

^{18}F -FDG PET/CT 联合临床分期/评分系统对鼻型结外自然杀伤/T 细胞淋巴瘤的预后价值

吕玉虎 尹梁澜 夏晓天 张永学 兰晓莉 覃春霞

华中科技大学同济医学院附属协和医院核医学科、分子影像湖北省重点实验室, 武汉 430022

通信作者: 覃春霞, Email: qin_chunxia@hust.edu.cn

【摘要】 目的 比较并筛选测量鼻型结外自然杀伤/T 细胞淋巴瘤 (ENKTL) 肿瘤代谢体积 (MTV) 的最佳方法, 评价 ^{18}F -FDG PET/CT 代谢参数及临床分期/评分系统对鼻型 ENKTL 患者的预后价值, 并探讨二者联合对预后预测的增益价值。方法 回顾性收集 2016 年 1 月至 2022 年 9 月于华中科技大学同济医学院附属协和医院经病理确诊为鼻型 ENKTL 并于治疗前行 ^{18}F -FDG PET/CT 显像的患者 44 例 [男 26 例、女 18 例, 年龄 (47.5±13.6) 岁], 采用 SUV 2.5、SUV 4.0 及 41% SUV_{max} 分别作为阈值测量 MTV 及病灶糖酵解总量 (TLG), 采用 Bland-Altman 检验分析不同方法测量结果的一致性, 并利用 ROC 曲线比较不同方法的预后预测效能; 采用校正 χ^2 检验分析不同临床因素及临床分期/评分系统组间死亡率的差异。采用 Cox 比例风险模型进行多因素分析, 并采用 logistic 回归方法构建联合诊断模型。结果 44 例患者中, 6 例 (13.6%) 死亡, 总生存 (OS) 为 32.05 (11.77, 64.43) 个月, 2 年、5 年 OS 率分别为 86.6%、82.5%。年龄 (≥ 60 和 < 60 岁)、自然杀伤细胞淋巴瘤预后指数 (PINK) 评分、国际预后指数 (IPI) 评分低危和高危组间死亡率差异有统计学意义 (χ^2 值: 5.02、4.12、3.88, 均 $P < 0.05$)。不同阈值法测量的 MTV 之间一致性良好, 以 SUV 2.5 作为阈值测量的 MTV 具有较高的预后预测效能 (AUC=0.737)。多因素 Cox 回归分析示 MTV [风险比 (HR)=10.488, 95% CI: 1.864~59.026, $P=0.008$] 是 OS 的独立影响因素。通过去除其他因素得到最小化模型, 其中包括 MTV 和 PINK 评分 (P 值: 0.006、0.048), MTV、PINK 评分及两者联合诊断预测模型的 AUC 分别为 0.781、0.741 及 0.912, 联合诊断预测模型可提高预后预测效能。结论 SUV 2.5 作为阈值测量 MTV 具有较好的预后预测效能; MTV 为影响鼻型 ENKTL 患者 OS 的独立因素, MTV 联合 PINK 评分具有更好的预后预测效能。

【关键词】 淋巴瘤, 结外 NK-T 细胞; 正电子发射断层显像术; 体层摄影术, X 线计算机; 氟脱氧葡萄糖 F18; 预后

DOI: 10.3760/cma.j.cn321828-20230403-00090

Prognostic value of ^{18}F -FDG PET/CT combined with clinical staging/scoring system in nasal extranodal natural killer/T-cell lymphoma

Lyu Yuhu, Yin Lianglan, Xia Xiaotian, Zhang Yongxue, Lan Xiaoli, Qin Chunxia

Department of Nuclear Medicine, Union Hospital, Tongji Medical College, Huazhong University of Science and Technology; Hubei Province Key Laboratory of Molecular Imaging, Wuhan 430022, China

Corresponding author: Qin Chunxia, Email: qin_chunxia@hust.edu.cn

【Abstract】 **Objective** To compare and choose the best method for measuring metabolic tumor volume (MTV) of nasal extranodal natural killer/T-cell lymphoma (ENKTL), evaluate the prognostic value of ^{18}F -FDG PET/CT metabolic parameters and clinical staging/scoring systems for patients with nasal ENKTL, and explore the added value of the two combinations for prognostic prediction. **Methods** From January 2016 to September 2022, 44 patients (26 males, 18 females; age (47.5±13.6) years) pathologically diagnosed with nasal ENKTL who underwent ^{18}F -FDG PET/CT imaging before treatment in Union Hospital, Tongji Medical College, Huazhong University of Science and Technology were retrospectively collected. SUV 2.5, SUV 4.0 and 41% SUV_{max} were used as thresholds to measure MTV and total lesion glycolysis (TLG), and the consistency was analyzed by Bland-Altman analysis. The ROC curve analysis was used to compare the prognostic efficiency of different methods and determine the best method. The prognostic values of different clinical factors and clinical staging/scoring systems between groups were evaluated by corrected χ^2 test.

The independent factors were screened by Cox-regression model, and the combined diagnosis model was constructed by logistic regression. **Results** Of 44 patients, 6 (13.6%) were dead, with the overall survival (OS) of 32.05 (11.77, 64.43) months, and the 2-year and 5-year OS rates of 86.6% and 82.5%, respectively. The mortality of different groups in age (≥ 60 and < 60 years), prognostic index of natural killer cell lymphoma (PINK) score (low- and high-risk), and international prognostic index (IPI) score (low- and high-risk) were significantly different (χ^2 values: 5.02, 4.12, 3.88, all $P < 0.05$). The consistency of MTV measured by different thresholds was good. Among them, the MTV measured by threshold of SUV 2.5 had the highest predictive efficiency with the AUC of 0.737. Multivariate analysis showed that MTV (hazard ratio (HR) = 10.488, 95% CI: 1.864–59.026, $P = 0.008$) was the independent influencing factor of OS. By removing other factors, minimization model was obtained, including MTV and PINK score (P values: 0.006, 0.048). The prediction model of MTV combined with PINK score improved prognostic efficacy with the AUCs of MTV, PINK score and the combination model of 0.781, 0.741 and 0.912, respectively. **Conclusions** MTV measured by threshold of SUV 2.5 has better prognostic predictive value. MTV is the independent prognostic factor for OS in nasal ENKTL patients. MTV combined with PINK score has better prognostic value.

【Key words】 Lymphoma, extranodal NK-T-cell; Positron-emission tomography; Tomography, X-ray computed; Fluorodeoxyglucose F18; Prognosis

DOI: 10.3760/cma.j.cn321828-20230403-00090

结外自然杀伤/T 细胞淋巴瘤(extranodal natural killer/T-cell lymphoma, ENKTL)是一种源自成熟自然杀伤(natural killer, NK)细胞或细胞毒性 T 细胞的高度侵袭性淋巴瘤,较为少见,且晚期患者预后较差^[1]。鼻型 ENKTL 患者早期以放疗或联合放化疗为主,而晚期以多药联合化疗为主^[2]。¹⁸F-FDG PET/CT 在淋巴瘤的分期和再分期、监测治疗反应和评估预后中发挥着重要作用,对 ENKTL 亦具有预后价值^[3-4]。综合各临床预后因素及参考指标所建立的预后评分系统或预测模型有助于提前预测和评估预后,但不同评分系统对 ENKTL 患者预后的评估尚存争议^[5]。此外,在各项分期及评分系统的基础上,联合¹⁸F-FDG PET/CT 指标能否有效提高预后预测效能鲜有被讨论。本研究回顾性收集了治疗前行¹⁸F-FDG PET/CT 显像的鼻型 ENKTL 患者,分析目前临床常用的分期/评分系统和¹⁸F-FDG PET/CT 代谢参数对患者预后的预测价值,并在常规分期/评分系统基础上联合 PET/CT 参数,探究其对鼻型 ENKTL 患者预后预测的增益价值。

资料与方法

1. 研究对象。本研究经华中科技大学同济医学院附属协和医院医学伦理委员会批准(批件号: [2022]伦审字(0908)号)。回顾性收集 2016 年 1 月至 2022 年 9 月于本院住院并行治疗前¹⁸F-FDG PET/CT 检查的 44 例鼻型 ENKTL 患者及其相关临床资料,其中男 26 例、女 18 例,年龄(47.5 ± 13.6)岁。纳入标准:(1) 年龄 ≥ 18 岁;(2) 病理证实为鼻型 ENKTL;(3) 随访资料完整。排除标准:(1) PET/CT 检查前行手术部分或全部切除病灶;(2) NK/T 细胞白血病期及其他类型淋巴瘤转化;(3) 重复癌;

(4) 无可测量病灶。采用门诊和电话随访,研究终点为患者总生存(overall survival, OS),定义为疾病病理诊断之日起至患者死亡或随访截止日(2022 年 12 月 31 日)。

2. 图像采集与重建。患者检查前空腹至少 6 h,控制血糖 ≤ 11.1 mmol/L;按体质量注射¹⁸F-FDG(放化纯 $> 95\%$) 3.70~5.55 MBq/kg 后安静休息约 1 h,排空膀胱后行 PET/CT 扫描(Discovery VCT, 美国 GE 公司),CT 参数:管电压 120 kV,管电流 100 mA,层厚 3.7 mm;PET 参数:每个床位 2~3 min,共 6~7 个床位,扫描中平静呼吸。衰减校正后使用有序子集最大期望值迭代法(28 个子集和 2 次迭代)重建 PET 图像,传输到 Xeleris 工作站。

3. 图像分析。PET/CT 图像由 2 位经验丰富的核医学医师共同阅片,意见不一致时协商达成共识。阳性定义为摄取高于周围组织本底、伴或不伴解剖形态/密度异常,排除生理性摄取。应用 AW 图像工作站后处理软件对鼻腔或鼻咽部病灶进行自动三维 ROI 体积分割,分别以 SUV 2.5、SUV 4.0、41% SUV_{max} 作为阈值,当有多个病灶相互融合难以区分边界时视为一个整体,记录每例患者 ROI 内的 SUV_{max}、SUV_{mean}、肿瘤代谢体积(metabolic tumor volume, MTV),并计算病灶糖酵解总量(total lesion glycolysis, TLG; $TLG = SUV_{mean} \times MTV$)。

4. 临床分期及常规预后评分系统。应用公认的分期模型及预后评分系统分别对 ENKTL 患者进行分期和评分(表 1)。

5. 统计学分析。应用 IBM SPSS 26.0 及 MedCalc 软件进行统计学分析。符合正态分布的定量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,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。使用校正 χ^2

表 1 ENKTL 分期模型及预后评分系统

评分/分期系统	细则	参考文献
Ann Arbor 分期	I 期:单个淋巴结区域受累或单个淋巴结外器官或部位受累 II 期:横膈同侧≥2 个淋巴结区域受累或局部单个结外器官或部位局限受累 III 期:膈肌上下两侧淋巴结区域受累,可伴局部结外器官或部位受累,或伴脾脏受累,或两者均受累 IV 期:1 个或多个结外器官弥漫性或播散性受累,伴或不伴有淋巴结侵犯	[6]
CA 分期	I 期:病变局限于鼻腔或鼻咽,无局部(皮肤、骨、副鼻窦)浸润 II 期:鼻外型 ENKTL 或鼻型 ENKTL 并有局部(皮肤、骨、副鼻窦)浸润 III 期:病灶浸润区域淋巴结 IV 期:远处非区域淋巴结受累或膈肌两侧淋巴结同时受累或弥漫性病灶	[7]
PINK 评分	年龄(>60 岁为 1 分),Ann Arbor 分期(III~IV 期为 1 分),远处淋巴结(累及为 1 分),鼻外病灶(出现为 1 分) PINK 低危组:0 分;中危组:1 分;高危组:2~4 分	[8]
IPI 评分	年龄(>60 岁为 1 分),Ann Arbor 分期(III~IV 期为 1 分),LDH 水平(高于正常为 1 分),ECOG 评分(≥2 分为 1 分),结外病变(≥2 个为 1 分) IPI 低危组:0~1 分,高危组:≥2 分	[9]
KPI 评分	LDH 水平(高于正常为 1 分);有 B 症状为 1 分;淋巴结受累为 1 分;Ann Arbor 分期(III~IV 期为 1 分) KPI 低危组:0~1 分,高危组:≥2 分	[10]
NRI 评分	年龄(>60 岁为 1 分)、Ann Arbor 分期(I~II 期为 1 分,III~IV 期为 2 分)、ECOG 评分(≥2 分为 1 分)、LDH 水平(高于正常为 1 分)、原发性肿瘤(发生浸润为 1 分) NRI 低危组:0 分;低中危组:1 分;中高危组:2 分;高危组:3 分;极高危组:≥4 分	[11]

注:B 症状诊断标准为不明原因致体质量下降 10%(诊断前 6 个月内),发热>38℃并排除其他原因,盗汗(夜间大量出汗,需更换衣服、被褥);CA 分期为中国西南肿瘤学组和亚洲淋巴瘤研究组结外自然杀伤/T 细胞淋巴瘤(ENKTL)分期系统,ECOG 为美国东部肿瘤协作组,IPI 为国际预后指数,KPI 为韩国预后指数,LDH 为乳酸脱氢酶,NRI 为 Nomogram 改进版风险指数,PINK 为自然杀伤细胞淋巴瘤预后指数

检验或 Fisher 确切概率法比较组间差异,采用 Bland-Altman 检验分析不同方法测量结果的一致性。采用 ROC 曲线确定 PET/CT 参数的最佳界值,并评价预测效能。采用 Kaplan-Meier 法进行单因素生存分析,各因素组间比较采用 log-rank 检验;采用 Cox 比例风险模型进行多因素分析。采用 logistic 回归方法构建联合诊断预测模型,获得相应的预测参数,利用 ROC 曲线评价联合诊断模型的预测效能,并通过 Hosmer-Lemeshow 拟合优度检验评价模型的校准能力,最后利用 Bootstrap 法重复采样 500 次对模型进行内部验证。采用 Delong 检验比较不同 AUC 的差异。 $P < 0.05$ 被认为差异具有统计学意义。

结 果

1. 基本信息。随访时间为(43.92±4.32)个月,44 例 ENKTL 患者中 6 例(13.6%)死亡,OS 为 32.05(11.77,64.43)个月,2 年、5 年 OS 率分别为 86.6%、82.5%。按照各临床指标、分期/评分系统对患者进行分组(表 2),年龄>60 岁组死亡率高于≤60 岁组($\chi^2 = 5.02, P = 0.025$),NK 细胞淋巴瘤预后指数(prognostic index of NK cell lymphoma, PINK)评分、国际预后指数(international prognostic index, IPI)评分高危组患者的死亡率高于低危组(χ^2 值:4.12、3.88, P 值:0.042、0.049),其余各指标组间死亡率差异无统计学意义。

2. PET/CT 代谢参数测量方法的比较。因 MTV 与 TLG 高度相关,故以 MTV 为例评价不同测量方法之间的一致性。以 SUV 2.5、SUV 4.0 与 41% SUV_{max} 分别为阈值勾画 MTV, Bland-Altman 分析图显示不同分析方法之间计算 MTV 结果相对一致(图 1)。ROC 曲线分析显示,以 SUV 2.5 作为阈值可以实现更好的预后预测效能(表 3)。

3. 单因素及多因素分析。单因素生存分析结果示(图 2),以年龄、PINK 评分、IPI 评分、MTV、TLG 最佳界值分组的患者 OS 差异具有统计学意义(χ^2 值:9.23、7.56、6.42、15.41、11.38,均 $P < 0.05$)。Cox 多因素回归分析显示,MTV [风险比(hazard ratio, HR) = 10.488, 95% CI: 1.864 ~ 59.026, $P = 0.008$] 为 ENKTL 患者 OS 的独立影响因素。

4. 分期/评分与 PET/CT 参数联合预测模型 ROC 曲线分析。通过去除其他因素得到最小化模型,其中包括 MTV 和 PINK 评分(P 值:0.006、0.048),将其构建的回归模型所计算的概率定义为 P 值,其联合诊断的预测模型为: $\text{logit}(P) = 1.64 - 3.12 \times \text{MTV} - 2.50 \times \text{PINK 评分}$ 。ROC 曲线分析(图 3)显示联合诊断预测模型、MTV、PINK 评分的 AUC 分别为 0.912、0.781、0.741,灵敏度分别为 6/6、4/6、4/6,特异性分别为 73.68%(28/38)、89.47%(34/38)、81.58%(31/38),提示联合诊断预测模型有更好的预测效能,但三者之间的 AUC 差异无统计学意

表 2 按不同临床指标、分期/评分系统分组的鼻型 ENKTL 患者死亡率的比较

指标	例数	死亡率	χ^2 值	<i>P</i> 值
性别			0.00	0.968
男	26	11.54% (3/26)		
女	18	3/18		
年龄			5.02	0.025
≤60 岁	34	5.88% (2/34)		
>60 岁	10	4/10		
Ki-67 指数			0.02	0.886
≤70%	34	11.76% (4/34)		
>70%	10	2/10		
B 症状			1.45	0.229
无	28	7.14% (2/28)		
有	16	4/16		
LDH			0.00	1.000
正常	26	15.38% (4/26)		
升高	18	2/18		
EBV			-	0.319
阳性	35	17.14% (6/35)		
阴性	9	0/9		
Ann Arbor 分期			0.43	0.512
I ~ II 期	37	10.81% (4/37)		
III ~ IV 期	7	2/7		
CA 分期			0.31	0.577
I ~ II 期	30	10.00% (3/30)		
III ~ IV 期	14	3/14		
PINK 评分			4.12	0.042
0~1 分	33	6.06% (2/33)		
≥2 分	11	4/11		
IPI 评分			3.88	0.049
0~1 分	27	3.70% (1/27)		
≥2 分	17	5/17		
KPI 评分			1.45	0.229
0~1 分	28	7.14% (2/28)		
≥2 分	16	4/16		
NRI 评分			-	0.080
0~1 分	15	0/15		
≥2 分	29	20.69% (6/29)		

注：-为采用 Fisher 确切概率法，仅有 *P* 值；括号中为例数比；CA 分期为中国西南肿瘤学组和亚洲淋巴瘤研究组结外自然杀伤/T 细胞淋巴瘤 (ENKTL) 分期系统，EBV 为 Epstein-Barr 病毒，IPI 为国际预后指数，Ki-67 为细胞增殖核抗原，KPI 为韩国预后指数，LDH 为乳酸脱氢酶，NRI 为 Nomogram 改进版风险指数，PINK 为自然杀伤细胞淋巴瘤预后指数

义 (*z* 值:0.21、1.41、1.72, 均 *P*>0.05)。

5. 联合诊断预测模型评价。Hosmer-Lemeshow 拟合优度检验显示模型预测值与实际观测值之间差异无统计学意义 ($\chi^2 = 1.64, P = 0.440$)，提示联合诊断预测模型具有较好的校准能力。经过 Bootstrap 法重复采样 500 次后，得出平均 AUC 为 0.912，与原模型得出的 AUC 一致，表明所得预测模型经内部验证后仍然成立，具有较好的预后预测效能。

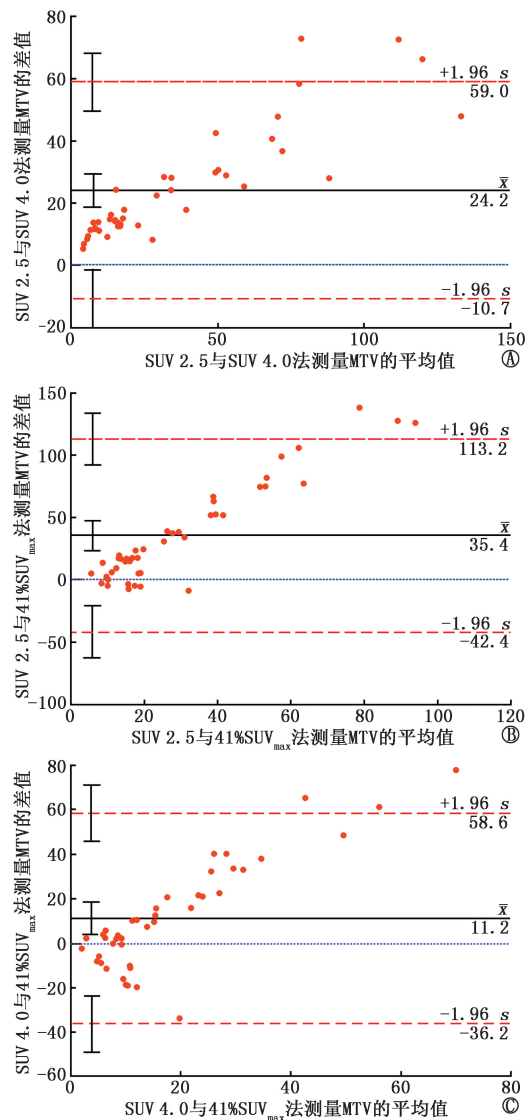


图 1 44 例鼻型结外自然杀伤/T 细胞淋巴瘤 (ENKTL) 患者采用不同阈值法测量肿瘤代谢体积 (MTV) 的 Bland-Altman 分析图。A. 以 SUV 2.5 和 SUV 4.0 为阈值测量 MTV 的 Bland-Altman 分析图; B. 以 SUV 2.5 和 41% SUV_{max} 为阈值测量 MTV 的 Bland-Altman 分析图; C. 以 SUV 4.0 和 41% SUV_{max} 为阈值测量 MTV 的 Bland-Altman 分析图

使用上述 ROC 曲线确定联合诊断模型预测 ENKTL 患者预后的最佳界值为 $\text{logit}(P) = 0.018$ ，将患者分为低危组 [$\text{logit}(P) \leq 0.018$] 和高危组 [$\text{logit}(P) > 0.018$]，生存曲线分析显示 2 组患者的 OS 差异有统计学意义 ($\chi^2 = 24.23, P < 0.001$)，OS 率分别为 100%、53.85%。

讨论

^{18}F -FDG PET/CT 在淋巴瘤诊疗中的价值已得到公认，近年来也广泛用于 ENKTL 患者的评估^[3,12-13]。分析 ENKTL 患者治疗前 ^{18}F -FDG PET/CT

表 3 44 例鼻型结外自然杀伤/T 细胞淋巴瘤 (ENKTL) 患者采用不同阈值测量法所得各 PET 参数的 ROC 曲线分析结果

阈值	PET 参数	AUC	P 值	95% CI	最佳界值	灵敏度	特异性
SUV 2.5	MTV	0.737	0.103	0.582~0.858	88.84 cm ³	4/6	89.47% (34/38)
	SUV _{mean}	0.564	0.638	0.406~0.712	4.53	4/6	63.16% (24/38)
	TLG	0.711	0.126	0.554~0.837	478.85 g	4/6	86.84% (33/38)
SUV 4.0	MTV	0.700	0.207	0.543~0.828	38.43 cm ³	4/6	84.21% (32/38)
	SUV _{mean}	0.583	0.522	0.425~0.730	7.29	3/6	78.95% (30/38)
	TLG	0.645	0.325	0.486~0.783	203.41 g	4/6	76.32% (29/38)
41%SUV _{max}	MTV	0.623	0.326	0.464~0.764	7.73 cm ³	6/6	34.21% (13/38)
	SUV _{mean}	0.588	0.522	0.429~0.734	10.67	4/6	73.68% (28/38)
	TLG	0.693	0.068	0.536~0.823	52.525 g	6/6	42.11% (16/38)

注:MTV 为肿瘤代谢体积,TLG 为病灶糖酵解总量;括号内为例数比

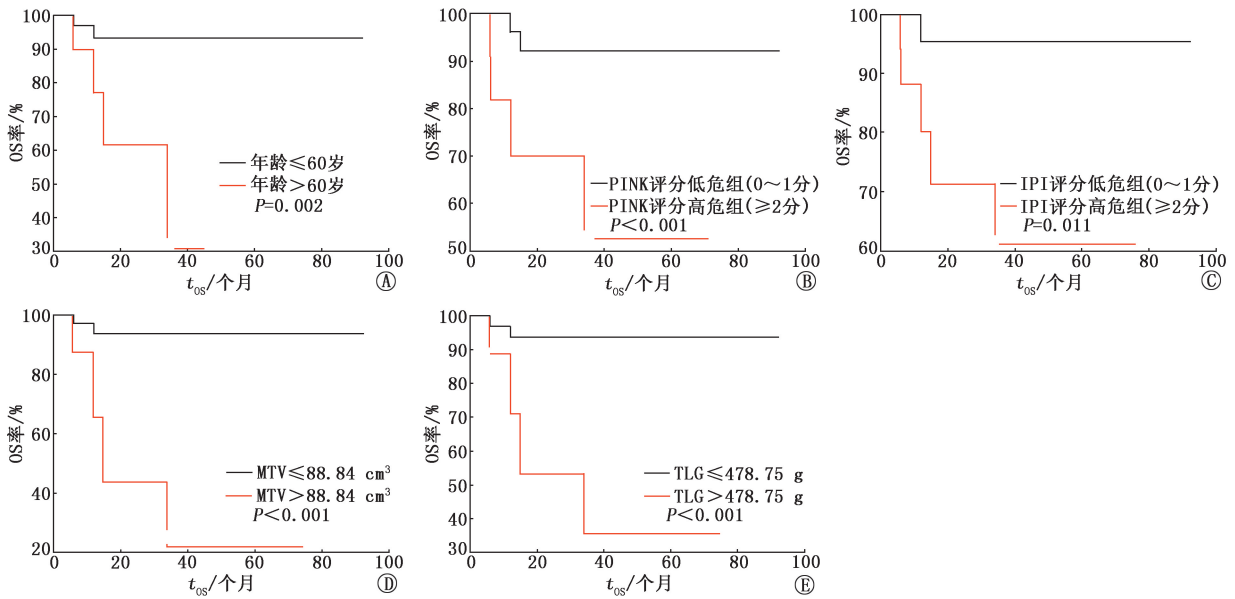


图 2 按不同因素分组的 44 例鼻型结外自然杀伤/T 细胞淋巴瘤 (ENKTL) 患者 Kaplan-Meier 生存曲线。A. 年龄 ≤60 岁 (n=34) 和 >60 岁 (n=10) 组的总生存 (OS) 曲线; B. 自然杀伤细胞淋巴瘤预后指数 (PINK) 评分低危 (n=33) 和高危 (n=11) 组的 OS 曲线; C. 国际预后指数 (IPI) 评分低危 (n=27) 和高危 (n=17) 组的 OS 曲线; D. 肿瘤代谢体积 (MTV) ≤88.84 cm³ (n=36) 和 >88.84 cm³ (n=8) 组的 OS 曲线; E. 病灶糖酵解总量 (TLG) ≤478.75 g (n=35) 和 >478.75 g (n=9) 组的 OS 曲线

代谢参数可进一步明确分期及预测预后,有利于制定个体化治疗方案,提高生存率^[14]。¹⁸F-FDG PET/CT 代谢参数具备相对客观和可重复性强的优点,常用参数 SUV_{max} 不考虑肿瘤体积, SUV_{mean}、MTV 和 TLG 与病灶体积相关^[13]。受到勾画肿瘤所选阈值的影响,MTV 测量在多中心显示出不同的可行性 (54%~100%) 和可重复性 (36.1%~106.0%), 导致评价标准不一致^[15-16]。目前大多数研究使用固定阈值或相对阈值法测量 MTV 和 TLG^[17]。以固定阈值 SUV 2.5 勾画 ROI 较为简单,已在相关研究中得到验证^[18];然而也有研究显示在肿瘤分割成功率方面 SUV ≥4.0 优于 SUV ≥2.5^[19]。相对阈值法以 41%SUV_{max} 最常用,为欧洲核医学协会指南所推荐,并已用于不同亚型的淋巴瘤,但该方法在肿瘤具有异质性或低摄取时存在局限性,可能低估或高估肿

瘤体积^[20]。本研究使用 3 种阈值勾画 ROI, SUV 2.5 作为阈值勾画 MTV 可实现更好的预后预测效能,以 41%SUV_{max} 作为阈值低估了肿瘤体积。Ilyas 等^[17]也比较 3 种 MTV 分割方法 (SUV ≥2.5、41%SUV_{max} 以及实体瘤 PET 疗效评价标准),发现 SUV ≥2.5 显示出最佳的观察者间信度,与本研究结果一致。

Chang 等^[21]的研究纳入 52 例 ENKTL 患者,单因素生存分析示 MTV、TLG 及 SUV_{max} 是 OS 的影响因素;多因素分析示 TLG 和 SUV_{max} 是 OS 的独立影响因素。本研究单因素生存分析结果显示 TLG、MTV 是 ENKTL 患者 OS 的预测因素,而 SUV_{max} 则不是。汤泊等^[22]及 Song 等^[23]的研究结果也表明 SUV_{max} 不是 ENKTL 患者 OS 的预测因素,这一结论与本研究相一致。本研究多因素分析结果与 Chang 等^[21]的研究不太一致,可能与本研究样本量较小、入

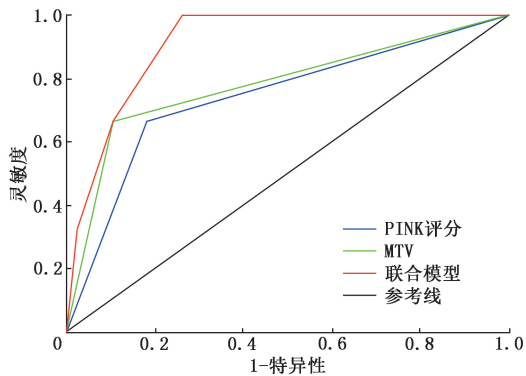


图3 肿瘤代谢体积(MTV)、自然杀伤细胞淋巴瘤预后指数(PINK)评分及二者联合诊断预测模型预测44例鼻型结外自然杀伤/T细胞淋巴瘤(ENKTL)患者预后的ROC曲线

组患者类型及PET/CT图像解释标准不同等有关。

由于ENKTL较为独特的病理特征及较强的侵袭性,其临床分期系统仍然存在较多的争议^[7]。Ann Arbor分期最初针对霍奇金淋巴瘤设计,主要适用于原发于结内的淋巴瘤亚型,而ENKTL病灶主要原发于结外,按此分期大部分患者被归为早期,使组间患者分布不平衡,与其实际较差的生存率不符。此后,Hong等^[7]的一项多中心研究制定了针对ENKTL的中国西南肿瘤学组和亚洲淋巴瘤研究组ENKTL(the Chinese Southwest Oncology Group and Asia Lymphoma Study Group ENKTL, CA)分期系统,各期患者分布和预后分层更加合理。预后模型评分系统在临床研究和应用中也得到了实践,目前最常用的IPI评分在不同风险组ENKTL患者中的2年及5年OS率显示出显著性差异^[12]。但深入研究发现,IPI评分系统下的患者组间分布也不平衡,ENKTL患者易被归类为低风险使其预后预测能力表现欠佳^[24]。Lee等^[9]于2006年提出专门针对鼻型ENKTL的韩国预后指数(Korean prognostic index, KPI)评分,该模型在保留IPI评分中已有的Ann Arbor分期以及乳酸脱氢酶(lactate dehydrogenase, LDH)水平的基础上,还新纳入B症状和区域淋巴结侵犯这2项指标,平衡了ENKTL患者的组间分布。后来,在非蒽环类药物治疗方案的背景下提出了PINK评分和包括Epstein-Barr病毒的PINK(PINK-E)评分^[8],以及Chen等^[11]基于大样本数据的研究进一步提出Nomogram改进版风险指数(Nomogram-revised risk index, NRI)评分,均在临床研究中得到应用及验证。其中,PINK和PINK-E评分体系目前已被美国国立综合癌症网络指南推荐用于预测ENKTL患者的预后,但已被证明其对早期患者的预后分层效果欠

佳^[25]。本研究分析了以上2种分期及4种预后评分系统的效能,结果显示PINK评分、IPI评分与OS之间具有相关性,PINK评分、IPI评分0~1分的ENKTL患者死亡率低于评分 ≥ 2 分的患者。但其余分期/评分系统2组患者之间的预后差异无统计学意义,尚需更大样本量来进一步明确其对ENKTL患者的预后预测价值。

虽然大部分研究肯定了¹⁸F-FDG PET/CT代谢参数在ENKTL预后评估中的价值,但受病理类型、随访时间、治疗方法以及PET/CT参数获取方法不同等的影响,仍存在矛盾的结果^[3]。目前的预后分层方法主要依赖于临床相关指标,并不能充分利用影像学提供的参数信息。Kim等^[26]将治疗后PET/CT Deauville评分与Epstein-Barr病毒-DNA检出情况相结合,可预测ENKTL患者治疗失败的风险。Li等^[27]通过多因素Cox风险比例回归模型构建了包含治疗前SUV_{max}和多种临床参数的列线图以预测ENKTL患者的3年及5年无进展生存(progression-free survival, PFS)和OS,其中包括Ann Arbor分期、LDH、 β_2 -微球蛋白和SUV_{max},且与IPI和KPI评分相比,该模型对PFS和OS表现出更好的预测能力。本研究有效地将已经得到证实的临床分期及预后评分系统与基线¹⁸F-FDG PET/CT代谢参数相结合,在PINK评分的基础上,联合MTV可提高预后预测效能,为临床提供新的参考。

本研究为回顾性研究,有一定的局限性。首先,样本量较少,治疗方案不统一及部分患者随访时间相对较短,发生结局事件的患者不够多。其次,鼻外原发亦是ENKTL的重要预后因素,但本研究仅纳入鼻型ENKTL患者,并不能完全代表所有类型ENKTL患者的预后情况。此外,鼻咽部的炎性假阳性摄取和邻近脑组织的生理性高摄取可能会影响病灶识别和判读。

综上,本研究证实SUV 2.5作为阈值勾画ROI获得的PET代谢参数具有较好的预后预测效能,MTV是影响鼻型ENKTL患者OS的独立因素,并构建了MTV联合PINK评分的预后预测模型,为ENKTL患者预后预测和风险评估提供了新的思路。

利益冲突 所有作者声明无利益冲突

作者贡献声明 吕玉虎:研究实施、论文撰写;尹梁澜、夏晓天:统计分析、数据处理;张永学、兰晓莉:研究指导、论文审阅;覃春霞:命题设计、论文修改

参 考 文 献

[1] Wang H, Fu BB, Gale RP, et al. NK-/T-cell lymphomas[J]. Leuke-

- mia, 2021, 35(9): 2460-2468. DOI:10.1038/s41375-021-01313-2.
- [2] Tse E, Kwong YL. How I treat NK/T-cell lymphomas [J]. *Blood*, 2013, 121(25): 4997-5005. DOI:10.1182/blood-2013-01-453233.
- [3] Ding JJ, Chen YL, Zhou SH, et al. Positron emission tomography/computed tomography in the diagnosis, staging, and prognostic evaluation of natural killer/T-cell lymphoma [J]. *J Int Med Res*, 2018, 46(12): 4920-4929. DOI:10.1177/0300060518804375.
- [4] 中华医学会核医学分会.淋巴瘤¹⁸F-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 ¹⁸F-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.
- [5] de Mel S, Soon GS, Mok Y, et al. The genomics and molecular biology of natural killer/T-cell lymphoma: opportunities for translation [J]. *Int J Mol Sci*, 2018, 19(7): 1931. DOI:10.3390/ijms19071931.
- [6] Cheson BD, Fisher RI, Barrington SF, et al. Recommendations for initial evaluation, staging, and response assessment of Hodgkin and non-Hodgkin lymphoma; the Lugano classification [J]. *J Clin Oncol*, 2014, 32(27): 3059-3068. DOI:10.1200/JCO.2013.54.8800.
- [7] Hong H, Li Y, Lim ST, et al. A proposal for a new staging system for extranodal natural killer T-cell lymphoma: a multicenter study from China and Asia Lymphoma Study Group [J]. *Leukemia*, 2020, 34(8): 2243-2248. DOI:10.1038/s41375-020-0740-1.
- [8] Kim SJ, Yoon DH, Jaccard A, et al. A prognostic index for natural killer cell lymphoma after non-anthracycline-based treatment: a multicentre, retrospective analysis [J]. *Lancet Oncol*, 2016, 17(3): 389-400. DOI:10.1016/S1470-2045(15)00533-1.
- [9] Lee J, Suh C, Park YH, et al. Extranodal natural killer T-cell lymphoma, nasal-type: a prognostic model from a retrospective multicenter study [J]. *J Clin Oncol*, 2006, 24(4): 612-618. DOI:10.1200/JCO.2005.04.1384.
- [10] Valls L, Badve C, Avril S, et al. FDG-PET imaging in hematological malignancies [J]. *Blood Rev*, 2016, 30(4): 317-331. DOI: 10.1016/j.blre.2016.02.003.
- [11] Chen SY, Yang Y, Qi SN, et al. Validation of nomogram-revised risk index and comparison with other models for extranodal nasal-type NK/T-cell lymphoma in the modern chemotherapy era; indication for prognostication and clinical decision-making [J]. *Leukemia*, 2021, 35(1): 130-142. DOI:10.1038/s41375-020-0791-3.
- [12] Cheson BD. PET/CT in lymphoma: current overview and future directions [J]. *Semin Nucl Med*, 2018, 48(1): 76-81. DOI:10.1053/j.semnucmed.2017.09.007.
- [13] Wang H, Shen G, Jiang C, et al. Prognostic value of baseline, interim and end-of-treatment ¹⁸F-FDG PET/CT parameters in extranodal natural killer/T-cell lymphoma: a meta-analysis [J]. *PLoS One*, 2018, 13(3): e0194435. DOI:10.1371/journal.pone.0194435.
- [14] El-Galaly TC, Villa D, Gormsen LC, et al. FDG-PET/CT in the management of lymphomas: current status and future directions [J]. *J Intern Med*, 2018, 284(4): 358-376. DOI:10.1111/joim.12813.
- [15] Cottreau AS, Hapley S, Chartier L, et al. Baseline total metabolic tumor volume measured with fixed or different adaptive thresholding methods equally predicts outcome in peripheral T cell lymphoma [J]. *J Nucl Med*, 2017, 58(2): 276-281. DOI:10.2967/jnumed.116.180406.
- [16] Frings V, van Velden FH, Velasquez LM, et al. Repeatability of metabolically active tumor volume measurements with FDG PET/CT in advanced gastrointestinal malignancies: a multicenter study [J]. *Radiology*, 2014, 273(2): 539-548. DOI:10.1148/radiol.14132807.
- [17] Ilyas H, Mikhael NG, Dunn JT, et al. Defining the optimal method for measuring baseline metabolic tumour volume in diffuse large B cell lymphoma [J]. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*, 2018, 45(7): 1142-1154. DOI:10.1007/s00259-018-3953-z.
- [18] Song MK, Chung JS, Lee JJ, et al. Metabolic tumor volume by positron emission tomography/computed tomography as a clinical parameter to determine therapeutic modality for early stage Hodgkin's lymphoma [J]. *Cancer Sci*, 2013, 104(12): 1656-1661. DOI:10.1111/cas.12282.
- [19] Barrington SF, Zwezerijnen B, de Vet H, et al. Automated segmentation of baseline metabolic total tumor burden in diffuse large B-cell lymphoma: which method is most successful? A study on behalf of the PETRA consortium [J]. *J Nucl Med*, 2021, 62(3): 332-337. DOI:10.2967/jnumed.119.238923.
- [20] Boellaard R, Delgado-Bolton R, Oyen WJ, et al. FDG PET/CT: EANM procedure guidelines for tumour imaging; version 2.0 [J]. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*, 2015, 42(2): 328-354. DOI:10.1007/s00259-014-2961-x.
- [21] Chang Y, Fu X, Sun Z, et al. Utility of baseline, interim and end-of-treatment ¹⁸F-FDG PET/CT in extranodal natural killer/T-cell lymphoma patients treated with L-asparaginase/pegaspargase [J]. *Sci Rep*, 2017, 7: 41057. DOI:10.1038/srep41057.
- [22] 汤泊,周锦,郭喆,等.治疗前¹⁸F-FDG PET/CT 显像代谢参数判断早期结外自然杀伤/T 细胞淋巴瘤的预后价值 [J].中华核医学与分子影像杂志, 2019, 39(12): 732-738. DOI:10.3760/cma.j.issn.2095-2848.2019.12.006.
Tang B, Zhou J, Guo Z, et al. Prognostic value of pretreatment ¹⁸F-FDG PET/CT imaging metabolic parameters in patients with early-stage extranodal natural killer/T cell lymphoma [J]. *Chin J Nucl Med Mol Imaging*, 2019, 39(12): 732-738. DOI:10.3760/cma.j.issn.2095-2848.2019.12.006.
- [23] Song MK, Chung JS, Yhim HY, et al. Tumor necrosis and complete resection has significant impacts on survival in patients with limited-stage upper aerodigestive tract NK/T cell lymphoma [J]. *Oncotarget*, 2017, 8(45): 79337-79346. DOI:10.18632/oncotarget.18107.
- [24] Jeong SH. Extranodal NK/T cell lymphoma [J]. *Blood Res*, 2020, 55(S1): S63-S71. DOI:10.5045/br.2020.S011.
- [25] Wu W, Ren K, Chen X, et al. A controlling nutritional status score is an independent predictor for patients with newly diagnosed nasal-type extranodal NK/T-cell lymphoma based on asparaginase-containing regimens [J]. *Cancer Med*, 2023, 12(8): 9439-9448. DOI:10.1002/cam4.5706.
- [26] Kim SJ, Choi JY, Hyun SH, et al. Risk stratification on the basis of Deauville score on PET-CT and the presence of Epstein-Barr virus DNA after completion of primary treatment for extranodal natural killer/T-cell lymphoma, nasal type: a multicentre, retrospective analysis [J]. *Lancet Haematol*, 2015, 2(2): e66-e74. DOI:10.1016/S2352-3026(15)00002-2.
- [27] Li H, Shao G, Zhang Y, et al. Nomograms based on SUV_{max} of ¹⁸F-FDG PET/CT and clinical parameters for predicting progression-free and overall survival in patients with newly diagnosed extranodal natural killer/T-cell lymphoma [J]. *Cancer Imaging*, 2021, 21(1): 9. DOI:10.1186/s40644-020-00379-y.

(收稿日期:2023-04-03)