

治疗中期¹⁸F-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

蒋冲 滕月 来瑞鹤 孙一文 李爱梅 许守林

南京大学医学院附属鼓楼医院核医学科 210008

通信作者:蒋冲, Email: 514068297@qq.com

【摘要】 目的 探讨中期¹⁸F-脱氧葡萄糖(FDG)PET/CT 评估结合 B 细胞淋巴瘤-2(Bcl-2)/MYC 蛋白双表达在原发胃肠道弥漫性大 B 细胞淋巴瘤(PGI-DLBCL)危险度分层中的价值。方法 回顾性分析 2012 年 6 月至 2019 年 5 月间南京鼓楼医院 46 例 PGI-DLBCL 患者的资料,其中男 21 例、女 25 例,年龄 20~83 岁。利用免疫组织化学法分析所有患者 Bcl-2 及 MYC 蛋白表达。患者均行基线及治疗中期[2~4 周期利妥昔单抗克隆抗体+环磷酰胺+多柔比星+长春新碱+泼尼松(R-CHOP)方案化疗]PET/CT 评估。采用 Deauville 5 分法(DS)和最大标准摄取值(SUV_{max})变化率(ΔSUV_{max}%)进行中期评估。采用 Kaplan-Meier 生存分析、单因素和多因素 Cox 比例风险回归模型对 3 年无进展生存(PFS)率及 3 年总生存(OS)率进行预后分析。结果 随访 6~84 个月,进展 14 例,死亡 9 例。患者 PFS 率为 69.6%,OS 率为 80.4%。Bcl-2/MYC 蛋白双表达、DS 和 ΔSUV_{max}% 为 PFS 预测因子[风险比(HR)值:3.280、5.120 和 9.167,均 $P < 0.05$],乳酸脱氢酶(LDH)水平、MYC 蛋白表达、DS 及 ΔSUV_{max}% 是 OS 的预测因子(HR 值:4.091、9.618、7.697 和 11.151,均 $P < 0.05$);多因素分析显示 DS 及 ΔSUV_{max}% 是 PFS 和 OS 的独立预测因子[HR 值:4.370~9.244,均 $P < 0.05$]。预后再分层结果显示,DS 阴性患者($n=33$)中,双表达阳性者的 PFS 率及 OS 率均较阴性者低[PFS 率:50.0%与 88.9%;OS 率:66.7%与 96.3%; χ^2 值:6.050 和 4.966,均 $P < 0.05$],而在 ΔSUV_{max}% < 90% 患者($n=24$)中,双表达阳性者仅 3 年 PFS 率较阴性患者低(12.5%与 68.8%; $\chi^2 = 6.649, P = 0.01$)。结论 DS 和 ΔSUV_{max}% 是 PGI-DLBCL 治疗中期预后的独立预测因素,DS、ΔSUV_{max}% 与双表达结合可更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;Bcl-2 蛋白;MYC 蛋白;正电子发射断层显像术;体层摄影术,X 线计算机;脱氧葡萄糖

DOI:10.3760/cma.j.cn321828-20200330-00130

Role of interim ¹⁸F-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

Jiang Chong, Teng Yue, Lai Ruihe, Sun Yiwen, Li Aimei, Xu Shoulin

Department of Nuclear Medicine, Nanjing Drum Tower Hospital, the Affiliated Hospital of Nanjing University Medical School, Nanjing 210008, China

Corresponding author: Jiang Chong, Email: 514068297@qq.com

【Abstract】 Objective To explore the potential value of interim ¹⁸F-fluorodeoxyglucose (FDG) PET/CT combined with B-cell lymphoma-2 (Bcl-2)/MYC protein dual expression (DE) status in the prognostic stratification for patients with primary gastrointestinal diffuse large B-cell lymphoma (PGI-DLBCL). **Methods** Forty-six patients (21 males, 25 females; age 20–83 years) with newly diagnosed PGI-DLBCL from June 2012 to May 2019 in Nanjing Drum Tower Hospital were enrolled in this retrospective study. Immunohistochemistry for Bcl-2 and MYC protein expression was performed. All patients underwent baseline and interim (after 2–4 cycles of cyclophosphamide, doxorubicin, vincristine, prednisone, and rituximab (R-CHOP) regimen) ¹⁸F-FDG PET/CT scans for assessment. Interim ¹⁸F-FDG PET/CT results were determined based on Deauville 5-point scale (DS) and changing rate of maximum standardized uptake value (ΔSUV_{max}%) in ¹⁸F-FDG PET/CT images. Kaplan-Meier survival analysis, Cox proportional hazards regression model (single factor, multiple factors analysis) were used to analyze the prognosis (3-year progression free survival (PFS) and overall survival (OS) rates). **Results** Patients were followed up for 6–84 months, and 14 showed disease progression and 9 died. The PFS rate and OS rate were 69.6% and 80.4%,

respectively. DE, DS as well as $\Delta\text{SUV}_{\max}\%$ were significant predictors of PFS (hazard ratio (HR) values: 3.280, 5.120, 9.167, all $P < 0.05$); lactate dehydrogenase (LDH), MYC protein expression, DS and $\Delta\text{SUV}_{\max}\%$ were significant predictors of OS (HR values: 4.091, 9.618, 7.697, 11.151, all $P < 0.05$). Multivariate analysis revealed that DS and $\Delta\text{SUV}_{\max}\%$ were independent predictors of PFS and OS (HR values: 4.370-9.244, all $P < 0.05$). In the DS negative (-) group, patients with DE positive (+) had lower PFS and OS rates than those with DE- (PFS rate: 50.0% vs 88.9%; OS rate: 66.7% vs 96.3%; χ^2 values: 6.050, 4.966, both $P < 0.05$). In $\Delta\text{SUV}_{\max}\% < 90\%$ group, patients with DE+ had lower PFS rate than those with DE- (12.5% vs 68.8%; $\chi^2 = 6.649$, $P = 0.01$). **Conclusions** Interim PET/CT analysis using DS and $\Delta\text{SUV}_{\max}\%$ is able to predict survival in PGI-DLBCL patients. The combination of DS, $\Delta\text{SUV}_{\max}\%$ and DE can risk-stratify PGI-DLBCL patient more effectively.

【Key words】 Lymphoma, large B-cell, diffuse; Gastrointestinal tract; Bcl-2 protein; MYC protein; Positron-emission tomography; Tomography, X-ray computed; Deoxyglucose

DOI:10.3760/cma.j.cn321828-20200330-00130

原发胃肠道淋巴瘤占结外淋巴瘤总数的 30%~40%,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)是最常见的病理类型^[1]。目前,PGI-DLBCL 的主要治疗方式包括化疗、放疗、手术以及联合治疗等,但最佳治疗策略尚存争议。在治疗早期对患者进行准确预后判断并及时调整治疗策略对延长患者生存期至关重要。¹⁸F-脱氧葡萄糖(fluorodeoxyglucose, FDG)PET/CT 在淋巴瘤基线及治疗后预后评估中的价值已得到认可,但其对弥漫性大 B 细胞淋巴瘤(diffuse large B-cell lymphoma, DLBCL)治疗中期的预后评估价值仍无定论^[2]。有研究表明,B 细胞淋巴瘤-2(B-cell lymphoma-2, Bcl-2)/MYC 蛋白双表达是 PGI-DLBCL 患者预后不良的危险因素^[3]。本研究将 Bcl-2/MYC 蛋白表达与 PET/CT 中期指标相结合,旨在探讨双表达在 PGI-DLBCL 患者¹⁸F-FDG PET/CT 中期危险度再分层中的价值。

资料与方法

1.研究对象。回顾性分析 2012 年 6 月至 2019 年 5 月间于南京大学医学院附属鼓楼医院核医学科接受基线及治疗中期¹⁸F-FDG PET/CT 评估的 46 例病理确诊的 PGI-DLBCL 患者,男 21 例、女 25 例,年龄 20~83(56.3±21.4)岁。患者均接受 6~8 周期利妥昔单抗克隆抗体+环磷酰胺+多柔比星+长春新碱+泼尼松[cyclophosphamide + doxorubicin + vincristine, prednisone (CHOP) + rituximab, R-CHOP]化疗方案,中期 PET/CT 检查于 2~4 周期化疗结束 1~2 周进行。排除标准:(1)既往有其他肿瘤病史;(2)曾接受化疗、放疗或手术治疗;(3)失访。收集患者临床信息及实验室检查结果:年龄、性别、B 症状、乳酸脱氢酶(lactate dehydrogenase, LDH)、美国东部肿瘤协作组行为状态(Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status, ECOG PS)、国际预后指数(Interna-

tional prognostic index, IPI)及 Lugano 分期。患者均签署知情同意书,本研究符合《赫尔辛基宣言》的原则。

2.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产品) 3.70~5.18 MBq/kg,注射后患者静卧休息 50~60 min,后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,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,采用软组织算法重建,层厚 2 mm;PET 扫描一般采集 7~10 个床位,1.5 min/床位。采集结束后实施响应线图像重建,获得 CT、PET 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。

3.图像分析。所有 PET/CT 诊断均由 2 位经验丰富的高年资核医学科医师共同阅片完成,意见不一时由第 3 位高年资核医学科医师参与讨论后决定。(1)Deauville 5 分法(Deauville 5-point scale, DS)评分标准:无残留病变放射性摄取,1 分;病变放射性摄取程度低于纵隔,2 分;高于纵隔且低于肝脏,3 分;高于肝脏,4 分;显著高于肝脏和(或)出现新发病灶,5 分。1~3 分定义为 PET 阴性,4~5 分定义为 PET 阳性。(2)最大标准摄取值(maximum standardized uptake value, SUV_{\max})方法:勾画每例患者 PET/CT 图像多(单)发病灶感兴趣区,选择治疗前和治疗中期 2 次显像 SUV_{\max} 最高部位进行比较。治疗前和治疗中期病变 SUV_{\max} 差值比公式为: $\Delta\text{SUV}_{\max}\% = [\text{SUV}_{\max}(\text{基线}) - \text{SUV}_{\max}(\text{中期})] / \text{SUV}_{\max}(\text{基线}) \times 100$ 。

4.免疫组织化学分析。参照 Perry 等^[4]的方法进行。所有免疫组织化学检查图片由 2 位病理医师独立审阅,意见不一时由第 3 位高年资病理医师参

与讨论后决定。若抗体阳性肿瘤细胞占总细胞比超过 30%, 则判读为表达阳性。双表达阳性定义为 Bcl-2/MYC 均表达阳性, 否则为阴性。

5. 随访。采用电话和(或)住院病历随访, 所有患者资料齐全。随访包括: 询问病史、体格检查、血常规、生化检查、胃肠镜(同时行活组织检查)、骨髓穿刺活组织检查(必要时)、PET/CT(部分患者)、头部 MRI、颈胸腹部增强 CT(必要时)。

6. 统计学处理。采用 IBM SPSS 22.0 软件处理数据。符合正态分布的定量数据以 $\bar{x} \pm s$ 表示。以无进展生存(progression-free survival, PFS)及总生存(overall survival, OS)作为随访终点。PFS 定义为从诊断到疾病进展、复发或任何原因导致死亡的时间; OS 定义为从诊断到任何原因导致死亡的时间。利用受试者工作特征(receiver operating characteristic, ROC)曲线分析探讨 $\Delta\text{SUV}_{\max}\%$ 判断病情进展或复发阈值。利用 Fisher 确切概率法计算患者临床指标的组间差异。采用 Kaplan-Meier 生存分析、单因素和多因素 Cox 比例风险回归模型对 3 年 PFS 率和 OS 率行预后分析。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

结 果

1. 一般资料(表 1)。共纳入 46 例 PGI-DLBCL 患者, 随访 6~84 (31.9±21.1) 个月。随访截止时, 疾病进展或复发 14 例, 死亡 9 例。患者 PFS 率为 69.6%, OS 率为 80.4%。根据 DS 结果将患者进行

分组, DS 阳性组($n=13$)与阴性组($n=33$)患者间性别及 Bcl-2/MYC 蛋白双表达构成差异有统计学意义(χ^2 值: 7.142 和 5.851, 均 $P < 0.05$), 将其纳入多因素分析中。

2. 单因素及多因素分析结果。ROC 曲线分析显示, $\Delta\text{SUV}_{\max}\%$ 的阈值为 90%, 曲线下面积为 0.790。单因素分析(表 1)显示, Bcl-2/MYC 蛋白双表达、DS 及 $\Delta\text{SUV}_{\max}\%$ 是 PFS 的预测因子[风险比(hazard ratio, HR)值: 3.280、5.120 和 9.167, 均 $P < 0.05$], LDH 水平、MYC 蛋白表达、DS 及 $\Delta\text{SUV}_{\max}\%$ 是 OS 的预测因子(HR 值: 4.091、9.618、7.697 和 11.151, 均 $P < 0.05$)。多因素分析显示, DS 及 $\Delta\text{SUV}_{\max}\%$ 是 PFS (HR=4.370, 95% CI: 1.398~13.656; HR=8.415, 95% CI: 1.743~40.622) 和 OS (HR=6.287, 95% CI: 1.403~28.184; HR=9.244, 95% CI: 1.068~80.043) 的独立预测因子(均 $P < 0.05$)。

3. 结合 Bcl-2/MYC 蛋白双表达与中期 PET/CT 指标对患者的预后再分层结果(表 2)。将 Bcl-2/MYC 蛋白双表达状况分别与 DS 及 $\Delta\text{SUV}_{\max}\%$ 相结合, 对患者预后进行再分层。结果显示, DS 阴性患者中, 双表达阳性患者的 PFS 率与 OS 率均低于双表达阴性患者(χ^2 值: 6.050 和 4.966, 均 $P < 0.05$); $\Delta\text{SUV}_{\max}\% < 90\%$ 患者中, 双表达阳性患者 PFS 率低于双表达阴性患者($\chi^2 = 6.649, P = 0.01$)。

讨 论

PGI-DLBCL 相对少见, 约占胃肠道恶性肿瘤的

表 1 PGI-DLBCL 患者临床指标及中期 PET/CT 指标对 PFS 和 OS 的单因素分析结果($n=46$)

指标	例数	PFS			OS		
		HR	95% CI	P 值	HR	95% CI	P 值
性别(女/男)	25/21	1.448	0.506~4.148	0.491	1.185	0.315~4.454	0.802
年龄(≤ 60 / > 60 岁)	30/16	1.125	0.376~3.367	0.834	1.682	0.450~6.282	0.439
原发部位(胃/肠道)	22/24	2.060	0.688~6.174	0.197	2.203	0.549~8.833	0.265
LDH 水平(正常/升高)	35/11	2.666	0.924~7.692	0.070	4.091	1.098~15.241	0.036 ^a
B 症状(无/有)	27/19	0.811	0.272~2.421	0.708	1.238	0.332~4.620	0.750
ECOG PS 评分(0~1/ ≥ 2)	39/7	0.748	0.165~3.386	0.707	0.035	0.000~50.349	0.367
Lugano 分期(I~II/III~IV)	20/26	1.644	0.548~4.932	0.376	1.988	0.492~8.026	0.335
IPI 评分(0~1/ ≥ 2)	22/24	2.788	0.867~8.965	0.085	3.817	0.786~18.520	0.097
大包块样改变(无/有)	32/14	1.353	0.453~4.043	0.588	1.992	0.533~7.442	0.305
病理类型(非生发中心/生发中心)	25/21	1.966	0.657~5.887	0.227	1.901	0.474~7.623	0.365
MYC 蛋白表达(阴性/阳性)	25/21	2.994	0.936~9.575	0.064	9.618	1.202~76.986	0.033 ^a
Bcl-2 蛋白表达(阴性/阳性)	21/25	2.573	0.805~8.222	0.111	1.854	0.464~7.416	0.383
Bcl-6 蛋白表达(阴性/阳性)	6/40	1.977	0.258~15.183	0.512	1.246	0.156~9.973	0.836
Bcl-2/MYC 蛋白双表达(阴性/阳性)	33/13	3.280	1.141~9.427	0.027 ^a	3.688	0.986~13.793	0.052
DS(阴性/阳性)	13/33	5.120	1.750~14.979	0.003 ^a	7.697	1.888~31.375	0.004 ^a
$\Delta\text{SUV}_{\max}\%$ ($\geq 90\%$ / $< 90\%$)	22/24	9.167	2.003~41.950	0.004 ^a	11.151	1.376~90.400	0.024 ^a

注: ^a $P < 0.05$; $\Delta\text{SUV}_{\max}\%$ 为最大标准摄取值(SUV_{\max})变化率, Bcl 为 B 细胞淋巴瘤, DS 为 Deauville 5 分法, ECOG PS 为美国东部肿瘤协作组行为状态, HR 为风险比, IPI 为国际预后指数, LDH 为乳酸脱氢酶, 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

表 2 结合 Bcl-2/MYC 蛋白表达与中期 PET/CT 指标的 PGI-DLBCL 患者危险度再分层结果($n=46$)

PET 指标分组	蛋白表达分组	例数	PFS 率 (%)	χ^2 值	OS 率 (%)	χ^2 值
DS 阴性	双表达(-)	27	88.9	6.050 ^a	96.3	4.966 ^a
	双表达(+)	6	50.0		66.7	
DS 阳性	双表达(-)	6	33.3	0.065	50.0	0.268
	双表达(+)	7	42.9		57.1	
$\Delta\text{SUV}_{\text{max}}\% \geq 90\%$	双表达(-)	17	88.2	0.552	94.1	0.267
	双表达(+)	5	100.0		100.0	
$\Delta\text{SUV}_{\text{max}}\% < 90\%$	双表达(-)	16	68.8	6.649 ^a	81.3	3.679
	双表达(+)	8	12.5		37.5	

注:^a $P < 0.05$; $\Delta\text{SUV}_{\text{max}}\%$ 为最大标准摄取值(SUV_{max})变化率, Bcl 为 B 细胞淋巴瘤, DS 为 Deauville 5 分法, OS 为总生存, PFS 为无进展生存

1%~4%,其常见原发部位依次为胃(60%~70%)、小肠(20%~30%)及直肠(5%~10%)^[5]。随着 DLBCL 的治疗进入利妥昔单抗克隆抗体时代, R-CHOP 作为标准一线治疗方案可使 50%~60% 的患者通过免疫化疗获得长期缓解^[6]。目前,胃原发 DLBCL 治疗主要以 R-CHOP 方案化疗为主,但有研究表明,与 CHOP 方案相比, R-CHOP 方案并未改善患者预后^[7]。而手术治疗在肠道 DLBCL 的作用仍存在争议^[5]。在治疗早期对 DLBCL 实现准确的危险度分层,可尽早发现治疗抵抗患者,并及时调整治疗方案,实现个体化精准治疗,从而有效延长患者生存时间。

自 DS 被推荐用于 DLBCL 中末期评估以来,其实用性及有效性已得到临床广泛认可^[8]。同时,有研究报道基于标准摄取值(standardized uptake value, SUV)的半定量指标 $\Delta\text{SUV}_{\text{max}}\%$ 能更客观地反映肿瘤治疗前后的代谢变化,从而更好地对患者治疗中期进行预后评估^[9]。目前,关于 PET/CT 在 PGI-DLBCL 中期评估的相关研究报道尚少,本研究采用视觉定性指标(DS)及半定量指标($\Delta\text{SUV}_{\text{max}}\%$)对 46 例 PGI-DLBCL 患者进行生存分析,证实了 DS 和 $\Delta\text{SUV}_{\text{max}}\%$ 对治疗中期患者具有很好的预后评估能力。

近年来, Bcl-2/MYC 基因双突变以及由此衍生而来的 Bcl-2/MYC 蛋白双表达淋巴瘤越来越受到学界重视^[10]。Bcl-2/MYC 蛋白双表达可在 18%~44% 的 DLBCL 患者中出现,这可能与原癌基因扩增或转录调节失调有关。有研究表明,双表达阳性在结内 DLBCL 中约占 21%^[11],本研究纳入患者中双表达阳性者有 13 例(28.3%),该结果与 Xia 等^[3]的研究结果一致(30%),占比均高于结内 DLBCL。Xia 等^[3]对 60 例 PGI-DLBCL 患者的 Bcl-2/MYC 蛋白表达和预后间关系进行了分析,发现双表达是 PGI-DLBCL 患者 PFS 的危险因素。本研究结果证实,双表达阳性的 PGI-DLBCL DS 阴性患者 PFS 率较双表达阴性患者差,且差异有统计学意义。此外,

与荧光原位杂交技术检测 Bcl-2/MYC 基因双突变阳性(“双打击”)相比,免疫组织化学分析作为一种更加方便、快速及经济的监测方法,在临床上的具有更广阔的应用前景。

DLBCL 具有高度侵袭性和异质性,将肿瘤分子或基因表达与代谢特点相结合,可为患者预后判断提供更丰富的信息,从而对患者进行更精确的危险度分层。Jiang 等^[12]将治疗中期 PET/CT 的 DS 结果与 Bcl-2 表达相结合,可以更好地对 DLBCL 患者进行危险度分层。Toledano 等^[13]将 DLBCL 患者治疗前的肿瘤代谢体积(metabolic tumor volume, MTV)与病理类型(非生发中心起源/生发中心起源)进行整合,新的预测模型可更好地识别高危险度患者,为个性化治疗提供依据。Cottreau 等^[14]的研究表明, DLBCL 患者治疗前 MTV 可与病理类型(GCB/ABC)相结合,还可与特异性蛋白表达(Bcl-2、MYC、Bcl-2/MYC)相结合,从而更好地对患者进行危险度分层。本研究将 Bcl-2/MYC 蛋白表达状态与 PET/CT 中期定性及半定量代谢信息相结合,对患者预后进行危险度再分层。结果显示, DS 阴性患者中,双表达阳性者 PFS 率和 OS 率均较阴性者差;而 $\Delta\text{SUV}_{\text{max}}\% < 90\%$ 患者中,双表达阳性者仅 PFS 较阴性者差。治疗中期对患者危险度进行更精确分层,可更好地识别预后较差患者,为更换治疗策略提供判断基础,同时可以更准确筛选预后较好患者,避免过度治疗带来的不必要伤害。另外,本研究对象为 PGI-DLBCL 患者,其最佳治疗策略尚存争议,而更精准的危险度分层能为患者选择个体化治疗提供可靠的临床决策基础。

本研究存在一些局限性。首先,为回顾性研究,纳入患者数量有限,可能会对统计结果有一定影响。其次,部分患者中期化疗结束与 PET/CT 检查间隔较短。化疗后肿瘤坏死组织伴炎性细胞聚集,可能会大量摄取¹⁸F-FDG 而导致假阳性。因此,一般推

荐化疗结束 3 周后行 PET/CT 评估较为合适^[15]。最后,未涉及 MTV 减少率(Δ MTV%)与葡萄糖总酵解量减少率等相关指标的研究。以上有待在后期研究中进一步完善。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参 考 文 献

- [1] Bautista-Quach MA, Ake CD, Chen M, et al. Gastrointestinal lymphomas: morphology, immunophenotype and molecular features [J]. *J Gastrointest Oncol*, 2012, 3(3): 209-225. DOI:10.3978/j.issn.2078-6891.2012.024.
- [2] Adams HJ, Nievelstein RA, Kwee TC. Prognostic value of interim FDG-PET in Hodgkin lymphoma: systematic review and meta-analysis [J]. *Br J Haematol*, 2015, 170(3): 356-366. DOI:10.1111/bjh.13441.
- [3] Xia B, Zhang L, Guo SQ, et al. Coexpression of MYC and Bcl-2 predicts prognosis in primary gastrointestinal diffuse large B-cell lymphoma [J]. *World J Gastroenterol*, 2015, 21(8): 2433-2442. DOI:10.3748/wjg.v21.i8.2433.
- [4] Perry AM, Alvarado-Bernal Y, Laurini JA, et al. MYC and Bcl-2 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.
- [5] Nakamura S, Matsumoto T. Gastrointestinal lymphoma: recent advances in diagnosis and treatment [J]. *Digestion*, 2013, 87(3): 182-188. DOI:10.1159/000350051.
- [6] Coiffier B, Sarkozy C. Diffuse large B-cell lymphoma: R-CHOP failure-what to do? [J]. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program*, 2016, 2016(1): 366-378. DOI:10.1182/asheducation-2016.1.366.
- [7] Sohn BS, Kim SM, Yoon DH, et al. The comparison between CHOP and R-CHOP in primary gastric diffuse large B cell lymphoma [J]. *Ann Hematol*, 2012, 91(11): 1731-1739. DOI:10.1007/s00277-012-1512-4.
- [8] 江茂情,陈萍,阮新忠,等.化疗中期¹⁸F-FDG PET/CT 显像对弥漫性大 B 细胞淋巴瘤的预后评估效能 [J]. *中华核医学与分子影像杂志*, 2018, 38(6): 395-398. DOI:10.3760/cma.j.issn.2095-2848.2018.06.004.
- [9] 陈虞梅,周明舸,刘建军,等.化疗中期及化疗后¹⁸F-FDG PET/CT 对弥漫性大 B 细胞淋巴瘤患者预后判断的价值 [J]. *中华核医学与分子影像杂志*, 2018, 38(9): 598-601. DOI:10.3760/cma.j.issn.2095-2848.2018.09.004.
- [10] Rosenthal A, Younes A. High grade B-cell lymphoma with rearrangements of MYC and Bcl-2 and/or BCL6: double hit and triple hit lymphomas and double expressing lymphoma [J]. *Blood Rev*, 2017, 31(2): 37-42. DOI:10.1016/j.blre.2016.09.004.
- [11] Johnson NA, Slack GW, Savage KJ, et al. Concurrent expression of MYC and Bcl-2 in diffuse large B-cell lymphoma treated with rituximab plus cyclophosphamide, doxorubicin, vincristine, and prednisone [J]. *J Clin Oncol*, 2012, 30(28): 3452-3459. DOI:10.1200/JCO.2011.41.0985.
- [12] Jiang M, Chen P, Ruan X, et al. Interim ¹⁸F-FDG PET/CT and Bcl-2 for predicting the prognosis of patients with diffuse large B-cell lymphoma in the rituximab era [J]. *Nucl Med Commun*, 2018, 39(2): 147-153. DOI:10.1097/MNM.0000000000000784.
- [13] 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.
- [14] Cottreau AS, Lanic H, Mareschal S, et al. Molecular profile and FDG-PET/CT total metabolic tumor volume improve risk classification at diagnosis for patients with diffuse large B-cell lymphoma [J]. *Clin Cancer Res*, 2016, 22(15): 3801-3809. DOI:10.1158/1078-0432.CCR-15-2825.
- [15] Juweid ME, Stroobants S, Hoekstra OS, et al. Use of positron emission tomography for response assessment of lymphoma; consensus of the Imaging Subcommittee of International Harmonization Project in Lymphoma [J]. *J Clin Oncol*, 2007, 25(5): 571-578. DOI:10.1200/JCO.2006.08.2305.

(收稿日期:2020-03-30)

· 读者 · 作者 · 编者 ·

关于投稿提供伦理委员会批准文件及受试对象知情同意书的通告

根据中华医学会杂志社的相关规定,当论文的主体是以人为研究对象的试验时,作者应该说明其遵循的程序是否符合负责人体试验的委员会(单位性的、地区性的或国家性的)所制定的伦理学标准,并提供该委员会的批准文件(注明批准文件号)及受试对象的知情同意书。