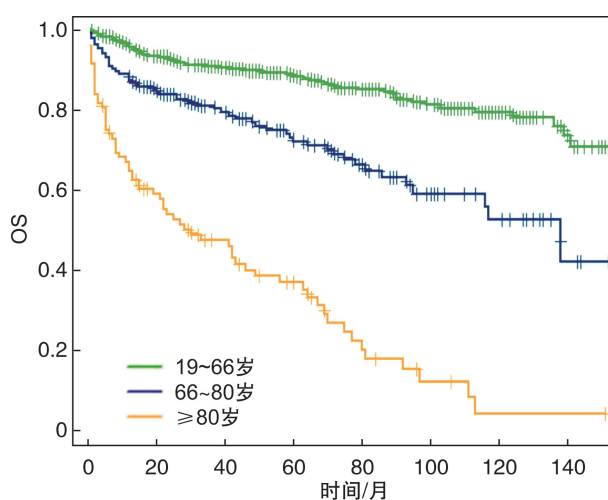


图 1 X-tile 软件计算得到的年龄最佳截断值

2.2 生存情况

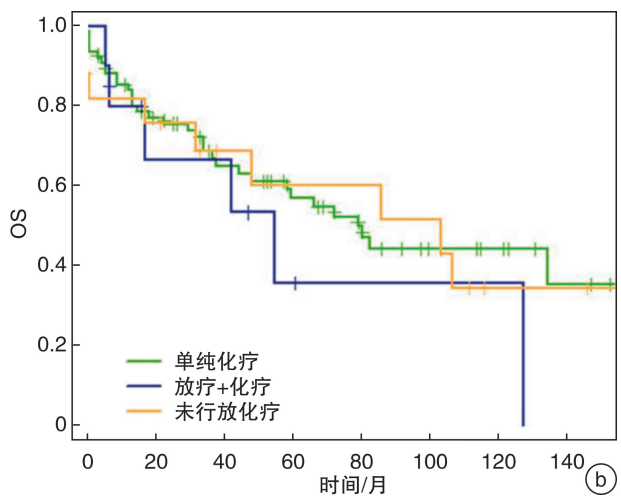
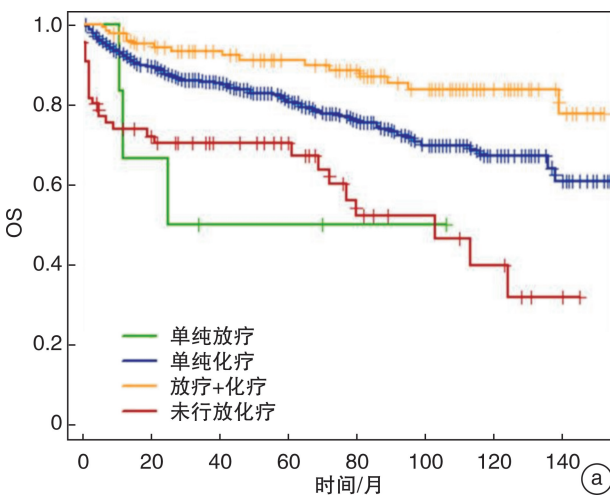
本研究中 I、II 期患者 608 例 (85.5%), 6 例患者接受单纯放疗, 5 年 OS 率为 50.0%; 413 例患者接受单纯化疗, 5 年 OS 率为 80.6%; 123 例患者接受放化疗结合的综合治疗, 5 年 OS 率为 91.1%; 66 例未行放化疗的患者, 5 年 OS 率为

70.3%(图 2a)。证实放疗联合化疗对早期 PTDL-BCL 患者的预后有积极作用。Ⅲ、Ⅳ期患者 103 例,76 例患者接受单纯化疗,5 年 OS 率为 54.7%; 10 例患者接受放化疗结合的综合治疗,5 年 OS 率为 35.6%;另外 17 例患者未行放化疗,5 年 OS 率为 60.2%(图 2b)。提示对于晚期患者,目前的干预治疗对提高患者生存率没有明显帮助。目前的治疗方案是需改进的,亦说明早期发现,早期治疗对提高 PTDLBCL 生存率的重要性。

2.3 COX 回归分析结果

根据患者的临床资料,使用 `coxph` 函数对年龄、性别、种族、原发部位、是否行过放疗、是否行过

化疗、Ann Arbor 分期、是否存在 B 症状八个变量进行模型拟合,然后使用 `stepAIC` 函数对拟合好的模型作逐步回归分析,结果发现年龄 ≥ 66 岁的患者预后风险明显高于年龄 < 66 岁的患者 ($HR = 2.86$);另外,没有接受过放化疗、Ann Arbor 分期在Ⅲ~Ⅳ期以及有 B 症状患者的预后风险明显增加 (HR 分别为 1.56、1.45、1.42、1.39)。而种族、性别、单/双侧发病等因素对预后影响较小,由此筛选出 5 个变量:年龄、是否放疗、是否化疗、Ann Arbor 分期及是否存在 B 症状(表 1)。并基于这 5 个变量构建预后风险模型,计算出模型的 Harrell's C 指数为 0.759, Brier 分数为 0.121。



a: I、II 期患者的生存曲线;b: III、IV 期患者的生存曲线。

图 2 接受不同治疗方案患者的生存曲线

表 1 COX 逐步回归分析结果

变量	逐步回归分析 HR(95%CI)	P
年龄(≥ 66 岁)	2.86(2.38~3.45)	0.00
放疗(否)	1.56(1.01~2.40)	0.04
化疗(否)	1.45(1.01~2.09)	0.05
Ann Arbor 分期(\geq Ⅲ期)	1.42(1.22~1.65)	0.00
B 症状(有)	1.39(0.96~2.01)	0.08

2.4 列线图模型的构建及验证

利用 `rms` 包中的 `cph` 函数将筛选出的 5 个变量纳入回归模型,并建立列线图(图 3),包括年龄、是否行过放、化疗、Ann Arbor 分期及有无 B 症状五个预后因素。列线图的应用如下:根据列线图,将每个预测指标对应的单项指标分数值相加,相加之和被记录为总分,比对与总分相对应的预测概率,即得到 PTDLBCL 患者的 3 年、5 年生存率。以其中一例患者为例:该患者 70 岁(40 分),未接受放化疗(12.5+22.5=35 分),Ann Arbor 分期Ⅳ期(50 分),有 B 组症状(17.5 分),根据列线图预测

模型预测得到该患者对应的分值为之和为 142.5 分,对应的 3 年和 5 年的生存率分别约为 39%和 28%(图 4)。从此结果看,患者的预后较差,应当采取积极有效的干预治疗,改善预后,提高患者生存率。

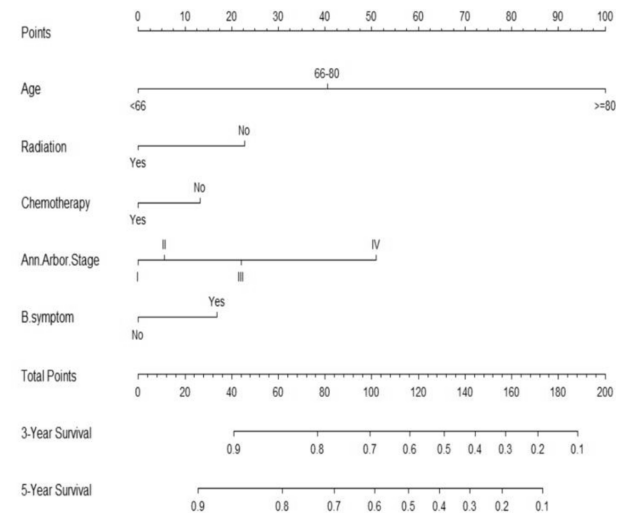


图 3 PTDLBCL 患者生存预测的列线图

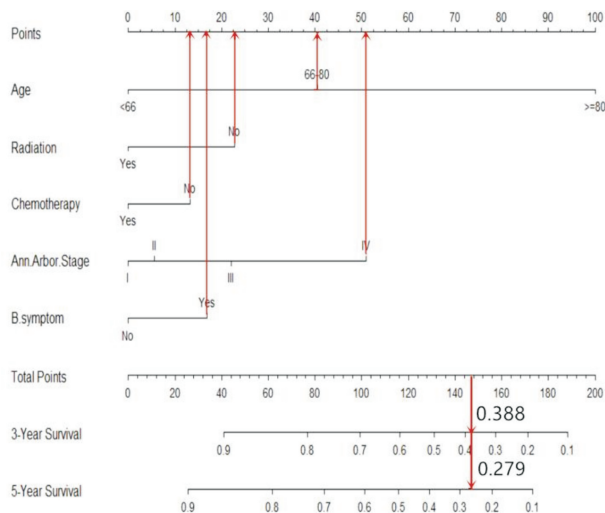
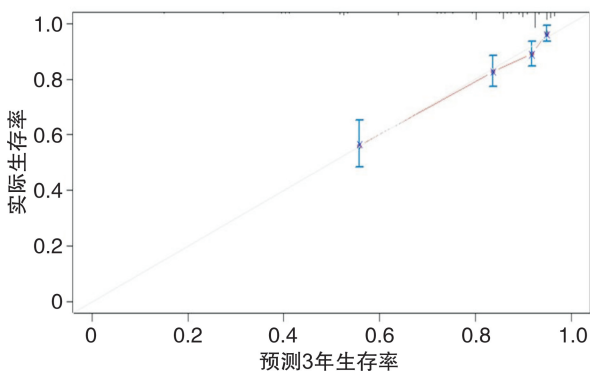


图 4 列线图预测模型个体化风险预测范例

利用 Bootstrap 重抽样法进行内部验证, 自抽样次数取 1000。计算出 Harrell's C 指数为 0.753, Brier 分数为 0.124。使用 calibrate 包绘制 3 年、5 年生存率校准曲线, 校准曲线均与理想曲线



接近(图 5), 提示此模型预测的生存率和实际生存率有较高的一致性。

3 讨论

目前对于 PTDLBCL 属于结内病变或结外病变这一问题, 迄今意见尚不统一。韦氏环主要由鼻咽、口咽、下咽、舌根、扁桃体等组成。其中, 扁桃体是韦氏环中最大的器官。有学者, 如 Vannata 等^[5]根据韦氏环独特的解剖部位及病理结构, 认为其更符合结外器官的特点, 故提出原发韦氏环 DLBCL 应指局限期(I~II 期)病变。但第 6 版美国癌症研究联合会认为, 原发性韦氏环 DLBCL 应按淋巴结内病变来看待, 且 2014 年的 Lugano 分期明确规定韦氏环为结内器官。故本研究将 PTDLBCL 归为原发于淋巴结的淋巴瘤, 采用 Ann Arbor 分期: I 期: 病灶仅累及扁桃体; II 期: 病灶累及扁桃体以及横膈之上的淋巴结引流区域; III 期: 病灶侵犯扁桃体以及横膈之下的淋巴结引流区域; IV 期: 病变侵犯扁桃体以及其他组织器官, 如肝脏、皮肤、肺、骨髓等。

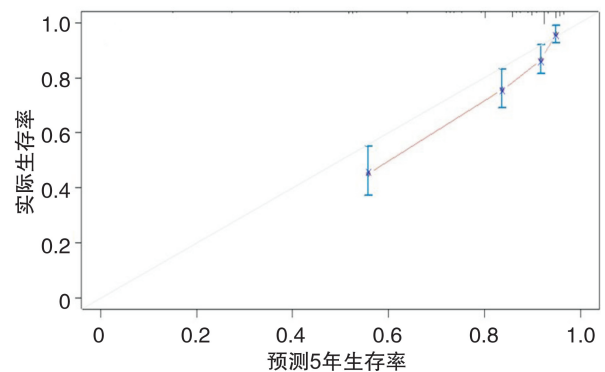


图 5 3 年、5 年生存率校准曲线

成人 PTDLBCL 属于侵袭性淋巴瘤, 较为少见, 且 PTDLBCL 部位特殊, 临床表现缺乏特异性, 大多数患者首诊于耳鼻喉科, 误诊及漏诊率较高。目前关于该疾病生物特性的临床研究分析较少, 大多为单中心、小样本研究。本研究基于 SEER 数据库获取了美国 711 例 PTDLBCL 患者的临床资料, 建立了该病的预后预测模型。

研究未发现 PTDLBCL 患者单/双侧发病与预后有关。

本研究中, 患者确诊年龄中位数为 60 岁, 小于 66 岁患者的比例达 61.6%, 与报道中 PTDLBCL 好发于中青年的结论相符。高龄患者的预后明显较差, 与临床实践相符, 这与高龄患者免疫力低下、治疗耐受性差且基础疾病多有关。

本研究中 85.5% 的患者发病时处于 I~II 期, 提示虽然该病属于侵袭性淋巴瘤, 但绝大部分患者处于初发疾病的早期, 预后较好^[6]。同时逐步回归分析结果表明, Ann Arbor 分期与 PTDLBCL 的预后相关, III、IV 期患者预后较差, 与 Lee 等^[6]的研究相一致, 提示晚期患者给予更为积极有效治疗的必要性。

PTDLBCL 患者大多数以咽痛、咽部异物感为主诉, 易被误诊为急、慢性扁桃体炎、咽炎。在本组患者中, 单侧发病 651 例 (91.6%), 595 例 (87.3%) 的患者没有 B 症状, 提示大多数 PTDLBCL 患者以单侧发病为主, 且无明显 B 症状。本

PTDLBCL 的常规治疗是以 R-CHOP 方案为基础的化疗和(或)放疗, 然而对于 I、II 期 PTDLBCL 患者应当采取何种治疗方式, 仍存在较大争议。有报道认为单纯放疗可以治愈一半的 I 期患者, 甚至相关研究报道部分年龄小于 40 岁的 I、II 患者未行放化疗达到了长期带瘤生存^[7], 而大部分研究认为有必要行化疗联合放疗的综合治疗策略, 其疗效优于单纯放、化疗^[8-9]。

该研究亦有其自身的局限性:①由于数据库的限制,未能获取患者的手术情况、具体的放、化疗方案及疗程数。由此,利用本研究构建的预后预测模型前瞻性指导患者治疗,临床意义有限;②本研究构建的预后预测模型未行外部验证,尚需多中心进一步评估此模型的预测价值;③SEER数据库记录的是来自美国多个州县的患者的临床资料,本研究构建的模型是否适用于中国患者有待进一步验证。

在今后的研究中,我们将纳入更多可能的预后影响因素行进一步筛选,并完善外部验证改进预后预测模型,提高预测表现,更好的协助临床的个体化决策。

参考文献

- [1] Pasqualucci L, Dalla-Favera R. Genetics of diffuse large B-cell lymphoma [J]. *Blood*, 2018, 131 (21): 2307-2319.
- [2] Adzersen KH, Friedrich S, Becker N. Are epidemiological data on lymphoma incidence comparable? Results from an application of the coding recommendations of WHO, InterLymph, ENCR and SEER to a cancer registry dataset [J]. *J Cancer Res Clin Oncol*, 2016, 142(1):167-175.
- [3] 徐卫,梁金花.弥漫大B细胞淋巴瘤新基因分型及分子靶向的治疗进展 [J]. *临床血液学杂志*, 2020, 33 (9):594-598.
- [4] Chen L, Al-Kzayer LF, Liu Y, et al. B-cell lymphomas involving Waldeyer's ring characterized by distinctive clinical and histopathological features: a comparison of pediatric to adult patients [J]. *Oncotarget*, 2017, 8(7): 11544-11554.
- [5] Vannata B, Zucca E. Primary extranodal B-cell lymphoma: current concepts and treatment strategies [J]. *Chin Clin Oncol*, 2015, 4(1):10.
- [6] Lee YH, Cho SG, Jung SE, et al. Analysis of treatment outcomes for primary tonsillar lymphoma [J]. *Radiat Oncol J*, 2016, 34(4):273-279.
- [7] 张晓敬,周小鸽,位嘉,等.未放化疗而长期无瘤生存的原发扁桃体弥漫性大B细胞淋巴瘤的临床和病理学特征 [J]. *中华病理学杂志*, 2019, 48(5):358-363.
- [8] Persky DO, Li H, Stephens DM, et al. Positron Emission Tomography-Directed Therapy for Patients With Limited-Stage Diffuse Large B-Cell Lymphoma: Results of Intergroup National Clinical Trials Network Study S1001 [J]. *J Clin Oncol*, 2020, 38 (26): 3003-3011.
- [9] 邵奕,唐善浩,陆滢,等. R-CDOP 方案治疗大包块和(或)结外多部位累及的弥漫大B细胞淋巴瘤患者2年疗效和安全性观察 [J]. *临床血液学杂志*, 2020, 33 (7):481-485,492.

(收稿日期:2020-10-30)