

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

江茂情 陈萍 阮新忠 周文兰 吴湖炳 王全师

315010 宁波市第一医院核医学科(江茂情、阮新忠),肾内科(陈萍);510515 广州,南方医科大学南方医院 PET 中心(周文兰、吴湖炳、王全师)

通信作者:王全师, Email: wqslph@vip.tom.com

DOI: 10.3760/cma.j.issn.2095-2848.2018.06.004

【摘要】 目的 探讨化疗中期¹⁸F-脱氧葡萄糖(FDG) PET/CT 能否提升国际预后指数(IPI)对弥漫性大 B 细胞淋巴瘤(DLBCL)的预后评估效能。**方法** 回顾性分析 2004 年 1 月至 2014 年 1 月经病理确诊为 DLBCL 的 185 例患者(男 116 例,女 69 例;平均年龄 49 岁)资料,所有患者化疗前及化疗 4 个疗程后均行¹⁸F-FDG PET/CT 检查,并行 IPI 评分(0~2 分为低风险,3~5 分为高风险)。采用 Deauville 五分法将患者分为¹⁸F-FDG PET/CT 显像阴性组和阳性组,评估不同 IPI 风险的 PET/CT 显像阴性组和阳性组的生存差异。采用 Kaplan-Meier 生存曲线、Cox 回归、log-rank 分析评价无进展生存(PFS)率及总生存(OS)率。**结果** 中位随访时间 27(2~146)个月,2 年 PFS 率和 OS 率分别为 60%(111/185)和 81%(150/185)。IPI 低风险组(114 例)与高风险组(71 例)2 年 PFS 率[72%(82/114)与 37%(26/71)]和 OS 率[90%(103/114)与 63%(45/71)]差异均有统计学意义(χ^2 值:20.86 和 13.39,均 $P<0.01$)。化疗中期 PET/CT 显像阴性(113 例)与阳性(72 例)组间 2 年 PFS 率[82%(93/113)与 24%(17/72)]和 OS 率[90%(102/113)与 51%(37/72)]差异均有统计学意义(χ^2 值:66.66 和 33.11,均 $P<0.01$)。IPI 低风险组中,PET/CT 显像阴性(85 例)和 PET/CT 显像阳性(29 例)间 2 年 PFS 率[88%(75/85)与 31%(9/29)]和 OS 率[96%(82/85)与 66%(19/29)]差异均有统计学意义(χ^2 值:35.52 和 11.88,均 $P<0.01$)。IPI 高风险组中,PET 显像阴性(28 例)和 PET 显像阳性(43 例)2 年 PFS 率[64%(18/28)与 19%(8/43)]和 OS 率[86%(24/28)与 49%(21/43)]差异均有统计学意义(χ^2 值:17.33 和 9.95,均 $P<0.01$)。**结论** IPI 和化疗中期¹⁸F-FDG PET/CT 均能有效评估 DLBCL 患者预后,后者可进一步提高 IPI 对 DLBCL 患者的预后评估效能。

【关键词】 淋巴瘤,大 B 细胞,弥漫性;药物治疗,联合;预后;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

基金项目:国家自然科学基金(81271641);浙江省医药卫生科技计划项目(2018KY676)

Prognostic efficiency of interim ¹⁸F-FDG PET/CT in patients with diffuse large B-cell lymphoma Jiang

Maoqing, Chen Ping, Ruan Xinzhong, Zhou Wenlan, Wu Hubing, Wang Quanshi

Department of Nuclear Medicine, Ningbo First Hospital, Ningbo 315010, China (Jiang MQ, Ruan XZ);

Department of Nephrology, Ningbo First Hospital, Ningbo 315010, China (Chen P); Department of PET

Center, Nanfang Hospital, Southern Medical University, Guangzhou 510515, China (Zhou WL, Wu HB,

Wang QS)

Corresponding author: Wang Quanshi, Email: wqslph@vip.tom.com

【Abstract】 Objective To explore whether the prognostic efficiency of international prognostic index (IPI) can be further improved by interim ¹⁸F-fluorodeoxyglucose (FDG) PET/CT. **Methods** A total of 185 patients (116 males, 69 females; average age 49 years) with pathologically confirmed diffuse large B-cell lymphoma (DLBCL) from January 2004 to January 2014 were enrolled in this retrospective study. The risk was classified by IPI (0-2 was considered as low risk, 3-5 was considered as high risk) and all patients underwent ¹⁸F-FDG PET/CT scan before and after 4 cycles of immunochemotherapy. Based on interim ¹⁸F-FDG PET/CT imaging, 5-point Deauville score was used to reclassify DLBCL patient into negative group and positive group, and the interpretations were evaluated for 2-year progression-free survival (PFS) and overall survival (OS) rates. Kaplan-Meier analysis, log-rank test and Cox regression were used for data analysis. **Results** With a median follow-up of 27 (2-146) months, the 2-year PFS and OS rates were 60% (111/185) and 81% (150/185), respectively. A total of 114 patients were included in the low-risk group and 71 patients were in the high-risk group. Both 2-year PFS rates and OS rates between the 2 groups were statisti-

cally different: 72% (82/114) vs 37% (26/71), $\chi^2 = 20.86$, $P < 0.01$; 90% (103/114) vs 63% (45/71), $\chi^2 = 13.39$, $P < 0.01$. The interim PET/CT showed 113 patients with negative results and 72 patients with positive results, whose 2-year PFS rates and OS rates were also statistically different: 82% (93/113) vs 24% (17/72), $\chi^2 = 66.66$, $P < 0.01$; 90% (102/113) vs 51% (37/72), $\chi^2 = 33.11$, $P < 0.01$. In the low-risk group, 85 patients were PET-negative and 29 patients were PET-positive. The 2-year PFS rates were 88% (75/85) and 31% (9/29), respectively ($\chi^2 = 35.52$, $P < 0.01$). The 2-year OS rates were 96% (82/85) and 66% (19/29), respectively ($\chi^2 = 11.88$, $P < 0.01$). In the high-risk group, 28 patients were PET-negative and 43 patients were PET-positive. The 2-year PFS and OS rates were 64% (18/28) vs 19% (8/43; $\chi^2 = 17.33$, $P < 0.01$) and 86% (24/28) vs 49% (21/43; $\chi^2 = 9.95$, $P < 0.01$), respectively. **Conclusions** Both IPI and interim ^{18}F -FDG PET/CT have the prognostic value for patients with DLBCL. Interim ^{18}F -FDG PET/CT can improve the prognostic efficiency of IPI.

【Key words】 Lymphoma, large B-cell, diffuse; Drug therapy, combination; Prognosis; Positron-emission tomography; Tomography, X-ray computed; Deoxyglucose

Fund program: National Natural Science Foundation of China (81271641); Projects of Medical and Health Technology Program in Zhejiang Province (2018KY676)

弥漫性大 B 细胞淋巴瘤 (diffuse large B-cell lymphoma, DLBCL) 是最常见的非霍奇金淋巴瘤 (non-Hodgkin's lymphoma, NHL)^[1]。国际预后指数 (international prognostic index, IPI) 可在治疗前对 DLBCL 患者进行预后评估, 是临床应用最广泛的预后指标^[2-3]。免疫化学疗法的应用使 DLBCL 患者的预后明显改善^[4], 但仍有超过 30% 的患者对该疗法无反应或易复发^[5]。DLBCL 在临床和生物学上存在异质性^[6], 不同个体对化疗药物的反应也存在差异, 因此 IPI 有一定的局限性。化疗中期 ^{18}F -脱氧葡萄糖 (fluorodeoxyglucose, FDG) PET/CT 能有效监测疗效, 本研究通过中期 PET/CT 评估患者疗效, 并综合 IPI 危险分级, 探讨化疗中期 ^{18}F -FDG PET/CT 能否进一步提升 IPI 对 DLBCL 的预后评估效能。

资料与方法

1. 患者资料。回顾性分析 2004 年 1 月至 2014 年 1 月于南方医科大学南方医院 PET/CT 中心检查、经病理确诊的 DLBCL 患者 185 例, 其中男 116 例、女 69 例, 平均年龄 49 (16~82) 岁。Ann Arbor 临床分期 I~IV 期者分别有 23、38、27 和 97 例; 乳酸脱氢酶 (lactate dehydrogenase, LDH; 正常参考值范围 0~248 U/L) 正常者 108 例, >248 U/L 者 77 例; 美国东部肿瘤协作组 (Eastern Cooperative Oncology Group, ECOG) 评分 0~1 分 142 例, ≥ 2 分 43 例; 结外累及器官 0~1 个者 106 例, 累及器官 ≥ 2 个者 79 例; IPI 评分 0~1 分 74 例, 2 分 40 例, 3 分 40 例, 4~5 分 31 例。

纳入标准: (1) 年龄 ≥ 16 岁; (2) 经病理确诊为 DLBCL; (3) 治疗方案为环磷酰胺+阿霉素+长春新碱+泼尼松 (CHOP) 的患者 (16 例) 或利妥昔单抗克隆抗体 (简称单抗)+CHOP (R-CHOP) 的患者 (169 例), 每个疗程 21 d; (4) 化疗前、中期 (4 个疗程) 行 ^{18}F -

FDG PET/CT 检查; (5) 临床资料完整。排除标准: (1) 患者未行标准化疗方案或行外科手术切除; (2) 伴其他恶性肿瘤或慢性疾病。

2. PET/CT 显像。采用美国 GE Discovery LS PET/CT 仪及德国 Siemens Biograph mCTx 仪显像, ^{18}F -FDG 由美国 GE 公司 PETTrace 回旋加速器及化学合成模块自动合成, 放化纯 >95%。患者禁食 6 h 以上, 注射前空腹血糖 ≤ 7.0 mmol/L, 平静状态下按患者体质量静脉注射 ^{18}F -FDG 5.55~7.40 MBq/kg; 静卧约 1 h, 排尿后行 PET/CT 显像。显像范围从股骨中段至颅顶, 采集 6~8 个床位, 必要时加扫双下肢。PET/CT 采集参数: CT 电压 140 kV、电流 160 mA、螺距 0.75、球管单圈旋转时间 0.8 s, 层厚 5 mm; PET 发射扫描采用二维采集, 3 min/床位。mCTx 采集参数: CT 电压 120 kV、电流为自动毫安、螺距 0.55、球管单圈旋转时间 1.0 s, 层厚 3 mm。PET 图像重建采用有序子集最大期望值迭代法, 图像衰减校正采用 CT 扫描数据。CT 图像采用标准法重建, 重建层厚为 4.25 mm (PET/CT) 和 2.0 mm (mCTx)。将 PET 和 CT 图像传送到 Xeleris 和 Syngo MMWP 工作站, 进行帧对帧图像对位融合。

3. PET/CT 图像分析。由 2 位有经验的 PET/CT 诊断医师共同阅片, 意见不一时讨论决定。采用 Deauville 五分法在患者 4 个疗程后评分: 1 分, 无残留病灶; 2 分, 残留病灶摄取 $\leq$ 纵隔血池摄取; 3 分, 纵隔血池摄取 < 残留病灶摄取 $\leq$ 肝脏摄取; 4 分, 残留病灶摄取轻度 > 肝脏摄取; 5 分, 残留病灶摄取明显 > 肝脏摄取或出现新发病灶。将 1~3 分定义为 PET/CT 阴性, 4~5 分定义为 PET/CT 阳性。

4. IPI 评分标准及危险分级。年龄 ≥ 60 岁、LDH > 248 U/L、ECOG 评分 ≥ 2 分、Ann Arbor 临床分期为 III 或 IV 期、结外受累器官 ≥ 2 个各计 1 分, 其

他均计为 0 分。根据以上 5 项分值总和将患者分组^[2]: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。本研究将低危组和中低危组归为低风险组,中高危组和高危组归为高风险组。

5.疗效评估和生存指标评价。结合化疗前后患者 CT 及 PET/CT 等,依据国际淋巴瘤工作组修订标准^[7]判定疾病是否进展或复发。(1) 结节病灶:出现任何径线>1.5 cm 的新发病灶;多个病灶最大垂直径乘积之和(sum of product of diameters,SPD)增大≥50%或治疗前短径>1.0 cm 的单病灶最大径增大≥50%。(2) 肝脾病灶。任何病灶 SPD 增大>50%。(3) 骨髓病灶(新发或复发)。

所有患者随访至 2016 年 2 月,中位随访时间为 27(2~146)个月。评价其无进展生存(progression-free survival, PFS)率及总生存(overall survival, OS)率。PFS 期定义为从疾病诊断到首次发现疾病进展、复发、疾病相关死亡或随访截止的时间;OS 期定义为从疾病诊断到疾病相关死亡或随访截止的时间。

6.统计学处理。应用 SPSS 17.0 软件,预后因素分析采用 Kaplan-Meier 法和 Cox 回归;IPI 高风险组和低风险组及 PET/CT 显像阳性组和阴性组间 PFS 率和 OS 率的比较采用 log-rank 检验。 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

结 果

1. IPI 对 DLBCL 患者的预后评估价值。185 例 DLBCL 患者中, IPI 低风险组 114 例,高风险组 71 例;2 组间 2 年 PFS 率和 OS 率差异均有统计学意义(χ^2 值:20.86 和 13.39,均 $P<0.01$;表 1)。高风险组中,高危组(31 例)与中高危组(40 例)间 PFS 和 OS 差异均无统计学意义(χ^2 值:0.54 和 1.93,均 $P>0.05$)。

表 1 IPI 不同风险组弥漫性大 B 细胞淋巴瘤患者
2 年无进展生存(PFS)率与总生存(OS)率

组 别	例数	2 年 PFS 率(95% CI)	2 年 OS 率(95% CI)
IPI 低风险组	114	72%(64%~81%)	90%(85%~97%)
PET/CT 显像阴性	85	88%(82%~97%)	96%(89%~98%)
PET/CT 显像阳性	29	31%(14%~49%)	66%(50%~87%)
IPI 高风险组	71	37%(26%~48%)	63%(53%~77%)
PET/CT 显像阴性	28	64%(45%~80%)	86%(65%~96%)
PET/CT 显像阳性	43	19%(8%~31%)	49%(32%~63%)
合 计	185	60%(53%~67%)	81%(74%~86%)

注:IPI 为国际预后指数

2.化疗中期¹⁸F-FDG PET/CT 显像对 DLBCL 患者的预后评估价值。治疗 3~4 个疗程后行 PET/CT 显像, PET/CT 显像阴性 113 例,2 年 PFS 率为 82%

(95% CI:76%~91%),2 年 OS 率为 90%(95% CI:85%~98%);PET/CT 显像阳性 72 例,2 年 PFS 率为 24%(95% CI:12%~32%),2 年 OS 率为 51%(95% CI:40%~64%)。2 组间 PFS 率和 OS 率差异均有统计学意义(χ^2 值:66.66 和 33.11,均 $P<0.01$)。

Cox 回归分析表明,采用 Deauville 五分法的化疗中期¹⁸F-FDG PET/CT 显像结果是 2 年 PFS 率[危险比(hazard ratio, HR)及其 95% CI:0.25(0.16~0.39)]和 OS 率[0.32(0.18~0.56)];均 $P<0.01$ 的独立预后因子。

3.化疗中期¹⁸F-FDG PET/CT 显像联合 IPI 对 DLBCL 患者的预后评估价值。典型患者图像见图 1。IPI 低风险组中,化疗中期 PET 显像阴性 85 例,PET/CT 显像阳性 29 例;2 组间 2 年 PFS 率和 OS 率差异均有统计学意义(χ^2 值:35.52 和 11.88,均 $P<0.01$;表 1)。IPI 高风险组中,化疗中期¹⁸F-FDG PET/CT 显像阴性 28 例,PET/CT 显像阳性 43 例;2 组间 2 年 PFS 率和 OS 率差异均有统计学意义(χ^2 值:17.33 和 9.95,均 $P<0.01$;表 1)。

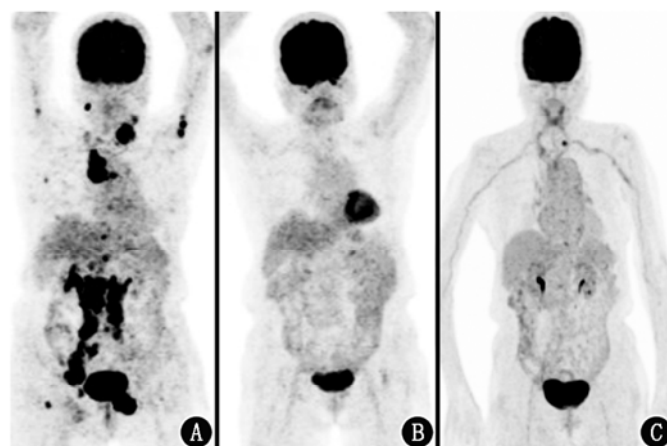


图 1 弥漫性大 B 细胞淋巴瘤 IV 期(Ann Arbor 分期)患者(女,79 岁)化疗前后¹⁸F-脱氧葡萄糖 PET/CT 显像图。A.化疗前显像示全身多部位高代谢病灶,国际预后指数(IPI)评分 5 分;B.化疗 4 个疗程后显像示原全身广泛高代谢病灶消失;C.5 年后患者复查显像示全身未见淋巴瘤复发或新发病灶,双侧锁骨下静脉代谢轻度弥漫性增高,考虑静脉炎所致

另外,低风险组 PET/CT 显像阴性和高风险组 PET 显像阴性患者 2 年 PFS 率间、低风险组 PET 显像阳性和高风险组 PET/CT 显像阴性患者 2 年 PFS 率间差异均有统计学意义(χ^2 值:4.23 和 7.61,均 $P<0.01$),其他组患者 2 年 PFS 率和 OS 率间差异均无统计学意义(χ^2 值:1.74~2.10,均 $P>0.05$)。中期 PET/CT 显像阳性患者预后较差,低风险组 PET/CT 显像阴性患者预后最好,高风险组 PET/CT 显像阴性患者预后亦较好。

讨 论

利妥昔单抗联合 CHOP 能使 DLBCL 患者的预后获得明显改善,患者 5 年 PFS 率从 45% 升至 60%^[4],但有患者对 CHOP 或 R-CHOP 疗法无反应或反应较差^[5]。有研究^[7]表明,DLBCL 可进一步分为生发中心 B 细胞 (germinal center B-cell-like, GCB) 型和非 GCB 型,前者预后较好。对患者预后进行评估时,需及时监测患者疗效。

IPI 作为对 DLBCL 患者预后评估的早期监测手段,已广泛用于临床^[2]。IPI 结合患者年龄、LDH、ECOG 评分、Ann Arbor 临床分期及结外器官累及情况可将患者预后分为 4 个等级:低危组、中低危组、中高危组和高危组。但由于个体差异、DLBCL 细胞分型不同特征,单纯从临床表型判断患者预后存在一定局限,后相继出现了修订版 IPI^[8] 和改良版 IPI^[3]。本研究结果表明,标准型 IPI 仍能够有效区分低风险组(0~2 分)和高风险组(3~5 分),但无法进一步鉴别中高危组(3 分)和高危组(4~5 分)间的差异;提示标准型 IPI 可评估患者预后,但有一定局限性,特别是对于中高危、高危组患者。

¹⁸F-FDG PET/CT 已广泛用于评价淋巴瘤疗效^[9]。Itti 等^[10]报道中期¹⁸F-FDG PET/CT 通过视觉评估法在化疗 4 个疗程(PET4)后比 2 个疗程(PET2)评估疗效的准确性更好。因此,本研究选择中期 4 个疗程¹⁸F-FDG PET/CT 评估疗效及预后。结果表明,化疗中期¹⁸F-FDG PET/CT 阳性患者比阴性患者预后差。本研究对 IPI 高风险和低风险组进行评估,并将其进一步分为 PET/CT 显像阴性和显像阳性组,结果表明高风险组 PET/CT 显像阴性和显像阳性患者间、低风险组显像阴性和显像阳性患者间差异均有统计学意义;就 2 年 PFS 率和 OS 率而言,低风险组 PET/CT 显像阴性>高风险组 PET/CT 显像阴性>低风险组 PET/CT 显像阳性>高风险组 PET/CT 显像阳性。然而,本研究中低风险组 PET/CT 显像阳性和高风险组 PET/CT 显像阳性 2 组间 2 年 PFS 率和 OS 率差异无统计学意义,说明不论 IPI 前期评估是否为高风险,化疗中期 PET/CT 显像阳性提示患者预后较差,低风险组 PET/CT 显像阴性则提示预后很好。IPI 高风险组化疗中期 PET 显像阴性,也提示预后较好。多因素 Cox 回归示,化疗中期¹⁸F-FDG PET/CT 显像结果可作为独立的预后评估因素。

综上,治疗前通过 IPI 对 DLBCL 患者进行危险分级,并结合治疗中期¹⁸F-FDG PET/CT 显像结果,可进一步提升 IPI 对 DLBCL 患者的预后评估效能。
利益冲突 无

参 考 文 献

- [1] Sabattini E, Bacci F, Sagranso C, et al. WHO classification of tumours of haematopoietic and lymphoid tissues in 2008: an overview[J]. Pathologica, 2010, 102(3): 83-87.
- [2] Ziepert M, Hasenclever D, Kuhnt E, et al. Standard international prognostic index remains a valid predictor of outcome for patients with aggressive CD20⁺ B-cell lymphoma in the rituximab era[J]. J Clin Oncol, 2010, 28(14): 2373-2380. DOI:10.1200/JCO.2009.26.2493.
- [3] Zhou Z, Sehn LH, Rademaker AW, et al. An enhanced International Prognostic Index (NCCN-IPI) for patients with diffuse large B-cell lymphoma treated in the rituximab era[J]. Blood, 2014, 123(6): 837-842. DOI:10.1182/blood-2013-09-524108.
- [4] Coiffier B, Thieblemont C, Van Den Neste E, et al. Long-term outcome of patients in the LNH-98.5 trial, the first randomized study comparing rituximab-CHOP to standard CHOP chemotherapy in DLBCL patients: a study by the Groupe d'Etudes des Lymphomes de l'Adulte[J]. Blood, 2010, 116(12): 2040-2045. DOI:10.1182/blood-2010-03-276246.
- [5] Sehn LH, Donaldson J, Chhanabhai M, et al. Introduction of combined CHOP plus rituximab therapy dramatically improved outcome of diffuse large B-cell lymphoma in British Columbia[J]. J Clin Oncol, 2005, 23(22): 5027-5033. DOI:10.1200/JCO.2005.09.137.
- [6] Cheson BD, Pfistner B, Juweid ME, et al. Revised response criteria for malignant lymphoma[J]. J Clin Oncol, 2007, 25(5): 579-586. DOI:10.1200/JCO.2006.09.2403.
- [7] Battle-López A, González de Villambrosia S, Francisco M, et al. Stratifying diffuse large B-cell lymphoma patients treated with chemimmunotherapy: GCB/non-GCB by immunohistochemistry is still a robust and feasible marker[J]. Oncotarget, 2016, 7(14): 18036-18049. DOI:10.18632/oncotarget.7495.
- [8] Sehn LH, Berry B, Chhanabhai M, et al. The revised International Prognostic Index (R-IPI) is a better predictor of outcome than the standard IPI for patients with diffuse large B-cell lymphoma treated with R-CHOP[J]. Blood, 2007, 109(5): 1857-1861. DOI:10.1182/blood-2006-08-038257.
- [9] 丁重阳,李天女,孙晋,等.化疗中期及终末期¹⁸F-FDG PET/CT 显像对弥漫性大 B 细胞淋巴瘤患者预后评估价值[J].中华核医学与分子影像杂志, 2014, 34(6): 461-465. DOI:10.3760/cma.j.issn.2095-2848.2014.06.010.
- [10] Ding CY, Li TN, Sun J, et al. Prognostic value of interim and post-therapy ¹⁸F-FDG PET/CT in patients with diffuse large B-cell lymphoma[J]. Chin J Nucl Med Mol Imaging, 2014, 34(6): 461-465. DOI:10.3760/cma.j.issn.2095-2848.2014.06.010.
- [10] 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]. J Nucl Med, 2009, 50(4): 527-533. DOI:10.2967/jnumed.108.057703.

(收稿日期:2017-12-16)