

^{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

乔文礼 陈香 刘长存 汪太松 邢岩 赵晋华

上海交通大学医学院附属第一人民医院核医学科, 上海 200080

通信作者: 赵晋华, Email: zhaojinhua1963@126.com

【摘要】 目的 探讨 ^{18}F -FDG PET/CT 显像及相关因素在原发性胃肠道淋巴瘤 (PGIL) 患者的中期疗效与预后评估中的价值。方法 回顾性分析 2008 年 1 月至 2018 年 1 月间在上海交通大学医学院附属第一人民医院病理证实为 B 细胞 PGIL, 且在化疗、放疗前及中期 (3~4 程) 化疗后行 ^{18}F -FDG PET/CT 显像的患者 41 例 (男 24 例、女 17 例, 年龄 26~84 岁), 包括黏膜相关淋巴组织 (MALT) 淋巴瘤 17 例、弥漫性大 B 细胞淋巴瘤 (DLBCL) 24 例。采用 Mann-Whitney U 检验比较 MALT 淋巴瘤和 DLBCL 患者治疗前代谢参数 [SUV_{max}、肿瘤代谢体积 (MTV)、病灶糖酵解总量 (TLG)] 的差异; 采用 ROC 曲线分析不同参数对无进展生存 (PFS) 的预测能力; 采用 Cox 回归分析探讨 PFS 的影响因素。结果 41 例患者的中位随访时间为 25 (6~84) 个月, 3 年 PFS 率为 55.9%, 总生存 (OS) 率为 80.2%。治疗前, DLBCL 患者的 SUV_{max} (23.2±11.9)、MTV [260.7 (66.2, 740.7) cm³] 和 TLG [1 902.9 (592.2, 8 418.1) g] 均明显高于 MALT 淋巴瘤患者 [7.9 (6.2, 9.8)、45.9 (28.4, 104.2) cm³、121.1 (72.8, 295.6) g; z 值: -4.02、-3.10、-3.92, 均 $P < 0.05$]。DLBCL 的治疗前后参数的变化值 $\Delta\text{SUV}_{\text{max}}$ (AUC = 0.80, $P = 0.012$)、MALT 淋巴瘤和 DLBCL 治疗前后参数变化率 $\Delta\text{SUV}_{\text{max}}\%$ (AUC = 0.89, $P = 0.007$; AUC = 0.80, $P = 0.012$)、 $\Delta\text{MTV}\%$ (AUC = 0.91, $P = 0.005$; AUC = 0.77, $P = 0.026$) 和 $\Delta\text{TLG}\%$ (AUC = 0.87, $P = 0.011$; AUC = 0.77, $P = 0.026$) 可预测 PFS。Cox 多因素分析示, MALT 淋巴瘤的 $\Delta\text{SUV}_{\text{max}}\%$ 是 PFS 的独立预测因素 [风险比 (HR) = 17.192, 95% CI : 2.035~145.245, $P = 0.009$], 而 $\Delta\text{MTV}\%$ 与 $\Delta\text{TLG}\%$ 为 DLBCL 患者 PFS 的独立预测因素 (均为 $HR = 7.556$, 95% CI : 1.968~29.016, $P = 0.003$)。结论 MALT 淋巴瘤和 DLBCL 治疗前代谢参数有明显差异。治疗中期 PET/CT 能在 MALT 淋巴瘤和 DLBCL 的预后预测中提供有价值信息。

【关键词】 淋巴瘤, B 细胞, 边缘区; 淋巴瘤, 大 B 细胞, 弥漫性; 胃肠道; 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

基金项目: 上海市科学技术委员会科研计划项目 (17411953200)

DOI: 10.3760/cma.j.cn321828-20220209-00036

Value of ^{18}F -FDG PET/CT in the interim therapeutic and prognostic evaluation of primary gastrointestinal lymphoma

Qiao Wenli, Chen Xiang, Liu Changcun, Wang Taisong, Xing Yan, Zhao Jinhua

Department of Nuclear Medicine, Shanghai General Hospital, Shanghai Jiao Tong University School of Medicine, Shanghai 200080, China

Corresponding author: Zhao Jinhua, Email: zhaojinhua1963@126.com

【Abstract】 **Objective** To assess the value of ^{18}F -FDG PET/CT imaging and relevant factors in the interim therapeutic and prognostic evaluation of primary gastrointestinal lymphoma (PGIL) patients. **Methods** From January 2008 to January 2018, 41 patients with B-cell PGIL (24 males, 17 females; age: 26~84 years) confirmed by pathology in Shanghai General Hospital, Shanghai Jiao Tong University School of Medicine were retrospectively included. ^{18}F -FDG PET/CT was performed before chemotherapy and radiotherapy and after 3~4 courses of chemotherapy. There were 17 cases of mucosa-associated lymphoid tissue (MALT) lymphoma and 24 cases of diffuse large B-cell lymphoma (DLBCL). Mann-Whitney U test was used to compare the differences of metabolic parameters (SUV_{max}, metabolic tumor volume (MTV), total lesion glycolysis (TLG)) before treatment between MALT lymphoma and DLBCL patients. ROC curve analysis was used to analyze the predictive abilities of different parameters for progression-free survival (PFS), and Cox regression analysis was used to analyze the influencing factors for PFS. **Results** The median follow-up time of 41 patients was 25 (6~84) months, with the 3-year PFS rate of 55.9% and the overall survival (OS) rate of 80.2%. The baseline SUV_{max} (23.2±11.9), MTV (260.7(66.2, 740.7) cm³) and TLG (1 902.9(592.2, 8 418.1) g) in DLBCL were

significantly higher than those in MALT lymphoma (7.9(6.2, 9.8), 45.9(28.4, 104.2) cm^3 , 121.1(72.8, 295.6) g; z values: -4.02, -3.10, -3.92, all $P < 0.05$). $\Delta\text{SUV}_{\text{max}}$ in DLBCL patients (AUC = 0.80, $P = 0.012$), $\Delta\text{SUV}_{\text{max}}\%$ (AUC = 0.89, $P = 0.007$; AUC = 0.80, $P = 0.012$), $\Delta\text{MTV}\%$ (AUC = 0.91, $P = 0.005$; AUC = 0.77, $P = 0.026$) and $\Delta\text{TLG}\%$ (AUC = 0.87, $P = 0.011$; AUC = 0.77, $P = 0.026$) in MALT lymphoma and DLBCL patients before and after treatment were predictive factors of PFS. Multivariate analysis showed that $\Delta\text{SUV}_{\text{max}}\%$ was an independent factor for PFS of MALT lymphoma (hazard ratio (HR) = 17.192, 95% CI: 2.035-145.245, $P = 0.009$), while $\Delta\text{MTV}\%$ and $\Delta\text{TLG}\%$ were factors for PFS of DLBCL (both HR = 7.556, 95% CI: 1.968-29.016, $P = 0.003$). **Conclusions** There are significant differences in metabolic parameters between MALT lymphoma and DLBCL before treatment. Interim PET/CT is effective for the prediction of prognosis of MALT lymphoma and DLBCL.

【Key words】 Lymphoma, B-cell, marginal zone; Lymphoma, large B-cell, diffuse; Gastrointestinal tract; Positron-emission tomography; Tomography, X-ray computed; Fluorodeoxyglucose F18; Prognosis

Fund program: Shanghai Science and Technology Commission Research Project (17411953200)

DOI:10.3760/ema.j.cn321828-20220209-00036

原发性胃肠道淋巴瘤 (primary gastrointestinal lymphoma, PGIL) 是指原发于胃肠道黏膜固有层和黏膜下层淋巴组织的恶性肿瘤,是最常见的结外淋巴瘤,占结外淋巴瘤的 30%~40%^[1-2]。PGIL 可位于整个消化道,胃和小肠是最常见的发病部位,弥漫性大 B 细胞淋巴瘤 (diffuse large B-cell lymphoma, DLBCL) 和黏膜相关淋巴组织 (mucosa-associated lymphoid tissue, MALT) 淋巴瘤是最常见的病理类型^[1]。

^{18}F -FDG PET/CT 显像已经用于淋巴瘤的初始分期、再分期、疗效评估和预后评价,《淋巴瘤 ^{18}F -FDG PET/CT 及 PET/MR 显像临床应用指南 (2021 版)》(以下简称 2021 版指南)增加了 PET/CT 在胃 MALT 淋巴瘤分期中的价值,上调了 PET/CT 在非胃 MALT 淋巴瘤的分期价值,并指出肿瘤代谢体积 (metabolic tumor volume, MTV) 和病灶糖酵解总量 (total lesion glycolysis, TLG) 是强有力的预测因子,能预测患者生存^[3]。但是, ^{18}F -FDG PET/CT 应用于胃肠道 MALT 淋巴瘤疗效与预后评估的文献有限,存在一定争议,MTV 及 TLG 的测量方法相对复杂,其作用尚未完全明确^[3-5]。本研究就 ^{18}F -FDG PET/CT 显像及相关因素在 PGIL 患者的中期疗效与预后评估中的价值进行探讨。

资料与方法

1.研究对象。回顾性分析 2008 年 1 月至 2018 年 1 月间共有 46 例经病理检查证实为 B 细胞 PGIL 且在化疗、放疗前及中期 (3~4 程) 化疗后行 ^{18}F -FDG PET/CT 检查的患者。排除标准:(1)淋巴瘤病灶已全部切除;(2)化疗、放疗前显像提示全身无 PET 阳性病灶,或病灶 $\text{SUV}_{\text{max}} < 2.5$;(3)同时并发其他恶性肿瘤;(4)临床资料不完整或失访。2 例胃 MALT 淋巴瘤术后显像未探查到淋巴瘤病灶,1 例同时并发

直肠癌,2 例临床资料不完整均予以剔除。

最终纳入 41 例患者,其中男 24 例、女 17 例,年龄 26~84 (59.3 \pm 13.9) 岁;MALT 淋巴瘤 17 例,DLBCL 24 例。5 例 MALT 淋巴瘤(包括 1 例胃淋巴瘤和 4 例肠道淋巴瘤)和 3 例肠道 DLBCL 手术切除部分病灶,所有 DLBCL 初始化疗方案为利妥昔单抗克隆抗体+环磷酰胺+阿霉素+长春新碱+泼尼松 (rituximab+cyclophosphamide+doxorubicin+vincristine+prednisone, R-CHOP),MALT 淋巴瘤初始化疗方案为 R-CHOP 或利妥昔单抗克隆抗体+环磷酰胺+长春新碱+泼尼松 (rituximab+cyclophosphamide+vincristine+prednisone, R-COP)。本研究经医院伦理委员会批准(科研 2018 年第 167 号)。

2. PET/CT 显像。采用美国 GE Discovery STE 16 PET/CT 仪显像, ^{18}F -FDG 由美国 GE 公司的 MINTracer 回旋加速器及自动合成系统制备,放化纯 >95%。患者检查前禁食 6 h 以上,血糖控制在 7.8 mmol/L 以下。按患者体质量静脉注射 ^{18}F -FDG (4.07~5.55 MBq/kg)后静卧休息,注药后 50~70 min 排尽尿液后采集。采集参数:CT 电压 140 kV,电流 160 mA,层厚 3 mm;扫描范围自颅顶至大腿上 1/3,头部采集时间为每个床位 5 min,其余部位采集每个床位 3 min;图像重建方式为有序子集最大期望值迭代法。

3.图像分析。PET/CT 图像由 2 位有经验的核医学科医师共同阅片,依据 Deauville 评分 (Deauville score, DS) 在患者 3~4 程化疗后对 PET/CT 结果进行评分:1~3 分判断为阴性,可认为完全缓解;4~5 分判断为阳性。意见不一致时由第 3 位高年资核医学科医师参与讨论后决定。所有患者治疗前的 SUV_{max} 为 3.3~48.1,以 $\text{SUV} \geq 2.5$ 自动勾画病灶边界计算 MTV、TLG。测定治疗前后 SUV_{max} 、MTV 与 TLG,计算治疗后各代谢参数与治疗前基线值的变化

值 (ΔSUV_{\max} 、 ΔMTV 、 ΔTLG) 及变化率 ($\Delta\text{SUV}_{\max}\%$ 、 $\Delta\text{MTV}\%$ 、 $\Delta\text{TLG}\%$)。

4. 随访、疗效评价及生存标准。随访自病理确诊时间开始,截止日期为 2019 年 12 月 31 日,存活患者随访时间 ≥ 24 个月;随访方式为查阅患者门诊及住院病史记录或电话随访,随访内容包括性别、年龄(分为 ≤ 60 岁和 > 60 岁组)、是否出现 B 症状、Lugano 分期^[6](分为 I ~ II 期与 IV 期组)、是否有大肿块(分为最大径 < 6 cm 和 ≥ 6 cm 组)、国际预后指数(international prognostic index, IPI)[分为低危+中低危(0~2 分)与高危+中高危(3~5 分)组]、细胞增殖核抗原 Ki-67 表达及影像资料(CT、MRI、超声和 PET/CT)和骨髓活组织检查(简称活检)结果。PET/CT 疗效评价标准为以 DS 为基础的 Lugano 疗效评估标准^[3]。无进展生存(progression-free survival, PFS)定义为自随访开始到最初发现疾病进展、复发、因该疾病导致死亡或最终随访截止时的时间;总生存(overall survival, OS)定义为自随访开始到死亡或随访截止的时间。

5. 统计学处理。采用 IBM SPSS 25.0 软件分析数据,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以 $M(Q_1, Q_3)$ 表示。采用 Mann-Whitney *U* 检验比较治疗前 MALT 淋巴瘤和 DLBCL 基线代谢参数的差异。以 ROC 曲线判断治疗前各代谢参数、治疗前后各代谢参数的变化值和变化率以及 Ki-67 预测 PFS 的能力,并通过 AUC 比较效能,确定各参数判断疾病进展和死亡的阈值。采用 Kaplan-Meier 法行生存分析,组间差异评估采用 log-rank 法;对可能影响 PFS 的因素进行 Cox 回归分析。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

结 果

1. 患者一般情况。41 例患者中,20 例(48.8%)累及胃体,5 例(12.2%)累及胃窦,19 例(46.3%)累及小肠,4 例(9.8%)累及大肠,同时累及胃肠道的有 6 例(14.6%)。17 例 MALT 淋巴瘤中,胃 MALT 淋巴瘤 12 例、肠道 MALT 淋巴瘤 5 例;24 例 DLBCL 包括胃和肠道 DLBCL 各 12 例。MALT 淋巴瘤患者的病灶最大径均 < 6 cm,DLBCL 中有 7 例最大径 ≥ 6 cm。41 例患者的中位随访时间为 25(6~84)个月,3 年 PFS 率为 55.9%,OS 率为 80.2%。中期评估中,完全缓解 21 例、部分缓解 8 例、疾病稳定 5 例、疾病进展 7 例。¹⁸F-FDG PET/CT 显像改变了 14 例患者的治疗方案。依据 DS 结果,阳性组有 20 例,阴性组

有 21 例;在随访截止日期前,阳性组中有 15 例进展,死亡 7 例,阴性组中 5 例进展。

2. 代谢参数和 Ki-67 的分析。化疗前,DLBCL 患者的 SUV_{\max} (23.2 ± 11.9)、 MTV [$260.7(66.2, 740.7) \text{ cm}^3$] 和 TLG [$1\ 902.9(592.2, 8\ 418.1) \text{ g}$] 均明显高于 MALT 淋巴瘤患者[$7.9(6.2, 9.8)$ 、 $45.9(28.4, 104.2) \text{ cm}^3$ 、 $121.1(72.8, 295.6) \text{ g}$; z 值: -4.02 、 -3.10 、 -3.92 , 均 $P < 0.05$]。

MALT 淋巴瘤患者的 ROC 曲线分析显示,判断 PFS 的 $\Delta\text{SUV}_{\max}\%$ 、 $\Delta\text{MTV}\%$ 、 $\Delta\text{TLG}\%$ 和 Ki-67 的最佳阈值分别为 66.5% (AUC = 0.89, $P = 0.007$)、84.7% (AUC = 0.91, $P = 0.005$)、94.2% (AUC = 0.87, $P = 0.011$) 和 6.3% (AUC = 0.83, $P = 0.024$),其余代谢参数对 PFS 判断无统计学意义(AUCs: 0.44~0.68, 均 $P > 0.05$);而在 DLBCL 患者中,判断 PFS 的 ΔSUV_{\max} 、 $\Delta\text{SUV}_{\max}\%$ 、 $\Delta\text{MTV}\%$ 和 $\Delta\text{TLG}\%$ 的最佳阈值分别为 7.3 (AUC = 0.80, $P = 0.012$)、81.9% (AUC = 0.80, $P = 0.012$)、97.1% (AUC = 0.77, $P = 0.026$) 和 99.0% (AUC = 0.77, $P = 0.026$),其余代谢参数与 Ki-67 对 PFS 判断无统计学意义(AUCs: 0.36~0.64, 均 $P > 0.05$)。ROC 曲线分析显示,MALT 淋巴瘤和 DLBCL 的各项代谢参数和 Ki-67 对 OS 判断均无统计学意义(AUCs: 0.34~0.83, 均 $P > 0.05$)。

3. 各因素组间的 3 年 PFS 率比较。MALT 淋巴瘤患者的 $\Delta\text{SUV}_{\max}\% < 66.5\%$ 和 $\geq 66.5\%$ 组 PFS 率分别为 22.2%、85.7% ($\chi^2 = 11.39$, $P = 0.001$), $\Delta\text{MTV}\% < 84.7\%$ 和 $\geq 84.7\%$ 组 PFS 率分别为 14.3%、77.1% ($\chi^2 = 12.93$, $P < 0.001$), $\Delta\text{TLG}\% < 94.2\%$ 和 $\geq 94.2\%$ 组 PFS 率分别为 22.2%、83.3% ($\chi^2 = 10.38$, $P = 0.001$), Ki-67 $< 6.3\%$ 和 $\geq 6.3\%$ 组 PFS 率分别为 74.1%、25.0% ($\chi^2 = 5.63$, $P = 0.018$) (图 1)。

DLBCL 患者的 $\Delta\text{SUV}_{\max} < 7.3$ 和 ≥ 7.3 组 PFS 率分别为 28.6%、70.6% ($\chi^2 = 7.86$, $P = 0.005$), $\Delta\text{SUV}_{\max}\% < 81.9\%$ 和 $\geq 81.9\%$ 组 PFS 率分别为 33.3%、73.3% ($\chi^2 = 7.33$, $P = 0.007$), $\Delta\text{MTV}\% < 97.1\%$ 和 $\geq 97.1\%$ 组、 $\Delta\text{TLG}\% < 99.0\%$ 和 $\geq 99.0\%$ 组 PFS 率均为 25.0%、75.0% (均为 $\chi^2 = 11.25$, $P = 0.001$) (图 2)。

4. Cox 回归分析。单因素分析示,DS、 $\Delta\text{SUV}_{\max}\%$ 、 $\Delta\text{MTV}\%$ 、 $\Delta\text{TLG}\%$ 均为 MALT 淋巴瘤 PFS 的危险因素(Wald 值: 4.72~8.68, 均 $P < 0.05$);多因素分析示, $\Delta\text{SUV}_{\max}\%$ 为影响 PFS 的独立因素[风险比(hazard ratio, HR) = 17.192, 95% CI: 2.035~145.245, $P = 0.009$; 表 1]。

单因素分析示,有无 B 症状、DS、 ΔSUV_{\max} 、 $\Delta\text{SUV}_{\max}\%$ 、

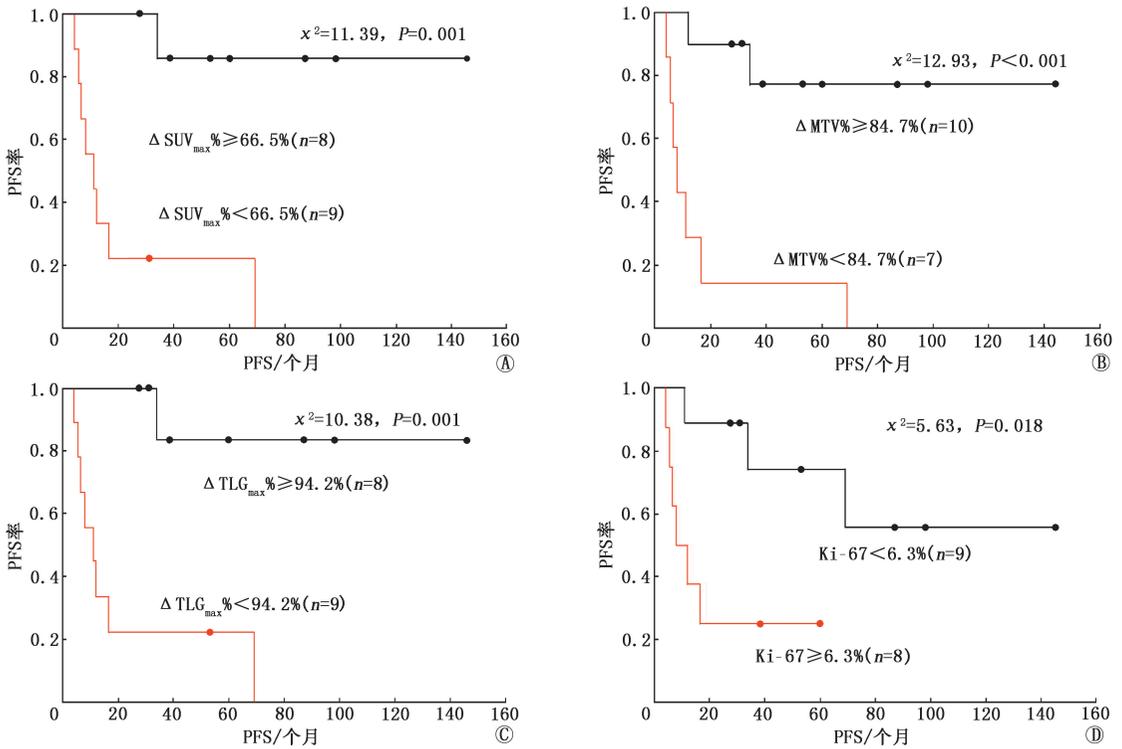


图 1 按不同因素分组的 17 例黏膜相关淋巴组织 (MALT) 淋巴瘤患者的无进展生存 (PFS) 曲线。A. Δ SUV_{max}% 分组曲线; B. Δ 肿瘤代谢体积 (MTV)% 分组曲线; C. Δ 病灶糖酵解总量 (TLG)% 分组曲线; D. 细胞增殖核抗原 Ki-67 分组曲线。 Δ 为治疗前后参数的变化值, $\Delta\%$ 为治疗前后参数的变化率

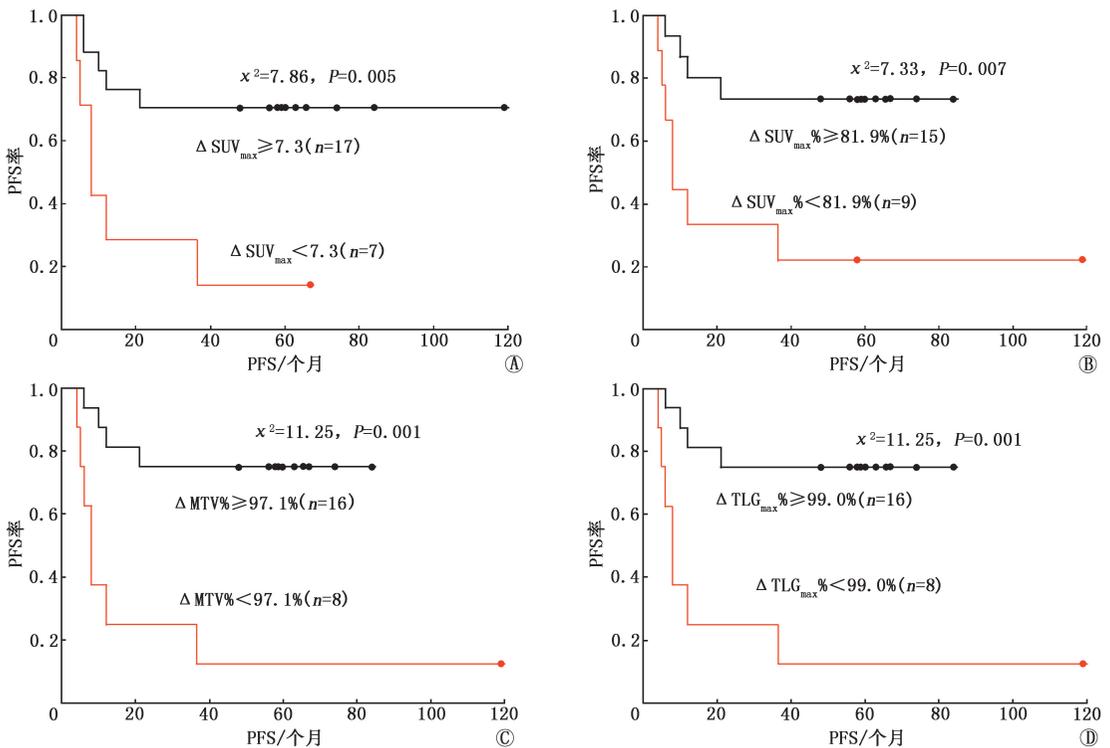


图 2 按不同因素分组的 24 例弥漫性大 B 细胞淋巴瘤 (DLBCL) 患者的 PFS 曲线。A. Δ SUV_{max} 分组曲线; B. Δ SUV_{max}% 分组曲线; C. Δ MTV% 分组曲线; D. Δ TLG% 分组曲线

Δ MTV%、 Δ TLG% 均为 DLBCL 的 PFS 的危险因素 (Wald 值: 4.19 ~ 8.47, 均 $P < 0.05$); 多因素分析示,

Δ MTV% 和 Δ TLG% 为 PFS 的危险因素 (均为 $HR = 7.556, 95\% CI: 1.968 \sim 29.016, P = 0.003$; 表 2)。

表 1 17 例黏膜相关淋巴组织(MALT)淋巴瘤患者 PFS 的 Cox 分析结果

参数	例数	单因素分析				多因素分析			
		HR	95% CI	Wald 值	P 值	HR	95% CI	Wald 值	P 值
性别(女/男)	6/11	0.551	0.111~2.734	0.53	0.466	-	-	-	-
年龄(≤60/>60岁)	6/11	0.385	0.075~1.966	1.32	0.251	-	-	-	-
B 症状(无/有)	13/4	0.282	0.074~1.074	3.44	0.064	-	-	-	-
Lugano 分期(I~II/IV)	10/7	1.629	0.397~6.690	0.46	0.498	-	-	-	-
IPI 评分(0~2/3~5分)	7/10	0.278	0.056~1.385	2.44	0.118	-	-	-	-
Ki-67(<6.3%/≥6.3%)	9/8	0.022	0.000~6.043	1.77	0.183	-	-	-	-
DS(1~3/4~5分)	8/9	5.868	1.190~28.944	4.72	0.030	1.645	0.158~17.169	0.17	0.678
ΔSUV _{max} %(<66.5%/≥66.5%)	9/8	17.192	2.035~145.245	6.83	0.009	17.192	2.035~145.245	6.83	0.009
ΔMTV%(<84.7%/≥84.7%)	7/10	11.179	2.244~55.677	8.68	0.003	6.247	0.427~91.421	1.79	0.181
ΔTLG%(<94.2%/≥94.2%)	9/8	14.472	1.775~118.027	6.23	0.013	4.160	0.296~58.524	1.12	0.291

注:DS 为 Deauville 评分,HR 为风险比,IPI 为国际预后指数,Ki-67 为细胞增殖核抗原,MTV 为肿瘤代谢体积,PFS 为无进展生存,TLG 为病灶糖酵解总量;Δ 为治疗前后参数的变化值,Δ% 为治疗前后参数的变化率;-为无数据

表 2 24 例弥漫性大 B 细胞淋巴瘤(DLBCL)患者 PFS 的 Cox 分析结果

参数	例数	单因素分析				多因素分析			
		HR	95% CI	Wald 值	P 值	HR	95% CI	Wald 值	P 值
性别(女/男)	11/13	1.006	0.307~3.298	0.00	0.992	-	-	-	-
年龄(≤60/>60岁)	13/11	0.571	0.167~1.957	0.79	0.373	-	-	-	-
B 症状(无/有)	9/15	0.116	0.041~0.318	4.19	0.041	0.291	0.026~3.212	1.02	0.314
Lugano 分期(I~II/IV)	7/17	0.657	0.305~1.416	1.15	0.284	-	-	-	-
肿瘤最大径(<6/≥6cm)	17/7	0.302	0.126~0.760	3.85	0.050	-	-	-	-
IPI 评分(0~2/3~5分)	12/12	0.516	0.149~1.744	1.11	0.292	-	-	-	-
DS(1~3/4~5分)	13/11	0.194	0.113~0.432	5.78	0.016	0.257	0.023~2.907	1.20	0.273
ΔSUV _{max} (<7.3/≥7.3)	7/17	4.680	2.611~8.677	6.34	0.012	2.077	0.469~9.193	0.93	0.336
ΔSUV _{max} %(<81.9%/≥81.9%)	9/15	4.661	2.554~8.829	5.92	0.015	3.204	0.316~32.542	0.97	0.325
ΔMTV%(<97.1%/≥97.1%)	8/16	6.394	1.832~22.310	8.47	0.004	7.556	1.968~29.016	8.68	0.003
ΔTLG%(<99.0%/≥99.0%)	8/16	6.394	1.832~22.310	8.47	0.004	7.556	1.968~29.016	8.68	0.003

讨 论

PGIL 是结外淋巴瘤发生率最高的部位,胃淋巴瘤累及胃体最为常见,肠道淋巴瘤以小肠多见,结肠次之^[2]。DLBCL 是最常见的病理类型,其¹⁸F-FDG PET/CT 常表现为¹⁸F-FDG 的异常摄取,比单纯 CT 检查可发现更多病灶^[2]。但¹⁸F-FDG PET/CT 在胃 MALT 淋巴瘤的探查率较低,2021 版指南增加了 PET/CT 在胃 MALT 淋巴瘤分期的应用价值(II b),上调了非胃 MALT 淋巴瘤的分期(II a)^[3]。本文主要研究 PGIL 中期疗效与预后评估,未包括治疗前基线显像不显示病灶的 MALT 淋巴瘤病例。

MALT 淋巴瘤是一种惰性 B 细胞淋巴瘤,而 DLBCL 是最常见的侵袭性淋巴瘤。有研究指出,惰性 B 细胞淋巴瘤(包括 MALT 淋巴瘤)在发展过程中部分患者可以向侵袭性淋巴瘤(如 DLBCL)转化,¹⁸F-FDG PET/CT 有助于发现这种转化,如果发现病灶增多或 SUV_{max} 明显增高时,可指导活检和组织学确认以进一步明确是否出现转化^[3,7]。本研究

结果示,化疗前 DLBCL 的 SUV_{max}、MTV、TLG 均明显高于 MALT 淋巴瘤,提示随访过程中 SUV_{max} 的变化有意义,且 MTV 和 TLG 反应全身病灶情况也可能有意义。Ki-67 是反映细胞增殖状态的核抗原,是判断预后的重要指标。本研究结果示, Ki-67<6.3% 的 MALT 淋巴瘤患者的 PFS 明显长于 Ki-67≥6.3% 患者($\chi^2=5.63$, $P=0.018$),为影响预后的重要因素之一。有研究指出,胃 MALT 淋巴瘤病灶的 SUV_{max} 与 Ki-67 指数呈正相关,且 SUV_{max} 可用于辅助判断增殖活性及是否存在 DLBCL 转化成分^[8]。本研究结果示,在 DLBCL 患者中, Ki-67 对判断 PFS 和 OS 均无统计学意义(均 $P>0.05$)。Huber 等^[9]报道在 DLBCL 患者中, Ki-67 对判断治疗反应无统计学意义,多因素分析显示 Ki-67 不是 OS 的风险因素,与本研究的结果一致,但仍需要扩大样本量进一步研究。

治疗前肿瘤负荷是预测治疗效果和是否复发的重要的预测因子,常以 41% SUV_{max} 作为测量 MTV 的阈值,部分以 SUV_{max}≥2.5 作为阈值^[3]。既往文献指

出 $SUV \geq 2.5$ 、 $SUV \geq 41\%SUV_{max}$ 和 $SUV \geq$ 平均肝脏摄取值预测 PFS 和 OS 具有相似的准确性,但是 $SUV \geq 2.5$ 在观察者之间的一致性最高,且最容易应用^[10];而且 MALT 淋巴瘤治疗前 SUV_{max} 较低,所以本研究选择 $SUV \geq 2.5$ 作为阈值,结果显示治疗前代谢参数对预测 MALT 淋巴瘤与 DLBCL 患者的 PFS、OS 均无统计学意义(均 $P > 0.05$)。Albano 等^[4] 回顾性分析了 161 例 MALT 淋巴瘤患者,结果发现分期和累及胃外的部位是独立影响 PFS 的预后因素,而影响 OS 的预后因素仅为分期;治疗前的 PET/CT 代谢参数与生存率无关,这与本文的分析结果一致。Zhou 等^[11] 回顾性分析了 35 例原发性胃 DLBCL 患者,评估了治疗前 PET/CT 图像的 MTV 和纹理特征,认为其对预测胃 DLBCL 患者的生存率可能有用,这也为下一步研究提供了参考方向。MTV 及 TLG 的测量方法相对复杂,需要分割全身淋巴瘤病灶,最准确的分割方法未达成共识,还需要标准化与操作规范的建立^[3,5,12]。

2021 版指南指出,对于 DLBCL,治疗中期¹⁸F-FDG PET/CT 显像预测预后有价值,评价标准可采用 DS 标准,治疗前后的 ΔSUV_{max} 及 $\Delta SUV_{max}\%$ 有助于减少假阳性^[3],而其对于 MALT 淋巴瘤的价值尚不明确。本研究发现,MALT 淋巴瘤和 DLBCL 患者的 DS 结果在 Cox 单因素分析中能预测 PFS,DLBCL 患者的 ΔSUV_{max} 、2 组患者的 $\Delta SUV_{max}\%$ 、 $\Delta MTV\%$ 、 $\Delta TLG\%$ 在 Kaplan-Meier 生存分析与 Cox 单因素分析中均能预测 PFS;但多因素分析显示, $\Delta SUV_{max}\%$ 为 MALT 淋巴瘤患者影响进展的独立因素,而 $\Delta MTV\%$ 与 $\Delta TLG\%$ 为影响 DLBCL 患者进展的因素。近期,一些国内外研究分析了 DLBCL 患者的治疗中期¹⁸F-FDG PET/CT 参数 MTV 的预测预后作用,发现中期 MTV^[13-14]、中期 ΔMTV ^[15]、中期 $\Delta MTV\%$ ^[14] 对预后预测有意义,但各研究的指标和结论有差异,还需要更多的前瞻性研究证实。

淋巴瘤的预后与多种因素有关,是否具有 B 症状在 DLBCL 患者的 Cox 单因素分析中有统计学意义。胃肠道淋巴瘤多在同一器官内浸润,目前缺乏公认的理想分期系统,Ann Arbor 分期并不能充分反映胃肠道淋巴瘤的相关特征,推荐采用 Lugano 分期系统^[16]。IPI 也与 MALT 淋巴瘤和 DLBCL 的预后相关,但本研究包含的病例数较少,MALT 淋巴瘤或 DLBCL 的低危+中低危患者与高危+中高患者的预后没有明显差异。

总之,MALT 淋巴瘤和 DLBCL 治疗前代谢参数

有明显差异;化疗中期 PET/CT 能在 MALT 淋巴瘤和 DLBCL 的预后预测中提供有价值的信息。本研究存在一些不足:(1) 病例数相对较少,各项因素对 OS 均无统计学意义;(2) MALT 淋巴瘤治疗前显像阴性的病例未进行中期评估,导致一部分偏倚;(3) 未分析 CT 特征与生存率的关系。以上均有待扩大样本量进一步研究。

利益冲突 所有作者声明无利益冲突

作者贡献声明 乔文礼:研究实施、论文撰写、统计分析;陈香、刘长存、汪太松、邢岩:研究实施;赵晋华:研究指导、论文修改、经费支持

参 考 文 献

- [1] 李瑶,高欣,贾振宇,等. 180 例原发性胃肠道淋巴瘤的临床特征及预后分析[J]. 胃肠病学和肝病杂志, 2019, 28(11): 1237-1241. DOI:10.3969/j.issn.1006-5709.2019.11.009.
Li Y, Gao X, Jia ZY, et al. The clinical features and prognosis analysis of 180 patients diagnosed as primary gastrointestinal lymphoma [J]. Chin J Gastroenterol Hepatol, 2019, 28(11): 1237-1241. DOI:10.3969/j.issn.1006-5709.2019.11.009.
- [2] 李亚明,赵晋华.淋巴瘤 PET/CT 影像学[M].北京:人民卫生出版社, 2017: 134-136.
Li YM, Zhao JH. PET/CT imaging of lymphomas[M]. Beijing: People's Medical Publishing House, 2017: 134-136.
- [3] 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.
- [4] Albano D, Bosio G, Camoni L, et al. Prognostic role of baseline ¹⁸F-FDG PET/CT parameters in MALT lymphoma[J]. Hematol Oncol, 2019, 37(1): 39-46. DOI:10.1002/hon.2563.
- [5] Barrington SF, Meignan M. Time to prepare for risk adaptation in lymphoma by standardizing measurement of metabolic tumor burden [J]. J Nucl Med, 2019, 60(8): 1096-1102. DOI: 10.2967/jnumed.119.227249.
- [6] 乔文礼,邢岩,戚勤励,等. ¹⁸F-FDG PET/CT 在黏膜相关淋巴瘤组织淋巴瘤分期、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, 2018, 38(9): 588-592. DOI:10.3760/cma.j.issn.2095-2848.2018.09.002.
Qiao WL, Xing Y, Qi QL, et al. Value of ¹⁸F-FDG PET/CT in the staging, interim therapeutic and prognostic evaluation of mucosa-associated lymphoid tissue lymphoma [J]. Chin J Nucl Med Mol Imaging, 2018, 38(9): 588-592. DOI:10.3760/cma.j.issn.2095-2848.2018.09.002.
- [7] Wondergem MJ, Rizvi SN, Jauw Y, et al. ¹⁸F-FDG or 3'-deoxy-3'-¹⁸F-fluorothymidine to detect transformation of follicular lymphoma [J]. J Nucl Med, 2015, 56(2): 216-221. DOI: 10.2967/jnumed.114.149625.
- [8] 蒋冲,孙一文,滕月,等.胃黏膜相关淋巴瘤组织淋巴瘤 ¹⁸F-FDG PET/CT 影像学与消化内镜对照研究[J].中华核医学与分子影像杂志, 2021, 41(11): 660-663. DOI:10.3760/cma.j.cn321828-20200623-00249.

- Jiang C, Sun YW, Teng Y, et al. Comparison of ^{18}F -FDG PET/CT and digestive endoscopy findings in gastric mucosa-associated lymphoid tissue lymphoma [J]. Chin J Nucl Med Mol Imaging, 2021, 41(11): 660-663. DOI:10.3760/cma.j.cn321828-20200623-00249.
- [9] Huber F, Zwickl-Traxler E, Pecherstorfer M, et al. Evaluation of Ki-67 as a prognostic marker in diffuse large B-cell lymphoma—a single center retrospective cohort study [J]. Curr Oncol, 2021, 28(6): 4521-4529. DOI:10.3390/curroncol28060383.
- [10] 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.
- [11] Zhou Y, Ma XL, Pu LT, et al. Prediction of overall survival and progression-free survival by the ^{18}F -FDG PET/CT radiomic features in patients with primary gastric diffuse large B-cell lymphoma [J]. Contrast Media Mol Imaging, 2019, 2019: 5963607. DOI: 10.1155/2019/5963607.
- [12] Gallamini A. In search of platinum meter bar for measurement of metabolic tumor volume in lymphoma [J]. J Nucl Med, 2019, 60(8): 1094-1095. DOI:10.2967/jnumed.119.229252.
- [13] Islam P, Goldstein J, Flowers CR. PET-derived tumor metrics predict DLBCL response and progression-free survival [J]. Leuk Lymphoma, 2019, 60(8): 1965-1971. DOI: 10.1080/10428194.2018.1562181.
- [14] 陈虞梅,周明舸,刘建军,等.化疗中期及化疗后 ^{18}F -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.
- Chen YM, Zhou MG, Liu JJ, et al. Prognostic value of interim and end-of-treatment ^{18}F -FDG PET/CT in patients with diffuse large B-cell lymphoma [J]. Chin J Nucl Med Mol Imaging, 2018, 38(9): 598-601. DOI:10.3760/cma.j.issn.2095-2848.2018.09.004.
- [15] Zucca E, Cascione L, Ruberto T, et al. Prognostic models integrating quantitative parameters from baseline and interim positron emission computed tomography in patients with diffuse large B-cell lymphoma; post-hoc analysis from the SAKK38/07 clinical trial [J]. Hematol Oncol, 2020, 38(5): 715-725. DOI:10.1002/hon.2805.
- [16] 毛蕾,王希,王超雨,等.原发胃肠道弥漫大B细胞淋巴瘤分期系统比较及预后分析[J].中华医学杂志, 2019, 99(24): 1853-1858. DOI:10.3760/cma.j.issn.0376-2491.2019.24.004.
- Mao L, Wang X, Wang CY, et al. Evaluation of different staging systems and prognostic analysis of 110 primary gastrointestinal diffuse large B cell lymphoma [J]. Natl Med J China, 2019, 99(24): 1853-1858. DOI:10.3760/cma.j.issn.0376-2491.2019.24.004.

(收稿日期:2022-02-09)

· 读者 · 作者 · 编者 ·

中华医学会系列杂志论文作者署名规范

为尊重作者的署名权,弘扬科学道德和学术诚信精神,中华医学会系列杂志论文作者署名应遵守以下规范。

一、作者署名

中华医学会系列杂志论文作者姓名在题名下按序排列,排序应在投稿前由全体作者共同讨论确定,投稿后不应再作改动,确需改动时必须出示单位证明以及所有作者亲笔签名的署名无异议书面证明。

作者应同时具备以下4项条件:(1)参与选题和设计,或参与资料的分析与解释者;(2)撰写论文或对其学术内容的重要方面进行关键修改者;(3)对最终要发表的论文版本进行全面的审阅和把关者;(4)同意对论文的所有方面负责,保证对涉及研究工作的任何部分的准确性和科研诚信的问题进行恰当的调查,并及时解决者。仅参与获得资金或收集资料者不能列为作者,仅对科研小组进行一般管理者也不宜列为作者。

二、通信作者

每篇论文均需确定一位能对该论文全面负责的通信作者。通信作者应在投稿时确定,如在来稿中未特殊标明,则视第一作者为通信作者。集体署名的论文应对该论文负责的关键人物列为通信作者。规范的多中心或多学科临床随机对照研究,如主要责任者确实超过一位的,可酌情增加通信作者。无论包含几位作者,均需标注通信作者,并注明其Email地址。

三、同等贡献作者

不建议著录同等贡献作者,需确定论文的主要责任者。确需著录同等贡献作者时,可在作者单位项后另起一行著录“××和××对本文有同等贡献”,英文为“×× and ×× are contributed equally to the article”。英文摘要中如同等贡献者为第一作者且属不同单位,均需著录其单位。同一单位同一科室作者不宜著录同等贡献。作者申请著录同等贡献时需提供全部作者的贡献声明,期刊编辑委员会进行核查,必要时可将作者贡献声明刊登在论文结尾处。

中华医学会杂志社