

淋巴瘤治疗反应评价标准及其应用:第二部分

彭诗瑶(译) 宋少莉(审校)

上海交通大学医学院附属仁济医院核医学科 200127

本文首次发表在 *The Journal of Nuclear Medicine*, 2017, 58(1): 13-22

Response assessment criteria and their applications in lymphoma: part 2

Mateen C. Moghbel¹, Erik Mittra¹, Andrea Gallamini², Ryan Niederkoher³, Delphine L. Chen⁴, Katherine Zukotynski⁵, Helen Nadel⁶, Lale Kostakoglu⁷

¹Stanford University Medical Center, Stanford, California; ²Antoine Lacassagne Cancer Center, Nice University, Nice, France; ³Kaiser Permanente, Santa Clara, California; ⁴Washington University, St. Louis, Missouri;

⁵McMaster University, Hamilton, Ontario, Canada; ⁶University of British Columbia, Vancouver, British Columbia, Canada; ⁷Mount Sinai Hospital, New York, New York

Corresponding author: Mateen C. Moghbel, Email: mateenm@stanford.edu

【摘要】 PET/CT 在霍奇金淋巴瘤和非霍奇金淋巴瘤的治疗中期及治疗后评估中起着至关重要的作用。该文对 PET/CT 在淋巴瘤的治疗反应评估和干细胞移植前评估及预后价值进行了总结,旨在辅助制定临床治疗方案。笔者探索了 PET/CT 在不同亚型疾病中的优缺点及报告标准和最新进展。文章还特别关注了基于 PET 显像改变治疗方案的情况,该方面已逐渐成为临床管理的基石。

【关键词】 淋巴瘤;PET/CT 治疗反应评估;基于 PET 显像改变治疗方案

DOI:10.2967/jnumed.116.184242

CT 和¹⁸F-脱氧葡萄糖 (fluorodeoxyglucose, FDG) PET 在评价霍奇金淋巴瘤 (Hodgkin lymphoma, HL) 和非霍奇金淋巴瘤 (non-Hodgkin lymphoma, NHL) 中扮演着至关重要的角色。PET/CT 能识别出 80%~95% 的治疗后非恶性残余灶,避免不必要的治疗和并发症;同时,其能更好地检出骨髓累及,从而在大多数情况下上调患者疾病分期,并因此改变了 20% 的患者的疾病分期^[1-2]。

自 2007 年 PET 进入国际工作组 (International Working Group, IWG) 淋巴瘤疗效评价标准后,PET/CT 作为评估淋巴瘤治疗后反应的一线显像方法被广泛采用^[3]。后续研究为使用 Deauville 五分法 (Deauville 5-point scale, D5PS) 作为解读 PET 显像结果的视觉评价标准奠定了基础^[4]。Lugano 指南对其进行了扩展,将 PET/CT 作为¹⁸F-FDG 高摄取淋巴瘤亚型的分期和治疗反应评价方法,但对¹⁸F-FDG 低摄取或可变摄取的组织学亚型淋巴瘤仍然以 CT 为评价方法^[5]。中期治疗反应评价是一种在完成治疗前为患者提供预后信息和指导治疗的新方法,该指南对中期治疗反应评价重新进行阐述和界定。目前,D5PS 已成为解读 HL 及 NHL 治疗中期及治疗后 PET 图像的有效方法^[6-9]。

淋巴瘤治疗中期及治疗后反应评价是本篇综述(共 2 个部分)的核心。第 1 部分介绍了淋巴瘤治疗反应评价的历史概况及用于图像评价的多种标准。本文在其基础上总结了 HL 及 NHL 中期和治疗后疗效反应评价的诊断、预后评估情况。这些研究根据患者的显像结果比较了患者的生存相关数据,具体方法和结果在下文悉数列出。本文同时探索了治疗反应评价的近期发展及未来应用。

一、HL 的中期治疗反应评价

约从 2005 年起,大量研究聚焦于使用 PET 对 HL 患者

进行中期治疗反应评价。Terasawa 等^[10]的 Meta 分析研究了使用不同治疗方案和图像解读方法的 7 项研究(共 360 例进展期 HL),中期 PET 的总灵敏度和特异性分别为 0.81 和 0.97,其准确性与治疗后的显像的准确性一致。另一项 Meta 分析报道了纳入的 10 项研究,共 1 389 例患者,中期 PET 的总灵敏度和特异性分别为 0.71 和 0.90^[11]。

中期 PET 的预测价值也被许多比较 PET 阳性 (PET+) 和 PET 阴性 (PET-) 预后的研究所证实(表 1)。这些研究大多在患者完成 2 个疗程化疗后 (PET-2)、治疗完成时、随访时进行 PET 显像。比较 PET-2 和治疗其他阶段的显像价值的研究发现:PET-1 (完成 1 个疗程化疗后进行 PET 显像) 在预后价值上不及 PET-2^[12],而 PET-4 (完成 4 个疗程化疗后进行 PET 显像) 与 PET-2 预后价值相当^[13-14]。因此,PET-2 被认为是 HL 最常用和最有效的中期疗效评价方法。多种图像解读方法曾被使用,但多数研究倾向于使用 D5PS 解读标准。在 D5PS 中,1~3 分和 4~5 分分别代表 PET-结果和 PET+结果(补充材料表 1;补充材料见 <http://jnm.snmjournals.org>)。补充材料图 1 列举了中期 PET 评估 HL 的案例及根据 Lugano 指南描述的显像报告。

一些研究比较了 PET 用于评估不同严重程度 HL 的中期治疗反应的价值,结果发现中期 PET 在局限期 HL 和进展期 HL 之间有不同效果。无论中期 PET 的结果如何,局限期 HL 大部分预后很好,也就是说根据中期显像往往不能有效区分患者预后^[15-16]。相反,进展期 HL 的相关研究发现,根据中期 PET 结果,不仅患者预后不同,生存差异也十分巨大^[6,17-18]。根据疾病严重程度进行危险分层的研究证实了该结果^[19]。

已有研究证实,将 CT 用于基于 PET 的治疗反应评价能

表 1 霍奇金淋巴瘤(HL)中期 PET 预后评估相关研究

试验项目	HL 患者数	显像前已完成化疗	结果	
			PET+	PET-
Gallamini, 2007 ^[17]	190 例进展期	2 个疗程 (ABVD)	2 年 PFS:12.8%	2 年 PFS:95.0%
Cerci, 2010 ^[18]	115 例进展期	2 个疗程 (ABVD)	3 年 EFS:53.4%	3 年 EFS:90.5%
Barnes, 2011 ^[15]	96 例局限期	2~4 个疗程 (ABVD)	4 年 PFS:87% ^a	4 年 PFS:91% ^a
Le Roux, 2011 ^[13]	90 例 (45 例局限期, 45 例进展期)	4 个疗程 (ABVD)	2 年 PFS:16%	2 年 PFS:95%
Straus, 2011 ^[49]	99 例局限期	2 个疗程 (AVG)	2 年 PFS:54%	2 年 PFS:88%
Kostakoglu, 2012 ^[20]	88 例局限期	2 个疗程 (AVG)	2 年 PFS: 54% (IHP), 46% (D5PS), 62% (CT)	2 年 PFS: 88% (IHP), 87% (D5PS), 91% (CT)
Markova, 2012 ^[14]	69 例进展期	4 个疗程 (e-BEACOPP)	4 年 PFS:78%	4 年 PFS:96%
Biggi, 2013 ^[6]	260 例进展期	2 个疗程 (ABVD)	3 年 FFS:28%	3 年 FFS:95%
Filippi, 2013 ^[16]	80 例局限期	2 个疗程 (ABVD)	3 年 PFS:100% ^a	3 年 PFS:97% ^a
Gallamini, 2014 ^[7]	207 例进展期	2 个疗程 (ABVD)	3 年 PFS:28%	3 年 PFS:95%
Hutchings, 2014 ^[12]	126 例 (68 例局限期, 58 例进展期)	1~2 个疗程 (ABVD)	2 年 PFS: 38.5% (PET-1), 23.1% (PET-2)	2 年 PFS:98.3% (PET-1), 90.2% (PET-2)
Oki, 2014 ^[19]	229 例 (138 例局限期, 91 例进展期)	2~3 个疗程 (ABVD)	3 年 PFS: 76.9% (局限期), 20.0% (局限期, 巨大肿块), 44.4% (进展期)	3 年 PFS: 95.9% (局限期), 83.3% (局限期, 巨大肿块), 71.0% (进展期)
Rossi, 2014 ^[50]	59 例 (22 例局限期, 37 例进展期)	2 个疗程 (蒽环类药物为基础的化疗)	4 年 PFS:45%	4 年 PFS:81%

注: ABVD 为阿霉素、博来霉素、长春新碱、氮烯咪胺, AVG 为阿霉素、长春新碱、吉西他滨, D5PS 为 Deauville 五分法, e-BEACOPP 为增强剂量的博来霉素、依托泊苷、阿霉素、环磷酰胺、长春新碱、甲基苄肼、泼尼松, EFS 为无事件生存, FFS 为无失败生存, IHP 为国际协作项目标准, PFS 为无进展生存; ^a 无统计学意义

更好地对患者进行危险分层和预后评价。一项早期 HL 的研究根据不同中期 PET/CT 结果进行危险分层, 不同危险分层的患者间具有明显差异: PET-/CT-、PET-/CT+、PET+/CT- 和 PET+/CT+ 患者的 2 年无进展生存率 (progression-free survival, PFS) 分别为 95%、78%、71% 和 36%^[20]。另一项关于进展期 HL 治疗后 PET 的相似研究证实, 根据 CT 上残余肿瘤的体积改变可识别出 PET+ 患者, 肿瘤体积减少小于 40% 的患者的 1 年复发率为 23.1%, 而肿瘤体积减少超过 40% 的患者的 1 年复发率仅为 5.3%^[21]。

二、基于 PET 显像改变 HL 治疗方案

中期 PET 显像能有效评价治疗反应, 因此根据中期 PET 结果, 可以指导调整 HL 患者的下一步治疗方案, 即基于 PET 显像改变治疗方案。关于调整治疗方案的研究众多, 在患者人群特征和研究方法上可能各不相同, 但试验方案相同。研究常在阿霉素、博来霉素、长春新碱、氮烯咪胺 (adriamycin, bleomycin, vinblastine, dacarbazine, ABVD) 化疗 2 个疗程后进行 PET 显像 (PET-2), PET- 的患者继续行原定治疗方案, 而 PET+ 的患者则采用强化治疗方案如增强剂量的博来霉素、依托泊苷、阿霉素、环磷酰胺、长春新碱、甲基苄肼、泼尼松 (escalated bleomycin, etoposide, adriamycin, cyclophosphamide, vincristine, procarbazine, prednisone, e-BEACOPP)。虽然 e-BEACOPP 方案用于进展期 HL 的治愈率为 85%, 高于 ABVD 方案 (70%)^[22], 但其导致的不良事件发生风险高, 患者易发生贫血、白细胞减少、中性粒细胞减少、脓毒症等^[23]。因此, 基于 PET 显像区分出更可能从强化治疗方案中获益的患者, 从而改变治疗方案, 可使药物毒性最小化的

同时改善预后。

基于 PET 显像改变治疗方案的 HL 患者的预后比早期试验中未经危险分层的患者要好 (表 2)。一项关于进展期 HL 的研究证实了基于 PET 显像改变治疗方案可能的生存获益: PET-2+ 患者采用 e-BEACOPP 化疗后 2 年 PFS 为 64%, 是未调整 ABVD 化疗方案患者预估生存率 (15%~30%) 的 2 倍^[24]。另有研究证实了并发症的改善: 对照组患者接受 6 个疗程 e-BEACOPP 化疗, 基于 PET 显像改变治疗方案的试验组患者根据 PET-2- 结果减弱为 ABVD 化疗。该文报道 2 组治疗结果相似, 而根据治疗反应调整治疗组的严重不良事件发生率从 24% 降至 15%^[23]。总之, 这些结果支持在 HL 中使用中期 PET 并减弱 PET- 患者的治疗, 强化 PET+ 患者的治疗。

根据中期 PET 结果取消放疗的研究尚未取得满意成果。一项研究 FDG-PET 显像在 I A/II A 期 HL 中应用价值的随机 III 期试验 (即 RAPID 试验) 将 PET-3- 的患者随机分为 2 组, 分别接受放疗或不再接受治疗, 最终结果未能证明试验的非劣势性^[25]。相似地, 比较基于早期 FDG-PET 显像指导改变治疗方案与标准联合治疗方案在膈上 I/II 期 HL 中价值的 H10 EORTC/GELA/II L 随机组间试验 (即 EORTC/LYSA/FIL H10 试验) 使 PET- 的早期 HL 患者不再进行放疗, 也未能成功建立非劣势性^[26]。

三、NHL 的中期治疗反应评价

与 HL 相比, NHL 中期显像的研究在试验方法上多有不同, 中期显像对 NHL 的诊断准确性及预后评估准确性也不及 HL。研究多采用 NHL 标准治疗方案——利妥昔单抗克隆抗体 (简称利妥昔单抗)、环磷酰胺、长春新碱、泼尼松 (rituximab, cyclophos-

表 2 基于 PET 显像改变治疗方案的霍奇金淋巴瘤 (HL) 临床试验

试验项目	HL 患者数	研究方法	结果	
			PET+	PET-
Gallamini, 2011 ^[51]	165 例(78 例局限期,87 例进展期)	PET-2(ABVD); PET-完成另外 6 个疗程 ABVD;PET+强化为 4 个疗程 e-BEACOPP 及 4 个疗程 BEACOPP	2 年 FFS:65%	2 年 FFS:92%
Raemaekers, 2014 ^[26]	1 137 例早期(444 例有良好预后因素,693 例有不良预后因素)	PET-2(ABVD);PET-有良好预后因素者完成另外 2 个疗程 ABVD,有不良预后因素者完成另外 4 个疗程 ABVD;PET+强化为 2 个疗程 BEACOPP,放疗	不适用	不适用
Casasnovas, 2015 ^[23]	782 例进展期/巨大肿块	PET-2(BEACOPP); PET-减弱为 4 个疗程 ABVD; PET+完成另外 4 个疗程 BEACOPP; 对照组完成 6 个疗程 BEACOPP	2 年 PFS:72.9%	2 年 PFS:92.8%
Ganesan, 2015 ^[22]	50 例进展期/巨大肿块	PET-2(ABVD); PET-完成另外 4 个疗程 ABVD; PET+强化为 4 个疗程的 BEACOPP	2 年 EFS:50%	2 年 EFS:82%
Radford, 2015 ^[25]	602 例局限期	PET-3(ABVD);PET-行放疗或不再接受治疗; PET+完成另一疗程 ABVD 或行放疗	PFS:87.6%	PFS:92.3%(放疗), 88.6%(未放疗)
Straus, 2015 ^[52]	164 例局限期	PET-2(ABVD); PET-完成另外 2 个疗程 ABVD;PET+强化为 2 个疗程 BEACOPP, 放疗	3 年 PFS:66%	3 年 PFS:92%
Press, 2016 ^[24]	358 例进展期	PET-2(ABVD); PET-完成另外 2 个疗程 ABVD;PET+强化为 6 个疗程 BEACOPP	2 年 PFS:64%	2 年 PFS:82%
Zinzani, 2016 ^[53]	519 例进展期	PET-2(ABVD); PET-完成另外 4 个疗程 ABVD; PET+强化为挽救疗法, ASCT	2 年 PFS:76%	2 年 PFS:81%

注: ABVD、e-BEACOPP、EFS、FFS、PFS 全称见表 1; ASCT 为自体干细胞移植, BEACOPP 为博来霉素、依托泊苷、阿霉素、环磷酰胺、长春新碱、甲基苯胂、泼尼松

phamide, vincristine, prednisone, R-CHOP) 方案, 另外一些试验性治疗方案也有被采用, 特别是在除外弥漫性大 B 细胞淋巴瘤 (diffuse large B-cell lymphoma, DLBCL) 的其他 NHL 亚型中被采用。此外, 在哪个阶段进行中期 PET 显像暂未达成共识。大多数研究在化疗 2~4 个疗程后进行显像。补充材料图 2 列举了 1 例使用中期 PET 评价 DLBCL 患者的案例。

前文提及的 Terasawa 等^[10] 的 Meta 分析纳入了 311 例 DLBCL 患者, 结果显示中期 PET 对 NHL 的总灵敏度 and 特异性分别为 0.78 和 0.87, 比 HL 的诊断准确性稍低。有研究发现基于 PET 的治疗反应评价对接受免疫化疗的患者的诊断准确性有限。Sun 等^[27] 的 Meta 分析纳入了 6 项研究共 605 例接受 R-CHOP 治疗的 DLBCL 患者, 总灵敏度和总特异性分别为 0.52 和 0.68。

许多研究聚焦于中期 PET 在不同 NHL 亚型中的预后价值 (表 3)。大多数涉及 DLBCL 的研究发现中期 PET+ 和 PET- 患者在预后上有明显差异, 但也有少数研究得到不同的结果^[19, 28-30]。非 DLBCL 亚型的 NHL 患者的结果更为复杂。中期 PET 对自然杀伤细胞/T 细胞淋巴瘤亚型的患者有较为可靠的预后提示作用^[31-32], 但对滤泡型淋巴瘤患者预后提示的作用差强人意^[33]。

四、基于 PET 显像改变 NHL 治疗方案

已有临床试验证实了基于 PET 显像改变治疗方案在 NHL 中的作用, 但在 DLBCL 中除外 (表 4)。试验采用的方法相似, 多在 R-CHOP 治疗的 2~4 个疗程后行中期 PET 显像。中期 PET+ 的患者被认定为高危患者, 调整为强化的治

疗方案, 采用利妥昔单抗、异环磷酰胺、卡铂和依托泊苷联合治疗 (rituximab, ifosfamide, carboplatin, etoposide, R-ICE) 或自体干细胞移植 (autologous stem cell transplantation, ASCT)。试验发现基于 PET 显像改变治疗方案的高危患者的生存时间高于未调整治疗的患者, 证明了调整治疗在 NHL 中的作用。然而, 还没有充分证据能证明根据中期 PET 显像改变治疗方案可提高 DLBCL 预后。补充材料图 3 列举了根据治疗反应调整治疗的 DLBCL 患者情况。

五、中期治疗反应评价的未来趋势

免疫检查点抑制剂在许多肿瘤包括淋巴瘤中崭露头角, 但也因药物介导免疫激活可能产生延迟反应和肿瘤“闪烁”现象被证明有产生肿瘤假性进展的趋势。为了防止有效的免疫调节治疗在患者中因假性进展表现而被放弃, 也受到由实体瘤治疗疗效评价标准 (response evaluation criteria in solid tumors, RECIST) 改写的免疫相关反应标准启发, 关于如何改写 Lugano 分类的讨论会最终得出淋巴瘤免疫治疗缓解标准 (lymphoma response to immunomodulatory therapy criteria, LYRIC) 作为解释免疫调节治疗和鉴别假性进展的暂定指南^[34]。其中最主要的一点改变是, 提出“不确定反应”的中期治疗反应新分类, 这一类型要求 12 周后进行活组织检查 (简称活检) 和再评估, 以鉴别假性进展和真性进展。

联合中期 PET 和分子生物标志物以增加预测价值的研究也越来越受关注。在一项 310 例 HL 患者的研究中, 根据肿瘤细胞相关和微环境相关的分子标志物如 CD68、程序性死亡蛋白-1 (programmed death-1, PD-1) 及信号转导和转录激活蛋白 1

表 3 非霍奇金淋巴瘤(NHL)中期 PET 预后评估相关研究

试验项目	NHL 患者数	显像前已完成化疗	结果	
			PET+	PET-
Lin, 2007 ^[54]	92 例 DLBCL (11 例局限期, 81 例进展期)	2 个疗程 (CHOP, R-CHOP, ACVBP, R-ACVBP)	2 年 EFS: 51%	2 年 EFS: 79%
Casasnovas, 2011 ^[55]	102 例 NHL	2~4 个疗程(R-ACVBP, R-CHOP)	2 年 PFS: 73%(IHP), 79%(D5PS)	2 年 PFS: 77%(IHP), 88%(D5PS)
Cashen, 2011 ^[56]	50 例进展期 DLBCL	2 个疗程 (R-CHOP)	2 年 EFS: 63%	2 年 EFS: 85%
Yang, 2011 ^[57]	161 DLBCL (94 例局限期, 67 例进展期)	3~4 个疗程 (R-CHOP)	3 年 PFS: 52.5%	3 年 PFS: 88.3%
Yoo, 2011 ^[28]	155 例 DLBCL (68 例局限期, 87 例进展期)	2~4 个疗程 (R-CHOP)	3 年 PFS: 66% ^a	3 年 PFS: 84% ^a
Dupuis, 2012 ^[33]	121 例滤泡性淋巴瘤	4 个疗程 (R-CHOP)	2 年 PFS: 61%	2 年 PFS: 86%
Pregno, 2012 ^[29]	88 例 DLBCL (29 例局限期, 59 例进展期)	2~4 个疗程 (R-CHOP)	2 年 PFS: 72% ^a	2 年 PFS: 85% ^a
Safar, 2012 ^[58]	112 例 DLBCL (21 例局限期, 91 例进展期)	2 个疗程 (R-CHOP, R-ACVBP)	3 年 PFS: 47%	3 年 PFS: 84%
Itti, 2013 ^[59]	114 例 DLBCL	2 个疗程 (利妥昔单抗克隆抗体)	3 年 PFS: 59%	3 年 PFS: 81%
Carr, 2014 ^[60]	61 例 DLBCL (24 例局限期, 37 例进展期)	2~3 个疗程 (R-CHOP)	2 年 EFS: 58%; 2 年 OS: 72%	2 年 EFS: 90%; 2 年 OS: 93%
Khong, 2014 ^[31]	24 例自然杀伤细胞/T 细胞型淋巴瘤	2~3 个疗程 (SMILE)	2 年 PFS: 17%; 2 年 OS: 17%	2 年 PFS: 62%; 2 年 OS: 81%
Nols, 2014 ^[61]	73 例 DLBCL (23 例局限期, 50 例进展期)	3~4 个疗程 (R-CHOP, ACVBP)	PFS: 47%(D5PS)	PFS: 84%(D5PS)
Huang, 2015 ^[30]	32 例 DLBCL (9 例局限期, 23 例进展期)	2 个疗程 (R-CHOP)	2 年 PFS: 82% ^a	2 年 PFS: 88% ^a
Fukumoto, 2015 ^[32]	79 例自然杀伤细胞/T 细胞型淋巴瘤	2~4 个疗程	5 年 PFS: 9.2%	5 年 PFS: 66%
Mamot, 2015 ^[8]	138 例 DLBCL (64 例局限期, 74 例进展期)	2 个疗程 (R-CHOP)	2 年 EFS: 48%; 2 年 OS: 88% ^a	2 年 EFS: 74%; 2 年 OS: 91% ^a

注: D5PS、EFS、IHP、PFS 全称见表 1; ACVBP 为阿霉素、环磷酰胺、长春地辛、博来霉素、泼尼松, CHOP 为环磷酰胺、阿霉素、长春新碱、泼尼松, DLBCL 为弥漫性大 B 细胞淋巴瘤, OS 为总生存, R-ACVBP 为利妥昔单抗克隆抗体+ACVBP, R-CHOP 为利妥昔单抗克隆抗体+CHOP, SMILE 为地塞米松、甲氨喋呤、异环磷酰胺、左旋门冬酰胺酶和依托泊苷, ^a 无统计学意义

(signal transducer and activator of transcription 1, STAT-1) 的检查结果对 PET-2- 患者进一步行危险分层, 低危级和高危级患者的 3 年 PFS 分别为 95% 和 63%^[35]。类似地, B 细胞淋巴瘤-2 (B-cell leukemia-2, Bcl-2) 的表达情况也可帮助中期 PET 对 NHL 患者进行危险分层。在一项 48 例 DLBCL 患者的研究中, 高 Bcl-2 表达的 PET-2- 患者的复发率为 38%, 而低 Bcl-2 表达患者的复发率为 0^[36]。

六、HL 的治疗后反应评价

虽然治疗后反应评价缺少早期治疗反应评价的实用优势, 事实上治疗后显像有更高的诊断和预后评估准确性。Zijlstra 等^[37]对 15 项研究共 408 例 HL 患者进行 Meta 分析, 治疗后 PET 的灵敏度为 0.84, 特异性为 0.90。Terasawa 等^[38]的纳入 19 项研究共 474 例 HL 患者的 Meta 分析则显示灵敏度和特异性分别为 0.50~1.00 和 0.67~1.00, 但更偏向于范围的上限值。研究发现治疗后 PET 能严格地对患者的生存预后进行区分 (表 5)。事实上, 研究也指出即使中期显像对预后的提示不准确 (如病变早期), 治疗后 PET 仍对预后有准确的提示作用^[15]。补充材料图 4 列举了治疗后行 PET 显像的 HL 患者情况。

七、NHL 的治疗后反应评价

Zijlstra 等^[37]和 Terasawa 等^[38]的 Meta 分析证实了治疗后反应评价在 NHL 中的准确性。2 个研究分别纳入了 350 例和 254 例 NHL 患者, 前者的灵敏度和特异性分别为 0.72 和 1.00, 后者的灵敏度范围和特异性范围分别为 0.33~0.77 和 0.82~1.00。上述结果与治疗后反应评价在 HL 中的应用相比, 灵敏度稍低, 而特异性更高。

就预后评估而言, 治疗后 PET 在各种 NHL 亚型中的预测价值已被证实 (表 6)。这些研究在研究方法上各有不同, 但均证实了治疗后显像用于预测预后的可靠性。类似于 HL, 研究发现在 NHL 中, 即使中期显像未能有意义地预测预后, 治疗后 PET 仍能可靠地预测预后^[39-40]。

八、治疗后反应评价的未来趋势

治疗后 PET 能提供可靠的预后信息, 特别是能特异性地区分出有治疗失败高危风险的患者, 因此促进了许多治疗后 PET 指导巩固放疗的研究发展。德国 HL 研究组 (German Hodgkin Study Group, GHSG) HD15 试验纳入了 2 126 例进展期 HL 患者, 残余灶大于 2.5 cm 且治疗后显像阳性的患者继续进行放疗^[41]。治疗后 PET 很高的预测价值 (94.1%) 为减少

表 4 基于 PET 显像改变治疗方案的非霍奇金淋巴瘤 (NHL) 临床试验

试验项目	NHL 患者数	研究方法	结果	
			PET+	PET-
Moskowitz, 2006 ^[62]	87 例巨大肿块/进展期 DLBCL	PET-4 (R-CHOP); PET-及 PET+/活组织检查 (简称活检)-完成 3 个疗程 ICE; PET+/活检+完成 3 个疗程 ICE, 高强度化疗, ASCT	EFS: 87% ^a	EFS: 91% ^a
Kasamon, 2009 ^[63]	59 例(56 例 DLBCL, 10 例原发性纵膈大 B 细胞淋巴瘤, 2 例滤泡型淋巴瘤, 1 例外周 T 细胞淋巴瘤; 20 例局限期, 39 例进展期)	PET-2 或 PET-3; PET- 完成标准治疗; PET+强化为挽救疗法, ASCT	2 年 EFS: 67%	2 年 EFS: 89%
Moskowitz, 2010 ^[64]	98 例 DLBCL (15 例局限期/巨大肿块, 83 例进展期)	PET-4 (R-CHOP); PET-和 PET+/活检-完成 3 个疗程 ICE; PET+/活检+完成 3 个疗程 ICE, 高强度化疗, ASCT	PFS: 60% (活检+), 79% (活检-)	PFS: 86%
Swinnen, 2012 ^[65]	78 例巨大肿块/进展期 DLBCL	PET-3 或 PET-4 (R-CHOP); PET-完成另外 2 个疗程 R-CHOP; PET+强化为 4 个疗程 R-ICE	2 年 PFS: 45%	2 年 PFS: 77%
Sehn, 2014 ^[66]	155 例 DLBCL (50 例局限期, 105 例进展期)	PET-4 (R-CHOP); PET-完成另外 2 个疗程 R-CHOP; PET+强化为 4 个疗程 R-ICE	4 年 PFS: 59%; 4 年 OS: 73%	4 年 PFS: 91%; 4 年 OS: 96%
Swinnen, 2015 ^[67]	80 例 DLBCL (8 例局限期, 72 例进展期)	PET-3 或 PET-4 (R-CHOP); PET-完成另外 2 个疗程 R-CHOP; PET+强化为 4 个疗程 R-ICE	2 年 PFS: 42%; 3 年 OS: 69%	2 年 PFS: 76%; 3 年 OS: 93%

注: ASCT 全称见表 2; DLBCL、OS、R-CHOP 全称见表 3; EFS、PFS 全称见表 1; ICE 为异环磷酰胺、卡铂、依托泊苷, R-ICE 为利妥昔单抗克隆抗体+ICE; ^a 无统计学意义

表 5 霍奇金淋巴瘤 (HL) 治疗后 PET 预后评估相关研究

试验项目	HL 患者数	治疗方案	结果	
			PET+	PET-
Spaepen, 2001 ^[68]	60 例 (25 例局限期, 35 例进展期)	Stanford V, MOPP/ABV	2 年 PFS: 0	2 年 PFS: 91%
Wehrauch, 2001 ^[69]	28 例 (10 例局限期, 18 例进展期/复发)	不一致	1 年 DFS: 40%	1 年 DFS: 95%
Kobe, 2008 ^[70]	817 例巨大肿块/进展期	6~8 个疗程 (BEACOPP)	2 年 PFS: 86%	2 年 PFS: 96%
Barnes, 2011 ^[15]	96 例局限期	4 个疗程 (ABVD)	4 年 PFS: 54%	4 年 PFS: 94%
Kobe, 2014 ^[21]	739 例进展期	6~8 个疗程 (BEACOPP)	4 年 PFS: 86.1%	4 年 PFS: 91.5%

注: ABVD、PFS 全称见表 1; BEACOPP 全称见表 2; DFS 为无病生存, MOPP/ABV 为氮芥、长春新碱、甲基苄肼、泼尼松/阿霉素、博来霉素、长春新碱; Stanford V 为阿霉素、长春花碱、氮芥、依托泊苷、长春新碱、博来霉素、泼尼松

放疗率至 11% 提供了依据, 而曾经的 HD9 试验中放疗率为 71%。类似地, 在另一项试验中, 163 例进展期 HL 患者中 PET- 者不再行进一步治疗, 其 3 年 PFS (89%) 仍比 PET+ 而行进一步放疗的患者 (55%) 高^[42]。

在 NHL 患者中, 治疗后 PET/CT 的指导放疗作用不如在 HL 中可靠。一项包括 77 例 DLBCL 的研究发现接受和未接受放疗的 PET+ 患者的复发率无明显差异 (63% 与 50%)^[43]。与其相反, 另一项纳入 262 例 DLBCL 患者的前瞻性研究显示, 接受放疗的 PET+ 患者 4 年总生存率 (overall survival, OS) 高于未接受放疗的 PET+ 患者 (85% 与 30%), 同时与未接受放疗的 PET- 患者类似 (83%)^[44]。

九、移植前评估

¹⁸F-FDG PET/CT 显像用于淋巴瘤的另一项应用是预测采用 ASCT 的复发或难治性淋巴瘤患者的预后。该方面的研究一般是在患者接受挽救性和大剂量化疗后、移植前进行

PET 显像。研究发现, 无论是 HL 还是 NHL, 化疗后仍为 PET+ 的患者 ASCT 失败率明显更高 (表 7)。Poulou 等^[45] 就此进行 Meta 分析, 纳入包括 HL 和 NHL 的 7 项研究, 得到移植前 PET+ 患者 PFS 和 OS 的风险比分别为 3.23 和 4.53。研究发现治疗后期获取的显像, 特别是 ASCT 后的显像在预测预后上更为准确。因此, 在移植前显像的早期获益和诊断准确性间仍需权衡^[46-48]。

十、结论

本文中的大量数据已证明治疗中期和治疗后 PET 作为淋巴瘤诊断和预后评估工具的优点, 同时也说明了其应用的局限性。2 种方法间比较的核心在于权衡治疗中如何尽早获取 PET/CT 信息与相应的预测结果准确性之间的关系。一些治疗后显像成功预测预后而中期显像未能成功预测的相关研究也体现了这一点^[15, 39-40]。然而在多数情况下, 治疗中期与治疗后期显像结果的准确性间差异很小^[38], 而尽早获取

表 6 非霍奇金淋巴瘤(NHL)治疗后 PET 预后评估相关研究

试验项目	NHL 患者数	治疗方案	结果	
			PET+	PET-
Bishu, 2007 ^[71]	31 例 FL	不一致	中位 PFS: 5.8 个月	中位 PFS: 29.5 个月
Zinzani, 2007 ^[72]	45 例 FL	6 个疗程 (R-FM, R-CHOP)	2 年 PFS: 20%	2 年 PFS: 90%
Itti, 2009 ^[73]	80 例 DLBCL (10 局限期, 70 例进展期)	4 个疗程 (CHOP, R-CHOP, ACVBP/ACE, R-ACVBP)	2 年 EFS: 25%	2 年 EFS: 82%
Le Dortz, 2010 ^[74]	45 例 FL	6 个疗程 (R-CHOP)	中位 PFS: 17.2 个月	中位 PFS: 48.0 个月
Trotman, 2011 ^[9]	122 例 FL (14 例局限期, 108 例进展期)	6 个疗程 (R-CHOP), 8 个疗程 (R-CVP)	42 个月 PFS: 32.9%	42 个月 PFS: 70.7%
Dupuis, 2012 ^[33]	121 例 FL	6 个疗程 (R-CHOP)	2 年 PFS: 51%	2 年 PFS: 87%
Pregno, 2012 ^[29]	88 例 DLBCL (29 例局限期, 59 例进展期)	2~4 个疗程 (R-CHOP)	2 年 PFS: 64%	2 年 PFS: 83%
Mato, 2012 ^[75]	148 例套细胞淋巴瘤	R-HyperCVAD, 利妥昔单抗克隆抗体-阿糖胞苷/甲氨喋呤	中位 PFS: 11.1 个月; 中位 OS: 56.9 个月	中位 PFS、中位 OS: 结果未得
Zinzani, 2013 ^[76]	142 例中危至高危 FL	6 个疗程 (R-FM)	5 年 PFS: 42%	5 年 PFS: 76%
Khong, 2014 ^[31]	24 例自然杀伤细胞/T 细胞淋巴瘤	6 个疗程 (SMILE)	2 年 PFS: 0%; 2 年 OS: 0%	2 年 PFS: 68%; 2 年 OS: 91%
Lu, 2014 ^[39]	47 例惰性 FL	6 个疗程 (R-CHOP)	中位 OS: 45.0 个月	中位 OS: 95.2 个月
Luminari, 2014 ^[77]	202 例 FL	8 个疗程 (R-CVP), 6 个疗程 (R-CHOP, R-FM)	3 年 PFS: 35%	3 年 PFS: 66%
Martelli, 2014 ^[78]	115 例 PMLBCL	利妥昔单抗克隆抗体, 蒽环类药物	5 年 PFS: 68%; 5 年 OS: 83%	5 年 PFS: 99%; 5 年 OS: 100%
Tychyj-Pinel, 2014 ^[79]	119 例 FL	6 个疗程 (R-CHOP), 8 个疗程 (R-CVP)	42 个月 PFS: 25.0%	42 个月 PFS: 61.4%
Priel, 2015 ^[40]	33 例 Burkitt 淋巴瘤	6 个疗程 (GMALL B-ALL/NHL 2002 protocol)	3 年 OS: 30%	3 年 OS: 90%

注: ACVBP、CHOP、DLBCL、OS、R-ACVBP、SMILE 全称见表 3; EFS、PFS 全称见表 1; ACE 为阿霉素、环磷酰胺、依托泊苷, FL 为滤泡型淋巴瘤, GMAL B-ALL/NHL 2002 protocol 为利妥昔单抗克隆抗体 (简称利妥昔单抗)、大剂量甲氨喋呤、大剂量阿糖胞苷、环磷酰胺、依托泊苷、异环磷酸胺、皮质类固醇激素 (3 次鞘内化疗), PMLBCL 为原发性纵隔大 B 细胞淋巴瘤, R-CVP 为利妥昔单抗、环磷酰胺、长春新碱、泼尼松, R-FM 为利妥昔单抗、氟达拉滨、米托蒽醌, R-HyperCVAD 为利妥昔单抗、环磷酰胺、多柔比星、长春新碱、地塞米松与甲氨喋呤及阿糖胞苷交替序贯应用

表 7 移植前 PET 预后评估相关研究

试验项目	患者数	PET 获取	结果	
			PET+	PET-
Schot, 2006 ^[46]	39 例 (11 例 HL, 28 例 NHL)	二线化疗前、治疗 2 个疗程后及移植之前	2 年 PFS: 27% (PET-2), 18% (PET-3)	2 年 PFS: 71% (PET-2), 60% (PET-3)
Svoboda, 2006 ^[80]	50 例 (19 例 HL, 31 例 NHL)	2 个疗程挽救疗法后、ASCT 前	中位 PFS: 5 个月	中位 PFS: 19 个月
Filmont, 2007 ^[47]	60 例 (10 例 HL, 50 例 NHL)	巩固性化疗后、ASCT 前	1 年 EFS: 43% (ASCT 前), 25% (ASCT 后)	1 年 EFS: 80% (ASCT 前), 81% (ASCT 后)
Jabbour, 2007 ^[81]	211 例 HL	大剂量化疗后、ASCT 前	3 年 PFS: 23%; 3 年 OS: 58%	3 年 PFS: 69%; 3 年 OS: 87%
Crocchiolo, 2008 ^[82]	53 例 (14 例 HL, 39 例 NHL)	ASCT 前	3 年 PFS: 55%; 5 年 OS: 55%	3 年 PFS: 79%; 5 年 OS: 90%
Dickinson, 2010 ^[83]	39 例 DLBCL	ASCT 前	3 年 PFS: 35%	3 年 PFS: 81%
Moskowitz, 2010 ^[84]	153 例 HL	基于 ICE 的挽救疗法和大剂量化疗后、ASCT 前/后	5 年 EFS: 31%	5 年 EFS: 75%
Qiao, 2010 ^[48]	31 例 NHL	ASCT 前/后	1 年 PFS: 28.6% (ASCT 前), 23.1% (ASCT 后)	1 年 PFS: 88.2% (ASCT 前), 88.9% (ASCT 后)
Mocikova, 2011 ^[85]	76 例 HL	挽救疗法后、ASCT 前	2 年 PFS: 36.1%; 2 年 OS: 61.4%	2 年 PFS: 72.7%; 2 年 OS: 90.3%
Moskowitz, 2012 ^[86]	97 例 HL	挽救疗法后	EFS: 28.6%	EFS: >80%
Cohen, 2013 ^[87]	29 例套细胞淋巴瘤	ASCT 前	2 年 PFS: 64%; 2 年 OS: 60%	2 年 PFS: 87%; 2 年 OS: 100%

注: ASCT 全称见表 2; DLBCL、NHL、OS 全称见表 3; EFS、HL、PFS 全称见表 1; ICE 全称见表 4

显像信息从而保持或改变治疗方案所带来的优势不断突显。因此中期治疗反应评价成为当前的流行趋势。

基于 PET 显像改变治疗方案很有发展前景,其作用已被大批 HL 和 NHL 研究证实。越来越多的证据显示;通过强化高危患者的治疗方案、调整治疗策略,可明显提高其生存预后;通过摒弃低危患者不必要的治疗、调整治疗策略,可减少其治疗毒性^[23-24]。因此,基于 PET 显像改变治疗方案很可能成为制定临床方案的基石。以分子生物标志物补充中期显像信息及基于治疗后显像调整放疗等新方法在成为治疗标准之前仍需进一步研究。

然而,淋巴瘤治疗反应评估还存在许多局限性。NHL 患者中期和治疗后显像结果的可靠性稍低^[38],特别是接受免疫化疗的患者结果很不可靠^[27]。与 HL 以 PET-2 作为最佳中期显像不同,NHL 根据哪一阶段的显像进行中期治疗反应评价尚未达成共识。从更广泛的意义上说,缺乏治疗反应评价标准影响到了在所有亚型中的应用。虽然 D5PS 和 Lugano 指南已被学术机构广泛认可,但临床标准尚未建立。尽管如此,现有研究数据仍强烈支持 PET/CT 显像对许多亚型的淋巴瘤在治疗的多种阶段中有不可替代的作用。

参 考 文 献

- [1] Surbone A, Longo DL, DeVita V, et al. Residual abdominal masses in aggressive non-Hodgkin's lymphoma after combination chemotherapy: significance and management. *J Clin Oncol.* 1988; 6: 1832-1837.
- [2] Barrington SF, Kirkwood AA, Franceschetto A, et al. PET-CT for staging and early response: results from the Response-Adapted Therapy in Advanced Hodgkin Lymphoma study. *Blood.* 2016;127: 1531-1538.
- [3] Cheson BD, Pfistner B, Juweid ME, et al. Revised response criteria for malignant lymphoma. *J Clin Oncol.* 2007;25:579-586.
- [4] Meignan M, Gallamini A, Meignan M, et al. Report on the first international workshop on interim-PET scan in lymphoma. *Leuk Lymphoma.* 2009;50:1257-1260.
- [5] 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 Clin Oncol.* 2014;32:3059-3068.
- [6] Biggi A, Gallamini A, Chauvie S, et al. International validation study for interim PET in ABVD-treated, advanced-stage Hodgkin lymphoma; interpretation criteria and concordance rate among reviewers. *J Nucl Med.* 2013;54:683-690.
- [7] Gallamini A, Barrington SF, Biggi A, et al. The predictive role of interim positron emission tomography for Hodgkin lymphoma treatment outcome is confirmed using the interpretation criteria of the Deauville five-point scale. *Haematologica.* 2014;99:1107-1113.
- [8] Mamot C, Klingbiel D, Hitz F, et al. Final results of a prospective evaluation of the predictive value of interim positron emission tomography in patients with diffuse large B-cell lymphoma treated with R-CHOP-14 (SAKK 38/07). *J Clin Oncol.* 2015;33:2523-2529.
- [9] Trotman J, Fournier M, Lamy T, et al. Positron emission tomography-computed tomography (PET-CT) after induction therapy is highly predictive of patient outcome in follicular lymphoma; analysis of PET-CT in a subset of PRIMA trial participants. *J Clin Oncol.* 2011;29:3194-3200.

- [10] Terasawa T, Lau J, Bardet S, et al. Fluorine-18-fluorodeoxyglucose positron emission tomography for interim response assessment of advanced-stage Hodgkin's lymphoma and diffuse large B-cell lymphoma: a systematic review. *J Clin Oncol.* 2009;27:1906-1914.
- [11] Adams HJ, Nievelstein RA, Kwee TC. Prognostic value of interim FDG-PET in Hodgkin lymphoma: systematic review and meta-analysis. *Br J Haematol.* 2015;170:356-366.
- [12] Hutchings M, Kostakoglu L, Zaucha JM, et al. *In vivo* treatment sensitivity testing with positron emission tomography/computed tomography after one cycle of chemotherapy for Hodgkin lymphoma. *J Clin Oncol.* 2014;32:2705-2711.
- [13] Le Roux PY, Gastinne T, Le Guillou S, et al. Prognostic value of interim FDG PET/CT in Hodgkin's lymphoma patients treated with interim response-adapted strategy: comparison of International Harmonization Project (IHP), Gallamini and London criteria. *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* 2011;38:1064-1071.
- [14] Markova J, Kahraman D, Kobe C, et al. Role of [¹⁸F]-fluoro-2-deoxy-D-glucose positron emission tomography in early and late therapy assessment of patients with advanced Hodgkin lymphoma treated with bleomycin, etoposide, adriamycin, cyclophosphamide, vincristine, procarbazine and prednisone. *Leuk Lymphoma.* 2012; 53:64-70.
- [15] Barnes JA, LaCasce A, Zukotynski K, et al. End-of-treatment but not interim PET scan predicts outcome in nonbulky limited-stage Hodgkin's lymphoma. *Ann Oncol.* 2011;22:910-915.
- [16] Filippi AR, Botticella A, Bellò M, et al. Interim positron emission tomography and clinical outcome in patients with early stage Hodgkin lymphoma treated with combined modality therapy. *Leuk Lymphoma.* 2013;54:1183-1187.
- [17] Gallamini A, Hutchings M, Rigacci L, et al. Early interim 2-^{[18}F] fluoro-2-deoxy-D-glucose positron emission tomography is prognostically superior to international prognostic score in advanced-stage Hodgkin's lymphoma: a report from a joint Italian-Danish study. *J Clin Oncol.* 2007;25:3746-3752.
- [18] Cerci JJ, Pracchia LF, Linardi CC, et al. ¹⁸F-FDG PET after 2 cycles of ABVD predicts event-free survival in early and advanced Hodgkin lymphoma. *J Nucl Med.* 2010;51:1337-1343.
- [19] Oki Y, Chuang H, Chasen B, et al. The prognostic value of interim positron emission tomography scan in patients with classical Hodgkin lymphoma. *Br J Haematol.* 2014;165:112-116.
- [20] Kostakoglu L, Schöder H, Johnson JL, et al. Interim [¹⁸F] fluorodeoxyglucose positron emission tomography imaging in stage I-II non-bulky Hodgkin lymphoma; would using combined positron emission tomography and computed tomography criteria better predict response than each test alone? *Leuk Lymphoma.* 2012;53:2143-2150.
- [21] Kobe C, Kuhnert G, Kahraman D, et al. Assessment of tumor size reduction improves outcome prediction of positron emission tomography/computed tomography after chemotherapy in advanced-stage Hodgkin lymphoma. *J Clin Oncol.* 2014;32:1776-1781.
- [22] Ganesan P, Rajendranath R, Kannan K, et al. Phase II study of interim PET-CT guided response adapted therapy in advanced Hodgkin's lymphoma. *Ann Oncol.* 2015;26:1170-1174.
- [23] Casasnovas O, Brice P, Bouabdallah R, et al. Randomized phase III study comparing an early PET driven treatment de-escalation to a not PET-monitored strategy in patients with advanced stages Hodgkin lymphoma: interim analysis of the AHL2011 Lysa study. *Blood.* 2015;126:577.

- [24] Press OW, Li H, Schöder H, et al. US intergroup trial of response-adapted therapy for stage III to IV Hodgkin lymphoma using early interim fluorodeoxyglucose-positron emission tomography imaging: Southwest Oncology Group S0816. *J Clin Oncol*. 2016;34:2020-2027.
- [25] Radford J, Illidge T, Counsell N, et al. Results of a trial of PET-directed therapy for early-stage Hodgkin's lymphoma. *N Engl J Med*. 2015;372:1598-1607.
- [26] Raemaekers JM, André MP, Federico M, et al. Omitting radiotherapy in early positron emission tomography-negative stage I/II Hodgkin lymphoma is associated with an increased risk of early relapse: clinical results of the preplanned interim analysis of the randomized EORTC/LYSA/FIL H10 trial. *J Clin Oncol*. 2014;32:1188-1194.
- [27] Sun N, Zhao J, Qiao W, et al. Predictive value of interim PET/CT in DLBCL treated with R-CHOP: meta-analysis. *BioMed Res Int*. 2015;648572.
- [28] Yoo C, Lee DH, Kim JE, et al. Limited role of interim PET/CT in patients with diffuse large B-cell lymphoma treated with R-CHOP. *Ann Hematol*. 2011;90:797-802.
- [29] Pregno P, Chiappella A, Bellò M, et al. Interim 18-FDG-PET/CT failed to predict the outcome in diffuse large B-cell lymphoma patients treated at the diagnosis with rituximab-CHOP. *Blood*. 2012;119:2066-2073.
- [30] Huang H, Lin J, Guo C, et al. Predictive value of interim ¹⁸F-FDG PET-CT scans on diffuse large B-cell lymphoma treated with R-CHOP: a prospective study. *Blood*. 2015;126:1458.
- [31] Khong PL, Huang B, Phin Lee EY, et al. Midtreatment ¹⁸F-FDG PET/CT scan for early response assessment of SMILE therapy in natural killer/T-cell lymphoma: a prospective study from a single center. *J Nucl Med*. 2014;55:911-916.
- [32] Fukumoto K, Fujisawa M, Suehara Y, et al. Utility of interim and post-therapy PET/CT in T-cell and NK-cell lymphoma: a single institutional analysis over 9 years. *Blood*. 2015;126:3915.
- [33] Dupuis J, Berriolo-Riedinger A, Julian A, et al. Impact of [¹⁸F] fluorodeoxyglucose positron emission tomography response evaluation in patients with high-tumor burden follicular lymphoma treated with immunochemotherapy: a prospective study from the Groupe d'Etudes des Lymphomes de l'Adulte and GOELAMS. *J Clin Oncol*. 2012;30:4317-4322.
- [34] Cheson BD, Ansell S, Schwartz L, et al. Refinement of the Lugano classification response criteria for lymphoma in the era of immunomodulatory therapy. *Blood*. 2016;128:2489-2496.
- [35] Agostinelli C, Gallamini A, Stracqualursi L, et al. The combined role of biomarkers and interim PET scan in prediction of treatment outcome in classical Hodgkin's lymphoma: a retrospective, European, multicentre cohort study. *Lancet Haematol*. 2016;3:e467-e479.
- [36] Fields PA, Mikhael G, Hutchings M, et al. The prognostic value of interim positron emission tomography scans combined with immunohistochemical data in diffuse large B-cell lymphoma. *Haematologica*. 2005;90:1711-1713.
- [37] Zijlstra JM, Lindauer-van der Werf G, Hoekstra OS, et al. ¹⁸F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography for post-treatment evaluation of malignant lymphoma: a systematic review. *Haematologica*. 2006;91:522-529.
- [38] Terasawa T, Nishihashi T, Hotta T, et al. ¹⁸F-FDG PET for posttherapy assessment of Hodgkin's disease and aggressive non-Hodgkin's lymphoma: a systematic review. *J Nucl Med*. 2008;49:13-21.
- [39] Lu Z, Lin M, Downe P, et al. The prognostic value of mid-and post-treatment [¹⁸F] fluorodeoxyglucose (FDG) positron emission tomography (PET) in indolent follicular lymphoma. *Ann Nucl Med*. 2014;28:805-811.
- [40] Priel E, Kedmi M, Davidson T, et al. Prognostic value of interim and end of treatment FDG-PET/CT scan results in adult patients with Burkitt lymphoma: a retrospective analysis of a single center cohort. *Blood*. 2015;126:5025.
- [41] Engert A, Haverkamp H, Kobe C, et al. Reduced-intensity chemotherapy and PET-guided radiotherapy in patients with advanced stage Hodgkin's lymphoma (HD15 trial): a randomised, open-label, phase 3 non-inferiority trial. *Lancet*. 2012;379:1791-1799.
- [42] Savage K, Connors J, Klasa R, et al. The use of FDG-PET to guide consolidative radiotherapy in patients with advanced-stage Hodgkin lymphoma with residual abnormalities on CT scan following ABVD chemotherapy [abstract]. *J Clin Oncol*. 2011;29(suppl):8034.
- [43] Kahn ST, Flowers C, Lechowicz MJ, et al. Value of PET restaging after chemotherapy for non-Hodgkin's lymphoma: implications for consolidation radiotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2006;66:961-965.
- [44] Sehn L, Klasa R, Shenkier T, et al. Long-term experience with PET-guided consolidative radiation therapy (XRT) in patients with advanced stage diffuse large B-cell lymphoma (DLBCL) treated with R-CHOP. *Hematol Oncol*. 2013;31:137.
- [45] Poulou LS, Thanos L, Ziakas PD. Unifying the predictive value of pretransplant FDG PET in patients with lymphoma: a review and meta-analysis of published trials. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2010;37:156-162.
- [46] Schot BW, Pruim J, van Imhoff GW, et al. The role of serial pretransplantation positron emission tomography in predicting progressive disease in relapsed lymphoma. *Haematologica*. 2006;91:490-495.
- [47] Filmont JE, Gisselbrecht C, Cuenca X, et al. The impact of pre- and post-transplantation positron emission tomography using 18-fluorodeoxyglucose on poor-prognosis lymphoma patients undergoing autologous stem cell transplantation. *Cancer*. 2007;110:1361-1369.
- [48] Qiao W, Zhao J, Wang C, et al. Predictive value of ¹⁸F-FDG hybrid PET/CT for the clinical outcome in patients with non-Hodgkin's lymphoma prior to and after autologous stem cell transplantation. *Hematology*. 2010;15:21-27.
- [49] Straus DJ, Johnson JL, LaCasce AS, et al. Doxorubicin, vinblastine, and gemcitabine (CALGB 50203) for stage I/II nonbulky Hodgkin lymphoma: pretreatment prognostic factors and interim PET. *Blood*. 2011;117:5314-5320.
- [50] Rossi C, Kanoun S, Berriolo-Riedinger A, et al. Interim ¹⁸F-FDG PET SUV_{max} reduction is superior to visual analysis in predicting outcome early in Hodgkin lymphoma patients. *J Nucl Med*. 2014;55:569-573.
- [51] Gallamini A, Patti C, Viviani S, et al. Early chemotherapy intensification with BEACOPP in advanced-stage Hodgkin lymphoma patients with a interim-PET positive after two ABVD courses. *Br J Haematol*. 2011;152:551-560.
- [52] Straus DJ, Pitcher B, Kostakoglu L, et al. Initial results of US intergroup trial of response-adapted chemotherapy or chemotherapy/radiation therapy based on PET for non-bulky stage I and II Hodgkin lymphoma (HL) (CALGB/Alliance 50604). *Blood*. 2015;126:578.

- [53] Zinzani PL, Broccoli A, Gioia DM, et al. Interim positron emission tomography response-adapted therapy in advanced-stage Hodgkin lymphoma; final results of the phase II part of the HD0801 study. *J Clin Oncol.* 2016;34:1376-1385.
- [54] Lin C, Itti E, Haioun C, et al. Early ¹⁸F-FDG PET for prediction of prognosis in patients with diffuse large B-cell lymphoma; SUV-based assessment versus visual analysis. *J Nucl Med.* 2007; 48: 1626-1632.
- [55] Casasnovas R-O, Meignan M, Berriolo-Riedinger A, et al. SUV_{max} reduction improves early prognosis value of interim positron emission tomography scans in diffuse large B-cell lymphoma. *Blood.* 2011; 118:37-43.
- [56] Cashen AF, Dehdashti F, Luo J, et al. ¹⁸F-FDG PET/CT for early response assessment in diffuse large B-cell lymphoma; poor predictive value of international harmonization project interpretation. *J Nucl Med.* 2011;52:386-392.
- [57] Yang DH, Min JJ, Song HC, et al. Prognostic significance of interim ¹⁸F-FDG PET/CT after three or four cycles of R-CHOP chemotherapy in the treatment of diffuse large B-cell lymphoma. *Eur J Cancer.* 2011;47:1312-1318.
- [58] Safar V, Dupuis J, Itti E, et al. Interim [¹⁸F] fluorodeoxyglucose positron emission tomography scan in diffuse large B-cell lymphoma treated with anthracycline-based chemotherapy plus rituximab. *J Clin Oncol.* 2012;30:184-190.
- [59] Itti E, Meignan M, Berriolo-Riedinger A, et al. An international confirmatory study of the prognostic value of early PET/CT in diffuse large B-cell lymphoma; comparison between Deauville criteria and DSUV_{max}. *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* 2013;40:1312-1320.
- [60] Carr R, Fanti S, Paez D, et al. Prospective international cohort study demonstrates inability of interim PET to predict treatment failure in diffuse large B-cell lymphoma. *J Nucl Med.* 2014;55:1936-1944.
- [61] Nols N, Mounier N, Bouazza S, et al. Quantitative and qualitative analysis of metabolic response at interim positron emission tomography scan combined with International Prognostic Index is highly predictive of outcome in diffuse large B-cell lymphoma. *Leuk Lymphoma.* 2014;55: 773-780.
- [62] Moskowitz C, Hamlin PA, Horwitz SM, et al. Phase II trial of dose-dense R-CHOP followed by risk-adapted consolidation with either ICE or ICE and ASCT, based upon the results of biopsy confirmed abnormal interim restaging PET scan, improves outcome in patients with advanced stage DLBCL. *Blood.* 2006;108:532.
- [63] Kasamon YL, Wahl RL, Ziessman HA, et al. Phase II study of risk-adapted therapy of newly diagnosed, aggressive non-Hodgkin lymphoma based on midtreatment FDG-PET scanning. *Biol Blood Marrow Transplant.* 2009;15:242-248.
- [64] Moskowitz CH, Schöder H, Teruya-Feldstein J, et al. Risk-adapted dose-dense immunotherapy determined by interim FDG-PET in advanced-stage diffuse large B-cell lymphoma. *J Clin Oncol.* 2010;28:1896-1903.
- [65] Swinnen LJ, Li H, Quon A, et al. Response-adapted therapy for diffuse large b-cell non-Hodgkin's lymphoma (DLBCL) based on early [¹⁸F] FDG-PET scanning; an Eastern Cooperative Oncology Group Study (E3404). *Blood.* 2012;120:687.
- [66] Sehn LH, Hardy EL, Gill KK, et al. Phase 2 trial of interim PET scan-tailored therapy in patients with advanced stage diffuse large B-cell lymphoma (DLBCL) in British Columbia (BC). *Blood.* 2014; 124:392.
- [67] Swinnen LJ, Li H, Quon A, et al. Response-adapted therapy for aggressive non-Hodgkin's lymphomas based on early [¹⁸F] FDG-PET scanning; ECOG-ACRIN Cancer Research Group study (E3404). *Br J Haematol.* 2015;170:56-65.
- [68] Spaepen K, Stroobants S, Dupont P, et al. Can positron emission tomography with [¹⁸F]-fluorodeoxyglucose after first-line treatment distinguish Hodgkin's disease patients who need additional therapy from others in whom additional therapy would mean avoidable toxicity? *Br J Haematol.* 2001;115:272-278.
- [69] Weihrauch MR, Re D, Scheidhauer K, et al. Thoracic positron emission tomography using ¹⁸F-fluorodeoxyglucose for the evaluation of residual mediastinal Hodgkin disease. *Blood.* 2001;98:2930-2934.
- [70] Kobe C, Dietlein M, Franklin J, et al. Positron emission tomography has a high negative predictive value for progression or early relapse for patients with residual disease after first-line chemotherapy in advanced-stage Hodgkin lymphoma. *Blood.* 2008;112:3989-3994.
- [71] Bishu S, Quigley JM, Bishu SR, et al. Predictive value and diagnostic accuracy of F-18-fluoro-deoxy-glucose positron emission tomography treated grade 1 and 2 follicular lymphoma. *Leuk Lymphoma.* 2007;48:1548-1555.
- [72] Zinzani PL, Musuraca G, Alinari L, et al. Predictive role of positron emission tomography in the outcome of patients with follicular lymphoma. *Clin Lymphoma Myeloma.* 2007;7:291-295.
- [73] Itti E, Lin C, Dupuis J, et al. Prognostic value of interim ¹⁸F-FDG PET in patients with diffuse large B-cell lymphoma; SUV-based assessment at 4 cycles of chemotherapy. *J Nucl Med.* 2009;50:527-533.
- [74] Le Dortz L, De Guibert S, Bayat S, et al. Diagnostic and prognostic impact of ¹⁸F-FDG PET/CT in follicular lymphoma. *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* 2010;37:2307-2314.
- [75] Mato AR, Svoboda J, Feldman T, et al. Post-treatment (not interim) positron emission tomography-computed tomography scan status is highly predictive of outcome in mantle cell lymphoma patients treated with R-HyperCVAD. *Cancer.* 2012;118:3565-3570.
- [76] Zinzani PL, Pellegrini C, Broccoli A, et al. Fludarabine-mitoxantrone-rituximab regimen in untreated intermediate/high-risk follicular non-Hodgkin's lymphoma: experience on 142 patients. *Am J Hematol.* 2013;88:E273-E276.
- [77] Luminari S, Biasoli I, Versari A, et al. The prognostic role of post-induction FDG-PET in patients with follicular lymphoma; a subset analysis from the FOLL05 trial of the Fondazione Italiana Linfomi (FIL). *Ann Oncol.* 2014;25:442-447.
- [78] Martelli M, Ceriani L, Zucca E, et al. [¹⁸F] fluorodeoxyglucose positron emission tomography predicts survival after chemoimmunotherapy for primary mediastinal large B-cell lymphoma; results of the International Extranodal Lymphoma Study Group IELSG-26 Study. *J Clin Oncol.* 2014;32:1769-1775.
- [79] Tychyj-Pinel C, Ricard F, Fulham M, et al. PET/CT assessment in follicular lymphoma using standardized criteria; central review in the PRIMA study. *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* 2014;41:408-415.
- [80] Svoboda J, Andreadis C, Elstrom R, et al. Prognostic value of FDG-PET scan imaging in lymphoma patients undergoing autologous stem cell transplantation. *Bone Marrow Transplant.* 2006;38:211-216.
- [81] Jabbour E, Hosing C, Ayers G, et al. Pretransplant positive posi-

tron emission tomography/gallium scans predict poor outcome in patients with recurrent/refractory Hodgkin lymphoma. *Cancer*. 2007; 109:2481-2489.

[82] Crocchiolo R, Canevari C, Assanelli A, et al. Pre-transplant ¹⁸F-FDG-PET predicts outcome in lymphoma patients treated with high-dose sequential chemotherapy followed by autologous stem cell transplantation. *Leuk Lymphoma*. 2008;49:727-733.

[83] Dickinson M, Hoyt R, Roberts AW, et al. Improved survival for relapsed diffuse large B cell lymphoma is predicted by a negative pre-transplant FDG-PET scan following salvage chemotherapy. *Br J Haematol*. 2010;150:39-45.

[84] Moskowitz AJ, Yahalom J, Kewalramani T, et al. Pretransplantation functional imaging predicts outcome following autologous stem cell transplantation for relapsed and refractory Hodgkin lymphoma. *Blood*. 2010;116:4934-4937.

[85] Mocikova H, Pytlik R, Markova J, et al. Pre-transplant positron emission tomography in patients with relapsed Hodgkin lymphoma. *Leuk Lymphoma*. 2011;52:1668-1674.

[86] Moskowitz CH, Matasar MJ, Zelenetz AD, et al. Normalization of pre-ASCT, FDG-PET imaging with second-line, non-cross-resistant, chemotherapy programs improves event-free survival in patients with Hodgkin lymphoma. *Blood*. 2012;119:1665-1670.

[87] Cohen JB, Hall N, Ruppert A, et al. Association of pre-transplantation positron emission tomography/computed tomography and outcome in mantle cell lymphoma. *Bone Marrow Transplant*. 2013;48:1212-1217.

(收稿日期:2018-10-11)

· 消息 ·

关于本刊 2019 年起启用新版投稿系统的通知

从 2019 年 1 月 7 日起,本刊启用新版投稿系统。投稿请登录新版中华医学会杂志社远程稿件管理系统 (<http://cmaes.medline.org.cn>) 进行操作。投稿时请注意以下几点:

1. 旧版远程稿件管理系统的帐号无法在新版系统中使用,必须实名制注册。
 2. 注册成功后请在申请成为杂志作者一栏检索《中华核医学与分子影像杂志》,勾选后添加,再通过导航式投稿进行论文投稿。
 3. 投稿时,原稿、双盲稿、论文投送介绍信及授权书、作者利益冲突公开声明、作者贡献声明均须上传;空白模板可于投稿页面下载。
 4. 请在填写稿件信息时,删除中英文摘要中的作者和作者单位信息,否则稿件会被退回草稿箱要求重新投稿。
 5. 添加基金信息时,如列表中没有对应基金名称,可在“其他”中自行添加。
- 如有其他疑问或不确定之处,可联系中华医学会新媒体部。联系方式:010-85158378。

本刊编辑部

· 读者 · 作者 · 编者 ·

2019 年本刊可直接用缩写的常用词汇

ATP(adenosine-triphosphate),三磷酸腺苷
 CI(confidence interval),可信区间
 CT(computed tomography),计算机体层摄影术
 CV(coefficient of variation),变异系数
 DNA(deoxyribonucleic acid),脱氧核糖核酸
 HAV(hepatitis A virus),甲型肝炎病毒
 Hb(hemoglobin),血红蛋白
 HBsAg(hepatitis B surface antigen),乙型肝炎表面抗原
 HBV(hepatitis B virus),乙型肝炎病毒
 HCV(hepatitis C virus),丙型肝炎病毒

MRI(magnetic resonance imaging),磁共振成像
 PCR(polymerase chain reaction),聚合酶链反应
 PET(positron emission tomography),正电子发射体层摄影术
 PLT(platelet count),血小板计数
 RBC(red blood cells),红细胞
 RNA(ribonucleic acid),核糖核酸
 SPECT(single photon emission computed tomography),单光子发射计算机体层摄影术
 WBC(white blood cells),白细胞
 WHO(World Health Organization),世界卫生组织

本刊编辑部