

基线 PET 代谢参数联合 Bcl-2/c-Myc 蛋白双表达在预测原发胃肠道弥漫性大 B 细胞淋巴瘤患者危险度分层中的价值

蒋冲¹ 来瑞鹤¹ 孙一文¹ 李爱梅¹ 丁重阳² 滕月¹

¹南京大学医学院附属鼓楼医院核医学科,南京 210008;²南京医科大学第一附属医院核医学科,南京 210029

通信作者:滕月, Email: tengyue_nmmail@163.com

【摘要】 目的 探索基线 PET 代谢参数联合 B 淋巴细胞瘤-2 (Bcl-2)/细胞-髓细胞瘤病毒癌基因 (c-Myc) 蛋白双表达 (DE) 在预测原发胃肠道弥漫性大 B 细胞淋巴瘤 (PGI-DLBCL) 患者危险度分层中的价值。方法 回顾性分析 2011 年 3 月至 2019 年 11 月间南京大学医学院附属鼓楼医院和南京医科大学第一附属医院 74 例经病理证实为 PGI-DLBCL 的患者 (男 33 例、女 41 例, 年龄 20~87 岁), 患者治疗前均接受基线 PET/CT 检查。利用 $SUV_{max} \geq 2.5$ 作为病灶边界进行自动勾画, 计算肿瘤代谢体积 (MTV) 和病灶糖酵解总量 (TLG)。利用免疫组织化学法分析患者 Bcl-2 及 c-Myc 蛋白表达; 建立包含 MTV 和 DE 的预后预测模型, 将患者分为 3 组: 低危组 (低 MTV 和非 DE)、中危组 (高 MTV 或 DE) 和高危组 (高 MTV 和 DE)。采用 Kaplan-Meier 生存分析、log-rank 检验、多因素 Cox 比例风险回归模型对无进展生存 (PFS) 及总生存 (OS) 进行预后分析。结果 74 例患者中, 20 例复发或进展、13 例死亡, 29.7% (22/74) 的患者 DE 阳性。多因素分析结果提示, MTV [风险比 (HR) = 9.110, 95% CI: 1.429~18.615, $P=0.012$] 和 DE (HR = 9.837, 95% CI: 1.690~57.260, $P=0.011$) 是 PFS 的独立预测因素, 而 MTV (HR = 12.470, 95% CI: 3.356~46.336, $P<0.001$) 是 OS 的独立预测因素。所构建的 PFS 预后预测模型中, 低危组 ($n=42$) 与中危组 ($n=20$) 的生存曲线差异有统计学意义 ($\chi^2=7.84$, $P=0.005$), 中危组与高危组 ($n=12$) 的生存曲线差异也有统计学意义 ($\chi^2=18.72$, $P<0.001$)。结论 MTV 和 DE 能够独立预测 PGI-DLBCL 患者的 PFS, MTV 能够独立预测 OS。MTV 联合 DE 构建的 PFS 预后预测模型能够很好地对患者进行危险度分层。

【关键词】 淋巴瘤, 大 B 细胞, 弥漫性; 胃肠道; 基因, bcl-2; 原癌基因蛋白质 c-myc; 正电子发射断层显像术

DOI: 10.3760/cma.j.cn321828-20220817-00266

Prognostic stratification of baseline PET metabolic parameters combined with Bcl-2/c-Myc dual expression in patients with primary gastrointestinal diffuse large B-cell lymphoma

Jiang Chong¹, Lai Ruihe¹, Sun Yiwu¹, Li Aimei¹, Ding Chongyang², Teng Yue¹

¹Department of Nuclear Medicine, Nanjing Drum Tower Hospital, the Affiliated Hospital of Nanjing University Medical School, Nanjing 210008, China; ²Department of Nuclear Medicine, the First Affiliated Hospital of Nanjing Medical University, Nanjing 210029, China

Corresponding author: Teng Yue, Email: tengyue_nmmail@163.com

【Abstract】 **Objective** To explore whether baseline PET metabolic parameters combined with B-cell lymphoma-2 (Bcl-2)/cellular-myelocytomatosis viral oncogene (c-Myc) dual expression (DE) can improve the prognostic stratification of patients with primary gastrointestinal diffuse large B-cell lymphoma (PGI-DLBCL). **Methods** From March 2011 to November 2019, 74 patients (33 males, 41 females; age: 20–87 years) pathologically diagnosed with PGI-DLBCL prior to treatment in Nanjing Drum Tower Hospital, the Affiliated Hospital of Nanjing University Medical School and the First Affiliated Hospital of Nanjing Medical University were retrospectively included. Baseline PET/CT scans were calculated automatically using the boundaries of voxels presenting a $SUV_{max} \geq 2.5$, and metabolic tumor volume (MTV) and total lesion glycolysis (TLG) were determined. Expressions of Bcl-2 and c-Myc were detected at protein levels by immunohistochemistry (IHC). A predicting model comprised of MTV and DE was constructed and patients were divided into 3 groups, including low-risk group (low MTV and non-DE), mediate-risk group (high MTV or DE) and high-risk group (high MTV and DE). The distributions of progression-free survival (PFS) and overall

survival (OS) rates were estimated using the Kaplan-Meier method, log-rank test and Cox proportional hazards model. **Results** Of 74 patients, 20 relapsed or progressed, 13 died, and 29.7% (22/74) patients were DE positive. Multivariate analysis revealed that MTV (hazard ratio (HR)=9.110, 95% CI: 1.429–18.615, $P=0.012$) and DE (HR=9.837, 95% CI: 1.690–57.260, $P=0.011$) were independent predictors of PFS, while MTV (HR=12.470, 95% CI: 3.356–46.336, $P<0.001$) was the only independent predictor of OS. In the predicting model for PFS, low-risk group ($n=42$) and mediate-risk group ($n=20$) exhibited significant difference ($\chi^2=7.84$, $P=0.005$), and mediate-risk group and high-risk group ($n=12$) also exhibited significant difference ($\chi^2=18.72$, $P<0.001$). **Conclusions** MTV and DE can independently predict PFS of patients with PGI-DLBCL, and MTV can independently predict OS. The predicting model for PFS combining MTV with DE may further improve the ability of clinicians to stratify patients in terms of differential prognoses.

【Key words】 Lymphoma, large B-cell, diffuse; Gastrointestinal tract; Genes, bcl-2; Proto-oncogene proteins c-myc; Positron-emission tomography

DOI:10.3760/cma.j.cn321828-20220817-00266

胃肠道是非霍奇金淋巴瘤最常见的结外累及部位,其中原发胃肠道弥漫性大 B 细胞淋巴瘤(primary gastrointestinal diffuse large B-cell lymphoma, PGI-DLBCL)是最主要的病理亚型^[1]。PGI-DLBCL 的治疗方式包括化疗、放疗、手术以及联合治疗等,其最佳治疗方案的选择仍具争议^[1]。环磷酰胺+多柔比星+长春新碱+泼尼松(cyclophosphamide+doxorubicin+vincristine+prednisone, CHOP)化疗方案是 DLBCL 曾经的一线治疗方案,随着利妥昔单抗克隆抗体(rituximab)的加入(即 R-CHOP 化疗方案),临床最常用的国际预后指数(international prognostic index, IPI)的预测能力已受到广泛质疑,研究表明其无法从部分患者中准确识别出低危及高危患者^[2]。对 PGI-DLBCL 患者的生存预后进行准确的危险度分层,可以更有利于个性化治疗方案的制定。

PET 代谢参数,包括肿瘤代谢体积(metabolic tumor volume, MTV)和病灶糖酵解总量(total lesion glycolysis, TLG),已被证明是 PGI-DLBCL 患者预后预测因子^[3]。B 淋巴细胞瘤-2(B-cell lymphoma-2, Bcl-2)/细胞-髓细胞瘤病毒癌基因(cellular-myelocytomatosis viral oncogene, c-Myc)蛋白双表达(dual expression, DE)作为 DLBCL 患者疾病复发或存活的预后因素也越来越受到关注^[4]。本研究将探索基线 PET 代谢参数和 Bcl-2/c-Myc 蛋白 DE 在 PGI-DLBCL 患者中的预后作用,并尝试构建预后预测模型。

资料与方法

1. 研究对象。回顾性分析 2011 年 3 月至 2019 年 11 月期间在南京大学医学院附属鼓楼医院和南京医科大学第一附属医院接受基线¹⁸F-FDG PET/CT 检查的 74 例 PGI-DLBCL 患者影像资料,其中男 33 例、女 41 例,年龄 20~87 岁。PGI-DLBCL 判断依据 Dawson 标准^[5]:无表浅淋巴结肿大;WBC 总数及分

类均正常;胸部 X 线检查中未见纵隔肿大淋巴结;手术时除胃肠道受累部位及其区域淋巴结外,无其他肉眼所见的侵犯;肝及脾正常。纳入标准:(1)符合 Dawson 标准^[5];(2)经病理证实为 PGI-DLBCL;(3)患者均接受标准的 R-CHOP 化疗方案。排除标准:(1)既往有其他肿瘤病史;(2)曾接受治疗,包括化疗、放疗或手术治疗等;(3)失访。通过查找病例,收集患者临床信息,包括性别、年龄、B 症状、美国东部肿瘤协作组行为状态(Eastern Cooperative Oncology Group performance status, ECOG PS)评分、IPI 评分、乳酸脱氢酶(lactate dehydrogenase, LDH)、Ann Arbor 分期。本研究经南京大学医学院附属鼓楼医院伦理委员会批准(伦理编号:2021-624-02),患者均签署知情同意书。

2. IPI 分组标准及预测模型构建方法。IPI 评分标准包括年龄、ECOG PS 评分、Ann Arbor 分期、结外累及数目及 LDH 是否正常;年龄 ≤ 60 岁、ECOG PS 评分 0~1 分、Ann Arbor 分期 I~II 期、结外受侵数目 ≤ 1 个、LDH 在正常范围之内均为 0 分,否则为 1 分。其中,累计 0~1 分为低危组,2 分为中低危组,3 分为中高危组,4~5 分为高危组。根据多因素分析中 2 个独立风险因子(DE 和 MTV)构建无进展生存(progression-free survival, PFS)预后预测模型,即低危组(低 MTV 和非 DE)、中危组(高 MTV 或 DE)以及高危组(高 MTV 和 DE)。

3. 显像方法。所有患者行 PET/CT 检查前禁食 6 h 以上,血糖水平控制在 11.1 mmol/L 以下。根据患者体质量经前臂浅静脉注射¹⁸F-FDG(南京江原安迪科正电子研究发展有限公司)3.70~5.18 MBq/kg,注射后嘱患者静卧休息 50~60 min,然后患者于仰卧位平静呼吸下接受 PET/CT 图像采集。显像设备为荷兰 Philips GXL-16 PET/CT 仪和德国 Siemens Biograph 16HR PET/CT 仪,全身扫描范围由颅底至

大腿中部,必要时至双足水平。CT 扫描条件:管电压 120 kV、管电流 100 mA,层厚 2 mm(Philips GXL-16);管电压 120 kV、管电流 150~200 mA,层厚 5 mm(Siemens Biograph 16HR)。PET 扫描条件:采集 7~10 个床位,每个床位 1.5 min(Philips GXL-16);采集 6~7 个床位,每个床位 2.0 min(Siemens Biograph 16HR)。采集结束后,实施响应线图像重建,以此获得 CT、PET 的横断面、矢状面、冠状面图像;PET 图像采用 CT 数据进行衰减校正,合成 PET/CT 融合图像。

4. 图像分析。参照文献[6],采用 $SUV_{max} \geq 2.5$ 作为病灶边界,利用 Philips 工作站自带软件(CompassView 5.0)对原发病灶进行自动勾画,然后再经过医师核查去除非肿瘤区域,确保勾画范围准确,并计算 MTV 和 TLG。同时,勾画每例患者 PET/CT 显像多(单)发病灶 ROI,记录数值最大病灶的 SUV_{max} 。所有 PET/CT 影像资料均由 2 位经验丰富的高年资核医学科医师共同阅片,意见不一致时通过协商决定。

5. 免疫组织化学。采用自动免疫染色设备进行免疫组织化学染色,由 2 名经验丰富的病理科医师对数字病理切片进行判断。若抗体阳性肿瘤细胞占总细胞的百分比超过 30%,结果则判读为表达阳性^[7]。DE 阳性定义为 Bcl-2 及 c-Myc 表达均为阳性,其他情况则为 DE 阴性。

6. 统计学处理。采用 IBM SPSS 20.0 软件进行数据分析,不符合正态分布的定量资料用 $M(Q_1, Q_3)$ 表示;定性资料以频数(百分比)表示。采用 ROC 曲线计算 SUV_{max} 、MTV 及 TLG 最佳界值;利用 Kaplan-Meier 法进行生存分析,通过 log-rank 检验比较 MTV 和 DE 与 PFS(从诊断到疾病进展、复发以及任何原因导致死亡或随访终止的间隔时间)和总生存(overall survival, OS;从诊断到任何原因导致死亡或随访终止的间隔时间)的关系。采用单因素和多因素 Cox 比例风险回归模型筛选出 PFS 率及 OS 率独立预测因子。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

结 果

1. 一般资料。74 例患者中位随访 29.5 个月(范围:3~96 个月),其中 20 例复发或进展、13 例死亡。原发病灶 SUV_{max} 为 16.0(9.3, 23.7), MTV 为 79.0(34.4, 265.0) cm^3 , TLG 为 524.5(111.4, 1 445.6) g。免疫组织化学结果示 50.0%(37/74) 患者 c-Myc 表达阳性,43.2%(32/74) 患者 Bcl-2 表达阳性,共 29.7%

(22/74) 患者 DE 阳性。

2. 单因素及多因素分析结果。ROC 曲线分析确定 SUV_{max} 、MTV 和 TLG 的最佳界值分别为 25.6、223.6 cm^3 和 964.6 g, AUC 分别为 0.571、0.840 和 0.794。在单因素 Cox 回归分析中,性别、原发部位、ECOG PS 评分、Ann Arbor 分期、IPI 评分、DE、MTV 和 TLG 是 PFS 的风险因子[风险比(hazard ratio, HR)值:3.230~9.110,均 $P < 0.05$];ECOG PS 评分、Ann Arbor 分期、IPI 评分、DE、MTV 和 TLG 是 OS 的风险因子(HR 值:4.301~12.470,均 $P < 0.05$;表 1)。在多因素分析中,MTV(HR=9.110,95% CI:1.429~18.615, $P=0.012$)和 DE(HR=9.837,95% CI:1.690~57.260, $P=0.011$)均是 PFS 的独立预测因素,而 MTV(HR=12.470,95% CI:3.356~46.336, $P < 0.001$)是 OS 的独立预测因素。

3. MTV 和 DE 生存分析结果。Kaplan-Meier 生存曲线分析显示,MTV $> 223.6 cm^3$ 与 $\leq 223.6 cm^3$ 、DE 阳性与阴性患者的 PFS(χ^2 值:28.36、17.89,均 $P < 0.001$)与 OS(χ^2 值:22.52、7.50, P 值: < 0.001 、0.006)差异有统计学意义(图 1)。

4. PFS 生存预后模型及 IPI 分层比较。PFS 预后预测模型中,低危组($n=42$)与中危组($n=20$)之间 PFS 生存曲线差异有统计学意义($\chi^2=7.84$, $P=0.005$),中危组与高危组($n=12$)之间 PFS 生存曲线差异也有统计学意义($\chi^2=18.72$, $P < 0.001$)。IPI 低危组($n=37$)与中低危组($n=17$)之间 PFS 生存曲线差异无统计学意义($\chi^2=1.53$, $P=0.217$),并且高危组($n=7$)与中高危组($n=13$)之间 PFS 生存曲线差异也无统计学意义($\chi^2=0.53$, $P=0.468$)。Kaplan-Meier 生存曲线见图 2。典型病例见图 3。

讨 论

IPI 评分被公认为 DLBCL 患者预测预后的“金标准”,其包含 5 个临床参数(> 60 岁、Ann Arbor III/IV 期,高 LDH 水平, ≥ 2 个结外累及以及 ECOG PS 评分 ≥ 2 分)。然而,本研究单因素分析显示,IPI 评分仅与 PFS 相关,同时构成参数中只有 Ann Arbor 分期和 ECOG PS 评分与患者 PFS 和 OS 相关。有研究表明,PGI-DLBCL 的生物学特性不同于结内 DLBCL,预后结局往往较差^[8]。因此,探索 PGI-DLBCL 更加有效的预后预测因素具有重要意义。

基于基线 PET 的 MTV 参数是 DLBCL 及其他类型淋巴瘤(如霍奇金淋巴瘤和外周 T 细胞淋巴瘤)患者有效的预后预测指标^[9-10]。本研究多因素

表 1 74 例 PGI-DLBCL 患者 PFS 和 OS 的单因素分析结果

变量	例数	PFS			OS		
		HR(95% CI)	Wald 值	P 值	HR(95% CI)	Wald 值	P 值
性别(女/男)	41/33	3.230(1.239~8.417)	5.757	0.016	2.286(0.746~7.003)	2.093	0.148
年龄(≤60/ >60岁)	40/34	1.218(0.503~2.952)	0.192	0.662	1.340(0.446~4.023)	2.272	0.602
原发部位(胃/肠)	49/25	3.667(1.483~9.071)	7.910	0.005	2.704(0.899~8.136)	3.132	0.077
LDH 水平(正常/升高)	46/28	2.137(0.883~5.173)	2.834	0.092	2.934(0.955~9.014)	3.534	0.060
B 症状(无/有)	46/28	1.458(0.604~3.522)	0.703	0.402	2.154(0.722~6.423)	1.894	0.169
ECOG PS 评分(0~1/≥2分)	65/9	4.312(1.629~11.412)	8.663	0.003	6.564(2.074~20.776)	10.246	0.001
Ann Arbor 分期(I~II/III~IV)	51/23	5.114(2.043~12.801)	12.152	<0.001	5.531(1.743~17.549)	8.430	0.004
IPI 评分(0~2/3~4分)	54/20	4.961(2.024~12.159)	12.261	<0.001	7.308(2.242~23.820)	10.885	0.001
大包块(无/有)	52/22	1.364(0.543~3.424)	0.437	0.509	1.730(0.563~5.314)	0.916	0.338
病理类型(GCB/none-GCB)	32/42	1.751(0.672~4.562)	1.313	0.252	1.169(0.382~3.581)	0.075	0.784
c-Myc 蛋白表达(无/有)	37/37	1.237(0.230~5.517)	1.664	0.217	3.105(0.942~10.234)	3.467	0.063
Bcl-2 蛋白表达(无/有)	42/32	2.423(0.984~5.964)	3.709	0.054	2.524(0.820~7.773)	2.604	0.107
DE(无/有)	52/22	6.033(2.345~15.521)	13.896	<0.001	4.301(1.389~13.318)	6.398	0.011
SUV _{max} (<25.6/ ≥25.6)	59/15	2.216(0.882~5.569)	2.866	0.090	2.429(0.793~7.443)	2.414	0.120
MTV(<223.6/ ≥223.6 cm ³)	53/21	9.110(3.434~24.172)	19.695	<0.001	12.470(3.356~46.336)	14.196	<0.001
TLG(<964.6/ ≥964.6 g)	47/27	6.369(2.309~17.568)	12.790	<0.001	6.789(1.865~24.718)	8.439	0.004

注:Bel-2 为 B 淋巴细胞瘤-2,c-Myc 为细胞-髓细胞瘤病毒癌基因,DE 为双表达,ECOG PS 为美国东部肿瘤协作组行为状态,GCB 为生发中心来源,HR 为风险比,IPI 为国际预后指数,LDH 为乳酸脱氢酶,MTV 为肿瘤代谢体积,OS 为总生存,PFS 为无进展生存,PGI-DLBCL 为原发胃肠道弥漫性大 B 细胞淋巴瘤,TLG 为病灶糖酵解总量

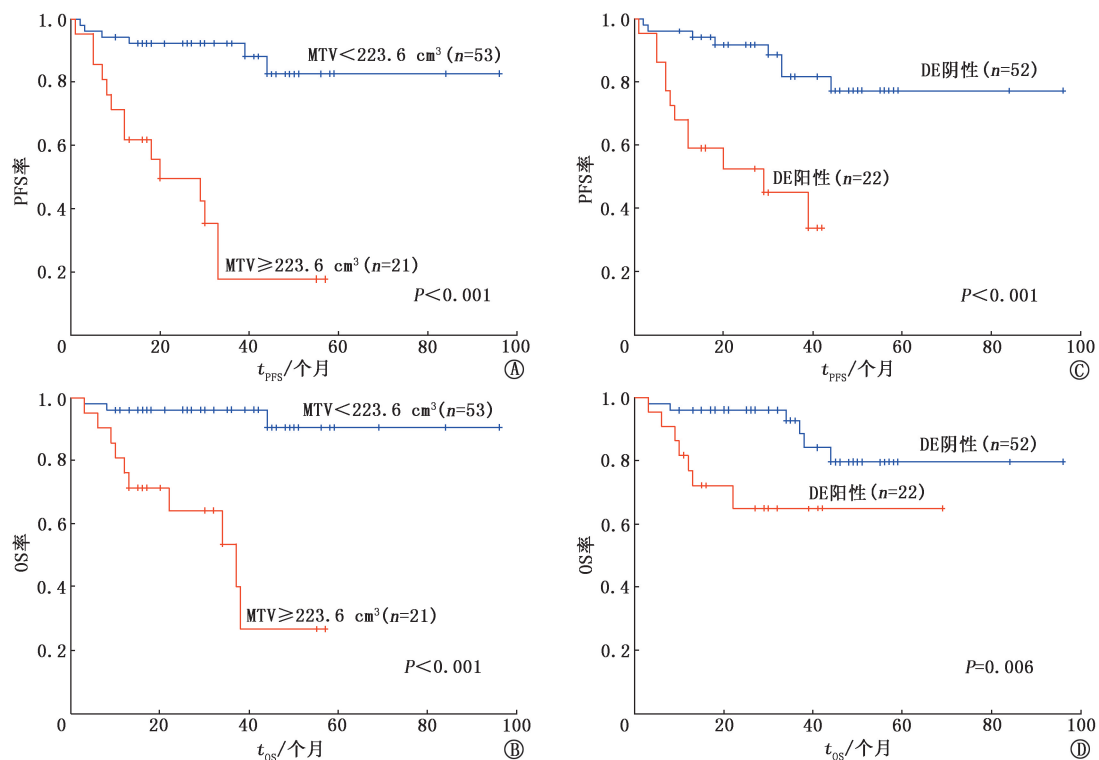


图 1 74 例原发胃肠道弥漫性大 B 细胞淋巴瘤 (PGI-DLBCL) 患者按不同因素分组 [肿瘤代谢体积 (MTV; A, B) 和 B 淋巴细胞瘤-2 (Bcl-2)/细胞-髓细胞瘤病毒癌基因 (c-Myc) 蛋白双表达 (DE; C, D)] 的无进展生存 (PFS) 和总生存 (OS) 曲线

分析结果显示,MTV (最佳界值为 223.6 cm³) 是 PGI-DLBCL 患者 PFS 和 OS 的独立预测因子,该结论与 Song 等^[6]的研究结果一致。上述研究表明,包含病灶三维特征的代谢参数 MTV 可以更好地表示肿瘤负荷,成为识别高风险 PGI-DLBCL 患者的

潜在生存预测指标。有研究对 PET 代谢参数分别在原发胃和肠道的 DLBCL 患者预后预测中的价值进行评估,证实 TLG 是独立预测因子^[11-12]。本研究单因素分析发现 MTV 和 TLG 均为 PFS 和 OS 的风险因子,表明代谢参数 MTV 和 TLG 在预测 PGI-DLBCL

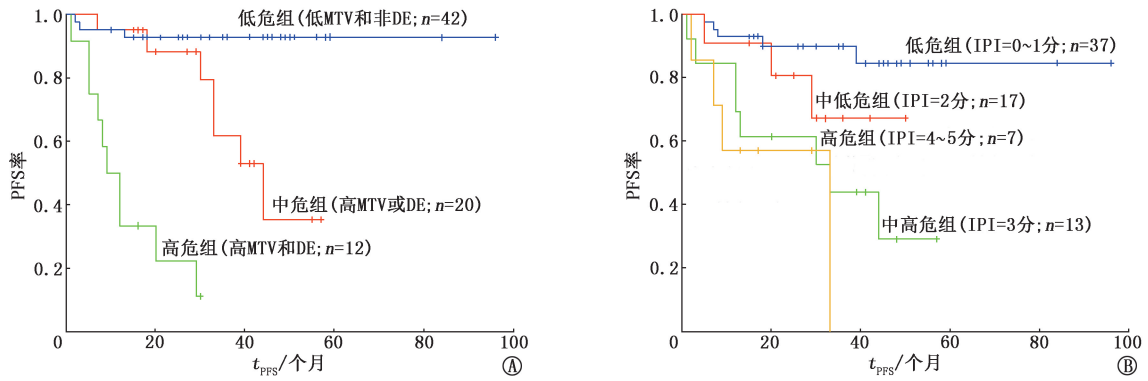


图 2 74 例原发胃肠道弥漫性大 B 细胞淋巴瘤 (PGI-DLBCL) 患者不同生存预后模型风险组 (A) 及不同国际预后指数 (IPI) 分层的 PFS 曲线。DE 为 B 淋巴细胞瘤-2 (Bcl-2)/细胞-髓细胞瘤病毒癌基因 (c-Myc) 蛋白双表达, MTV 为肿瘤代谢体积

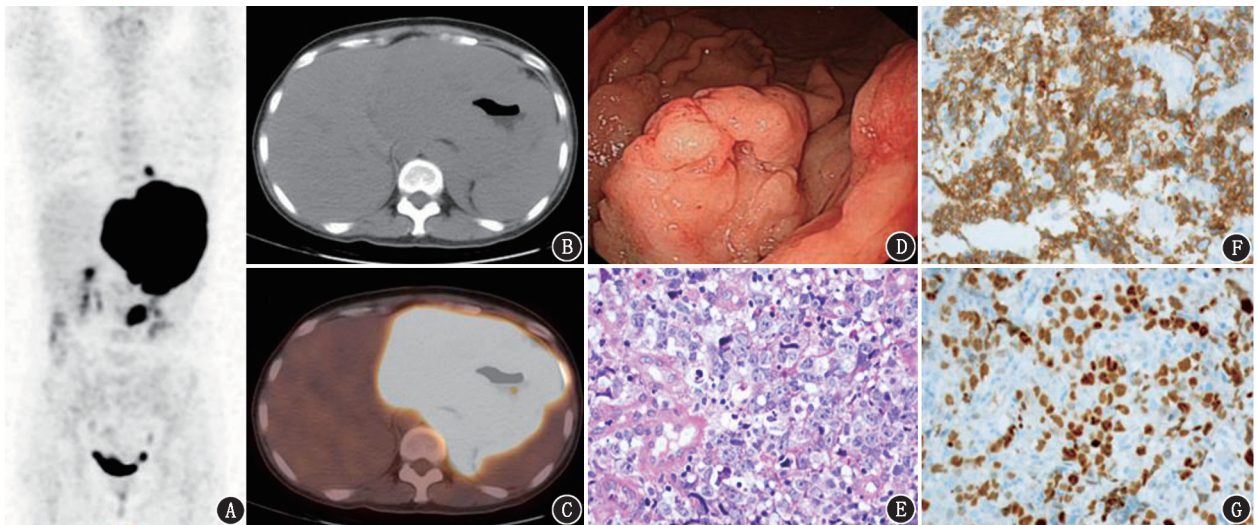


图 3 PGI-DLBCL 患者 [男, 45 岁; 美国东部肿瘤协作组行为状态 (ECOG PS) 评分 0 分, Ann Arbor 分期 III 期, 结外受侵数目为 1 个, 乳酸脱氢酶正常] 影像学及病理检查图。A. ¹⁸F-FDG PET/CT 最大密度投影 (MIP) 图示左胸部及左肾区显像剂团块状异常浓聚影; B, C. ¹⁸F-FDG PET/CT 断层图示胃壁弥漫性增厚, 葡萄糖代谢异常增高, SUV_{max} 为 21.5, 肿瘤代谢体积 (MTV) 为 208.5cm³; D. 内镜下可见胃部多发不规则堤状隆起; E. HE 染色图 (×20) 示大量淋巴细胞增生浸润; F. 免疫组织化学检测 (EnVision 法 ×20) 示 Bcl-2 表达阳性; G. 免疫组织化学检测 (EnVision 法 ×20) 示 c-Myc 蛋白表达阳性。按照 IPI 评分该患者为中低危组, 而预测模型为高危组; 该患者完成 6 个周期利妥昔单抗联合+环磷酰胺+多柔比星+长春新碱+泼尼松 (R-CHOP) 化疗方案后 8 个月肿瘤复发, 11 个月死亡, 表明预测模型可以更准确地对患者进行危险度分层

患者预后中均具有潜在价值。

随着分子遗传学研究的进展,越来越多的证据表明肿瘤分子异质性与治疗反应和预后息息相关,并最终决定患者预后结果^[13]。有研究报道, Bcl-2 和 c-Myc 蛋白 DE 阳性的 PGI-DLBCL 患者在接受 R-CHOP 治疗后往往预后不良,即 DE 是患者 PFS 和 (或) OS 的风险因素^[14]。本研究多因素分析结果显示, DE 是 PGI-DLBCL 患者 PFS 的独立预测因子。Bcl-2 和 c-Myc 蛋白的过度表达被认为与细胞增殖和基因扩增有关^[15]。然而, Bcl-2 和 c-Myc 过度表达协同促进 DLBCL 患者化疗耐药以及复发进展的机制尚不清楚。目前,已经有相关研究试图将肿瘤代谢参数和分子特征结合起来,意图进一步提高对

DLBCL 患者生存预后危险度分层的准确性^[16]。本研究建立了基于 MTV 和 DE 的 PFS 预测模型,结果显示低、中、高危组之间生存差异有统计学意义,而不同 IPI 分层 (低危与中低危组、中高危及高危组之间)生存差异均无统计学意义,表明构建的预测模型能够更好地对 PGI-DLBCL 进行危险度分层。

本研究存在一些不足。首先,本研究为回顾性研究且纳入的患者数量相对有限,统计结果可能存在偏差;此外,本研究没有尝试不同的 MTV 计算方法,如以 41% SUV_{max} 和 SUV>3.0 作为边界。事实上,对于 MTV 的计算方法还缺乏共识,未来需要准确和规范化的方法来定义代谢量^[17]。最后,本研究仅利用独立风险因子 (DE 和 MTV) 构建了预测 PFS 的模型,

今后需要寻找到更多与 OS 相关的独立风险因子构建预后预测模型。

本研究证实 MTV 和 DE 是 PGI-DLBCL 患者 PFS 独立危险因素,而 MTV 是 OS 独立危险因素。本研究联合 DE 和 MTV 构建的生存预后预测模型能很好预测患者 PFS,这可能有助于医师准确地对 PGI-DLBCL 患者进行危险度分层,从而为其提供更好的个性化治疗。

利益冲突 所有作者声明无利益冲突

作者贡献声明 蒋冲:研究实施、论文撰写;来瑞鹤、孙一文、李爱梅、丁重阳:数据整理、统计学分析;滕月:研究指导、论文修改

参 考 文 献

- [1] Olszewska-Szopa M, Wróbel T. Gastrointestinal non-Hodgkin lymphomas[J]. *Adv Clin Exp Med*, 2019, 28(8): 1119-1124. DOI: 10.17219/acem/94068.
- [2] Ruppert AS, Dixon JG, Salles G, et al. International prognostic indices in diffuse large B-cell lymphoma: a comparison of IPI, R-IPI, and NCCN-IPI[J]. *Blood*, 2020, 135(23): 2041-2048. DOI: 10.1182/blood.2019002729.
- [3] 乔文礼,陈香,刘长存,等. ^{18}F -FDG PET/CT 显像在原发性胃肠道淋巴瘤中期疗效与预后评估中的价值[J]. *中华核医学与分子影像杂志*, 2022, 42(4): 202-208. DOI: 10.3760/cma.j.cn321828-20220209-00036.
Qiao WL, Chen X, Liu CC, et al. Value of ^{18}F -FDG PET/CT in the interim therapeutic and prognostic evaluation of primary gastrointestinal lymphoma[J]. *Chin J Nucl Med Mol Imaging*, 2022, 42(4): 202-208. DOI: 10.3760/cma.j.cn321828-20220209-00036.
- [4] Staiger AM, Ziepert M, Horn H, et al. Clinical impact of the cell-of-origin classification and the MYC/ BCL2 dual expresser status in diffuse large B-cell lymphoma treated within prospective clinical trials of the german high-grade non-Hodgkin's lymphoma study group [J]. *J Clin Oncol*, 2017, 35(22): 2515-2526. DOI: 10.1200/JCO.2016.70.3660.
- [5] Dawson IM, Cornes JS, Morson BC. Primary malignant lymphoid tumours of the intestinal tract. Report of 37 cases with a study of factors influencing prognosis [J]. *Br J Surg*, 1961, 49: 80-89. DOI: 10.1002/bjs.18004921319.
- [6] Song MK, Chung JS, Shin HJ, et al. Prognostic value of metabolic tumor volume on PET/CT in primary gastrointestinal diffuse large B cell lymphoma[J]. *Cancer Sci*, 2012, 103(3): 477-482. DOI: 10.1111/j.1349-7006.2011.02164.x.
- [7] Perry AM, Alvarado-Bernal Y, Laurini JA, et al. MYC and BCL2 protein expression predicts survival in patients with diffuse large B-cell lymphoma treated with rituximab [J]. *Br J Haematol*, 2014, 165(3): 382-391. DOI: 10.1111/bjh.12763.
- [8] Shi Y, Han Y, Yang J, et al. Clinical features and outcomes of diffuse large B-cell lymphoma based on nodal or extranodal primary sites of origin: analysis of 1,085 WHO classified cases in a single institution in China [J]. *Chin J Cancer Res*, 2019, 31(1): 152-161. DOI: 10.21147/j.issn.1000-9604.2019.01.10.
- [9] 蒋冲,来瑞鹤,滕月,等.基线 ^{18}F -FDG PET/CT 代谢参数及相关临床因素在非特异性外周 T 细胞淋巴瘤中的预后评估价值 [J]. *中华核医学与分子影像杂志*, 2022, 42(6): 347-351. DOI: 10.3760/cma.j.cn321828-20210218-00034.
Jiang C, Lai RH, Teng Y, et al. Prognostic role of baseline ^{18}F -FDG PET/CT metabolic parameters and relevant clinical factors in peripheral T-cell lymphoma, not otherwise specified [J]. *Chin J Nucl Med Mol Imaging*, 2022, 42(6): 347-351. DOI: 10.3760/cma.j.cn321828-20210218-00034.
- [10] 汤泊,周东亚,刘敏,等.治疗前 ^{18}F -FDG PET/CT 显像代谢参数对老年经典霍奇金淋巴瘤的预后价值 [J]. *中华核医学与分子影像杂志*, 2022, 42(4): 196-201. DOI: 10.3760/cma.j.cn321828-20210302-00050.
Tang B, Zhou DY, Liu M, et al. Prognostic value of pretreatment ^{18}F -FDG PET/CT metabolic parameters in elderly classical Hodgkin's lymphoma [J]. *Chin J Nucl Med Mol Imaging*, 2022, 42(4): 196-201. DOI: 10.3760/cma.j.cn321828-20210302-00050.
- [11] Jiang C, Ding C, Xu J, et al. Will baseline total lesion glycolysis play a role in improving the prognostic value of the NCCN-IPI in primary gastric diffuse large B-cell lymphoma patients treated with the R-CHOP regimen? [J]. *Clin Nucl Med*, 2021, 46(1): 1-7. DOI: 10.1097/RLU.0000000000003378.
- [12] Jiang C, Teng Y, Chen J, et al. Value of ^{18}F -FDG PET/CT for prognostic stratification in patients with primary intestinal diffuse large B cell lymphoma treated with an R-CHOP-like regimen [J]. *Ann Nucl Med*, 2020, 34(12): 911-919. DOI: 10.1007/s12149-020-01536-w.
- [13] Miao Y, Medeiros LJ, Li Y, et al. Genetic alterations and their clinical implications in DLBCL [J]. *Nat Rev Clin Oncol*, 2019, 16(10): 634-652. DOI: 10.1038/s41571-019-0225-1.
- [14] 蒋冲,滕月,来瑞鹤,等.治疗中期 ^{18}F -FDG PET/CT 结合 Bcl-2/MYC 蛋白双表达在原发胃肠道弥漫性大 B 细胞淋巴瘤患者危险度分层中的价值 [J]. *中华核医学与分子影像杂志*, 2021, 41(7): 415-419. DOI: 10.3760/cma.j.cn321828-20200330-00130.
Jiang C, Teng Y, Lai RH, et al. Role of interim ^{18}F -FDG PET/CT combined with Bcl-2/MYC protein dual expression status in risk stratification for patients with primary gastrointestinal diffuse large B-cell lymphoma [J]. *Chin J Nucl Med Mol Imaging*, 2021, 41(7): 415-419. DOI: 10.3760/cma.j.cn321828-20200330-00130.
- [15] Riedell PA, Smith SM. Double hit and double expressors in lymphoma: definition and treatment [J]. *Cancer*, 2018, 124(24): 4622-4632. DOI: 10.1002/cncr.31646.
- [16] Toledano MN, Desbordes P, Banjar A, et al. Combination of baseline FDG PET/CT total metabolic tumour volume and gene expression profile have a robust predictive value in patients with diffuse large B-cell lymphoma [J]. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*, 2018, 45(5): 680-688. DOI: 10.1007/s00259-017-3907-x.
- [17] 中华医学会核医学分会.淋巴瘤 ^{18}F -FDG PET/CT 及 PET/MR 显像临床应用指南(2021 版) [J]. *中华核医学与分子影像杂志*, 2021, 41(3): 161-169. DOI: 10.3760/cma.j.cn321828-20210129-00018.
Chinese Society of Nuclear Medicine. Clinical practice guideline of ^{18}F -FDG PET/CT and PET/MR in lymphoma (2021 edition) [J]. *Chin J Nucl Med Mol Imaging*, 2021, 41(3): 161-169. DOI: 10.3760/cma.j.cn321828-20210129-00018.

(收稿日期:2022-08-17)