

网络出版时间: 2021-05-14 15:57 网络出版地址: <https://kns.cnki.net/kcms/detail/34.1065.R.20210513.1450.024.html>

基于 SEER 数据库分析原发性胃肠套细胞淋巴瘤临床特征及其预后影响因素

王 慧¹, 张荣昊², 黄 琦¹, 吴婧婧¹, 陈 玮¹, 张明军¹

摘要 目的 初步探讨原发性胃肠道套细胞淋巴瘤 (PGIMCL) 临床特征及其预后因素。方法 利用 SEER 数据库收集 1983—2015 年间诊断为 PGIMCL 患者的临床特征、治疗方式和生存信息并加以整理。采用 Kaplan-Meier 函数绘制总生存率 (OS) 和肿瘤特异性生存率 (CSS) 曲线, Cox 比例风险回归模型评估各个临床要素对预后的影响。结果

共纳入 420 名患者, 其中老年男性多见, 原发部位多集中在肠道。高龄 (OS: $HR = 2.210$, 95% CI 为 $1.646 \sim 2.968$, $P < 0.001$; CSS: $HR = 2.024$, 95% CI 为 $1.437 \sim 2.852$, $P < 0.001$)、Ⅲ/Ⅳ (OS: $HR = 1.397$, 95% CI 为 $1.065 \sim 1.833$, $P = 0.016$; CSS: $HR = 1.935$, 95% CI 为 $1.391 \sim 2.692$, $P < 0.001$)、原发于胃 (OS: $HR = 1.599$, 95% CI 为 $1.205 \sim 2.121$, $P = 0.001$; CSS: $HR = 1.516$, 95% CI 为 $1.079 \sim 2.130$, $P = 0.017$) 的 PGIMCL 患者 OS 和 CSS 不佳。女性 OS 略长

于男性 ($HR = 1.390$, 95% CI 为 $1.013 \sim 1.908$, $P = 0.041$)。结论 年龄、原发部位、临床分期是影响 PGIMCL 患者预后的独立危险因素。

关键词 胃肠道套细胞淋巴瘤; SEER; 生存; 预后

中图分类号 R 735.3

文献标志码 A **文章编号** 1000-1492(2021)06-0960-05

doi: 10.19405/j.cnki.issn1000-1492.2021.06.024

结外淋巴瘤是指发生于淋巴结外任何组织或器官的淋巴瘤。胃肠道是最常见的结外器官, 约占所有病例的 30% ~ 40%^[1]。然而原发性胃肠道淋巴瘤并不常见, 仅占胃肠道恶性肿瘤的 1% ~ 4%。其中原发性胃肠道套细胞淋巴瘤 (primary gastrointestinal mantle cell lymphoma, PGIMCL) 更为罕见, 仅占原发性胃肠道淋巴瘤 2%^[2]。套细胞淋巴瘤 (mantle cell lymphoma, MCL) 具有惰性和侵袭性的生物学行为, 常规化疗疗效不佳, 难治愈、易复发, 生长迅速、浸润性强, 大部分患者确诊时已达晚期, 预后较差, 中位生存期仅 3 ~ 5 年^[3]。由于 PGIMCL 的罕见性, 鲜有文献报道其临床特征及预后因素。因此, 大规模回顾性研究对深入了解 PGIMCL 具有重要意义。

SEER (Surveillance, Epidemiology, and End Re-

2021-04-01 接收

基金项目: 安徽省自然科学基金 (编号: 1908085MH262、2008085QH379、2008085QH413); 2019 年度医学物理与技术安徽省重点实验室开放基金 (编号: LMPT201907)

作者单位: ¹ 安徽医科大学第二附属医院肿瘤科, 合肥 230601

² 安徽医科大学第二临床医学院, 合肥 230032

作者简介: 王 慧, 女, 硕士研究生;

张明军, 男, 副教授, 主任医师, 硕士生导师, 责任作者, E-mail: mjzhang2006@hotmail.com

and to evaluate the screening effect of these indicators in obese patients with OSA. **Methods** Retrospective analysis was performed in 32 patients with simple obesity and 87 patients with obesity combined with OSA. The general data were improved and polysomnography (PSG) was performed on the night after admission, and in the morning after PSG monitoring, oral glucose tolerance test (OGTT), serum glycosylated hemoglobin (HbA1c), fasting plasma glucose (FPG) and postprandial 2 hours plasma glucose (2hPG) were measured to analyze the clinical characteristics and influencing factors of obesity complicated with OSA. **Results** Multivariate Logistic regression analysis showed that the independent influencing factors of OSA included neck circumference and HbA1c. The analysis of the working characteristic curve of the subjects (ROC) showed that the area under the curve (AUC) of HbA1c and neck circumference were 0.813 and 0.909 respectively, which were better than the Epworth sleepiness scale and STOP-Bang rating scale (AUC: 0.638, 0.739). The combined use of HbA1c and neck circumference could improve AUC to 0.934, with a sensitivity of 85.1% and specificity of 96.9% in the diagnosis of obese patients with OSA. **Conclusion** For obese patients, the combined detection of neck circumference and HbA1c has good sensitivity and specificity, which can be used for screening obese patients with OSA.

Key words obstructive sleep apnea; obesity; screen; neck circumference; glycosylated hemoglobin

sults) 数据库收录美国大部分州县人口发病、治疗、死亡等信息,是研究癌症临床特征的重要平台^[4]。该文基于 SEER 数据库,探索影响 PGIMCL 预后因素,为临床个体化诊疗及判断预后提供理论基础。

1 材料与方法

1.1 数据来源 通过 SEER* Stat 软件(8.3.6 版本 <https://seer.cancer.gov/seerstat/>) 从 SEER 数据库(<http://seer.cancer.gov/>) 中提取 1983–2015 年间诊断为 PGIMCL 所有患者的临床特征、诊疗过程及生存预后等信息。

1.2 病例纳入、排除标准 病例纳入标准包括:①根据第三版国际肿瘤疾病分类标准(international classification of diseases for oncology, ICD-O-3) 诊断为套细胞淋巴瘤(ICD-O-3 编码:9673/3) (所有患者均通过组织病理学进行确诊,仅从临床表现、影像学 and/或死亡证明或尸检报告中确诊的病例除外)。②肿瘤原发部位局限于胃肠道,病变部位及编号:胃(C16.0 ~ C16.9),小肠(C17.0 ~ C17.9),结肠(C18.0 ~ C18.9),直肠乙交接处(C19.9),直肠(C20.9),肛管(C21.1),泄殖腔源区(C21.2),直肠、肛门、肛管重叠病变(C21.8)。③诊断年限局限于 1983–2015 年。病例排除标准包括:①原发肿瘤超过 1 个或合并其他部位原发肿瘤;②生存时间未知或低于 30 d;③患者年龄小于 18 岁;④种族、临床分期、死亡原因、手术信息等基本信息未知或缺失。

1.3 提取并整理的临床病理变量 提取并整理的临床病理变量有种族、年龄、性别、诊断年限、原发部位、分期(淋巴瘤 Ann Arbor 分期)、治疗手段(手术、放疗、化疗)、死亡原因、生存状态、生存时间等。其中种族进一步划分为白种人组、黑种人组、亚洲或太平洋岛民组,肿瘤原发部位进一步划分为胃部组(C16.0 ~ C16.9)和肠道组[(C17.0 ~ C17.9)、(C18.0 ~ C18.9)、C19.9、C20.9、C21.1、C21.2、C21.8]年龄进一步划分为高龄组(≥ 65 岁)和低龄组(< 65 岁)。

1.4 统计学处理 使用 Kaplan-Meier 函数绘制 PGIMCL 患者的总生存率(overall survival, OS)和肿瘤特异性生存率(cause-specific survival, CSS)生存曲线,Log-rank 检验不同组别之间生存率的差异。单因素和多因素 Cox 比例风险回归模型评估各临床变量与预后的关系。用相应的 95% CI 的风险比(hazard ratio, HR) 预测各变量对 OS 和 CSS 的影响。OS 定义为在随访期内,从诊断之日起,直至任

何原因所致的死亡。CSS 定义为从诊断之日起,直至发生肿瘤相关性死亡。上述统计学分析均在 R 软件(3.61 版本, <http://www.r-project.org/>) 中进行。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 患者临床特征 共纳入符合条件的 PGIMCL 患者 420 例。PGIMCL 确诊时的中位年龄是 67 (30 ~ 94) 岁,小于 40 岁的患者仅占 1.19%。PGIMCL 更倾向于男性易患,男女比例接近 3 : 1。就种族而言,以白种人多发,约占 86.19%。根据淋巴瘤 Ann Arbor 分期,临床分期以晚期(Ⅲ/Ⅳ期)多见(56.43%)。PGIMCL 多原发于肠道,其中肠道 311 例(74.05%)、胃 109 例(25.95%)。在治疗方面,化疗仍是最常见的治疗手段,大多(64.76%)患者进行了手术,极少数(5.95%)患者接受了放射治疗。见表 1。

表 1 原发性胃肠套细胞淋巴瘤患者的临床病理特征

变量	人数(n)	百分比(%)
年龄(岁)		
<40	5	1.19
40~49	32	7.62
50~59	80	19.05
60~69	133	31.67
70~79	113	26.90
≥ 80	57	13.57
种族		
黑种人	23	5.48
亚洲或太平洋岛民	35	8.33
白种人	362	86.19
性别		
女性	107	25.48
男性	313	74.52
原发部位		
肠	311	74.05
胃	109	25.95
分期		
I/II	183	43.57
III/IV	237	56.43
手术		
否	148	35.34
是	272	64.76
放疗		
否/未知	395	94.05
是	25	5.95
化疗		
否/未知	130	30.95
是	290	69.05

2.2 生存分析 在入选的所有病例中,直至随访结

束, 共有 222 例死亡, 其中 160 例发生 PGIMCL 相关性死亡。PGIMCL 患者 1、3、5、10 年 OS 生存率分别为 86.6%、71.9%、59.9%、36.9%; CSS 生存率分别为 90.5%、76.7%、67.0%、48.4%。

2.3 单因素和多因素 Cox 回归分析 单因素 Cox 回归分析显示(表 2、3), 年龄是影响 OS ($HR = 2.254$ 95% CI 为 1.681 ~ 3.023, $P < 0.001$) 和 CSS ($HR = 2.033$ 95% CI 为 1.446 ~ 2.858, $P < 0.001$) 的重要因素, 高龄者(年龄 ≥ 65 岁) OS 及 CSS 较低。男性患者 OS ($HR = 1.410$ 95% CI 为 1.029 ~ 1.934, $P = 0.033$) 和 CSS ($HR = 1.491$ 95% CI 为 1.020 ~ 2.178, $P = 0.039$) 稍短于女性患者。原发部位不同, OS 和 CSS 不同, 原发于胃的 PGIMCL 患者生存期相对较短(OS: 胃 *vs* 肠道, $HR = 1.674$ 95% CI 为 1.266 ~ 2.215, $P < 0.001$; CSS: 胃 *vs* 肠道, $HR = 1.528$ 95% CI 为 1.093 ~ 2.137, $P = 0.013$)。临床分期较早(I / II 期) 的 PGIMCL 患者, OS ($HR = 1.322$ 95% CI 为 1.009 ~ 1.731, $P = 0.043$) 和 CSS ($HR = 1.841$ 95% CI 为 1.327 ~ 2.555, $P < 0.001$) 较晚期(III / IV 期) 患者更长。不同组别之间的生存曲线如图 1(OS)、2(CSS) 所示。然而, 种族、是否接受手术、放疗、化疗, OS 和 CSS 未见统计学差异。

多因素 Cox 回归分析显示(表 2、3), 年龄、原发部位、临床分期是影响 PGIMCL 患者 OS ($HR =$

表 2 原发性胃肠套细胞淋巴瘤患者 OS 单、多因素 Cox 比例风险模型

变量	单因素分析		多因素分析	
	HR(95% CI)	P 值	HR(95% CI)	P 值
年龄(岁)				
<65	1		1	
≥ 65	2.254(1.681 ~ 3.023)	<0.001	2.210(1.646 ~ 2.968)	<0.001
种族				
黑种人	1			
亚洲或太	1.365(0.657 ~ 2.834)	0.404		
平洋岛民				
白种人	1.255(0.683 ~ 2.305)	0.465		
性别				
女性	1		1	
男性	1.410(1.029 ~ 1.934)	0.033	1.390(1.013 ~ 1.908)	0.041
原发部位				
肠	1		1	
胃	1.674(1.266 ~ 2.215)	<0.001	1.599(1.205 ~ 2.121)	0.001
分期				
I/II	1		1	
III/IV	1.322(1.009 ~ 1.731)	0.043	1.397(1.065 ~ 1.833)	0.016
手术				
否	1			
是	0.988(0.754 ~ 1.294)	0.928		
放疗				
否/未知	1			
是	0.835(0.493 ~ 1.415)	0.503		
化疗				
否/未知	1			
是	0.893(0.673 ~ 1.185)	0.434		

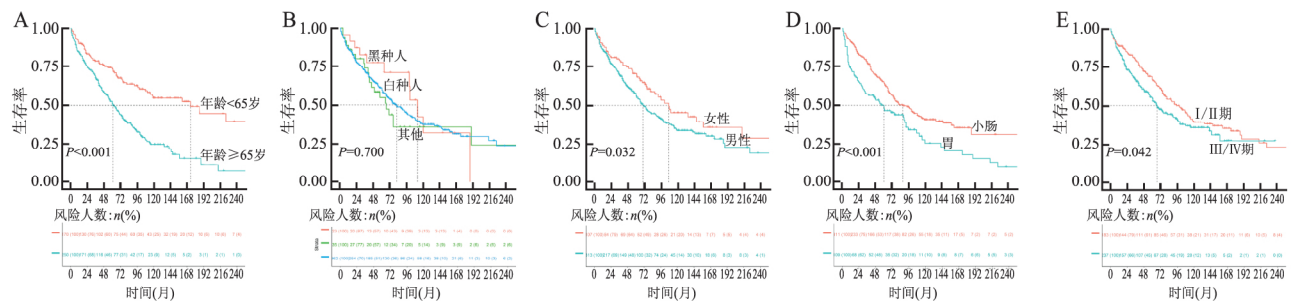


图 1 原发性胃肠套细胞淋巴瘤患者临床病理因素与 OS 的生存曲线图

A: 年龄; B: 种族; C: 性别; D: 原发部位; E: 分期(Ann Arbor)

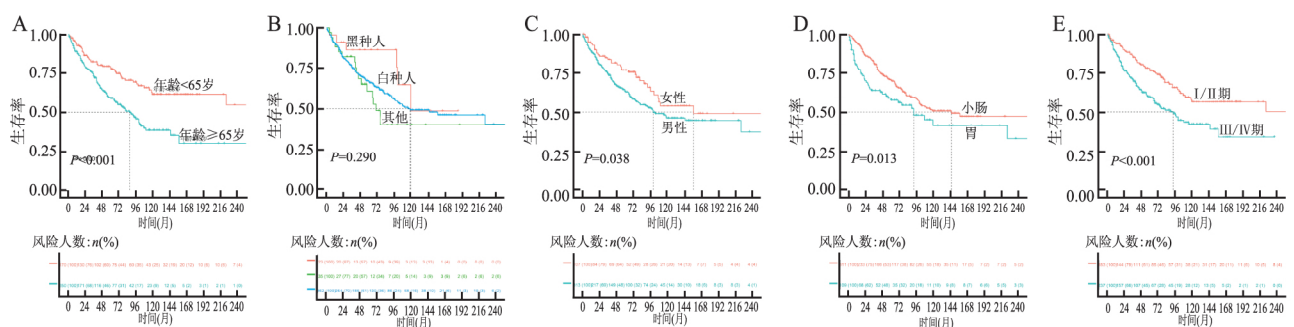


图 2 原发性胃肠套细胞淋巴瘤患者临床病理因素与 CSS 的生存曲线图

A: 年龄; B: 种族; C: 性别; D: 原发部位; E: 分期(Ann Arbor)

表3 原发性胃肠套细胞淋巴瘤患者 CSS 单、多因素 Cox 比例风险模型

变量	单因素分析		多因素分析	
	HR(95% CI)	P 值	HR(95% CI)	P 值
年龄(岁)				
<65	1		1	
≥65	2.033(1.446~2.858)	<0.001	2.024(1.437~2.852)	<0.001
种族				
黑种人	1			
亚洲或太	2.089(0.823~5.302)	0.121		
平洋岛民				
白种人	1.683(0.743~3.813)	0.212		
性别				
女性	1		1	
男性	1.491(1.020~2.178)	0.039	1.445(0.987~2.115)	0.058
原发部位				
肠	1		1	
胃	1.528(1.093~2.137)	0.013	1.516(1.079~2.130)	0.017
分期(Ann Arbor)				
I/II	1		1	
III/IV	1.841(1.327~2.555)	<0.001	1.935(1.391~2.692)	<0.001
手术				
否	1			
是	1.043(0.759~1.432)	0.796		
放疗				
否/未知	1			
是	0.798(0.420~1.517)	0.491		
化疗				
否/未知	1			
是	1.163(0.818~1.655)	0.400		

2.210, 95% CI 为 1.646~2.968, $P < 0.001$; HR = 1.599, 95% CI 为 1.205~2.121, $P = 0.001$; HR = 1.397, 95% CI 为 1.065~1.833, $P = 0.016$) 和 CSS ($HR = 2.024$, 95% CI 为 1.437~2.852, $P < 0.001$; $HR = 1.516$, 95% CI 为 1.079~2.130, $P = 0.017$; $HR = 1.935$, 95% CI 为 1.391~2.692, $P < 0.001$) 的独立预测因子。女性患者的 OS 稍长于男性患者($HR = 1.390$, 95% CI 为 1.013~1.908, $P = 0.041$)。

3 讨论

MCL 是起源于淋巴滤泡周围套区的 B 细胞非霍奇金淋巴瘤(non Hodgkin's lymphoma, NHL), 常以淋巴结肿大起病, 约 80% 患者就诊时伴结外器官病变, 包括胃肠道、骨髓、脾脏、肝脏等。PGIMCL 早期较为常见临床表现有腹痛腹泻、恶心呕吐、贫血、疲乏、体表肿块、体质量下降等, 容易误诊及漏诊^[5]。PGIMCL 发病率随年龄增长而增加, 中位发病年龄 60~70 岁, 男性多发, 结直肠被侵犯多见^[6-7]。这与本研究中 PGIMCL 人口统计学特征中患者发病年龄、性别组成及主要侵犯部位较为类似。

关于影响 PGIMCL 预后的因素, 目前研究结果不尽相同。其中较为一致的包括年龄、分期、体力状况、乳酸脱氢酶的水平等^[8], 年龄大、分期晚、乳酸脱氢酶水平高的生存期一般较短。本研究基于 SEER 数据库, 结果表明高龄、晚期患者 OS、CSS 明显降低, 女性患者 OS 略长于男性患者, 这与国内外研究^[9]较为一致。关于 PGIMCL 原发部位不同是否影响预后, 目前尚无相关报道。本文通过大样本回顾分析显示原发于胃的 PGIMCL 较原发于肠的 PGIMCL 预后差; 当然, 这一结论仍需扩大临床样本进一步确认。

目前, 尚无公认的 PGIMCL 治疗方案。本研究中患者是否接受化疗或放疗, OS 和 CSS 无明显统计学差异。PGIMCL 的生物学行为兼具惰性和侵袭性的特点, 一般对化疗不敏感。既往研究^[9]表明, 积极治疗与观察或等待而言, OS 并未延长, 甚至更差, 这值得关注。SEER 数据库并未记录具体化疗方案, 而且对分组患者也未说明是否接受了化疗, 此外患者的体力状况、病情、基因组情况未知, 还有随访时间尚不足够等因素, 这些都会对结果产生影响。不可否认, 对于倾向侵袭性的 PGIMCL 化疗是有价值的, R-CHOP(利妥昔单抗、环磷酰胺、多柔比星、长春新碱、泼尼松龙)、大剂量甲氨蝶呤和阿糖胞苷联合利妥昔单抗等方案已经被证实可在一定程度上延长患者的 OS 和 PFS^[10-11]。

PGIMCL 与 MCL 一样, 主要表现为一种全身性的疾病, 放疗作为一种肿瘤局部控制手段, 并不经常用于 PGIMCL 的治疗上。在 MCL 相关研究中, Dabaja et al^[12]评估来自 13 个机构 179 名患者的数据, 研究表明放疗剂量、单独化疗、单独放疗或化疗和放疗联合对 OS 无显著影响。但所研究患者人数不足, 并不能就放疗是否影响生存得出准确结论。此外, 不少学者将研究重点放至局部控制上。White et al^[13]对 14 例患者进行了姑息性放疗后, 局部总缓解率为 88%, 完全缓解率为 68%, 中位缓解时间为 79 d, 中位复发时间为 10 个月。上述研究提示放疗不仅可以提高局部控制率, 同时为后续治疗提供时间窗, 且放疗期间严重不良反应并不常见。本研究结果并未提示放疗对延长 PGIMCL 患者 OS 及 CSS 具有一定的价值, 一方面可能因为纳入人群包括晚期患者; 另一方面, 患者基线及后续治疗信息未知。

该研究还有一些局限: 首先, SEER 数据库收纳的是回顾性研究数据, 随着时间的推移, 关于淋巴瘤

的定义与分类有所改变,可能引起错误分类偏倚;其次,SEER数据库并未记录化疗方案、化疗剂量、放疗部位、放疗剂量等;此外,SEER数据库尚无法分析某些因素,如体能状态评分、Ki-67等因素对生存的影响^[14]。

参考文献

- [1] Shirwaikar T A, Schwartz M, Quigley E. Gastrointestinal lymphoma: the new mimic [J]. *BMJ Open Gastroenterol*, 2019, 6(1): e000320.
- [2] Morton J E, Leyland M J, Hudson G V, et al. Primary gastrointestinal non-Hodgkin's lymphoma: a review of 175 British National Lymphoma Investigation cases [J]. *Br J Cancer*, 1993, 67(4): 776–82.
- [3] Vose J M. Mantle cell lymphoma: 2017 update on diagnosis, risk-stratification, and clinical management [J]. *Am J Hematol*, 2017, 92(8): 806–13.
- [4] Cronin K A, Ries L A, Edwards B K. The Surveillance, Epidemiology, and End Results (SEER) program of the national cancer institute [J]. *Cancer*, 2014, 120 Suppl 23: 3755–7.
- [5] Dasappa L, Suresh B M, Sirsath N T, et al. Primary gastrointestinal mantle cell lymphoma: a retrospective study [J]. *J Gastrointest Cancer*, 2014, 45(4): 481–6.
- [6] 侯卫华, 韦萍, 谢建兰等. 胃肠道套细胞淋巴瘤临床病理学特点及预后分析 [J]. *中华病理学杂志*, 2018, 47(10): 763–8.
- [7] Martins C, Teixeira C, Gamito E, et al. Mantle cell lymphoma presenting as multiple lymphomatous polyposis of the gastrointestinal tract [J]. *Rev Bras Hematol Hemoter*, 2017, 39(1): 73–6.
- [8] Chihara D, Asano N, Ohmachi K, et al. Prognostic model for mantle cell lymphoma in the rituximab era: a nationwide study in Japan [J]. *Br J Haematol*, 2015, 170(5): 657–68.
- [9] Cohen J B, Han X, Jemal A, et al. Deferred therapy is associated with improved overall survival in patients with newly diagnosed mantle cell lymphoma [J]. *Cancer*, 2016, 122(15): 2356–63.
- [10] Lenz G, Dreyling M, Hoster E, et al. Immunotherapy with rituximab and cyclophosphamide, doxorubicin, vincristine, and prednisone significantly improves response and time to treatment failure, but not long-term outcome in patients with previously untreated mantle cell lymphoma: results of a prospective randomized trial of the German Low Grade Lymphoma Study Group (GLSG) [J]. *J Clin Oncol*, 2005, 23(9): 1984–92.
- [11] Hermine O, Hoster E, Walewski J, et al. Addition of high-dose cytarabine to immunotherapy before autologous stem-cell transplantation in patients aged 65 years or younger with mantle cell lymphoma (MCL Younger): a randomised, open-label, phase 3 trial of the European mantle cell lymphoma network [J]. *Lancet*, 2016, 388(10044): 565–75.
- [12] Dabaja B S, Zelenetz A D, Ng A K, et al. Early-stage mantle cell lymphoma: a retrospective analysis from the International Lymphoma Radiation Oncology Group (ILROG) [J]. *Ann Oncol*, 2017, 28(9): 2185–90.
- [13] White E C, Advani R, Hoppe R T. 2 Gy × 2 for palliative treatment of mantle cell lymphoma [J]. *Leuk Lymphoma*, 2016, 57(9): 2219–21.
- [14] Hoster E, Rosenwald A, Berger F, et al. Prognostic value of Ki-67 index, cytology, and growth pattern in mantle-cell lymphoma: results from randomized trials of the European mantle cell lymphoma network [J]. *J Clin Oncol*, 2016, 34(12): 1386–94.

Clinical characteristics and prognosis of primary gastrointestinal mantle cell lymphoma based on the SEER database

Wang Hui¹, Zhang Ronghao², Huang Qi¹, et al

(¹Dept of Oncology, The Second Affiliated Hospital of Anhui Medical University, Hefei 230601;

²The Second Clinical College, Anhui Medical University, Hefei 230032)

Abstract Objective To explore the clinical characteristics and prognostic factors of the primary gastrointestinal mantle cell lymphoma (PGIMCL). **Methods** With the SEER database, clinical treatment information of PGIMCL patients from 1983 to 2015 was collected. Kaplan-Meier function was used to draw the overall survival (OS) and cause-specific survival (CSS) curves, then univariate and multivariate Cox regression analysis was used to evaluate the influence of various clinical factors on the prognosis. **Results** A total of 420 patients were subsumed into this case, most of them were elderly men, and the primary site was mostly in the intestine. Old age (OS: $HR = 2.210$, 95% CI 1.646–2.968, $P < 0.001$; CSS: $HR = 2.024$, 95% CI 1.437–2.852, $P < 0.001$), III/IV stage (OS: $HR = 1.397$, 95% CI 1.065–1.833, $P = 0.016$; CSS: $HR = 1.935$, 95% CI 1.391–2.692, $P < 0.001$), the primary site was in the stomach (OS: $HR = 1.599$, 95% CI 1.205–2.121, $P = 0.001$; CSS: $HR = 1.516$, 95% CI 1.079–2.130, $P = 0.017$) patients with PGIMCL had poor OS and CSS. Female OS was superior to male ($HR = 1.390$, 95% CI 1.013–1.908, $P = 0.041$). **Conclusion** Age, primary site and clinical stage are independent risk factors for prognosis of PGIMCL patients.

Key words gastrointestinal mantle cell lymphoma; SEER; survival; prognosis