

# 原发性中枢神经系统淋巴瘤总生存期 风险预测模型的建立

缪夏奇 邵彬甜 凌玉楠 李 情 马晶晶 林之光 张梦雪 陈波斌 马 燕<sup>△</sup>

(复旦大学附属华山医院血液科 上海 200040)

**【摘要】** 目的 探究新诊断的原发性中枢神经系统淋巴瘤(primary central nervous system lymphoma, PCNSL)患者总生存期(overall survival, OS)的预后危险因素,建立 nomogram 列线图预测模型并评估新预后模型的风险分层能力。方法 选取2014年1月至2024年3月复旦大学附属华山医院收治的289例新诊断的PCNSL患者为研究对象,通过LASSO COX和多因素COX回归分析确定OS的预后危险因素,构建 nomogram 列线图预后模型,并绘制Kaplan-Meier生存曲线以鉴定新模型对疾病风险的分层能力。预后模型通过时间依赖性受试者工作特征曲线(ROC)及校准曲线进行评估。结果 年龄、ECOG-PS评分、D-二聚体以及中性粒细胞与淋巴细胞比值(neutrophil-to-lymphocyte ratio, NLR)是较差OS的预测因子( $P < 0.05$ )。Kaplan-Meier生存曲线分析显示,新预后模型显示出良好的风险分层能力,各危险组患者的OS存在显著差异( $P < 0.0001$ )。列线图模型在1年、3年和5年时间依赖的ROC曲线下面积(AUC)分别为0.700、0.725和0.742,表明模型在不同时间节点保持相对稳定的预测效能。校准曲线进一步显示了预测概率和实际概率之间的良好一致性。结论 年龄、ECOG-PS评分、D-二聚体及NLR是PCNSL患者长期预后不良的预测因子。基于以上因素构建的列线图有助于临床评估新诊断的PCNSL患者的危险分层,优化治疗方案。

**【关键词】** 原发性中枢神经系统淋巴瘤(PCNSL); 总生存期(OS); 预后模型

**【中图分类号】** R551.3 **【文献标志码】** A **doi:** 10.3969/j.issn.1672-8467.2026.02.012

## Establishment of a prognostic risk prediction model for overall survival in patients with primary central nervous system lymphoma

MIAO Xia-qi, SHAO Bin-tian, LING Yu-nan, LI Qing, MA Jing-jing, LIN Zhi-guang,  
ZHANG Meng-xue, CHEN Bo-bin, MA Yan<sup>△</sup>

(Department of Hematology, Huashan Hospital, Fudan University, Shanghai 200040, China)

**【Abstract】** **Objective** To identify independent prognostic risk factors for overall survival (OS) in patients with newly diagnosed primary central nervous system lymphoma (PCNSL), to develop a nomogram prediction model and to evaluate its predictive performance for risk stratification. **Methods** A total of 289 newly diagnosed PCNSL patients treated in Huashan Hospital, Fudan University between Jan 2014 and Mar 2024 were enrolled. Prognostic risk factors for OS were identified using LASSO Cox regression and multivariable Cox regression analysis. A nomogram prediction model was then constructed. Kaplan-Meier survival curves were drawn to evaluate the model's risk stratification ability. The new prognostic model was evaluated using time-dependent receiver operating characteristic curves (ROC) and calibration curves. **Results** Age, ECOG-PS score, D-dimer levels, and the neutrophil-to-lymphocyte ratio (NLR) were identified as predictors of poor OS ( $P < 0.05$ ). Kaplan-Meier survival analysis demonstrated excellent risk stratification by the novel prognostic model, with statistically significant

<sup>△</sup>Corresponding author E-mail: yan\_ma@fudan.edu.cn

网络首发时间:2025-10-09 15:16:33 网络首发地址:https://link.cnki.net/urlid/31.1885.R.20250930.1747.002

differences in OS among the distinct risk groups ( $P < 0.0001$ ). The time-dependent area under the ROC curve (AUC) for the nomogram at 1-year, 3-year and 5-year survival were 0.700, 0.725 and 0.742, respectively, indicating consistently stable predictive performance across time points. Calibration curves showed good agreement between predicted and actual survival probabilities. **Conclusion** Age, ECOG-PS score, D-dimer levels, and NLR are prognostic factors for poor long-term outcomes in PCNSL patients. The nomogram based on these factors may assist clinicians in risk stratification and in optimizing therapeutic strategies for newly diagnosed PCNSL patients.

**【Key words】** primary central nervous system lymphoma (PCNSL); overall survival (OS); prognostic model

原发性中枢神经系统淋巴瘤(primary central nervous system lymphoma, PCNSL)是一种罕见且高度侵袭性的结外非霍奇金淋巴瘤,通常局限于中枢神经系统,包括大脑、脊髓、软脑膜和玻璃体视网膜间隙,占结外淋巴瘤的4%~6%以及新诊断恶性颅内肿瘤的4%。超过90%的PCNSL为弥漫大B细胞淋巴瘤(diffuse large B-cell lymphoma, DLBCL)<sup>[1]</sup>。新诊断的PCNSL患者通常接受高剂量甲氨蝶呤(high-dose methotrexate, HD-MTX)为基础的初始诱导方案,10%~15%的新诊断患者对初始诱导治疗表现出耐药性,在初始治疗有效的患者中,近一半在缓解后复发<sup>[2]</sup>。此外,难治性或复发性PCNSL (relapsed or refractory PCNSL, R/R PCNSL)目前没有标准的治疗方案<sup>[3]</sup>。随着化疗、放疗、自体造血干细胞移植等治疗手段的进步以及新型靶向药物的应用,PCNSL的生存率显著提高。然而,其5年生存率仅为38%,是预后最差的淋巴瘤亚型之一<sup>[4]</sup>。

PCNSL具有显著的异质性,不同患者之间的预后存在较大差异。为准确判断患者预后,寻找合适的生物学指标并建立预后模型,对疾病进行风险分层具有重要意义,不仅有助于优化治疗方案,还可以在有限的情况下提高治疗效果并改善患者的生存率。国际结外淋巴瘤研究组(International Extranodal Lymphoma Study Group, IELSG)评分系统和纪念斯隆-凯特琳癌症中心(Memorial Sloan Kettering Cancer Center, MSKCC)评分系统是目前广泛应用于预测PCNSL预后的两种常用工具。IELSG评分包括5个预后因素:年龄、东部肿瘤协作组体能状态评分(Eastern Cooperative Oncology Group performance status, ECOG-PS)、血清乳酸脱

氢酶(lactate dehydrogenase, LDH)水平、脑脊液蛋白含量以及脑深部区域的累及情况<sup>[5-6]</sup>。MSKCC评分根据年龄和Karnofsky体能状态评分(Karnofsky Performance Status, KPS)将患者分为3组:年龄 $\leq 50$ 岁,年龄 $>50$ 岁且 $KPS \geq 70$ ,年龄 $>50$ 岁且 $KPS < 70$ <sup>[7]</sup>。

然而,IELSG评分不能用于存在腰椎穿刺禁忌证的患者,MSKCC评分所使用的预后变量较少,难以充分区分低危和中危患者<sup>[8]</sup>。随着治疗方案的不断进展,尤其是HD-MTX化疗、免疫调节药物、自体造血干细胞移植以及嵌合抗原受体T细胞(chimeric antigen receptor T-cell, CAR-T)治疗的应用,PCNSL患者的预后已有所改善<sup>[9-10]</sup>。在临床实践中,现有的预后评估系统在准确预测预后方面存在一定的局限性。因此,本研究基于本中心大样本量的临床资料,建立了新的预后模型,旨在通过准确的风险分层预测PCNSL患者的预后,优化治疗方案,并改善患者的生存结局。

## 资料和方法

**研究对象和纳排标准** 回顾性纳入2014年1月至2024年3月期间复旦大学附属华山医院确诊的初发PCNSL患者。纳入标准:(1)经组织或细胞病理学检查明确诊断为PCNSL;(2)临床资料、实验室检查及随访数据完整。排除标准:(1)合并其他恶性肿瘤或免疫缺陷状态;(2)有器官移植或免疫抑制治疗史;(3)临床资料、实验室检查及随访数据不完整。本研究经复旦大学附属华山医院伦理委员会批准(批准号:2022-1009),所有受试者在参与前已充分了解研究目的,并签署知情同意书。

**研究终点和变量** 本研究以患者的总生存期(overall survival, OS)为终点事件,绘制ROC曲线,并根据最大约登指数确定最佳截断值,将患者的人口统计学和临床资料划分为二分类变量。各变量具体分组标准见表1。

**资料收集及随访** 在治疗开始前,收集患者的人口统计学和临床资料。人口统计学资料包括年龄和性别;临床资料包括外周血白细胞(white blood cell, WBC)计数、中性粒细胞计数、淋巴细胞计数、血清β2-微球蛋白(beta-2 microglobulin, β2-MG)、白蛋白(albumin, ALB)、乳酸脱氢酶(lactate dehydrogenase, LDH)、D-二聚体、总胆红素,以及脑脊液(cerebrospinal fluid, CSF)蛋白、脑脊液肿瘤细胞情况。此外,还记录患者的KPS评分、ECOG-PS评分、病灶的数量与部位、IELSG评分和MSKCC评分和初始治疗方案。同时,计算患者的中性粒细胞与淋巴细胞比值(neutrophil-to-lymphocyte ratio, NLR)和预测营养指数(prognostic nutritional index, PNI),  $PNI=10 \times \text{血清白蛋白浓度}(\text{g/dL}) + 0.005 \times \text{外周血淋巴细胞计数}(/\text{mm}^3)$ 。

通过电话或门诊随访确认患者生存状态,随访截至2024年6月。OS定义为从初次诊断至因任何原因导致的死亡或最后一次随访的时间间隔。无进展生存期(progression free survival, PFS)定义为从最初诊断PCNSL到疾病进展、任何原因死亡或最后随访日期的持续时间。

**统计学分析** 分类变量用频数(*n*)和百分比(%)来描述。采用最大约登指数来确定计量资料的临界值,随后将患者分为高组和低组。使用R软件中的“glmnet”包将所有数据完整的变量纳入LASSO回归分析。该模型在Lambda最小值处筛选候选变量,随后进行多因素COX比例风险回归分析,以确定与OS显著相关的预后因素。采用Kaplan-Meier法绘制生存曲线,并通过Log-rank检验进行组间比较。这些因素随后被整合以构建nomogram,新预后模型被用于绘制生存曲线,时间依赖性ROC曲线和校准曲线。所有统计分析均采用R软件4.3.3版进行, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

## 结 果

**入组患者临床特征** 共纳入289例新诊断的

PCNSL患者,根据最大约登指数将计量资料分为二分类变量或多分类变量。患者中64.0%是男性,年龄 $\geq 46$ 岁的患者占86.5%。51.2%的患者ECOG PS评分 $\geq 3$ 。大部分患者接受HD-MTX为基础的初始化疗方案(84.4%),只有1.0%的患者接受全脑放疗(whole brain radiotherapy, WBRT)。根据IELSG评分系统,6.6%的患者为高危,而根据MSKCC评分系统,69.2%的患者为高危。289例患者的临床特征见表1。

表1 289例PCNSL患者的一般临床资料

Tab 1 Clinical characteristics of 289 PCNSL patients

Characteristics	Case [n(%)]
Gender	
Female	104 (36.0)
Male	185 (64.0)
Age (y)	
<46	39 (13.5)
$\geq 46$	250 (86.5)
ECOG-PS	
<3	141 (48.8)
$\geq 3$	148 (51.2)
LDH (IU/L)	
<240	226 (78.2)
$\geq 240$	63 (21.8)
β2-MG (mg/L)	
<1.16	86 (29.8)
$\geq 1.16$	203 (70.2)
Lymphocyte ( $\times 10^9/L$ )	
<2.86	262 (90.7)
$\geq 2.86$	27 (9.3)
WBC ( $\times 10^9/L$ )	
<8.63	153 (52.9)
$\geq 8.63$	136 (47.1)
Neutrophil ( $\times 10^9/L$ )	
<5.7	141 (48.8)
$\geq 5.7$	148 (51.2)
D-dimer (mg/L)	
<2.93	229 (79.2)
$\geq 2.93$	60 (20.8)
ALB (g/L)	
<33.6	42 (14.5)
$\geq 33.6$	247 (85.5)
Total bilirubin ( $\mu\text{mol/L}$ )	
<7.9	161 (55.7)
$\geq 7.9$	128 (44.3)
Deep lesions	
No	149 (51.6)

(续表 1)

Characteristics	Case [n(%)]
Yes	140 (48.4)
Multiple lesions	
No	121 (41.9)
Yes	168 (58.1)
PNI	
<48.6	186 (64.4)
≥48.6	103 (35.6)
NLR	
<1.93	48 (16.6)
≥1.93	241 (83.4)
CSF protein (g/L)	
< 0.6	109 (37.7)
≥0.6	116 (40.1)
Missing	64 (22.1)
CSF tumor cells	
No	162 (56.1)
Yes	63 (21.8)
Missing	64 (22.1)
IELSG stratification	
Low risk	44 (15.2)
Median risk	162 (56.1)
High risk	19 (6.6)
Missing	64 (22.1)
MSKCC stratification	
Low risk	72 (24.9)
Median risk	17 (5.9)
High risk	200 (69.2)
Initial regimen	
HD-MTX+RTX	244 (84.4)
HD-MTX+RTX+IDA	33 (11.4)
MATRix	9 (3.1)
WBRT	3 (1.0)

ECOG PS: Eastern Cooperative Oncology Group performance status; LDH: Lactate dehydrogenase;  $\beta$ 2-MG:  $\beta$ 2-microglobulin; WBC: White blood cell; ALB: Albumin; Deep lesions: Tumor affecting in deep brain tissues included the basal ganglia, corpus callosum, brainstem, periventricular regions and cerebellum; PNI: Prognostic Nutritional Index; NLR: Neutrophil-to-lymphocyte ratio; IELSG: International Extranodal Lymphoma Study Group; MSKCC: Memorial Sloan Kettering Cancer Center; HD-MTX: High-dose methotrexate; RTX: Rituximab; IDA: Idarubicin; MATRix: Methotrexate+rituximab+cytarabine+thiotepa; WBRT: Whole brain radiotherapy.

**LASSO 回归结合多因素 COX 回归筛选预后因素** 采用 LASSO 回归对表 1 中年龄、性别、ECOG-PS、LDH、 $\beta$ 2-MG、D-二聚体、总胆红素、病灶深部

累及/多发、PNI 指标、NLR 指标,以及脑脊液蛋白、脑脊液肿瘤细胞和初始治疗方案这 14 个参数进行筛选。通过 10 重交叉验证对 LASSO 模型中的正则化参数  $\lambda$  进行优化,在  $\lambda$  值最小(Lambda.min)处,筛选出 ECOG-PS 评分、D-二聚体、NLR、年龄和深部累及 5 个具有统计学意义的变量,可用于构建最优 LASSO 回归模型。随后,将上述 5 个变量纳入多因素 COX 回归分析,以进一步筛选出与 OS 相关的预后因素。结果显示:ECOG-PS、D-二聚体、NLR 和年龄为 OS 的预后因素,而深部累及未达到统计学显著性水平(表 2)。

**表 2 多因素 COX 回归分析 PCNSL 的预后影响因素**

**Tab 2 Multivariate COX regression analysis for prognostic factors of PCNSL**

Factors	P	HR	(95%CI)
ECOG-PS	<0.001	1.996	1.334-2.985
D-dimer (mg/L)	0.009	1.750	1.151-2.660
NLR	0.033	1.929	1.053-3.532
Age (y)	0.006	3.547	1.433-8.780
Deep lesions	0.216	1.282	0.865-1.901

ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group performance status; NLR: Neutrophil-to-lymphocyte ratio; Deep lesions: Tumor affecting in deep brain tissues included the basal ganglia, corpus callosum, brainstem, periventricular regions and cerebellum.

**PCNSL 患者的 PFS 和 OS 生存分析** 入组患者的中位 PFS 和 OS 值分别为 12.8 和 63.2 个月。根据多因素 COX 回归分析结果绘制 Kaplan-Meier 曲线并进行 Log-rank 检验。PFS 生存分析中,ECOG-PS 评分<3 组的中位 PFS 显著长于评分≥3 组( $P=0.0003$ ),其余变量未发现具有统计学意义的差异。OS 生存分析中,年龄<46 岁组的 OS 生存率显著高于≥46 岁组( $P=0.0003$ ),ECOG-PS 评分<3 组的 OS 生存率显著高于评分≥3 组( $P<0.0001$ )。以疾病特征变量 D-二聚体进行分组,D-二聚体<2.93 mg/L 组的 OS 生存率显著高于≥2.93 mg/L 组( $P=0.0023$ )。以 NLR 为分组变量,NLR<1.93 组的 OS 生存率显著高于 NLR≥1.93 组( $P=0.0120$ )。综上所述,在 Kaplan-Meier 生存分析中,年龄、ECOG-PS 评分、D-二聚体和 NLR 均与患者的 OS 预后密切相关,其组间差异均有统计学意义(图 1)。

**通过预后因素建立 PCNSL 较短 OS 事件发生的风险列线图模型** 根据多变量 COX 回归分析结果,将 4 个预后因素纳入最终的预后模型,应用 R 语

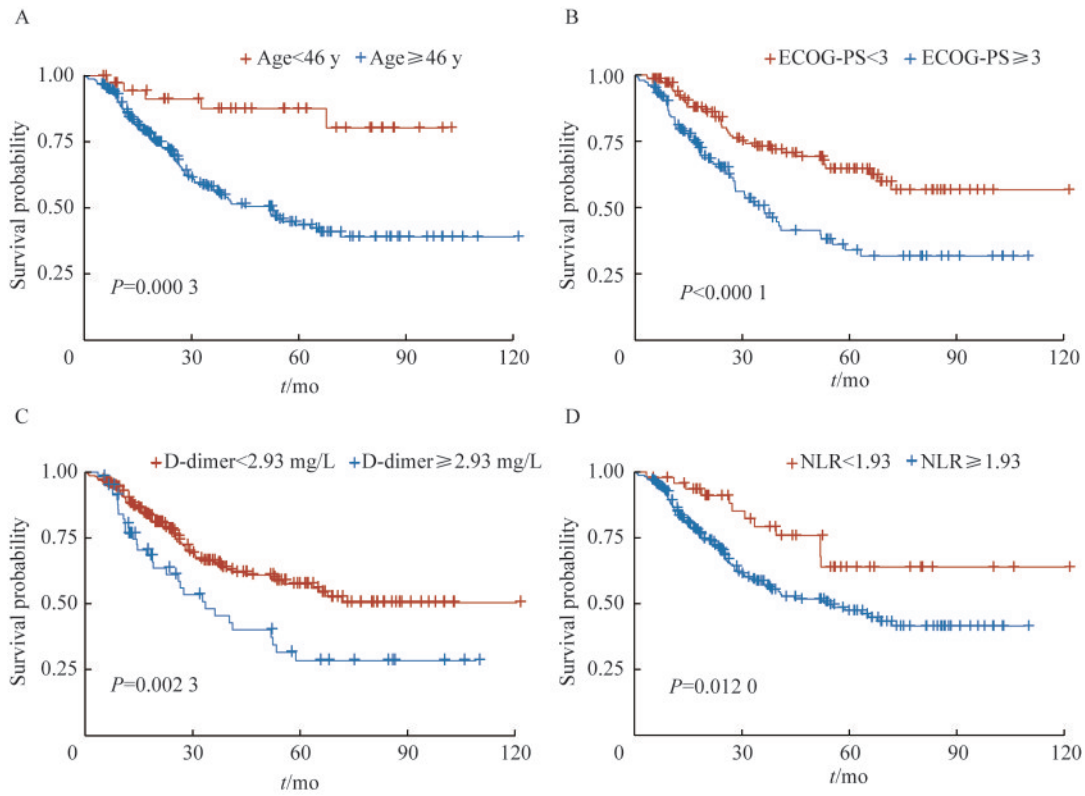


图1 PCNSL患者OS预后因素的Kaplan-Meier曲线

Fig 1 Kaplan-Meier curves of prognostic factors for OS of PCNSL patients

言绘制PCNSL较短OS事件发生的风险列线图模型(图2)。结果显示:年龄 $\geq 46$ 岁的患者,列线图模型评分增加100分;ECOG PS评分 $\geq 3$ 分的患者,列线图模型评分增加53分;D-二聚体 $\geq 2.93$  mg/L的患者,列线图模型评分增加43分;NLR $\geq 1.93$ 的患

者,列线图模型评分增加53分。若以上4个变量均不符合条件,列线图模型评分增加0分。收集上述所有变量的模型评分并计算总分,然后在“总分”刻度上的垂直线处,找到患者对应的1年、3年、5年的生存概率。

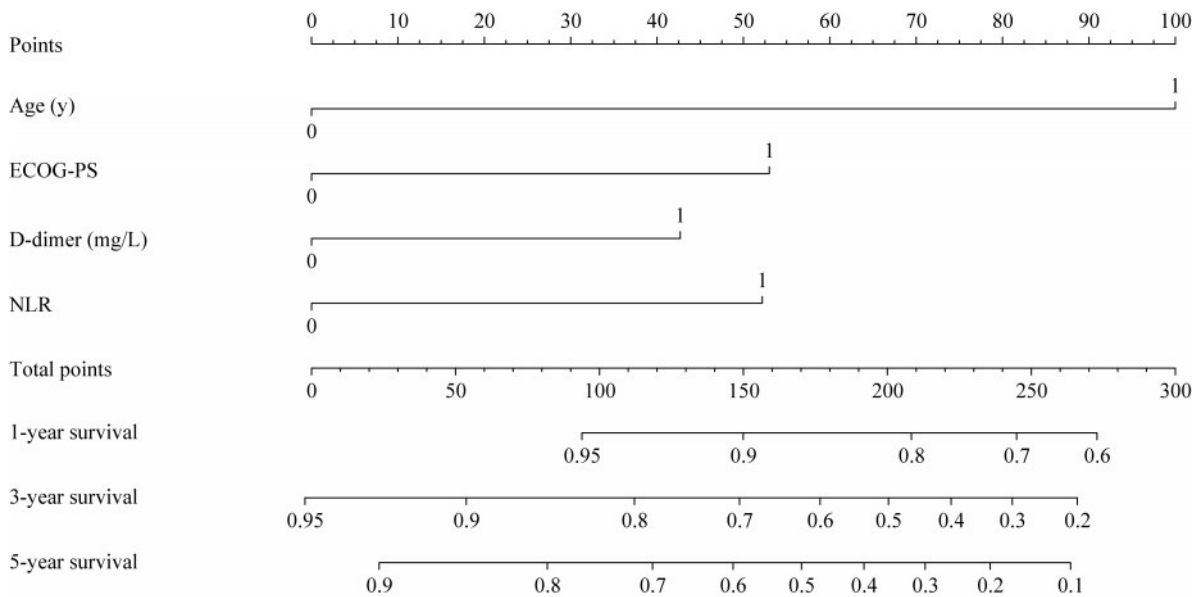
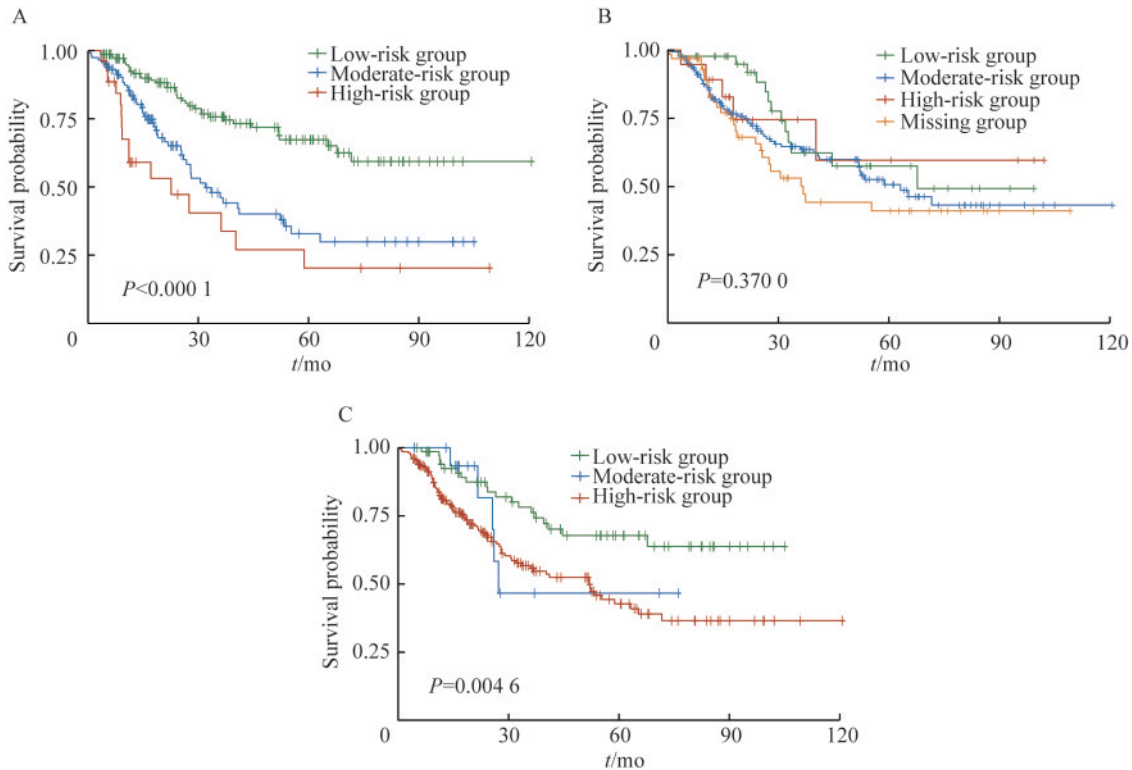


图2 PCNSL患者总生存期的预后模型列线图

Fig 2 Nomogram of the prediction model for OS of PCNSL patients

分析列线图模型对 PCNSL 的 OS 危险分层能力 根据列线图模型计算的总风险评分,采用三分位法将患者分为 3 个预后亚组:低风险组(评分 0~153 分,  $n=145$ )、中风险组(评分 196~206 分,  $n=117$ )和高风险组(评分  $\geq 249$  分,  $n=27$ )。Kaplan-Meier 生存分析显示,基于列线图模型的风险分层能够有效区分不同风险组患者的生存预后 ( $P < 0.000 1$ )。该模型将

患者分为 3 个具有显著生存差异的亚组,表明其具有良好的风险分层能力。在相同的患者队列中,我们也评估了现有预后评分系统的表现。IELSG 评分系统在本研究人群中未能显示出显著的风险分层效果 ( $P=0.370 0$ ),而 MSKCC 评分系统虽然达到了统计学显著性 ( $P=0.004 6$ ),但其风险组间的区分度相对有限,特别是低风险与中风险组间的区分度(图 3)。



A-C: Nomogram, IELSG and MSKCC risk group, respectively.

图3 PCNSL 患者列线图预后模型与传统模型的 Kaplan-Meier 曲线

Fig 3 Kaplan-Meier curves for OS of PCNSL patients according to nomogram and traditional prediction model

对列线图模型进行评价 为了评价列线图模型对较短 OS 事件发生风险预测的准确性,本研究绘制了时间依赖性 ROC 曲线。研究显示:该模型在 1 年、3 年和 5 年的预测中具有较高的辨别能力。其中,1 年的 AUC 为 0.700 (95%CI: 0.614~0.786),3 年时为 0.725 (95%CI: 0.654~0.796),5 年时为 0.742 (95%CI: 0.657~0.827)。3 个时间点的 AUC 值均保持在 0.70 以上,表明模型在各节点保持较稳定的预测效能(图 4)。校准曲线分析评估了该模型在 1 年、3 年及 5 年 OS 预测中的校准性能。结果显示,模型预测与实际观察的生存概率在 3 个时间节点拟合度较高,具有良好的一致性(图 5)。表明该预测模型在短期和长期生存评估中均具有可靠的

校准能力。

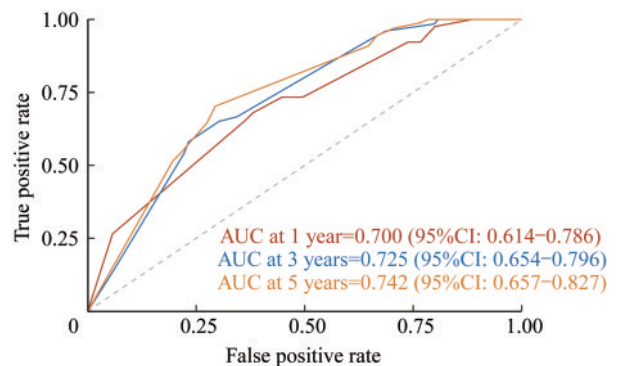
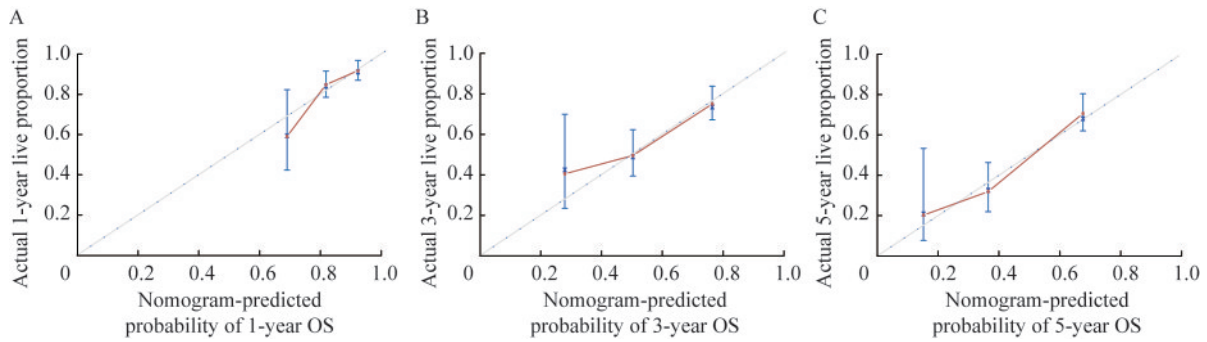


图4 PCNSL 患者列线图预后模型的时间依赖性 ROC 曲线  
Fig 4 Time-dependent ROC curve values of the nomogram prediction model for PCNSL patients



Calibration plot for the 4-predictor model based on 289 patients, with 104 death events observed within 5 years. The grey dashed line indicates perfect prediction. The red solid line shows bias-corrected performance via bootstrap resampling (B=1 000 repetitions).

图5 PCNSL患者列线图预后模型的校正曲线

Fig 5 Calibration curve of the nomogram prediction model for predicting OS of PCNSL patients

## 讨 论

PCNSL是一种罕见且具有高度侵袭性的中枢神经系统恶性肿瘤,在老年人群中发病率呈上升趋势。目前的标准治疗以HD-MTX为基础的化疗,具有很高的初始反应率,然而针对R/R PCNSL的最佳治疗策略仍未达成共识<sup>[3]</sup>。因此,建立一个可靠的预后模型,对于改善初始诱导治疗方案和优化PCNSL患者的生存结果至关重要。

我们使用LASSO回归和多变量COX回归分析来评估PCNSL患者的各种临床参数,将年龄、ECOG-PS评分、D-二聚体和NLR 4个预后危险因素纳入nomogram模型,并将其对应的评分相加,根据总分来预测患者的生存概率。结果显示这4个因素均与OS显著相关,较差的OS与较高的年龄、ECOG-PS评分、D-二聚体水平和NLR比值相关。

年龄已被公认为PCNSL预后不良的危险因素。目前常用的IELSG和MSKCC预后评分系统均将年龄纳入预后不良的预测因素<sup>[7,11]</sup>。PCNSL的诊断中位年龄为65岁,60岁以上的患者占病例总数的50%,而年龄≥80岁的患者占20%<sup>[12]</sup>。在美国,65岁及以上人群中PCNSL的发病率仍在持续增加<sup>[13]</sup>。尽管PCNSL对化疗高度敏感,患者接受HD-MTX为主的多药初始治疗后大多可达完全缓解(complete response, CR),但30%~50%的患者因高龄、延迟神经毒性、耐药性或复发等因素无法从强化治疗中长期获益<sup>[14]</sup>。年长患者因免疫功能下降、治疗耐受性较差以及合并多种慢性疾病等原因,预后通常较差。流行病学数据显示,PCNSL患

者的中位OS在过去40年中从12.5个月提高至26个月,但这一改善主要限于年轻患者,而年龄≥70岁的患者中位OS仅从6个月增至7个月<sup>[15]</sup>。尽管新治疗策略不断发展,老年PCNSL患者的预后改善仍面临显著挑战。

ECOG-PS评分是评估癌症患者身体功能和日常生活能力的标准化系统,得分越高表明表现越差。作为常用预测指标,它常被纳入各种预后模型来预测PCNSL患者的生存<sup>[16]</sup>,也被用于PCNSL相关临床研究,以评估患者入组资格<sup>[17]</sup>。ECOG-PS评分较低的患者往往表现出更高的治疗耐受性,促使临床医师采取更为积极的治疗策略。

NLR是监测全身性炎症的新指标,也是评估肿瘤预后的潜在生物标志物。一项回顾性研究显示,NLR与接受移植治疗的多发性骨髓瘤(multiple myeloma, MM)患者的PFS和OS相关<sup>[18]</sup>。此外,无论是否使用皮质类固醇治疗,初始诊断时NLR升高与PCNSL患者预后不良相关。Tropan等<sup>[19]</sup>证明了NLR在DLBCL患者中作为独立预后因素的价值。Keam等<sup>[20]</sup>也发现治疗前高NLR与接受R-CHOP治疗的DLBCL患者的PFS和OS显著相关。Cengiz等<sup>[21]</sup>发现蕈样肉芽肿患者确诊时的高NLR与晚期疾病阶段和疾病进展风险增加相关。这些结果表明系统性炎症与癌症进展密切相关,NLR可用于预测癌症患者的反应和生存率。中性粒细胞作为先天免疫系统的重要组成部分,参与肿瘤的发展过程。它们能促进肿瘤微环境的形成,增加基因组不稳定性,并通过产生趋化因子和细胞因子促进血管生成和淋巴管生成,发挥强大的肿瘤促进作用<sup>[22]</sup>。另一方面,宿主免疫系统中的淋巴细胞则展

现出有益的抗肿瘤作用<sup>[23]</sup>。已有研究在黑色素瘤和乳腺癌中证实了免疫细胞浸润与临床预后之间的关系<sup>[24-25]</sup>。因此,治疗前高NLR可能是不良预后因素。本研究提示,治疗前的高NLR或可作为PCNSL患者OS较差的标志物。

D-二聚体水平升高在癌症患者中通常提示凝血和纤溶活性高,以及更严重的炎症状态和更高的肿瘤负担<sup>[26]</sup>。研究发现,高水平D-二聚体的DLBCL患者OS较差<sup>[27]</sup>。本研究首次证明了其在预测PCNSL患者预后方面的潜在价值。

作为临床常用的PCNSL预后评估工具,IELSG和MSKCC评分系统在强化化疗方案广泛应用的治疗背景下存在局限性:IELSG评分依赖脑脊液蛋白水平,因此无法完整评估存在腰椎穿刺禁忌证的患者。Gao等<sup>[8]</sup>报道MSKCC评分不能准确区分PCNSL低危和中危患者。本研究构建的新预后模型通过纳入多维指标,展现出较好的风险区分能力。Kaplan-Meier分析显示:基于新模型划分的3个风险组(低危、中危、高危)患者的OS呈现显著分层( $P < 0.0001$ ),且生存曲线保持合理间距无交叉。该模型能有效识别预后不良的高危人群,可为临床决策提供参考。

本研究也存在局限性:单中心研究缺乏外部验证,回顾性数据收集方式可能存在选择性偏倚。然而,考虑到PCNSL是临床罕见疾病,且本研究基于较大样本量和长达10年的随访数据构建了预后模型,其临床价值仍值得肯定。

本研究构建并验证了一个基于常规临床参数的PCNSL预后预测列线图模型。该模型通过整合多维度临床指标,实现了对患者的个体化风险评估和危险度分层。该预测工具显示出良好的判别效能和校准度,可为临床医师在新诊断PCNSL患者的预后评估和治疗决策制定方面提供参考。

**作者贡献声明** 缪夏奇 数据采集,论文撰写。邵彬甜,凌玉楠 数据统计和分析,论文修订。李倩,马晶晶,林之光,张梦雪 数据统计和分析,文献检索和整理。陈波斌,马燕 研究指导,论文修订。

**利益冲突声明** 所有作者均声明不存在利益冲突。

## 参 考 文 献

- [ 1 ] SCHAFF LR, GROMMES C. Primary central nervous system lymphoma[J].*Blood*, 2022, 140(9): 971-979.
- [ 2 ] HOULLIER C, SOUSSAIN C, GHESQUIÈRES H, et al. Management and outcome of primary CNS lymphoma in the modern era: an LOC network study [J].*Neurology*, 2020, 94(10): e1027-e1039.
- [ 3 ] CALIMERI T, STEFFANONI S, GAGLIARDI F, et al. How we treat primary central nervous system lymphoma [J].*ESMO Open*, 2021, 6(4): 100213.
- [ 4 ] WU J, DUAN L, ZHANG L, et al. Fomustine, teniposide and dexamethasone versus high-dose methotrexate plus cytarabine in newly diagnosed primary CNS lymphoma: a randomised phase 2 trial [J].*J Neurooncol*, 2018, 140(2): 427-434.
- [ 5 ] YANG H, XUN Y, YANG A, et al. Advances and challenges in the treatment of primary central nervous system lymphoma [J].*J Cell Physiol*, 2020, 235(12): 9143-9165.
- [ 6 ] GROMMES C, RUBENSTEIN JL, DEANGELIS LM, et al. Comprehensive approach to diagnosis and treatment of newly diagnosed primary CNS lymphoma [J].*Neuro Oncol*, 2019, 21(3): 296-305.
- [ 7 ] ABREY LE, BEN-PORAT L, PANAGEAS KS, et al. Primary central nervous system lymphoma: the Memorial Sloan-Kettering Cancer Center prognostic model [J].*J Clin Oncol*, 2006, 24(36): 5711-5715.
- [ 8 ] GAO Y, WEI L, KIM SJ, et al. A novel prognostic marker for primary CNS lymphoma: lactate dehydrogenase-to-lymphocyte ratio improves stratification of patients within the low and intermediate MSKCC risk groups [J].*Front Oncol*, 2021, 11: 696147.
- [ 9 ] SHIELS MS, PFEIFFER RM, BESSON C, et al. Trends in primary central nervous system lymphoma incidence and survival in the U.S. [J].*Br J Haematol*, 2016, 174(3): 417-424.
- [ 10 ] YU J, DU H, YE X, et al. High-dose methotrexate-based regimens and post-remission consolidation for treatment of newly diagnosed primary CNS lymphoma: meta-analysis of clinical trials [J].*Sci Rep*, 2021, 11(1): 2125.
- [ 11 ] FERRERI AJ, BLAY JY, RENI M, et al. Prognostic scoring system for primary CNS lymphomas: the International Extranodal Lymphoma Study Group experience [J].*J Clin Oncol*, 2003, 21(2): 266-272.
- [ 12 ] SIEGAL T, BAIREY O. Primary CNS lymphoma in the elderly: the challenge [J].*Acta Haematol*, 2019, 141(3):

- 138-145.
- [13] O'NEILL BP, DECKER PA, TIEU C, *et al.* The changing incidence of primary central nervous system lymphoma is driven primarily by the changing incidence in young and middle-aged men and differs from time trends in systemic diffuse large B-cell non-Hodgkin's lymphoma [J]. *Am J Hematol*, 2013, 88(12):997-1000.
- [14] LANGNER-LEMERCIE S, HOUILLIER C, SOUSSAIN C, *et al.* Primary CNS lymphoma at first relapse/progression: characteristics, management, and outcome of 256 patients from the French LOC network [J]. *Neuro Oncol*, 2016, 18(9):1297-1303.
- [15] MENDEZ JS, OSTROM QT, GITTLEMAN H, *et al.* The elderly left behind—changes in survival trends of primary central nervous system lymphoma over the past 4 decades [J]. *Neuro Oncol*, 2018, 20(5):687-694.
- [16] JELICIC J, STAUFFER LARSEN T, BUKUMIRIC Z, *et al.* Prognostic models in primary central nervous system lymphoma patients: a systematic review [J]. *Crit Rev Oncol Hematol*, 2021, 161:103341.
- [17] CHO H, CHANG JH, KIM YR, *et al.* The role of upfront autologous stem cell transplantation in high-risk younger patients with primary central nervous system lymphoma [J]. *Br J Haematol*, 2016, 174(3):444-453.
- [18] MIKULSKI D, KOŚCIELNY K, NOWICKI M, *et al.* Neutrophil to lymphocyte ratio (NLR) impact on the progression-free survival and overall survival of multiple myeloma patients treated with high-dose chemotherapy and autologous stem cell transplantation [J]. *Leuk Lymphoma*, 2023, 64(1):98-106.
- [19] TROPAN K, DEUTSCH A, GERGER A, *et al.* The derived neutrophil to lymphocyte ratio is an independent prognostic factor in patients with diffuse large B-cell lymphoma [J]. *Br J Cancer*, 2014, 110(2):369-374.
- [20] KEAM B, HA H, KIM TM, *et al.* Neutrophil to lymphocyte ratio improves prognostic prediction of International Prognostic Index for patients with diffuse large B-cell lymphoma treated with rituximab, cyclophosphamide, doxorubicin, vincristine and prednisone [J]. *Leuk Lymphoma*, 2015, 56(7):2032-2038.
- [21] CENGIZ FP, EMIROGLU N, OZKAYA DB, *et al.* Prognostic evaluation of neutrophil/lymphocyte ratio in patients with mycosis fungoides [J]. *Ann Clin Lab Sci*, 2017, 47(1):25-28.
- [22] COUSSENS LM, WERB Z. Inflammation and cancer [J]. *Nature*, 2002, 420(6917):860-867.
- [23] SPURRELL EL, LOCKLEY M. Adaptive immunity in cancer immunology and therapeutics [J]. *Ecancermedicalscience*, 2014, 8:441.
- [24] HILLEN F, BAETEN CI, VAN DE WINKEL A, *et al.* Leukocyte infiltration and tumor cell plasticity are parameters of aggressiveness in primary cutaneous melanoma [J]. *Cancer Immunol Immunother*, 2008, 57(1):97-106.
- [25] MAHMOUD SM, PAISH EC, POWE DG, *et al.* Tumor-infiltrating CD8+ lymphocytes predict clinical outcome in breast cancer [J]. *J Clin Oncol*, 2011, 29(15):1949-1955.
- [26] GENG Y, JIAN C, YANG S, *et al.* The prognostic value of D-dimer in *de novo* acute myeloid leukemia [J]. *Am J Med Sci*, 2016, 352(2):129-133.
- [27] RAHCHAMANI M, SEDGHI M, HAKIMI A, *et al.* Prognostic value of red blood cell distribution width and D-dimer in diffuse large B-cell lymphoma: systematic review and meta-analysis [J]. *Cancer Rep (Hoboken)*, 2024, 7(1):e1936.

(收稿日期:2025-02-02; 编辑:张秀峰)